

Журнал основан в апреле 2006 года.

№2–3 (46–47) 2014

## НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ

### Зозуля Иван Саввич

Д. мед. н., профессор, проректор по научной работе и заведующий кафедрой медицины неотложных состояний НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

### Бабак О.Я.

Д. мед. н., профессор, Институт терапии НАМН Украины имени Л.Т. Малой, г. Харьков

### Березняков И.Г.

Д. мед. н., профессор, ХМАПО, г. Харьков

### Боброва В.И.

Д. мед. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

### Бутылин В.Ю.

К. м. н., доцент, НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев

### Верткин А.М.

Д. мед. н., профессор, Российский государственный медицинский стоматологический университет, г. Москва

### Вершигора А.В.

Главный врач Киевской городской станции скорой помощи и медицины катастроф, г. Киев

### Глумчер Ф.С.

Д. мед. н., профессор, НМУ имени А.А. Богомольца, главный внештатный специалист по анестезиологии и интенсивной терапии МЗ Украины, г. Киев

### Денисюк В.И.

Д. мед. н., профессор, Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

### Дзяк Г.В.

Д. мед. н., профессор, академик НАМН Украины, Днепропетровская государственная медицинская академия

### Заболотный Д.И.

Д. мед. н., профессор, академик НАМН Украины, ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Колумийченко НАМН Украины», г. Киев

### Иванов Д.Д.

Д. мед. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, главный детский нефролог МЗ Украины, г. Киев

### Евтушенко С.К.

Д. мед. н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

### Каложная Л.Д.

Д. мед. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

### Кузнецов В.Н.

Профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

### Маньковский Б.Н.

Д. мед. н., профессор, член-кор. НАМН Украины, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

### Мищенко Т.С.

Д. мед. н., профессор, ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», главный невролог МЗ Украины, г. Харьков

### Мостовой Ю.М.

Д. мед. н., профессор, Винницкий медицинский университет имени Н.И. Пирогова

### Пархоменко А.Н.

Д. мед. н., профессор, член-кор. НАМН Украины, Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско», г. Киев

### Перцева Т.А.

Д. мед. н., профессор, член-кор. НАМН Украины, Днепропетровская государственная медицинская академия

### Поворознюк В.В.

Д. мед. н., профессор, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Украинский научно-медицинский центр проблем остеохондроза, г. Киев

### Радченко В.А.

Д. мед. н., профессор, Институт патологии позвоночника и суставов имени М.И. Ситенко НАМН Украины, г. Харьков

### Рошин Г.Г.

Д. мед. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

### Снисарь В.И.

Д. мед. н., профессор, Днепропетровская государственная медицинская академия

### Тронько Н.Д.

Д. мед. н., профессор, академик НАМН Украины, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

### Хилобок-Яковенко Е.В.

Негосударственная акушерско-гинекологическая клиника ISIDA, член правления Ассоциации неонатологов Украины, г. Киев

### Цымбалюк В.И.

Д. мед. н., профессор, академик НАМН Украины, ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев

### Шлапак И.П.

Д. мед. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

### Шуба Н.М.

Д. мед. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

### Шунык Е.Е.

Д. мед. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, главный неонатолог МЗ Украины, г. Киев

### Яворская В.А.

Д. мед. н., профессор, ХМАПО, г. Харьков

Учредитель  
Иванченко И.Д.

Издатель  
ООО «Инфомедиа ЛТД»

Генеральный директор  
Татьяна Артюнина

Медицинский директор  
Валерий Кидонь

Шеф-редактор  
Валентина Пригожая  
prigozhaya@id-zu.com

Директор по маркетингу и рекламе  
Екатерина Панасевич  
panasevich@id-zu.com

Медицинский редактор  
Лариса Калашник  
kalashnyk@id-zu.com

Литературный редактор/корректор  
Леся Трохимец

Дизайн/верстка  
Александр Воробьев

Начальник производственного отдела  
Ивалин Крайчев

Отдел подписки и распространения  
Алла Калугина  
(044) 391-31-40  
parubec@id-zu.com

Регистрационное свидетельство  
КВ № 10775 от 22.12.2005

Подписной индекс 95403

Подписано в печать 27.06.2014  
Печать – ООО «Издательский дом  
«Аванпост-Прим».  
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3.

Тираж 12 000 экз.

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов. За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы.

Материалы с пометкой © публикуются на правах рекламы. Пометка © используется для публикаций рекламного характера, содержащих информацию о медицинских лабораториях, услугах медицинских клиник, медицинской аппаратуре, иных, в т. ч. лекарственных, средствах, которые не внесены в перечень запрещенных к рекламированию. Публикации с пометкой \*\*\* содержат информацию о лекарственных средствах и предназначены для медицинских и фармацевтических работников. Правовой режим информации, изложенной в этом издании или предоставленной для распространения на специализированных мероприятиях по медицинской тематике, в первую очередь определяется Законом Украины от 04.04.1996 г. № 123/96-ВР «О лекарственных средствах». Ответственность за содержание рекламных и информационных материалов несут лица, подавшие материалы для размещения в журнале.

Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции. Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Адрес редакции: 04123, г. Киев,  
ул. Светлицкого, 35 а, 2-й этаж.  
Тел./факс: (044) 391-31-40, 391-31-44

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ**

Острый живот в практике семейного врача  
*И.Э. Кушнир* ..... 5

Диарейный синдром: клінічні аспекти і сучасні підходи до терапії  
*В.М. Чернова* ..... 11

Сучасні підходи до курації пацієнтів з пептичними виразками шлунка та дванадцятипалої кишки  
*К.О. Просолєнко, С.А. Супрун, О.І. Ходакова* ..... 15

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ**

Малообъемная спинальная анестезия Лонгокаином® при артроскопии нижних конечностей как надежный и эффективный метод регионарной анестезии  
*А.П. Сидоренко, Е.А. Турчановский, Н.Н. Жаренков и др.* ..... 20

**ГЕПАТОЛОГИЯ**

Решенные и нерешенные вопросы терапии хронического вирусного гепатита С  
*Е.В. Колесникова, Я.В. Никифорова* ..... 24

Неалкогольная жировая болезнь печени, современные принципы диагностики и лечения: обзор клинических рекомендаций  
*Т.А. Соломенцева* ..... 31

**КАРДИОЛОГИЯ**

Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний  
*Г.Е. Гендлин, А.В. Стародубова, М.Э. Туршєва* ..... 36

Інсуліноподібний фактор росту 1 та серцево-судинні захворювання  
*Л.А. Резнік, С.М. Коваль, М.М. Вовченко* ..... 42

Коррекция гиперхолестеринемии и эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью в сочетании с сердечной недостаточностью  
*И.Г. Кравченко, М.Э. Черненко, С.Н. Пивовар* ..... 46

**АНАЛГЕЗИЯ**

Амтолметин гуацил: можно ли создать «улучшенный» НПВП?  
*А.Е. Каратеев* ..... 49

**НЕВРОЛОГИЯ**

Синдром хронічного пахвинного болю: знайти причину та вилікувати  
*Л.С. Білянський, Д.С. Мялковський* ..... 54

**АНГИОЛОГИЯ**

Перспективы применения препаратов кверцетина для профилактики и лечения атеросклероза  
*В.С. Роговский, А.И. Матюшин, Н.Л. Шимановский* ..... 57

**РЕВМАТОЛОГИЯ**

Клинические рекомендации по ведению пациентов с болевым синдромом в нижней части спины  
*О.Г. Гутянский* ..... 60

**Медицинские журналы для врача-практика**

**Рациональная фармакотерапия**  
 96488  
<http://rphl.com.ua>

**НЕЙРО NEWS**

**Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия**  
 96489  
<http://neuro.health-ua.com>

**Практична ангіологія**  
 94976  
<http://angio.health-ua.com>

**Практична ангіологія**

**Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія**  
 94977  
<http://kiai.com.ua>

**Острые и неотложные состояния в практике врача**  
 95403  
<http://emergency.health-ua.com>

**Дитячий Лікар**

**Дитячий лікар**  
 37812  
<http://d-l.com.ua>

**Медицинские аспекты здоровья женщины**  
 95404  
<http://mazg.com.ua>

**Медицинские аспекты здоровья женщины**

**Медицинские аспекты здоровья мужчины**  
 89519  
[www.mazm.com.ua](http://www.mazm.com.ua)

Адреса:  
 вул. Світлицького, 35а,  
 м. Київ, 04123  
 Тел.: 044 391-31-40



# Острый живот в практике семейного врача

**П**од термином «острый живот» подразумевается симптомокомплекс, отражающий патологическое состояние организма, при котором произошло серьезное повреждение органов брюшной полости вследствие травмы или острых хирургических заболеваний органов брюшной полости и забрюшинного пространства, сопровождающихся раздражением брюшины [3]. Развитие данного состояния сопровождается интенсивным болевым синдромом и напряжением мышц передней брюшной стенки, причиняя больному не только тягостные физические страдания, но и представляя реальную угрозу его жизни. При этом достаточно часто у больных пожилого и старческого возраста, а также у лиц со сниженным иммунитетом наблюдается атипичная либо стертая клиническая симптоматика. Поэтому своевременная оценка характера и причины болевого синдрома и экстренное направление больного в хирургический стационар являются важнейшей и достаточно сложной задачей врача общей практики и во многом определяют благоприятный прогноз для жизни пациента.

Следует помнить о том, что клиническую картину острого живота могут имитировать псевдоабдоминальный синдром, при котором боль в животе обусловлена заболеваниями органов, расположенных вне брюшной полости (например, инфаркт миокарда, острая пневмония, тромбоэмболия легочной артерии и инфаркт-пневмония, плеврит), или заболевания органов брюшной полости, не требующие экстренного хирургического лечения (например, желчнокаменная болезнь, воспалительные заболевания кишечника, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы) [8]. Эти заболевания хотя и могут сопровождаться рядом признаков, характерных для острого живота, подлежат в основном консервативному лечению. Поэтому эффективная первичная диагностика этого симптомокомплекса на догоспитальном

этапе, которая осуществляется именно врачами первичного звена оказания медицинской помощи, позволяет избежать необоснованных хирургических вмешательств и усугубления тяжести течения основного заболевания.

К основным этиологическим факторам, приводящим к развитию синдрома острого живота, относят [2]:

- травматические повреждения органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
  - перфорации полого органа, возникающие вследствие различных заболеваний;
  - острые воспалительные заболевания органов пищеварения (наиболее часто — острые воспалительные процессы в желчном пузыре, поджелудочной железе, аппендиксе);
  - острая кишечная непроходимость (в результате ущемления кишки во внутреннем или наружном грыжевом кармане, обтурации, инвагинации, сдавления кишки спайками);
  - острые нарушения мезентериального артериального и венозного кровообращения, приводящие к инфаркту кишки;
  - внутренние кровотечения в брюшную полость и забрюшинное пространство (расслаивающаяся аневризма брюшной аорты, разрыв маточной трубы при трубной беременности, травматические разрывы печени, селезенки);
  - острые воспалительные процессы и нарушение кровообращения в матке и ее придатках (некроз миоматозного узла матки или опухоли яичников, острый аднексит, перекрут ножки опухоли или кисты яичника).
- Боль различной локализации и интенсивности, признаки раздражения брюшины в виде защитного мышечного напряжения передней брюшной стенки, нарушение моторики кишечника до полного отсутствия отхождения газов и стула, многократная рвота являются ключевыми клиническими симптомами острого живота.



Болевой синдром, как правило, сопровождается признаками тяжелой интоксикации, болевого шока, гипертермией и другими симптомами [7].

Патофизиологические основы болевого синдрома достаточно хорошо изучены. В зависимости от локализации основного патологического процесса, ведущего к раздражению болевых рецепторов, выделяют следующие разновидности абдоминальной боли [1, 2]:

- висцеральную;
- париетальную (соматическую);
- иррадиирующую (отраженную).

Формирование висцеральной боли осуществляется вследствие стимуляции болевых рецепторов, расположенных в мышечном слое стенки полых органов, в брыжейке или в капсуле паренхиматозных органов. Висцеральная боль наиболее часто ассоциируется со спазмом гладких мышц органов брюшной полости, сопровождающимся быстрым повышением внутриполостного давления; может быть обусловлена натяжением брыжейки, быстрым растяжением капсулы в результате увеличения объема паренхиматозного органа или его воспаления. Одним из механизмов развития висцеральной боли может быть ишемия внутренних органов, являющаяся следствием сосудистого спазма, тромбоэмболии либо нарушения кровообращения вследствие перекручивания или сдавливания органа извне.

Поскольку болевые импульсы, идущие по висцеральным афферентным путям, достигают только подкорковых центров, такая боль не имеет четкой локализации. В зависимости от пораженного органа висцеральная боль может быть приблизительно локализована в эпигастрии, окологрудиной области, нижних отделах живота, она не усиливается при изменении положения тела больного, при сотрясениях туловища, кашле, чихании; по интенсивности может различаться от ощущения дискомфорта до острой коликообразной боли, может носить приступообразный характер, часто сопровождается тошнотой, рвотой, потливостью. Поведение больного характеризуется возбуждением и беспокойством, иногда он мечется в постели, принимает вынужденное положение.

Соматическая боль обусловлена раздражением болевых рецепторов, локализованных в париетальной брюшине, стенке брюшной полости и ретроперитонеальном пространстве. В отличие от висцеральных, соматические афферентные импульсы достигают непосредственно коры головного мозга, поэтому эта боль всегда имеет четкую локализацию, характеризуется постоянством, нарастает по интенсивности. Соматическая боль возникает вследствие любых повреждений тканей, в частности, при перфорации, некрозе, разрыве внутренних органов. Для этого типа боли характерно ее усиление при изменении положения тела, кашле, при глубоком вдохе и ходьбе, сотрясениях кровати. Облегчение наступает в покое, пациенты, как правило, принимают вынужденную позу лежа на боку с приведенными к груди коленями, расслабляя мышцы передней брюшной стенки и облегчая тем самым свое состояние.

Следует помнить о том, что по прошествии времени от появления боли ее интенсивность уменьшается вследствие снижения чувствительности рецепторов

париетальной брюшины, наступает так называемый период «мнимого благополучия», что может приводить к серьезными диагностическим ошибкам на догоспитальном этапе. В данной ситуации следует обращать внимание на появление у пациента симптомов, свидетельствующих о развитии эндогенной интоксикации (жажда, сухость во рту, тахикардия) и пареза кишечника (тошнота, рвота, вздутие живота, отсутствие стула и неотхождение газов). Значительно облегчают диагностику напряжение мышц передней брюшной стенки (дефанс), симптомы раздражения брюшины (в частности, симптом Щеткина–Блюмберга). Выявление перитонеальной боли является абсолютным показанием к госпитализации в хирургический стационар.

Иррадиирующая (отраженная) боль возникает при чрезмерной интенсивности импульса висцеральной боли (например, прохождение камня) или анатомическом повреждении органа (например, ущемление кишки), передается на участки поверхности тела, которые имеют общую корешковую иннервацию с пораженным органом брюшной полости. Механизм ее возникновения обусловлен конвергенцией в спинном мозге импульсов, исходящих из внутренних органов, с импульсами, направляющимися по нервам кожи, что вызывает повышение чувствительности последней в соответствующих зонах Захарьина–Геда. Примером отраженной боли могут быть боль в надплечье и боковой поверхности шеи при перфоративной язве желудка или двенадцатиперстной кишки, плеврите, гемоперитонеуме, деструктивном процессе в желчном пузыре (симптом Элекера). При билиарной колике боль иррадиирует в спину, правую лопатку и плечо, при заболеваниях поджелудочной железы — в спину (опоясывающая боль) или в левое плечо и лопатку. Нередко при остром перитоните боль иррадиирует в область сердца. Отраженная боль в область внутренней поверхности бедра наблюдается при почечной колике, паховой и бедренной грыже, остром аппендиците и пиелонефрите.

**При анализе острой абдоминальной боли врач должен оценить:**

- начало (внезапная, постепенная, впервые возникшая или рецидивирующая);
- характер боли (сжимающая, схваткообразная, «удар ножом», тупая, острая, режущая, колющая и т.д.);
- условия появления (погрешности в диете, сезонность, резкие движения, физическое перенапряжение, волнение и т.п.);
- динамику развития (нарастающая, убывающая, волнообразная и т.д.);
- локализацию боли (диффузная, распространенная или локализованная в определенной области) и ее иррадиацию;
- интенсивность и продолжительность боли;
- поведение больного во время болевого приступа (двигательное возбуждение, вынужденное положение, влияние на боль положения тела, приема пищи, акта дефекации, зависимость боли от дыхательных движений, кашля и т.п.);
- условия облегчения боли (вынужденное положение, прием медикаментов (каких?), самостоятельное купирование и т.д.).



Вторым по частоте клиническим симптомом острого абдоминального синдрома является рвота. Данный симптом возникает вследствие рефлекторного раздражения брюшины и диафрагмального нерва. Рвота не приносит облегчения больному, возникает вслед за появлением болевого синдрома. При остром панкреатите и остром холецистите носит неукротимый, многократный характер, при остром аппендиците может быть однократной или отсутствовать. Стенотическая рвота возникает периодически 1 раз в 2–3 дня, иногда и каждый день. Рвотные массы имеют характерный неприятный бродильный или гнилостный запах, нередко содержат остатки пищи. Больной обычно чувствует значительное облегчение — уменьшение или исчезновение тошноты и боли.

При механической кишечной непроходимости вначале наблюдается рвота пищей, затем желчью, в последующем рвотные массы приобретают каловый вид и запах за счет размножения кишечной палочки в верхних отделах пищеварительного тракта.

Важными симптомами острого абдоминального синдрома являются задержка стула, прекращение отхождения газов. Появление у больного данных клинических признаков свидетельствует о развитии механической или динамической кишечной непроходимости. Большое значение этот симптом приобретает при сопутствующих ему нарушениях перистальтики. При острой кишечной непроходимости на фоне отсутствия стула и газов наблюдается бурная, видимая глазом перистальтика. Ослабление перистальтики на фоне вздутия живота и отсутствие кишечных шумов при аускультации брюшной полости свидетельствует о парезе кишечника или развитии перитонита. В то же время, наличие стула и отхождения газов не исключают непроходимость кишечника, поскольку при высокой тонкокишечной непроходимости опорожнение осуществляется за счет дистальных участков толстой кишки. При развитии тазовых перитонитов, в частности, при деструктивном тазовом аппендиците, могут наблюдаться поносы и тенезмы вследствие раздражения ампулы прямой кишки перитонеальным экссудатом.

При объективном обследовании больного отмечается защитное напряжение мышц передней брюшной стенки (*defense musculaire*) в зоне расположения пораженного органа. Интенсивность мышечной реакции часто дает представление о степени воспалительного процесса. По мнению французского хирурга Г. Мондора, мышечный дефанс является наиболее верным, точным, полезным и спасительным симптомом в диагностике острого живота.

Кроме симптома мышечного напряжения, существенную помощь в диагностике оказывают и другие симптомы, выявляемые при обследовании пациентов с болью в животе [4]. Так, для **острого аппендицита** при типичном расположении аппендикса характерно появление боли в надчревной области с последующим перемещением в правую подвздошную область. В положении больного на левом боку отмечается усиление боли в правой подвздошной области (симптом Ситковского) и болезненности при пальпации в правой подвздошной области

в положении больного на левом боку (симптом Бартомье—Михельсона). При перкуссии или легком поколачивании кончиками пальцев брюшной стенки выявляется болезненность в правой подвздошной области (симптом Раздольского). При надавливании левой рукой на брюшную стенку в левой подвздошной области и проведении коротких толчков правой рукой в левом подреберье появляется резкая боль в правой подвздошной области (симптом Ровзинга) и при покашливании (симптом Сорези).

При **тазовом расположении аппендикса** характерны симптомы Роттера (резкая болезненность правой стенки ампулы прямой кишки при ректальном исследовании), Коупа (пациенту, лежащему на спине, сгибают ногу в тазобедренном и коленном суставах под прямым углом, при ротации правого бедра кнутри отмечается усиление боли в правой подвздошной области) и Супольта—Сейе (возникновение боли за мочевым пузырем при глубоком вдохе).

Определенные трудности представляет диагностика **острого аппендицита у беременных**. Особенностью клинического течения острого аппендицита у беременных является внезапное начало, основным симптомом является боль, локализация которой менее постоянна, чем у небеременных женщин. При пальпации в правой подвздошной области определяется болезненность, а такие симптомы, как тошнота, рвота, малоинформативны, поскольку встречаются при беременности постоянно. Отмечается фебрилитет, тахикардия, сухость и обложенность языка. У беременных женщин реже встречаются симптомы Ровзинга, Щеткина—Блумберга и напряжения мышц. Помощь в диагностике может оказать усиление боли в правой половине живота при надавливании на левое ребро беременной матки (симптом Брендо). В положении беременной на правом боку отмечается усиление боли в правой половине живота за счет давления матки на воспаленный аппендикс (симптом Михельсона).

Для **перфоративной желудочной и дуоденальной язвы** характерны острая «кинжальная» боль в животе, защитное напряжение мышц передней брюшной стенки и язвенный анамнез (триада Мондора). Также наблюдается исчезновение «печеночной тупости» при перкуссии (симптом Кларка), замедление частоты пульса (симптом Грекова), втяжение брюшной стенки одновременно с подъемом грудной клетки при вдохе (симптом Бейли). Для прикрытой перфорации язвы характерен симптом Ратнера—Викера (длительное стойкое напряжение мышц в правом верхнем квадранте передней брюшной стенки при общем удовлетворительном состоянии пациента).

На развитие у больного **перитонита** указывает симптом Щеткина—Блумберга (усиление боли при резком отрывании пальцев руки, пальпирующей переднюю брюшную стенку). При этом передняя брюшная стенка не участвует в акте дыхания (симптом Винтера), при легком постукивании кончиками пальцев по передней брюшной стенке возникает боль (симптом Менделя). Для разлитого перитонита характерен доскообразный живот в сочетании с сокращением мышц, поддерживающих яичко (симптом Тренделенбурга).



На **внутрибрюшное кровотечение** могут указать симптомы Куленкампа (при мягком животе отмечается резкая болезненность при перкуссии передней брюшной стенки) и Розанова (симптом «ваньки-встаньки»). Последний наблюдается при разрыве паренхиматозных органов. Больной лежит на левом боку с поджатыми к животу бедрами. При попытке перевернуть его на спину или другой бок он тотчас же переворачивается и занимает прежнее положение.

Тщательный сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, выявляющее прогрессирующее ухудшение общего состояния больного, нарастающую интоксикацию, наличие перитонеальных знаков, признаков пареза кишечника и ослабления или исчезновения перистальтических шумов в сочетании с лабораторными данными (выраженным нейтрофильным лейкоцитозом со сдвигом лейкоцитарной формулы влево вплоть до миелоцитов, относительной лимфопенией) дают максимум информации, позволяющей своевременно поставить правильный диагноз и госпитализировать больного в хирургический стационар.

В то же время, существует ряд нехирургических расстройств, которые являются причиной возникновения синдрома острого живота [8]:

- метаболические/эндокринные: диабетический кетоацидоз, гипертиреоз, гиперкальциемия, болезнь Аддисона, порфирия, семейная средиземноморская лихорадка;
- сосудистые/кардиопульмональные: ишемия и инфаркт миокарда, расслоение аорты, компрессионный стеноз чревного ствола, плеврит, пневмония, тромбоэмболия легочной артерии;
- расстройства, обусловленные лекарственными средствами/токсическими веществами: салицилаты, антихолинэргические средства, соли тяжелых металлов;
- васкулиты и системные заболевания соединительной ткани: системная красная волчанка, системные васкулиты, склеродермия;
- гематологические/иммунологические: серповидноклеточная анемия, пурпура Шенлейна–Геноха, гемолитико-уремический синдром, врожденный ангионевротический отек, системный мастоцитоз, тромбоцитопеническая пурпура;
- инфекционные: синдром токсического шока, болезнь Борнхольма, иерсиниоз, туберкулезный мезаденит, лихорадка Денге, малярия;
- скелетно-мышечные: привычный подвывих реберно-хрящевого сустава, гематома/неврома прямой мышцы живота, хронический абдоминальный болевой синдром;
- психоневрологические: опоясывающий герпес, абдоминальная мигрень, эпилепсия, радикулопатия, функциональный абдоминальный болевой синдром, синдром раздраженного кишечника;
- ренальные: нефролитиаз/уретеролитиаз, папиллярный некроз.

Важность знания семейным врачом комплекса симптомов, симулирующих клиническую картину острого живота, вызванных не заболеваниями органов брюшной полости, а патологическими изменениями в органах, расположенных вне ее пределов, неоспорима и

чрезвычайно актуальна, поскольку его результаты могут решающим образом сказаться на лечебной тактике и существенно снизить число необоснованных хирургических вмешательств, а также сократить время для оказания больному специализированной терапевтической помощи.

Общность иннервации грудной клетки, диафрагмы, брюшной полости и стенки живота обуславливает появление абдоминальной боли при кардиопульмональных заболеваниях. Поэтому псевдоабдоминальный синдром чаще всего и возникает при острых процессах в грудной полости.

Дифференциальная диагностика псевдоабдоминального синдрома представлена в таблице (Н.Н. Самарин).

**Таблица. Дифференциальная диагностика псевдоабдоминального синдрома**

Синдром	Жалобы и анамнез	Объективное исследование
Абдоминальный синдром	Расстройство пищеварения, боль в животе, запор или понос. Острое начало, часто без лихорадки	Лицо нормальное или похоже на лицо больного перитонитом. Напряжение мышц живота резко выражено, не исчезает при пальпации. Болезненность усиливается при давлении на место первичного очага
Плеврального синдрома	Озноб, возможность заражения, простуда. Острое начало, лихорадка почти всегда. Боль усиливается при дыхании	Яркий румянец на щеках. Иногда движение крыльев носа при каждом вдохе. Напряжение мышц живота ясно выражено, но исчезает при пальпации. Боль усиливается при кашле и давлении на межреберные промежутки
Кардиальный синдром	Анамнез сердечного больного. Часто жалобы на иррадиацию боли в левую руку. Редко внезапное, чаще — постепенное начало. Рвота редко.	Выражение страха на лице. Цианоз. Напряжение мышц передней брюшной стенки резко выражено, усиливается при пальпации. При давлении интенсивность боли не изменяется

К заболеваниям, чаще всего имитирующим клиническую картину острого живота, относятся нижнедолевая плевропневмония, диафрагмальный плеврит и тромбоэмболия легочной артерии с развитием инфаркт-пневмонии [5, 6].

При **нижнедолевой плевропневмонии и плеврите** наблюдаются фебрильная лихорадка, острая боль в животе различной локализации, нарастание симптомов интоксикации на фоне одышки и гемодинамических расстройств. При вовлечении в патологический процесс диафрагмального нерва возникает неукротимая икота. Отличительным дифференциально-диагностическим признаком является отчетливая связь абдоминальной боли с глубоким вдохом, болезненный



кашель с выделением мокроты. При аускультации легких выслушиваются влажные хрипы в базальных отделах, притупление легочного звука при перкуссии. Отмечается локальная болезненность грудной клетки при пальпации. Для дифференциальной диагностики большое значение имеют данные анамнеза: предшествовавшая простуда, туберкулез, острое начало, наличие кашля, боль в грудной клетке, субфебрильная температура. При аускультации выслушивается шум трения плевры. Наклон туловища в сторону приводит к усилению боли в грудной клетке. В отличие от хирургической патологии, зона гиперестезии при плевропульмональной патологии занимает обширную площадь нижней части груди и половины живота.

**Тромбоэмболия легочной артерии** характеризуется появлением острой боли за грудиной и (редко) в надчревной области. Клиническая картина сопровождается симптомами болевого шока и коллапса. К критериям дифференциальной диагностики следует отнести преимущественную локализацию боли в грудной клетке, выраженную одышку и учащенное дыхание. Изредка возникает кровохарканье. Может появиться цианоз, бледность или синюшная окраска носа, губ, ушей вплоть до чугунного оттенка. При инфаркт-пневмонии при аускультации выслушиваются крепитирующие или влажные хрипы в легких, акцент II тона над легочной артерией. При остром легочном сердце — набухание шейных вен, парадоксальный пульс.

Серьезные трудности представляет дифференциальный диагноз между **абдоминальной формой инфаркта миокарда** и острым животом, особенно острым панкреатитом. К сходным клиническим симптомам относится внезапное появление интенсивной «морфинной» боли в надчревной области, тошнота и многократная рвота, развитие пареза кишечника, признаки болевого шока и коллапса. В постановке диагноза инфаркта миокарда помогает выяснение анамнеза: длительно существующая стенокардия, инфаркт в прошлом, провоцирующие инфаркт факторы, использование больным нитроглицерина и валидола для снятия аналогичной боли в прошлом. Развитию инфаркта иногда предшествуют учащение и усиление приступов стенокардии, начало заболевания проявляется возникновением сильной, иногда сжимающей боли в области сердца и за грудиной. В пользу кардиального синдрома говорят нарушения сердечного ритма, приглушенность сердечных тонов, артериальная гипотензия, характерные изменения и их динамика при проведении ЭКГ-исследования.

При **остром фибринозном перикардите** боль иррадирует в надчревную область, иногда сопровождается рефлекторной дисфагией, субфебрилитетом. Боль усиливается в положении лежа на спине, при глубоком вдохе, кашле и глотании. При аускультации сердца выслушивается шум трения перикарда.

Картина **псевдоабдоминального болевого синдрома** наблюдается у больных с эндокринной патологией, чаще всего на фоне декомпенсации сахарного диабета при развитии кетоацидотической комы. Сопровождается интенсивной болью в надчревной области, тошнотой, рвотой. В этих случаях в диагностике помогает наличие полидипсии, сухости во рту, запаха ацетона изо рта,

истощения, сухости кожи, глубокое учащенное дыхание (Куссмауля), падение артериального давления, полиурия, которые в своем развитии опережают появление боли в животе.

Следует помнить о наличии ряда заболеваний, прогрессирование которых со временем может приводить к острой хирургической ситуации, в том числе к развитию перитонита. К ним относится ряд заболеваний органов пищеварения, в частности, воспалительные заболевания кишечника, калькулезный холецистит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, а также системные заболевания крови и соединительной ткани.

При **неосложненном течении язвенного колита и болезни Крона** критериями дифференциальной диагностики могут служить данные анамнеза, подтверждающие хронический характер диареи, синдром мальабсорбции, примесь крови в каловых массах, наличие аутоиммунных внекишечных проявлений (артралгии, афтозный стоматит, поражение кожи, глаз, остеопороз). Остро возникший приступ интенсивной боли в правом подреберье и надчревной области, иррадиирующей в правую половину грудной клетки и шеи, сопровождающийся тошнотой и рвотой, не приносящей облегчения, вздутие живота, отсутствие симптомов раздражения брюшины и купирование боли миотропными спазмолитиками свидетельствуют в пользу **приступа желчной колики** при желчнокаменной болезни без развития острого калькулезного холецистита.

Интенсивной болью в надчревной области, под мечевидным отростком с иррадиацией в межлопаточное пространство и область сердца сопровождается **грыжа пищеводного отверстия диафрагмы**. Боль усиливается в горизонтальном положении, возникает после еды, при поднятии тяжестей, при физической нагрузке. Боль часто купируется спазмолитиками. Характерны отрыжка кислым, изжога, дисфагия, рвота, приносящая облегчение.

Значительные трудности возникают при диагностике **периодической болезни**, которая начинается с появления нестерпимой боли в животе, сопровождающейся ознобом, повышением температуры тела до 40°C, симптомами раздражения брюшины, признаками паралитической кишечной непроходимости, лейкоцитозом, увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ). При первом приступе больных обычно оперируют по поводу острого аппендицита, при повторных приступах в связи со стереотипной картиной диагноз установить легче. Существенную помощь в диагностике оказывают данные анамнеза, наследственность, национальная принадлежность. Чаще периодической болезнью страдают жители стран Средиземноморья — армяне, арабы, евреи, турки; аналогичные заболевания часто выявляются у родственников, общая интоксикация не характерна, отсутствует сдвиг лейкоцитарной формулы влево, характерно повторение приступов, длящихся 2–3 дня, остро развивающаяся гепатоспленомегалия.

Абдоминальная форма **геморрагического капилляротоксикоза** проявляется постоянной или схваткообразной интенсивной болью в животе, во время которой больные беспокойны, не находят себе места, кричат, сопровождается рвотой, приводящей к обезвоживанию больных,



лихорадкою, колапсом. Періоди сильної болю можуть чередуватися з безболівими проміжками продовжителністю 1–3 часа. Діагностиці сприяє виявлення папулезно-геморрагічної сыпи на шкірі, кишечне кровотечення, кровава рвота, мікро- і макрогоматурія.

Оказання медичної допомоги при клінічних ознаках синдрому гострого живота на догоспітальному етапі:

- оцінка симптомів захворювання і визначення пацієнта як хворого з гострою хірургічною патологією органів брюшної порожнини або з псевдоабдомінальним синдромом;
- виявлення і оцінка загрозливих життю клінічних синдромів;
- як можна швидше і цілеспрямовано транспортувати пацієнта в спеціалізований стаціонар (хірургічний, терапевтичний, кардіологічний, інфекційний і т.д.);
- професійне підтримання життєдіяльності організму хворого в період всього часу, необхідного для транспортування пацієнта в стаціонар;
- необхідно забезпечити хворому лежаче положення і спокій. Немедленно викликати машину швидкої допомоги. Положити холод на живіт. Не давати хворому їсти і пити будь-яку рідину. Можливо дати прополоскати рот або смачувати губи. **До моменту госпіталізації забороняється застосовувати болезаспокійні і наркотичні засоби, антибіотики, призначати слабительні, ставити клізму.** В ряді випадків в період транспортування необхідно ввести хворому шлунково-кишковий зонд при багаторазовій рвоті на ґрунті кишечної непрохідності,

внутрішнє введення кровозаміщаючих розчинів при зниженні артеріального тиску, обумовленому кровопотоком, серцевих препаратів і т.д.

Таким чином, від знань і правильності дій лікарів сімейної практики при першому контакті з пацієнтом з скаргами на інтенсивну біль в животі багато залежить не тільки точність постановки правильного діагнозу і адекватність лікувальних заходів, але і життя хворого.

### Список літератури

1. Бенца Т.А. Синдром абдомінальної болю в практиці лікаря-терапевта // Новини медицини і фармації. Гастроентерологія. — 2008.
2. Малков І.С. Гострий живот // Практична медицина. — 2010. — №8 (10).
3. Мандор Г. Неотложная диагностика: пер. с франц. — М.-Л., 1939. — Т. 1. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / Под ред. В.С. Савельева. — М., 1986.
4. Пронин В.А., Бойко В.В. Дифференціальна діагностика гострого апендициту // Медицина неотложних станів. — 2010. — №5 (30).
5. Струтинський А.В. Гострий живот: діагноз і дифференціальний діагноз в практиці лікаря-терапевта // Фармація. — 2012. — №8. — С. 56–60.
6. Феськов А.Э. Дифференціальна діагностика хірургічної абдомінальної патології на догоспітальному етапі // Медицина неотложних станів. — 2006. — №6 (7).
7. Cartwright S.L., Knudson M.P. Evaluation of Acute Abdominal Pain in Adults // Am. Fam. Physician. — 2008, Apr 1. — Vol. 77 (7). — P. 971–978.
8. Gerhardt R.T., Nelson B.K., Keenan S. et al. Derivation of a clinical guideline for the assessment of nonspecific abdominal pain: the Guideline for Abdominal Pain in the ED Setting (GAPEDS) phase I study // Am. J. Emerg. Med. — 2005. — Vol. 23 (6). — P. 709–717.

АНОНС

## Вельмишановні колеги! 18–19 вересня 2014 року в м. Києві ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» спільно з Національною медичною академією післядипломної освіти імені П.Л. Шупика та ВГО «Українська гастроентерологічна асоціація» планують провести V З'їзд гастроентерологів України. З'їзд внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які відбудуться в 2014 році, посвідчення від 29 липня 2013 р. №596

До проведення З'їзду приурочено видання збірника наукових праць «Гастроентерологія» №33 (53). Оргкомітет З'їзду пропонує подавати до друку результати оригінальних досліджень, огляди літератури, лекції. Кращі роботи будуть відзначені в ході проведення форуму. Роботи в збірнику публікуються безкоштовно. Термін подачі робіт — до 1 червня 2014 року. Правила оформлення статей дивіться на сайті Інституту [gastro.org.ua](http://gastro.org.ua) в розділі — Збірник «Гастроентерологія».

Більш детально інформацію щодо З'їзду буде розміщено на сайті Інституту — [gastro.org.ua](http://gastro.org.ua).

### Наукові напрями З'їзду

1. Хвороби стравоходу.

2. Захворювання шлунка та дванадцятипалої кишки.
3. Клінічна панкреатологія.
4. Захворювання печінки і жовчовивідних шляхів.
5. Хронічні запальні захворювання кишечника.
6. Педіатрична гастроентерологія.
7. Хірургічне лікування хвороб органів травлення.
8. Організація спеціалізованої служби.

В роботі З'їзду планують взяти участь провідні вчені України та інших країн.

В дні роботи З'їзду проводитиметься виставка провідних вітчизняних і зарубіжних компаній — виробників лікарських препаратів, медичної техніки і технологій.



# Діарейний синдром: клінічні аспекти і сучасні підходи до терапії

**Д**іарейний синдром є найважливішим симптомом багатьох хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Під цим терміном мають на увазі збільшення частоти дефекацій (більше 3 раз на добу) з виділенням більшої кількості і рідшої консистенції фекалій порівняно зі звичайним для цього індивідуума звільненням кишечника. Діарея вважається хронічною, якщо триває понад 3 тижні. Виняток становлять лише інфекційні хвороби, які іноді можуть тривати довше, але закінчуються повним одужанням [4].

Патогенетичні механізми виникнення і розвитку хронічних діарей різної етіології мають багато спільного. У патогенезі будь-якої діареї лежить порушення транспорту води і електролітів у травному каналі. Подібні порушення виникають внаслідок розладу травлення, всмоктування і секреції, при цьому тонку і товсту кишки слід розглядати як єдину фізіологічну одиницю.

Патогенетичні механізми діареї включають кишкову гіперсекрецію, підвищення осмотичного тиску в порожнині кишечника, порушення транзиту кишкового вмісту та кишкову гіперексудацію [4].

В основі розвитку кишкової гіперсекреції лежить порушення електролітного транспорту в кишечнику. Внаслідок заселення тонкої кишки мікроорганізмами, які продукують ентеротоксини, спостерігається накопичення декон'югованих і дегідроксильованих жовчних кислот (ЖК). Вода і електроліти всмоктуються і секретуються епітеліальними клітинами у тонкій і товстій кишці, причому співвідношення абсорбції та секреції регулюється нейроендокринними медіаторами, гормонами, які вивільняються місцево або системно. Вищезазначені речовини зумовлюють стимуляцію секреторного процесу через циклічний АМФ (цАМФ). Внаслідок цього збільшується об'єм секреції води та електролітів [4].

Секреторна діарея характеризується водянистими випороженнями, поліфекалією, стеатореєю за рахунок жирних кислот з довгим вуглецевим ланцюгом, високими втратами натрію, калію, хлору з калом, метаболічним ацидозом.

Внаслідок того, що вода і електроліти вільно проникають через слизову оболонку тонкої кишки, має місце осмотична рівновага між вмістом тонкої кишки і плазмовою кров'ю. При порушенні розщеплення та всмоктування вуглеводів в травному каналі (найчастіша причина — лактазна недостатність), при синдромі порушеного всмоктування, при підвищеному надходженні в кишечник осмотично активних речовин (сольових послаблюючих, сорбітолу та інших) спостерігається збільшення осмотичного тиску в порожнині кишечника. Всмоктування вуглеводів залежить від наявності дисахаридаз у ворсинках тонкої кишки. Дефіцит ензимів призводить до осмотичної затримки води неабсорбованими дисахаридами в просвіті кишки. Підвищення осмолярності при синдромі порушеного всмоктування є наслідком порушення травно-транспортних процесів і накопичення в кишковому вмісті гідролізованих нутрієнтів. Такі порушення спостерігаються при органічному ураженні тонкої кишки, наприклад, при глютенівій ентеропатії, а також при захворюваннях підшлункової залози (хронічний панкреатит, рак підшлункової залози).

Для осмотичної діареї характерні рідке випороження, поліфекалія, висока осмолярність хімусу і фекалій, зростання фекальної концентрації коротколанцюгових жирних кислот і молочної кислоти.

Порушення транзиту кишкового вмісту виникає при гормональній і фармакологічній його стимуляції (серотонін, простагландини, секретин, панкреозимін, гастрин), при невrogenному порушенні (прискорення



евакуаторної активності кишківника, збільшення внутрішньокишкового тиску).

До кишкової гіперсудадії призводять запальні зміни слизової оболонки товстого кишківника (виразковий коліт, хвороба Крона).

Найбільш загальним з усіх вищезазначених патогенетичних механізмів діареї при різних захворюваннях тонкої кишки є гіперсекреція. Найважливішим чинником її виникнення виступає бактеріальне заселення тонкого кишківника, що призводить до порушень біохімічних процесів у ньому внаслідок життєдіяльності мікроорганізмів.

Тонка кишка, особливо її проксимальні відділи, мало заселена мікроорганізмами. Так, концентрація їх у тонкокишковому вмісті не перевищує 104 на 1 мл. Мікрофлора в цьому відділі представлена найчастіше грампозитивними стафілококами, молочнокислими паличками, біфідобактеріями, грибами. Різні анатомічні і рухові розлади, що виникають при синдромі застійної петлі (стриктури кишківника, дивертикули тонкої кишки, міжкишкові і шлунково-кишкові фістули), захворювання сполучної тканини та інші патологічні процеси, що супроводжуються кишковим стазом, відіграють значну роль у розвитку бактеріального заселення тонкої кишки.

Бактеріальне заселення тонкої кишки спостерігається також при синдромі сліпої петлі, що характеризується поєднанням діареї, стеатореї, порушенням всмоктування вітаміну B<sub>12</sub> і розмноженням анаеробної товстокишкової флори в проксимальних відділах тонкої кишки. Механізм розвитку діареї при цьому синдромі досить ретельно вивчений. Заданими морфологічних і функціональних досліджень у хворих з інтестинальним стазом головною причиною хронічної діареї при бактеріальному обсіменінні тонкої кишки є ушкодження щіткової облямівки і зниження її ензиматичної активності. Слизова оболонка ушкоджується вільними жовчаними кислотами, які утворюються внаслідок посилення процесів декон'югації в проксимальних відділах тонкої кишки під впливом кишкових бактерій. При цьому концентрація кон'югованих ЖК, які беруть участь у всмоктуванні ліпідів, значно знижується. Жирні кислоти з довгим вуглецевим ланцюгом, неабсорбовані у тонкій кишці, в товстій кишці викликають гіперсекрецію води і натрію [2].

Діарейний синдром зустрічається при багатьох захворюваннях ШКТ, тому з'ясування причин його виникнення базується на ретельному зборі анамнезу хвороби, фізикальному обстеженні та дослідженні калу. При цьому звертають увагу на консистенцію калу, його запах, об'єм, присутність у ньому крові, гною, слизу або жиру. Іноді діагноз хронічної діареї, пов'язаної з порушенням всмоктування, може бути встановлено за даними анамнезу та фізикального обстеження. При зборі анамнезу слід звернути увагу на тривалість діареї, особливості її початку, об'єм калових мас протягом доби, наявність тенезмів при дефекації в нічний час, присутність крові в калових масах, частоту і вираженість кишкової перистальтики, зміни маси тіла. При хворобах тонкої кишки спостерігається збільшення об'єму калових мас, випорожнення частіше водянисті або жирні. При хворобах

товстої кишки випорожнення часті, але менш об'ємні, він можуть містити кров, гній і слиз. Діарея, пов'язана з патологією товстої кишки, на відміну від ентерогенної, у більшості випадків супроводжується боєм у животі. При хворобах прямої кишки остання стає чутливішою до розтягування, а випорожнення — частими і мізерними, з'являються тенезми.

Ретельне мікроскопічне дослідження випорожнень дозволяє виявити ознаки запалення — скупчення лейкоцитів і злушеного епітелію, характерні для запальних захворювань інфекційної або іншої природи. При копрологічному дослідженні виявляють стеаторею, креаторею і амилорею, що свідчать про порушення кишкового травлення. Важливе значення має також виявлення яєць глистів, лямблій і амеб. Слід звертати увагу на рН випорожнень, який в нормі вище 6,0. Зниження рН відбувається в результаті спричиненого бактеріями бродіння незасвоєних вуглеводів і білків.

Досить часто клініцисти в своїй практиці зіштовхуються з хологенною діареєю (ХД). Патогенетичним механізмом її розвитку є підвищене надходження жовчі в товсту кишку, де вона посилює секрецію води і електролітів. ХД, як правило, не є самостійною нозологічною формою. Вона виникає або при надходженні великої кількості ЖК в ободову кишку внаслідок порушення всмоктування їх у тонкій кишці або швидкого транзиту. Тому ХД розвивається у хворих, що перенесли резекцію тонкої кишки, при хворобі Крона, при дискінезіях жовчовивідних шляхів і після холецистектомії. ХД, що розвивається, після холецистектомії, можна розглядати як окремий варіант постхолецистектомічного синдрому [1]. Надходження великої кількості жовчі в ободову кишку відбувається при мальабсорбції ЖК і підвищенні моторно-евакуаторної функції тонкої кишки. Порушення всмоктування ЖК рідко може бути первинним (природженим), досить часто воно вторинне (внаслідок хвороби Крона чи інших запальних захворювань тонкої кишки) [5].

Хологенна діарея має свої патогенетичні і клінічні особливості, а також підходи до лікування. ЖК підвищують активність аденілатциклази в кишковій стінці з утворенням цАМФ, який викликає секрецію іонів Na<sup>+</sup> і води в просвіт кишки.

Інтестинальні гормони викликають підвищення швидкості транзиту по тонкій кишці, цьому сприяють також самі ЖК, якщо надходять у порожню тонку кишку, тобто в міжтравний період. Асинхронне з їжею надходження ЖК спостерігається при дискінезіях жовчовивідних шляхів, запальних захворюваннях жовчного міхура або його відсутності (холецистектомія). Наявність великої кількості жовчі в сліпій та інших відділах товстої кишки є вирішальним у патогенезі ХД і болю в правій клубовій ділянці, що часто її супроводжує.

Для ХД притаманна присутність ЖК у випорожненнях, вони зазвичай мають яскраво-жовте або зеленувате забарвлення. Іншою характерною ознакою цього типу діареї може бути біль у правій клубовій ділянці, що часто виявляється при пальпації сліпої і висхідної кишок. Хологенна діарея відрізняється досить наполегливим хронічним, але не прогресуючим перебігом. При колоноскопії іноді можна спостерігати присутність жовчі



у кишці: вона густо покриває стінки сліпої і висхідного відділу ободової кишок. Найточніше діагноз ХД може бути підтверджений при виявленні високої концентрації ЖК у калі. У нормі кількість ЖК в добовій кількості калу не перевищує 100 мг. При ХД концентрація ЖК зростає у декілька разів. Непрямим підтвердженням можливого зв'язку діареї з надмірним вступом ЖК в ободову кишку є клініко-інструментальні ознаки патології жовчного міхура (гіпокінезія, зміна товщини стінок, камені тощо), холецистектомія в анамнезі.

Важливе місце в лікувальному процесі будь-якої діареї є лікувальне харчування. При захворюваннях кишківника, що супроводжуються проносами, харчування має сприяти гальмуванню перистальтики, зменшенню секреції води і електролітів у просвіт кишки. При хронічній діареї призначається дієта з підвищеним вмістом білку (135 г на добу) і фізіологічною нормою жиру (100–110 г на добу). Зменшення процесів бродіння і гниття досягається спеціальним підбором продуктів і методів їх кулінарної обробки: термічною обробкою, виключенням продуктів, багатих на клітковину, подрібненням плодів і овочів, видаленням сполучної тканини при обробці м'яса та його подрібненням. Лікувальне харчування позитивно впливає на основні патогенетичні механізми діареї, сприяючи зменшенню підвищеного осмотичного тиску в порожнині кишківника, зниженню кишкової секреції, нормалізації пасажу хімусу по кишківнику. Хворим на глютену ентеропатію (целіакію) показано виключення всіх продуктів, що містять пшеницю, жито, ячмінь, овес (хліб, макаронні вироби, манна, ячна, вівсяна крупи, кондитерські і кулінарні вироби, що містять борошно і хліб). Дозволяється гречана, рисова, кукурудзяні крупи. Безглютенова дієта призначається хворим на глютену ентеропатію довільно.

Для пригнічення зростання будь-яких мікроорганізмів у верхніх відділах тонкої кишки, а також залишкової флори і штамів мікроорганізмів зі зміненими властивостями в товстій кишці застосовують послідовні курси антибактеріальних і бактеріальних препаратів (пробіотиків). Призначають антибактеріальні препарати широкого спектра дії, що впливають як на грампозитивні, так і на грамнегативні мікроорганізми. Використовують бісептол, фуразолідон, фурагін, нітросолін у середніх терапевтичних дозах. Курс лікування одним препаратом становить 5–7 днів.

Викликає клінічний інтерес препарат рифаксимін, який має широкий спектр антибактеріальної активності, що включає більшість грамнегативних і грампозитивних, аеробних та анаеробних бактерій, які викликають шлунково-кишкові інфекції, у тому числі діарею мандрівників.

Присутність в дивертикулі ободової кишки бактерій може викликати запалення всередині і навкруги дивертикулярного мішка і, можливо, відіграє ключову роль в розвитку симптомів і ускладнень дивертикулярної хвороби. Рифаксимін зменшує утворення бактеріями аміаку та інших токсичних з'єднань, зменшує підвищену проліферацію бактерій при синдромі надмірного зростання мікроорганізмів у кишківнику. Терапевтична доза препарату становить 600–1200 мг 2–3 рази на добу.

Добрі результати досягаються при застосуванні кишкових антисептиків: інтетрикса, ентеросеїва, що не порушують рівноваги мікробної флори кишківника. Клінічний ефект настає на 5–7-й день прийому препарату. Після закінчення курсу лікування антибактеріальними препаратами призначають пробіотики — бактеріальні препарати: ентерол по 2 капсули 2 рази на добу; лактіале по 2 капсули під час максимального прийому їжі, ентерожерміну по 1 флакону 2–3 рази на добу, норммагут по 1 капсулі 1–2 рази на добу, лаціум по 1 саше 2–3 рази на добу протягом 1–2 місяців. Швидко купірування діареї досягається при призначенні препарату біфіформ, оболонка якого перешкоджає руйнуванню біфідобактерій у кислому середовищі шлунка. Препарат призначають по 2 капсули 3–4 рази на добу. З метою закріплення ефекту курс лікування закінчують призначенням пребіотиків: хілак-форте по 30–60 крапель 2–3 рази на добу протягом місяця. Ці речовини сприяють відновленню біологічного середовища кишківника, необхідного для існування нормальної мікрофлори, і пригнічують зростання патогенних бактерій.

З метою поліпшення процесів травлення в періоди загострення діареї призначають ферментні препарати: креон 25 тис од. ліпази, пангрол 25 тис од. ліпази, панзинорм 20 тис од. ліпази, мезим-форте. Як правило, ферментні препарати призначаються по 1 пігулці 3 рази на добу під час їжі короткими курсами на 2 тижні. Проте при деяких захворюваннях тонкої кишки (глютену ентеропатія, синдром короткої тонкої кишки) потрібні тривалі повторні курси застосування ферментних препаратів.

Серед препаратів, що мають адсорбуючу дію, слід відзначити смекту. Смекта містить діоктаедричний смектит — речовину природного походження, що має виражені адсорбуючі властивості і протективну дію на слизову оболонку кишківника. Будучи стабілізатором слизового бар'єра і маючи обволікаючі властивості, смекта захищає слизову оболонку від токсинів і мікроорганізмів. Призначається по 3 г (1 пакетик) 3 рази на добу за 15–20 хвилин до їжі у вигляді бовтанки (вміст пакетика розчиняють у 50 мл води). Враховуючи виражені адсорбуючі властивості препарату, смекту слід приймати окремо від інших ліків.

Ентеросорбенти IV покоління представлені на фармакологічному ринку України препаратом атоксил. Він має виражений сорбційний ефект, дезінтоксикаційну, бактеріостатичну, протимікробну та антиалергічну дію. Діюча речовина атоксилу — діоксид кремнію. Препарат адсорбує з ШКТ як харчові, так і бактеріальні алергени, токсичні речовини, ендотоксини мікроорганізмів, які утворюються в ході процесів гниття в кишківнику білків, надмірну кількість метаболітів, продукти незавершеного метаболізму. Адсорбуючи на своїй поверхні вказані речовини, атоксил виводить їх з організму. Маючи високу дисперсність сорбційної поверхні, атоксил виявляє високу швидкість процесів адсорбції. За рахунок концентраційних і осмотичних градієнтів препарат сприяє транспортуванню токсичних речовин (включаючи аміни, середні молекули, олігопептиди) з тканин, лімфи і крові у травний канал для їх подальшого виведення з організму. Препарат призначається



по 1–2 пакетика-саше на добу, його слід розчинити в 100–150 мл чистої питної води. Приготовану суспензію рекомендується приймати за одну годину до прийому інших лікарських засобів або їжі. Рекомендоване добове дозування препарату — 12 грамів. У разі потреби дозу можна збільшити до 24 грамів в добу.

Для лікування діареї широко застосовують лоперамід гідрохлорид, який знижує тонус і моторику кишківника, ймовірно — внаслідок зв'язування з рецепторами опіатів. На відміну від інших опіоїдів, лоперамід не виявляє центральних опіатоподібних ефектів, включаючи блокаду тонкокишечної пропульсії. Антидіарейна дія препарату реалізується через  $\mu$ -рецептори опіатів ентеринової системи. Є докази, що безпосередня взаємодія з тонкокишечними рецепторами опіатів змінює функцію епітеліоцитів, зменшуючи секрецію і покращуючи всмоктування [5].

Нині ведеться пошук препаратів, що впливають на процеси всмоктування і секреції в кишківнику. Такі властивості має соматостатин. Цей гормон збільшує швидкість всмоктування води і електролітів, знижує концентрацію вазоактивних пептидів кишківника в крові і зменшує частоту дефекації, масу випорожнень. Октреотид — синтетичний аналог соматостатину — може з успіхом застосовуватися при тяжкій формі секреторної і осмотичної діареї різного генезу, його призначають по 100 мкг підшкірно 3 рази на добу.

Метою патогенетичної терапії ХД є відновлення нормальної функції жовчовивідних шляхів і усунення впливу детергентів ЖК на слизову оболонку кишківника у міжтравний період. Для поліпшення функції жовчовивідних шляхів рекомендується призначати жовчогінні препарати, наприклад, гепабене, хофітол, холоплант. Як свідчать результати досліджень, алкалоїд кумарин, який входить до складу гепабене, усуває спазми жовчного міхура і жовчних проток, полегшуючи тим самим вступ жовчі в дванадцятипалу кишку. Присутність у препараті гепатопротектора силімарину сприяє поліпшенню функції гепатоцитів, отже — підвищенню якості жовчі. Силімарин зв'яже вільні радикали і токсичні речовини у тканині печінки; має антиоксидантний, мембраностабілізуючий і цитопротективний ефект, стимулює синтез білка, сприяє регенерації гепатоцитів [3].

З метою уловлювання ЖК в міжтравний період рекомендується призначати адсорбенти (атоксил, смекта, ентеросгель, сорбогель). Основними властивостями ентеросорбентів є здатність до зв'язування токсичних продуктів, нормалізації моторики, зміцнення захисної функції кишкового слизового бар'єра.

Хворим на ХД можуть бути показані також лікарські засоби, що використовуються при інших типах діареї. Так, при появі симптомів надмірного бактерійного зростання в тонкій кишці призначають антибактеріальні засоби протягом 5–7 днів, потім — пробіотики (лактіале, ентерожерміна, лаціум, нормагут, біо-гая та ін.) впродовж місяця. Хворим після резекції тонкої кишки показаний октреотид. Будучи синтетичним аналогом соматостатину, цей препарат гальмує секрецію води і електролітів у просвіт кишки і зменшує водну діарею. Октреотид призначають по 100 мкг 3 рази на добу до вщухання діареї. Застосування такої комплексної терапії сприяє припиненню ХД протягом 1–2 тижнів.

Таким чином, діарейний синдром становить нині актуальну медичну проблему, оскільки є провідним при багатьох захворюваннях ШКТ. Застосування широкого арсеналу антидіарейних препаратів з урахуванням механізмів розвитку діареї дозволяє адекватно і ефективно впливати на патологічні процеси в кишківнику пацієнта. Проблеми купірування діареї у багатьох випадках можуть бути успішно вирішені при раціональному і адекватному використанні лікарських засобів, що дозволить поліпшити якість життя пацієнтів і зробити їх життя комфортним.

## Список літератури

1. Крумс Л.М., Парфенов А.И., Губина А.В. и др. Хологенная диарея — вариант постхолестестеромического синдрома // Терапевт. архив. — 2013. — Т. 85, №2. — С. 32–35.
2. Парфенов А.И. Хвороби ілеоцекальної ділянки. — М.: Анахарсис, 2005. — 280 с.
3. Парфенов А.И., Крумс Л.М. и др. Хологенная диарея // Терапевт. архив. — 2008. — Т. 80, №2. — С. 33–38.
4. Циммерман Я.С. Клиническая гастроентерология. — М.: ГЭОТАР-медиа, 2009. — С. 413.
5. Binder H.J. Causes of Chronic Diarrhea // NEJM. — 2006. — Vol. 355. — P. 236–239.
6. Farthing M.J. Diarrhoea: a significant world wide problem // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2000. — Vol. 14. — P. 65–69.



# Сучасні підходи до курації пацієнтів з пептичними виразками шлунка та дванадцятипалої кишки

**Н**а сьогоднішній день проблема кислотозалежних захворювань в Україні є дуже актуальною [4]. Великий сегмент у структурі цих захворювань належить ерозивно-виразковим ураженням шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК). При цьому, незважаючи на значні успіхи у дослідженні етіопатогенезу цих захворювань, значного зниження їх поширеності досягти не вдається [6].

Пептичні виразки шлунка та ДПК як прояви пептичної виразкової хвороби (ПВХ) — це патологія шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що характеризується ушкодженням слизової оболонки під дією пепсину і соляної кислоти. Провідними причинами ПВХ є інфекція *H. pylori* і використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) [1]. Доведено, що ерадикація *H. pylori* значно знижує частоту рецидивування ПВХ: з 67% до 6% — для виразки шлунка і з 59% до 4% — для виразки ДПК [20].

«Золотим стандартом» діагностики ПВХ є фіброгастродуоденоскопія з біопсією та подальшим проведенням гістологічного дослідження біоптату. Невідкладне ендоскопічне обстеження показано літнім хворим та пацієнтам з «тривожними» симптомами, що вказують на ускладнення або злякисне новоутворення. Стратегія test-and-treat (обстеження з подальшим призначенням лікування) на основі тесту на *H. pylori* показана дорослим пацієнтам з ПВХ, асоційованою з *H. pylori*, без «тривожних» симптомів. При підтвердженні інфекції *H. pylori* необхідна її ерадикація, яку проводять на фоні антисекреторної терапії (переважно інгібітором протонної помпи — ІПП) тривалістю 4 тижні. У пацієнтів з персистуючими симптомами виконують ендоскопію. При розвитку ускладнень і у разі виразки, рефрактерної до фармакотерапії, рекомендовано хірургічне лікування [4].

Нижче представлено клінічні рекомендації, засновані на доказах [4, 18]:

- пацієнтам з ПВХ старше 55 років, що мають «тривожні» симптоми або виразку, що не відповідає на лікарську терапію, необхідно невідкладне проведення верхньої ендоскопії (рівень доказовості А);
- для полегшення загоєння і зниження ризику рецидиву шлункових і дуоденальних виразок у пацієнтів

з ПВХ, пов'язаних з *H. pylori*, необхідна її ерадикація (рівень доказовості А);

- ІПП пригнічують секрецію соляної кислоти, прискорюють загоєння і усувають симптоми у пацієнтів з ПВХ більш ефективно, ніж інші види антисекреторних препаратів (рівень доказовості А);

- пацієнти з виразкою, що кровоточить, повинні отримувати ІПП для зменшення потреби в гемотрансфузії та скорочення термінів госпіталізації. При поєднанні виразки, що кровоточить, та позитивного тесту на *H. pylori* має призначатися ерадикаційна терапія (рівень доказовості А);

- у пацієнтів з перфорацією виразки проводять ерадикацію супутньої інфекції *H. pylori*. Успішна ерадикація зменшує потребу в тривалій антисекреторній терапії та додаткових хірургічних втручаннях (рівень доказовості С).

Курс ерадикаційної терапії триває зазвичай від 10 до 14 днів. Метою лікування має бути досягнення показника ерадикації на рівні не менше 80–90%. У таблиці 1 представлено прийнятні режими лікування. Застосування  $H_2$ -блокаторів (ранітидин, фамотидин) зумовлює загоєння дуоденальних виразок після 4 і 8 тижнів прийому в 87% і 94% випадків відповідно. ІПП (омепразол, лансопразол, рабепразол, пантопразол) призначаються на 4 тижні при дуоденальній виразці та на 8 тижнів — при виразці шлунка; показники лікування становлять 80–100%. Підтримуюча терапія  $H_2$ -блокатором або ІПП запобігає рецидивам у пацієнтів з високим ризиком (з ускладненнями в анамнезі, частими рецидивами, при *H. pylori*-негативних виразках, рефрактерних гігантських виразках, а також виразках з вираженим фіброзуванням), але зазвичай не рекомендована пацієнтам, у яких успішно проведена ерадикація *H. pylori* і які не приймають тривало НПЗП [11, 18].

Всесвітньо визнаними на сьогодні є рекомендації Маастрихт IV, які були прийняті у м. Флоренція, Італія (2010) та м. Дублін, Ірландія (2011). Основою ерадикаційної терапії першої лінії залишились ІПП, кларитроміцин, амоксицилін або метронідазол. Найбільш поширена схема терапії «першої лінії» в Україні: один із інгібіторів протонної помпи (омепразол, лансопразол,



пантопризол, езомеппризол або рабеппризол) + кларитроміцин 1 г на добу + амоксицилін 2 г на добу [4].

Провідна роль у невдачах терапії належить збільшенню рівня резистентності *H. pylori*. Поряд з резистентністю *H. pylori* розглядаються й інші фактори, що впливають на зниження ефективності стандартної потрійної терапії, що включають тривалість терапії, особливості метаболізму інгібіторів ІПП при поліморфізмі CYP2C19 з недостатнім контролем шлункового рН, комплаєнс [8, 17].

Резистентність до кларитроміцину розглядається як одна з головних причин невдачі ерадикації *H. pylori* в цій ситуації [8]. Аналіз даних 20 досліджень, що включив результати обстеження 1975 пацієнтів, які отримували стандартну потрійну терапію, показав, що рівень ерадикації *H. pylori* досягав 88% при кларитромицин-чутливих штаммах, в той час як при кларитромицин-резистентних штаммах — не перевищував 18% [17]. Водночас спостерігається значне коливання рівнів поширеності кларитромицин-резистентних штамів залежно від регіону: від 49% (Іспанія) до 1% (Нідерланди) [8]. Це дозволяє і надалі використовувати будь-яку стандартну потрійну терапію першої лінії з досягненням рівня ерадикації більше 90%, якщо рівень поширеності кларитромицин-резистентних штамів *H. pylori* не перевищує 10% (Нідерланди, Швеція,

Тайвань та ін.). Проте стандартні потрійні схеми не повинні використовуватися в регіонах, де рівень резистентності до кларитромицину перевищує 15–20%. Останнім часом постає питання зростання резистентності до кларитромицину і в Україні. Масштабних досліджень щодо цієї проблеми не проводилося, хоча є повідомлення, що в Україні первинна резистентність *H. pylori* до кларитромицину може становити 22,6% [2]. Для підвищення ефективності антигелікобактерної терапії (АГБТ) рекомендується визначення резистентності *H. pylori* до кларитромицину до проведення ерадикаційної терапії першої лінії, що становить певні складнощі в Україні [17, 18].

В зв'язку з тим, що знижується чутливість *H. pylori* до стандартної АГБТ, пропонуються декілька відносно нових схем.

Останнім часом все більшої популярності набуває послідовна терапія [12, 13], яка проводиться протягом 10 днів. Перші 5 днів пацієнт отримує ІПП + амоксицилін, останні 5 днів — ІПП + кларитромицин + тинідазол. Існує декілька закордонних досліджень порівняння класичної та послідовної схем АГБТ (табл. 2).

Цікаве дослідження послідовної терапії з використанням ВТД було отримано в Росії Б.Д. Старостініним та співавторами в 2008 році. Відсутність інфекції *H. pylori*

Таблиця 1. Режими АГБТ

Терапія	Режим
<i>Терапія першої лінії</i>	
Стандартна потрійна терапія	ІПП (стандартна доза 2 рази на добу), кларитромицин (500 мг 2 рази на добу) і амоксицилін (1 г 2 рази на добу) протягом 10–14 днів
Послідовна терапія	5 днів подвійної терапії: ІПП (стандартна доза 2 рази на добу) та амоксицилін (1 г 2 рази на добу); в наступні 5 днів потрійна терапія: ІПП (стандартна доза 2 рази на добу), кларитромицин (500 мг 2 рази на добу) та метронідазол (500 мг 2 рази на добу)
Поєднана терапія	ІПП (стандартна доза 2 рази на добу), кларитромицин (500 мг 2 рази на добу), амоксицилін (1 г 2 рази на добу) та метронідазол (500 мг 2 рази на добу) 7–10 днів
Гібридна терапія	7 днів подвійної терапії: ІПП (стандартна доза 2 рази на добу) і амоксицилін (1 г 2 рази на добу), 7 днів квадротерапії: ІПП (стандартна доза 2 рази на добу), амоксицилін (1 г 2 рази на добу), кларитромицин (500 мг 2 рази на добу) і метронідазол (500 мг 2 рази на добу)
Стандартна потрійна терапія в комбінації з вісмутом трикалію дицитратом (ВТД)	ІПП (стандартна доза 2 рази на добу), кларитромицин (500 мг 2 рази на добу), амоксицилін (1 г 2 рази на добу) і ВТД (240 мг 2 рази на добу) протягом 14 днів
Квадротерапія на основі ВТД	ІПП (стандартна доза 2 рази на добу), ВТД (120 мг 4 рази на добу), тетрациклін (500 мг 4 рази на добу) і метронідазол (250 мг 4 рази на добу) протягом 10–14 днів
<i>Терапія другої лінії</i>	
Квадротерапія на основі ВТД	ІПП (стандартна доза 2 рази на добу), ВТД (120 мг 4 рази на добу), тетрациклін (500 мг 4 рази на добу) і метронідазол (500 мг 3 рази на добу) протягом 10–14 днів
Потрійна терапія з левофлораксацином	ІПП (стандартна доза 2 рази на добу), левофлораксацин (500 мг 4 рази на добу) і амоксицилін (1 г 2 рази на добу) протягом 10 днів
<i>Терапія третьої лінії</i>	
Терапія на основі оцінки резистентності	ІПП (стандартна доза 2 рази на добу), ВТД (120 мг 4 рази на добу) та 2 антибіотики, до яких чутливі штами <i>H. pylori</i> , протягом 10 днів
Потрійна терапія з рифабутиним	ІПП (стандартна доза 2 рази на добу), рифабутин (150 мг 2 рази на добу) і амоксицилін (1 г 2 рази на добу) протягом 14 днів
Квадротерапія з левофлораксацином	ІПП (стандартна доза 2 рази на добу), ВТД (120 мг 4 рази на добу), левофлораксацин (500 мг на добу) та амоксицилін (500 мг 4 рази на добу) протягом 10 днів
Квадротерапія з фуразолідомом	ІПП (стандартна доза 2 рази на добу), ВТД (240 мг 2 рази на добу), фуразолідон (200 мг 2 рази на добу) та тетрациклін (1 г 2 рази на добу)
Терапія з високими дозами ІПП	ІПП (омеппризол 40 мг або лансопризол 30 мг) + амоксицилін (500 мг 4 рази на добу) протягом 14 днів



Таблиця 2. Порівняльні дослідження ефективності послідовної та класичної потрійної схем АГБТ [12]

Автор та рік дослідження	Кількість пацієнтів	Частота ерадикації, %	
		Послідовна терапія	Потрійна терапія
Vaira et al. (2007)	300	89	77
Choi et al.	158	78	72
Scaccianoce et al.	213	94	76 (7 днів) 82 (10 днів)
Zullo et al. (2003)	179	94	80
De Francesco et al. (2004)	342	80	71

через 4 тижні після завершення курсу лікування виразкової хвороби за схемою послідовної терапії з ВТД зареєстровано в 95% випадків [6]. Проведений N.S. Jafri в 2008 році мета-аналіз (2747 пацієнтів) свідчить про наявність переваги послідовної терапії: 93,4% ерадикації проти 76,9% — при використанні «класичної» схеми [14].

Авторами було також проведено дослідження, у якому обстежено 63 пацієнта, які проходили лікування на базі ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». В усіх пацієнтів діагностовано пептичні виразки цибулини ДПК малого та середнього розміру, асоційовані з *H.pylori*.

Схеми лікування включали такі препарати:

- перша група (32 пацієнти): оригінальний рабепразол — по 20 мг двічі на добу, оригінальний кларитроміцин — по 1 г на добу, амоксициліну тригідрат — по 1 г двічі на добу протягом 10 днів;
- друга група (31 пацієнт): на першому етапі — амоксициліну тригідрат по 1 г двічі на добу та оригінальний рабепразол по 20 мг двічі на добу протягом 5 днів; на другому етапі — оригінальний кларитроміцин та ВТД по 240 мг 2 рази на добу.

Всім пацієнтам проводилося контрольне визначення антигену *H. pylori* в калі. У першій групі ерадикація становила 72%. У групі послідовної терапії з ВТД було виявлено високий відсоток ерадикації — 96,8%. Різниця між групами достовірна ( $p < 0,01$ ).

Поєднана терапія — режим, що продемонстрував хороші результати ерадикації *H. pylori*, в тому числі за наявності резистентності до кларитроміцину [9]. Це чотирьохкомпонентна схема, що містить ІПП (у стандартній дозі 2 рази на добу), кларитроміцин (500 мг 2 рази на добу), амоксицилін (1 г 2 рази на добу) і метронідазол (500 мг 2 рази на добу), з одночасним призначенням всіх препаратів протягом курсу терапії. Доведено більш високі рівні ерадикації *H. pylori* порівняно зі стандартною потрійною терапією, до того ж, вона має більш просту схему прийому препаратів порівняно з послідовною терапією. Відзначено високу ефективність поєднаної терапії при штаммах *H. pylori*, що мають подвійну резистентність до кларитроміцину і метронідазолу, що достовірно перевищує аналогічний показник при використанні послідовної терапії.

Доведено ефективність гібридної терапії із застосуванням ІПП (стандартна доза 2 рази на добу) і амоксициліну (1 г 2 рази на добу) протягом 7 днів з призначенням протягом наступних 7 днів квадротерапії з ІПП (стандартна

доза 2 рази на добу), амоксициліном (1 г 2 рази на добу), кларитроміцином (500 мг 2 рази на добу) і метронідазолом (500 мг 2 рази на добу). У 117 інфікованих *H. pylori* пацієнтів ця терапія забезпечувала високі рівні ерадикації, які досягли 99,1% та 97,4% відповідно [18]. Можливо, одним із факторів, який дозволяє досягти високого рівня ерадикації при використанні даного режиму, є збільшення тривалості терапії амоксициліном до 14 днів, що дозволяє подолати резистентність *H. pylori* до кларитроміцину і метронідазолу, особливо при подвійній резистентності.

Квадротерапія на основі вісмуту є альтернативною схемою терапії першої лінії при ерадикації *H. pylori*, рекомендованої Маастрихтським консенсусом IV [11]. Порівняння ефективності 10-денної квадротерапії на основі вісмуту і 7-денної стандартної потрійної терапії показало достовірно вищий рівень ерадикації при використанні першого режиму (93% проти 70%) [17]. Однак на сьогодні недостатньо клінічних даних для визначення оптимальної тривалості квадротерапії на основі вісмуту, а в клінічній практиці, як правило, використовуються 10–14-денні курси терапії.

Перспективним є використання нової модифікованої 14-денної схеми, що складається з комбінації стандартної потрійної терапії (ІПП, кларитроміцин і амоксицилін) та ВТД. Використання такого режиму дозволяє досягти ерадикації в 93,7–97,4% випадків, а за наявності резистентних до кларитроміцину штамів *H. pylori* лікування виявляється успішним у 84,6% пацієнтів [21].

В результаті численних клінічних досліджень доведено високу ефективність потрійної терапії першої лінії на основі фторхінолонів, з рівнями ерадикації 72–96% при використанні левофлоксацину. Так само доведено її ефективність в популяціях з високою поширеністю резистентності до кларитроміцину, при низькій резистентності до фторхінолонів [19, 23]. Проте потрійну терапію на основі фторхінолонів в даний час не рекомендують використовувати як терапію першої лінії через зростання поширеності фторхінолон-резистентних штамів після невдачі ерадикації *H. pylori*, що робить неможливим використовувати надалі ці препарати як другу лінію АГБТ. Крім того, активне використання фторхінолонів призводить до зростання резистентності мікроорганізмів, що викликають патологію дихального і сечостатевого тракту [24].

Зберігається рекомендація використання квадротерапії на основі вісмуту (ІПП у стандартній дозі 2 рази



на добу, препарати вісмуту 120 мг 4 рази на добу, тетрациклін 500 мг 4 рази на добу і метронідазол 500 мг 3 рази на добу) як другої лінії [16]. При використанні цього режиму середній рівень ерадикації становить 76%. Важливими факторами, що впливають на ефективність цієї терапії, є поширеність метронідазол-резистентних штамів, дози препаратів і тривалість лікування.

Потрійна терапія на основі фторхінолонів, що включає левофлоксацин (500 мг на добу), амоксицилін (1 г 2 рази на добу) і ІПП (стандартна доза 2 рази на добу) є ефективною стратегією терапії другої лінії. Мета-аналіз, проведений Saad та співавторами, довів, що 10-денний режим потрійної терапії на основі левофлоксацину перевершував 7-денну квадротерапію на основі вісмуту [7, 19]. Реєструється менша частота розвитку побічних ефектів при використанні схем на основі левофлоксацину, ніж квадрорежимів (19% проти 44%). В даний час активно досліджується ефективність різних режимів емпіричної терапії третьої лінії. При їх використанні рекомендується визначати антибактеріальну чутливість *H. pylori* для підбору антибіотиків, які будуть використовуватися в режимах третьої лінії.

Для ерадикації *H. pylori* в комбінації з ІПП та амоксициліном протягом 10–14 днів так само може застосовуватися рифабутин. Використання рифабутину (150 мг 2 рази на добу), амоксициліну (1 г 2 рази на добу) і омепразолу (20 мг 2 рази на добу) протягом 14 днів як терапії третьої лінії дозволяє досягти ерадикації *H. pylori* в 79% випадків. Однак при цьому можливий розвиток тяжких побічних ефектів (мієлотоксичність, ураження очей), крім того, часте використання рифабутину може призвести до зростання кількості резистентних штамів не тільки *H. pylori*, але й мікобактерій туберкульозу [10].

Терапія на основі фуразолідону є ще одним можливим варіантом ерадикаційної терапії третьої лінії. Квадрорежим з ланзопразолом (30 мг 2 рази в добу), ВТД (240 мг 2 рази на добу), фуразолідоном (200 мг 2 рази на добу) і тетрацикліном (1 г 2 рази на добу) протягом 7 днів має високу ефективність з рівнем ерадикації, що сягає 90% [15].

На думку багатьох дослідників, виходом зі складної ситуації, пов'язаної з резистентністю до основних антигелікобактерних засобів, є використання препаратів ВТД у АГБТ першої лінії [6, 11, 21]. Механізм дії препаратів вісмуту на *H. pylori* вивчений достатньо. Відомо, що солі вісмуту діють на *H. pylori* бактерицидно — руйнують бактеріальну стінку, пригнічують ферменти бактерій (уреазу, каталазу, ліпазу, фосфоліпазу), запобігають адгезії до епітеліальних клітин шлунка. Треба враховувати, що антигелікобактерний ефект ВТД є незначним, і відсоток ерадикації знаходиться у межах 14–40%. Його перевага полягає в тому, що до нього не існує природної або набутої резистентності *H. pylori* [5].

Для препаратів на основі солей вісмуту визначено мінімальні інгібуючі концентрації (MIC90), при цьому найменшу інгібуючу концентрацію — від 4 мг/л — виявлено у ВТД. Дослідження рівня мінімальних інгібуючих концентрацій різних солей вісмуту відносно 46 штамів *H. pylori* виявило, що саме ВТД має найбільшу активність при невеликих концентраціях препарату

(MIC50 — 8 мг/л). Саме колоїдна форма ВТД дозволяє йому ефективно пенетрувати у шлунковий слиз, тому препарат легко проникає в глибину шлункових ямок та навіть може потрапляти в епітеліоцити, що дозволяє йому знищувати бактерії, які є недосяжними для інших антибактеріальних засобів [1].

Ще задовго до з'ясування ролі *H. pylori* в патогенезі пептичних виразок відома була властивість ВТД зв'язуватися з продуктами деградації протеїну на дні виразки та створювати таким чином захисний шар у ділянці утворення виразки. Це дозволяє запобігти хронізації патологічного процесу та забезпечує своєчасну епітелізацію виразкового дефекту.

Таким чином, ВТД не тільки знищує *H. pylori*, але й відновлює порушені механізми репаративної регенерації. Бактерицидна дія ВТД запобігає первинній і вторинній резистентності *H. pylori* до антибіотиків. Бактерій, резистентних до ВТД, не виявлено. Ефективність АГБТ з використанням ВТД підтверджена багатьма дослідженнями [1, 17].

Гастродуоденальні виразки можуть бути проявом не тільки виразкової хвороби. Необхідно завжди пам'ятати про вірогідність наявності у пацієнта симптоматичної гастродуоденальної виразки (СГДВ) [3].

#### Класифікація СГДВ (Калинин А.В., 2008)

I. Основні види: 1 — стресові; 2 — лікарські; 3 — ендокринні; 4 — виникли на фоні захворювань внутрішніх органів (ХОЗЛ, цироз печінки та ін.).

II. Морфологічна характеристика виразки: 1 — ерозія; 2 — гостра виразка; 3 — хронічна виразка.

III. Число дефектів слизової оболонки: 1 — поодинокі (1–3); 2 — множинні (більше 3).

IV. Розміри виразок (ерозій): 1 — невеликі (менше 0,5 см); 2 — середні (0,5–1 см); 3 — великі (1,1–3 см); 4 — гігантські (більше 3 см).

#### V. Локалізація

##### • Шлунок

A: 1 — кардія; 2 — субкардіальний відділ; 3 — тіло шлунка; 4 — антральний відділ; 5 — пілоричний канал;

B: 1 — передня стінка; 2 — задня стінка; 3 — мала кривизна; 4 — велика кривизна.

##### • Дванадцятипала кишка

A: 1 — цибулина; 2 — постбульбарний відділ;

B: 1 — передня стінка; 2 — задня стінка; 3 — мала кривизна (верхня стінка); 4 — велика кривизна (нижня стінка).

VI. Ускладнення: 1 — кровотеча; 2 — перфорація; 3 — пенетрація.

На відміну від ПВХ як самостійної патології зі складною поліетіологічною природою, симптоматичні виразки шлунка та ДПК є вторинними, патогенетично тісно пов'язаними з іншими основними («фоновими») захворюваннями та станами. Для СГДВ більш характерні множинні виразки, локалізація у вихідному відділі шлунка, висока частота безсимптомного перебігу і схильність до кровотеч.



Ситуації, пов'язані з виживанням хворих після великих операцій і травм, гострих розладів життєво важливих функцій організму, продовженням життя пацієнтам з тяжкою соматичною патологією, можуть призводити до утворення гастродуоденальних виразок і летальних наслідків від масивних ерозивно-виразкових гастродуоденальних кровотеч при успішному лікуванні основного захворювання. Лікування і профілактика СГДВ багато в чому залежать від їх виду і наявності ускладнень. У хворих з неускладненими виразками в першу чергу необхідно активно лікувати основне захворювання та його ускладнення, а також усунути причини, що викликали виразку. Одночасно повинно проводитися противиразкове лікування, при якому слід враховувати особливості ульцерогенезу.

Таким чином, найбільш ефективними методами лікування пептичних виразок шлунка та ДПК є: відмова від ульцерогенних препаратів, АГБТ згідно з сучасними рекомендаціями Маастрихт IV, використання репаративів, в першу чергу ВТД. В Україні залишається актуальною стандартна потрійна схема, що включає ІПП, кларитромицин і амоксицилін. Однак слід призначати лікування на довший термін — 10–14 днів. У нашій країні поки що недостатньо даних про резистентність *H. pylori* до макролідів для відмови від стандартної потрійної терапії. Слід також використовувати альтернативні схеми терапії, в першу чергу — послідовну.

## Список літератури

1. Аруин Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология. Роль методов патогенетической терапии // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. — 2006. — №5.
2. Бардах Л.Б. Хронічний гастрит з ерозіями: особливості перебігу та лікування: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2008. — 19 с.
3. Калинин А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь: в чем сходство и в чем различия? // РЖГГК. — 2008. — №1. — С. 59–68.
4. Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. Язвенная болезнь: прошлое, настоящее, будущее. — К.: Здоров'я, 2003. — 256 с.
5. Самсонов А.А., Маев И.В., Голубев Н.Н. Препараты висмута в лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. — 2008. — №9.
6. Старостин Б.Д., Старостина Г.А. Новый антихеликобактерный режим при заболеваниях, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. Приложение 32. Материалы 14-й Росс. гастроэнтерол. недели — 2008. — №5. — С. 39.
7. Berning M., Krasz S., Miehke S. Should quinolones come first in *Helicobacter pylori* therapy? // Therap. Adv. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 4. — P. 103–114.
8. De Francesco V., Giorgio F., Hassan C. et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review // J. Gastrointest. Liver Dis. — 2010. — Vol. 19. — P. 409–414.
9. Essa A.S., Kramer J.R., Graham D.Y. et al. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing «concomitant therapy» versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* // 2009; 14: 109–118.
10. Gisbert J.P. «Rescue» regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14. — P. 5385–5402.
11. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance // Gut. — 2010. — Vol. 59. — P. 1143–1153.
12. *Helicobacter*. — 2008. — Vol. 13 (Suppl. 1). — P. 35–40.
13. Hsu P.I., Wu D.C., Wu J.Y. et al. Is there a benefit to extending the duration of *Helicobacter pylori* sequential therapy to 14 days? // *Helicobacter*. — 2011. — Vol. 16. — P. 146–152.
14. Jafri N.S., Hornung C.A., Howden C.W. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment // *Ann. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 148. — P. 923–931.
15. Jaime N.E., Fernando M.S., Tomas N.R. A furazolidone-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* retreatment in patients with peptic ulcer disease // *Clinics*. — 2005. — Vol. 60 (6). — P. 485–488.
16. Malferteiner P., Bazzoli F., Mégraud F. et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial // *Lancet*. — 2011. — Vol. 377. — P. 905–913.
17. O'Connor A., Javier P. G., McNamara D. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* Infection 2011 // *Helicobacter*. — 2011. — Vol. 16 (1). — P. 53–58.
18. Rimbara E., Fischbach L.A., Graham D.Y. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 8. — P. 79–88.
19. Saad R.J., Schoenfeld P., Kim H.M. et al. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 488–496.
20. Selgrad M., Bornschein J., Malferteiner P. Guidelines for Treatment of *Helicobacter pylori* in the East and West // *Expert Rev. Anti Infect Ther.* — 2011. — Vol. 9 (8). — P. 581–588.
21. Sun Q., Liang X., Zheng Q. et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication // *Helicobacter*. — 2010. — Vol. 15 (3). — P. 233–238.
22. Suzuki S., Suzuki H., Nishizawa T. et al. Past rifampicin dosing determines rifabutin resistance of *Helicobacter pylori* // *Digestion*. — 2009. — Vol. 79 (1). — P. 1–4.
23. Toshihiro Nishizawa, Hidekazu Suzuki, Toshifumi Hibi. Quinolone-Based Third-Line Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication // *J. Clin. Biochem. Nutr.* — 2009. — Vol. 44 (2). — P. 119–124.
24. Wong W.M., Gu Q., Chu K.M. et al. Lansoprazole, levofloxacin and amoxicillin triple therapy vs. quadruple therapy as second-line treatment of resistant *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 23. — P. 421–427.



А.П. Сидоренко, Е.А. Турчановский, Н.Н. Жаренков,  
Ю.В. Кукла, А.Ф. Мельник, С.В. Крутий, Т.В. Савчук,  
Киевская областная клиническая больница

# Малообъемная спинальная анестезия Лонгокаином® при артроскопии нижних конечностей как надежный и эффективный метод регионарной анестезии

«Целым овладевают по частям»

Сенека

**С**пинальная анестезия — наиболее часто применяемая методика регионарной анестезии при операциях на нижних конечностях. Не являются исключением и артроскопические операции на тазобедренном, коленном и голеностопном суставах [4, 9]. В нашей больнице частота использования спинальной анестезии при данных вмешательствах составляет 76%, а количество таких операций в год — более 300.

В данной статье авторы делятся опытом применения препарата Лонгокаин® и Лонгокаин® Хеви (Юрия-фарм, Украина), которые появились недавно на украинском рынке и вызвали особый интерес. Действующим веществом данных препаратов является известный 0,5% бупивакаин. Отличием является только баричность данных препаратов: Лонгокаин® — **изобарический** 0,5% раствор бупивакаина, Лонгокаин® Хеви — **гипербарический** раствор 0,5% бупивакаина, более высокая плотность которого обусловлена добавлением в его состав 8% декстрозы (глюкозы).

Наверное, каждый анестезиолог, используя в своей практике местные анестетики, предъявляет к ним особые требования.

1. В первую очередь, это эффективность и безопасность препарата. Кроме чисто анестезирующих свойств, местные анестетики должны быть нетоксичными и не раздражать корешки в субарахноидальном пространстве или мозговые оболочки [8]. Риск неблагоприятного воздействия на пациента может быть минимизирован путем использования наименьшей эффективной дозы местного анестетика [9]. Низкодозовая спинальная анестезия вносит особый вклад в безопасность методики.

2. Достаточный концентрационный эффект. Необходимо выбрать анестетик такой концентрации, чтобы добиться достаточной глубины блока, а скорость наступления блока не была слишком медленной. Использование 0,75% раствора бупивакаина обеспечивает более быстрое действие, чем эквивалентный по дозе в миллиграммах 0,25% раствор [6, 8]. Преимущество использования более высоких концентраций может быть нивелировано риском быстрого возрастания уровня препаратов в крови

до величин токсического диапазона [6, 8]. Поэтому авторами и был выбран для исследования 0,5% раствор бупивакаина (Лонгокаин®), который имеет оптимальную концентрацию препарата для обеспечения достаточной глубины и скорости наступления блока.

3. Выбор оптимального объема местного анестетика. С увеличением объема увеличивается и токсичность препаратов [6, 8, 9]. Мы использовали малообъемные дозы 0,5% бупивакаина (Лонгокаина®), менее 10 мг.

4. Баричность местного анестетика. В связи с особенностью распространения гипербарических растворов в субарахноидальном пространстве возможно выполнение селективного одностороннего блока нижней конечности, что позволяет достигнуть нужного уровня анестезии, минимизируя ее влияние на организм пациента [2, 5].

5. Продолжительность действия. Длительность блокады местными анестетиками определяется многими факторами, основным из которых является применяемый препарат. Специфическая липидная аффинность и способность связываться с белками определяют время, в течение которого препарат будет эффективно действовать на липидный слой мембраны нервной клетки. Влияние других факторов на продолжительность клинического действия трудно предсказуемо и зависит от особенностей действия данного препарата и индивидуальных особенностей пациента [6].

Из доступных препаратов, для интратекального введения на рынке Украины, на сегодняшний день используются лидокаин и бупивакаин (табл. 1). С нашей точки зрения, бупивакаин превосходит лидокаин по многим характеристикам (отсутствие нейротоксичности, более продолжительное действие, наличие официальной гипербарической формы, менее выраженная артериальная гипотензия, чем при использовании лидокаина [8], доступная стоимость препарата).

**Цель** работы: исследование эффективности, безопасности, надежности, а также управляемости малообъемных доз Лонгокаина® и Лонгокаина® Хеви при спинальной анестезии по поводу артроскопических вмешательств на нижних конечностях.

# ЛОНГОКАЙН® bupivacaine

ЛОНГОКАЙН® Хеви

ЛОНГОКАЙН® 5  
МГ/МЛ

ЛОНГОКАЙН® 2,5  
МГ/МЛ



**ДІЮЧА РЕЧОВИНА:** bupivacaine. 1 мл розчину містить булівакаїну гідрохлориду безводного 2,5 / 5 мг  
**ЛІКАРСЬКА ФОРМА:** Розчин для ін'єкцій. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА:** Препарати для місцевої анестезії. Аміді. Булівакаїн.

**ЛОНГОКАЙН® 2,5 мг/мл по 200 мл у пляшці. ПОКАЗАННЯ:** місцева анестезія шляхом інфільтрації, регіональна анестезія: блокада периферичних нервів (тулуба та сплетіння), блокада центральних нервів (епідуральних та спінальних), хірургічна анестезія або знеболювання, включаючи, акушерські процедури.

**ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** Небажані ефекти, спричинені самим препаратом, може бути важко відрізнити від фізіологічних ефектів блокади нервів (такі як зниження артеріального тиску, брадикардія), явищ, спричинених безпосередньо головою пункцією (такі як ушкодження нервів), явищ, непрямою причиною яких стала голкова пункція (такі як епідуральний абсцес). Дуже поширені: нудота. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія. Поширені (1/10 – 1/100): з боку серцево-судинної системи: брадикардія, тахікардія, артеріальна гіпертензія. З боку ЦНС: парестезія, запаморочення, головний біль (в результаті лумбарної/спинномозкової пункції). З боку ШКТ: блювання. З боку сечостатевої системи: затримка сечі. Загальні: гіпертермія. Непоширені (1/100 – 1/1000): з боку ЦНС: симптоми токсичності (судоми, навколоротова парестезія, оніміння язика, гіперакузія, порушення зору, втрата свідомості, тремор, запаморочення, дзвін у вухах, дизартрія), гіпестезія (послаблення відчуттів), парез. Рідкі (< 1/1000): загальні: алергічні реакції, в найтяжчих випадках – анафілактичний шок, кошокостія, дилатопія. З боку ЦНС: невротія, ушкодження периферичних нервів, арахноїдит, паралепсія. З боку органів зору: дилатопія (двоїння в очах), страбізм (косоокистість). З боку серцево-судинної системи: зупинка серця, серцеві аритмії. З боку дихальних шляхів: пригнічення дихання. Побічні реакції, спричинені введенням препарату, може бути важко відрізнити від фізіологічної дії самої анестезії (наприклад, зниження артеріального тиску, брадикардія), явищ/ускладнень, спричинених безпосередньо (наприклад, гематома спинного мозку) або опосередковано (наприклад, менингіт, епідуральний абсцес) голкою для пункції або явищ/ускладнень, пов'язаних із витоком спинномозкової рідини (наприклад, головний біль після поступального протоколу). Під час спінальної анестезії, головний біль, що частіше виникає у молодих пацієнтів, можна було б попередити, використовуючи голку 25 калібру. Крім того, такі неврологічні ускладнення, що призводять до повільного та неповного одужання або до відсутності одужання, можуть виникати після епідуральної або спінальної анестезії: стійка радикюлопатія, периферична нейропатія паралепсія (параліч кінцівок), частковий або повний синдром кінського хвоста, що проявляється у вигляді сечовипускання, нетримання калу та сечі, втрати відчуття в промежині і статевої функції, стійкої анестезії (втрата чутливості), парестезії (відчуття оніміння, поколювання, печіння), слабкості, паралічу нижніх кінцівок і втрата контролю сфинктера, всі вони можуть призводити до повільного та неповного одужання або до відсутності одужання, внутрішньоочеревна субдуральна гематома ■ РП 010060. UA/12900/01/01 від 25.04.2013 №343

**ЛОНГОКАЙН® 5 мг/мл по 5 мл в ампулах № 10. ПОКАЗАННЯ:** Інфільтраційна анестезія у випадках, коли необхідно досягти значної тривалості ефекту (для усунення післяопераційного болю) Тривала провідникова анестезія або епідуральна анестезія у випадках, коли протипоказане додавання адреналіну та небажане застосування сильнодіючих міорелаксантів. Анестезія у акушерстві.

**ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** Небажані ефекти, спричинені самим препаратом, може бути важко відрізнити від фізіологічних ефектів блокади нервів (такі як зниження артеріального тиску, брадикардія), явищ, спричинених безпосередньо головою пункцією (такі як ушкодження нервів), явищ, непрямою причиною яких стала голкова пункція (такі як епідуральний абсцес). Дуже поширені (> 1/10): загальні: нудота. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія. Поширені (1/10 – 1/100): з боку серцево-судинної системи: брадикардія, артеріальна гіпертензія. З боку ЦНС: парестезія, запаморочення. З боку ШКТ: блювання. З боку сечостатевої системи: затримка сечі. Непоширені (1/100 – 1/1000): з боку ЦНС: симптоми токсичності (судоми, навколоротова парестезія, оніміння язика, гіперакузія, порушення зору, втрата свідомості, тремор, запаморочення, дзвін у вухах, дизартрія). Поодинокі (< 1/1000): загальні: алергічні реакції, в найтяжчих випадках – анафілактичний шок. З боку ЦНС: невротія, ушкодження периферичних нервів, арахноїдит, парез та паралепсія. З боку органів зору: двоїння в очах. З боку дихальної системи: пригнічення дихання ■ РП 010058. UA/12900/01/02 від 25.04.2013 №343

**ЛОНГОКАЙН® ХЕВІ по 5 мл у флаконах. ПОКАЗАННЯ:** Спінальна анестезія в хірургії (наприклад при урологічних хірургічних операціях, хірургії нижніх кінцівок тривалістю 2-3 години, абдомінальної хірургії тривалістю 45-60 хв).  
**ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** Профіль безпеки Лонгокаїну® Хеви такий самий, як і інших анестетиків тривалої дії, що застосовуються для інтратектальної анестезії. Побічні реакції, обумовлені препаратом, важко відрізнити від фізіологічних ефектів, пов'язаних з блокадою нервів (наприклад зменшення артеріального тиску, брадикардія, тимчасова затримка сечі). Також важко виділити стани, спричинені безпосередньо процедурою (спінальна гематома) або опосередковані пункцією (менингіт, епідуральний абсцес), або стани, пов'язані з втраченою цереброспінальною рідиною (постуральний головний біль після пункції). Дуже поширені (> 1/10): ШКТ: нудота. Серцево-судинні: артеріальна гіпотензія, брадикардія. Поширені (1/10 – 1/100): ЦНС: головний біль після проведення лумбарної пункції. ШКТ: блювання. Сечостатева система: затримка сечі, нетримання сечі. Непоширені (1/100 – 1/1000): з боку ЦНС: симптоми токсичності (судоми, навколоротова парестезія, ЦНС: парестезія, парез, дизартрія). Кістково-міязові: слабкість м'язів, біль у спині. Поодинокі (< 1/1000): серцево-судинні: зупинка серця. Загальні: алергічні реакції, анафілактичний шок. ЦНС: випадкова повна спінальна блокада, паралепсія, параліч, невротія, арахноїдит. Дихальні шляхи: пригнічення дихання ■ РП 010061. UA/12901/01/02 від 25.04.2013 №343

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних робітників. Перед використанням слід обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування.





### Материалы и методы исследования

Авторы провели 53 спинальные анестезии. Всем пациентам выполнялась спинальная анестезия (СА) в положении на боку. Пациентов разделили на две группы (табл. 2).

Было исследовано развитие вегетативного, болевого и моторного блоков с обеих сторон. Клиническую оценку сенсорной блокады проводили с помощью теста «ripgrisk» (утрата болевой чувствительности кожи в ответ на раздражение иглой), вегетативной блокады — холодным тестом. Для оценки глубины и длительности моторной блокады использовали шкалу Bromage [8]. Характеристика блока включала определение максимального сегментарного уровня, времени его достижения и восстановления вида чувствительности. Исследования выполняли с интервалами в 5 минут в течение первых 20 минут, затем — по окончании операции и каждые 15 минут — до полного регресса блока.

Авторы проводили предоперационную инфузию кристаллоидных растворов в объеме 10–12 мл/кг (700–800 мл) в течение 15–20 минут, с последующей интраоперационной инфузией кристаллоидов в среднем объеме до 1000 мл, а также — измерение артериального давления, пульса и сатурации до, во время и после окончания операции. Физический статус пациентов в обеих группах соответствовал 1–2-му классу по шкале ASA [3], средний возраст — (34,6±4,3) года, средняя длительность операции — (64±15) минут. Премедикация пациентам не проводилась. Во время операции пациенты находились в полном сознании. После оперативного вмешательства все пациенты переводились в палату.

### Результаты исследования

Результаты, полученные в обеих группах, представлены в таблице 3.

Таблица 1. Сравнительная характеристика бупивакаина и лидокаина при интратекальном введении

Препарат	Время действия [4, 7–9]	Токсичность	Относительная мощность [8, 9]	Начало действия [9]	Время фиксации к корешкам нервов [8, 9, 11]	Наличие гипербарической формы
Бупивакаин 0,5%	1,5–3 часа	При в/в введении кардиотоксичен*	28	10–15 минут	Быстро фиксируется	Да (Лонгокаин® Хеви)
Лидокаин 2%	45 минут — 1,5 часа	Нейротоксичность (синдром конского хвоста) [7, 9–11]	4	5–7 минут	Плохо фиксируется и может «ползти» вверх (опасность высокого блока)	5% раствор умеренно гипербарический (в данной концентрации может оказать нейротоксическое действие)

Примечание: \* — более выраженная кардиотоксичность бупивакаина по сравнению с лидокаином при спинальной анестезии не имеет значения по причине невысоких доз [9].

Таблица 2. Группы пациентов

Группа	Вводимый интратекально препарат	Доза, мг	Положение на столе (рис. 1)	Уровень пункции	Время экспозиции
Группа 1	Лонгокаин®	9 мг	На боку	L <sub>III</sub> –L <sub>IV</sub>	–
Группа 2	Лонгокаин® Хеви	9 мг	На больном боку	L <sub>III</sub> –L <sub>IV</sub>	15 минут

Таблица 3. Характеристика спинального блока и показатели состояния пациентов

Показатель	Группа пациентов	
	1 — Лонгокаин® (n=27)	2 — Лонгокаин® Хеви (n=26)
Время наступления блока	Через 18–22 минуты	Через 15–17 минут
Уровень соматического сенсорного блока (рис. 2, 3)	T <sub>h<sub>XI</sub></sub> –T <sub>h<sub>XII</sub></sub>	T <sub>h<sub>XI</sub></sub> (унилатерально)
Степень моторного блока по шкале Bromage [8]	21 пациент — 3-я степень 5 пациентов — 2-я степень 1 пациент — 1-я степень	У всех пациентов 3-я степень (полный моторный блок нижней конечности)
Время восстановления блока	150–180 минут	170–200 минут
Артериальное давление	У большинства пациентов сохранялась стабильная гемодинамика. В 3 случаях потребовалась дополнительная инфузия 400 мл многокомпонентного полиионного коллоидно-гиперосмолярного раствора Гекотон (130:0,4)	Полностью стабильная гемодинамика, не требующая дополнительной водной нагрузки
Пульс	Прослеживалась тенденция к урежению пульса (снижался на 6–12%)	Не имел значимых отклонений
Сатурация	Обычно снижалась, но незначительно (от 2 до 5%)	Без изменений
Дрожь во время операции	У 12 (44%) пациентов	У 5 (19%) пациентов
Комфорт на операционном столе	Дискомфорт при утрате чувствительности ниже пояса отметили 7 пациентов	Всем пациентам было комфортно находиться на операционном столе. Утрата чувствительности только в большой конечности воспринималась позитивно

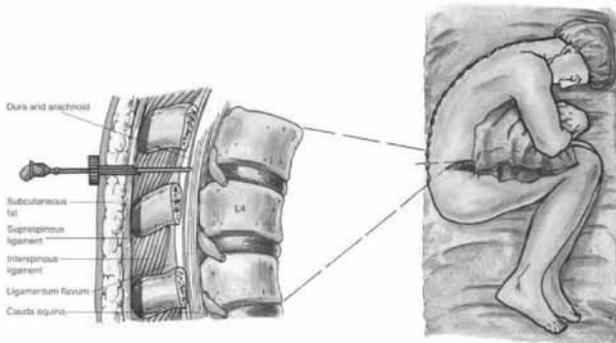


Рис. 1. Положение пациента на боку при выполнении СА [1]

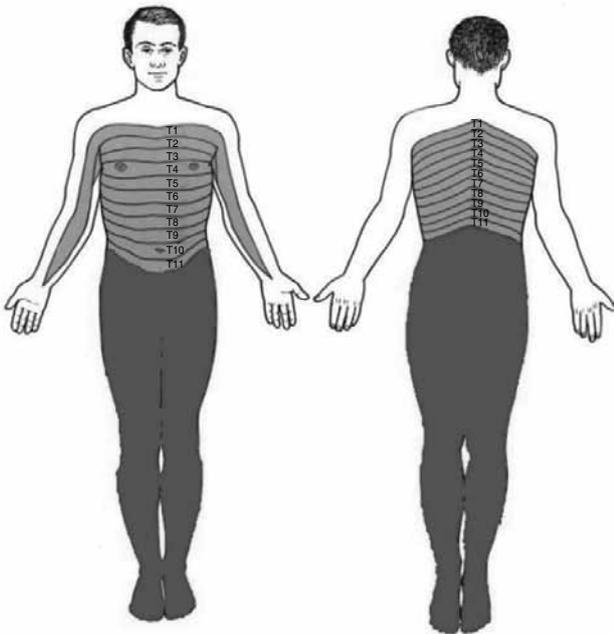


Рис. 2. Уровень соматического сенсорного блока в группе 1

## Выводы

1. Оба препарата (Лонгокаин® и Лонгокаин® Хеви) продемонстрировали 100% надежность и эффективность. У всех пациентов развился прогнозируемый уровень спинального блока.

2. Отсутствие каких-либо аллергических реакций после интратекального введения Лонгокаина® и Лонгокаина® Хеви свидетельствует о их безопасности (что характерно для амидных анестетиков).

3. Результаты работы показали, что использование малых объемов Лонгокаина® и Лонгокаина® Хеви является достаточно управляемым методом субарахноидальной анестезии. Применение малых объемов позволило достигнуть нужной анестезии, минимизируя ее влияние на организм пациента.

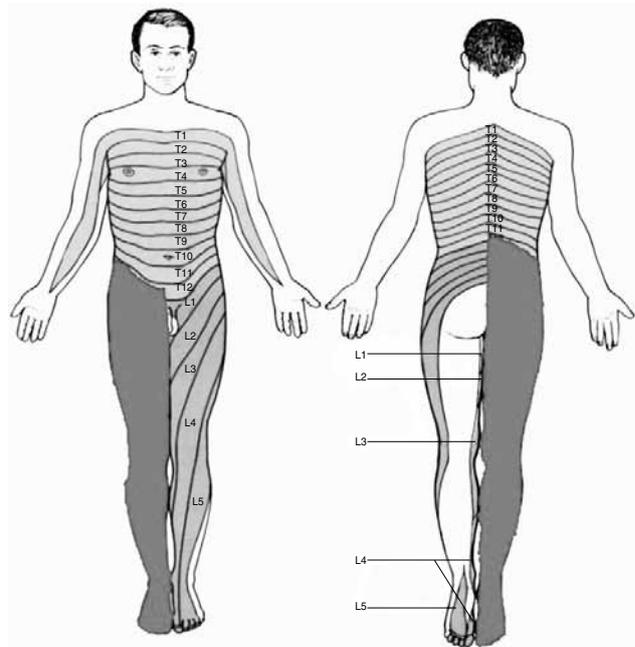


Рис. 3. Уровень соматического сенсорного блока в группе 2

4. Применение препарата Лонгокаин® Хеви позволило получить качественный унилатеральный (селективный) блок, необходимый только для области проводимой операции.

5. Успех получения селективной односторонней субарахноидальной анестезии был достигнут благодаря соблюдению ряда правил при ее выполнении: выбор гипербарического анестетика (Лонгокаин® Хеви), позиционирование пациента с учетом баричности анестетика (положение на больном боку), использование малых объемов анестетика (<10 мг), низкая скорость введения препарата и соблюдение временных интервалов фиксации.

6. Регион охвата спинальной анестезии, выполненной для проведения многих травматологических и общехирургических операций, явно избыточен, поскольку область проведения операции намного меньше, чем зона развития блока. Необходимо шире использовать методики селективной СА с целью минимизации возможных осложнений и улучшения условий пребывания пациента на операционном столе.

*Список литературы находится в редакции.*

\*\*\*



# Решенные и нерешенные вопросы терапии хронического вирусного гепатита С

**Х**ронический гепатит С продолжает оставаться одной из ведущих причин цирроза печени с развитием печеночно-клеточной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), что в конечном итоге приводит к летальному исходу. Где та точка отсчета, которая должна стать определяющей в выборе терапии, ее длительности и качества, чтобы предотвратить развитие опасных для жизни осложнений у пациентов с вирусным гепатитом С? Несмотря на то, что за последнее десятилетие в этой области был достигнут значительный прогресс благодаря применению пегилированных интерферонов (ПЕГ-ИНФ) и рибавирина, продолжают активно обсуждаться вопросы эффективности комбинации данных препаратов, которые согласно рекомендациям EASL 2013 включены в состав противовирусной терапии вирусного гепатита С.

Около 170 млн человек в мире и более 1,2 млн в Украине инфицированы вирусом гепатита С (Hepatitis C Virus — HCV) [26, 36]. К 2015 году ожидается рост HCV-инфицированности более чем в 2 раза, следовательно — возрастет количество больных на стадиях цирроза печени (ЦП) и рака печени [28]. Распространенность HCV в последние десятилетия в европейской популяции колеблется между 0,13% и 3,26%; самые высокие показатели зафиксированы в Италии и Румынии. Снижение заболеваемости в странах Западной Европы в последние десятилетия обусловлено успехами противовирусной терапии (ПВТ) [4, 5]. При этом в большинстве стран Восточной Европы, странах СНГ, Украине подобная тенденция не отмечается.

Особое беспокойство вызывает тот факт, что приблизительно 90% людей, инфицированных HCV, в странах Европы, в том числе в Украине, не знают о своем статусе. В этой связи вопрос ранней диагностики и своевременного лечения приобретает в настоящее время все большую актуальность [26, 35].

За последнее десятилетие представления об этиологии и патогенезе хронического гепатита С (ХГС) значительно расширились. А это, в свою очередь, привело к разработке новых подходов к лечению и их усовершенствованию.

Если вспомнить результаты монотерапии интерфероном- $\alpha$  (3 раза в неделю) в течение 24 или 48 недель, они оказались неудовлетворительными, так как частота устойчивого вирусологического ответа (уровень HCV РНК < 50 МЕ/мл через 24 недели после прекращения лечения) составляла всего 10–20% [30].

С 1998 года применение рибавирина в сочетании с интерфероном- $\alpha$  привело к увеличению частоты устойчивого вирусологического ответа (УВО) до 30–40% [27].

Дальнейшие достижения в лечении HCV-инфекции были связаны с появлением в 2000 году пегилированного интерферона (ПЕГ-ИНФ), который представляет собой молекулу интерферона- $\alpha$ , соединенного с полиэтиленгликолем. Комбинированная терапия этим препаратом и рибавирином впервые превысила частоту ранее выявляемого УВО и составила 50% [11, 23]. До 2011 года комбинация ПЕГ-ИНФ- $\alpha$  и рибавирина была утверждена для лечения ХГС [14]. Зарегистрированы два пегилированных интерферона: ПЕГ-ИНФ  $\alpha$ -2 $\alpha$  и ПЕГ-ИНФ  $\alpha$ -2 $\beta$  [16, 17]. Применение ПЕГ-ИНФ  $\alpha$ -2 $\alpha$  и рибавирина позволило улучшить результаты лечения больных со всеми генотипами HCV (средняя частота УВО на 48-недельную терапию достигла 66%) [3, 16, 20].

Nadziyannis и соавторы [18] показали, что пациенты, инфицированные HCV генотип 1, чаще отвечали на 48-недельный курс противовирусной терапии ПЕГ-ИНФ  $\alpha$ -2 $\alpha$  и рибавирином в дозе 1000–1200 мг в сутки, в то время как у больных с генотипами 2 и 3 частота УВО была одинаково высокой после проведения 24- и 48-недельного курсов противовирусной терапии и применения рибавирина в дозе 800 мг в сутки. Частота УВО на лечение ПЕГ-ИНФ  $\alpha$ -2 $\alpha$  и рибавирином у больных с генотипом 1 достигала 60% [8, 14, 19, 31], а у пациентов с генотипами 2 и 3 — 84% [5, 10, 31]. При применении ПЕГ-ИНФ  $\alpha$ -2 $\beta$  и рибавирина эти показатели составляли 42% и 81% соответственно [6, 13, 25].

У пациентов, инфицированных HCV генотип 1, частота УВО после лечения данной комбинацией достигала приблизительно 40% в Северной Америке и 50% — в Западной Европе. Наиболее высокая частота УВО была достигнута у пациентов, инфицированных генотипами 2, 3, 5 и 6 (примерно до 80%, в большей степени — для генотипа 2 [37]), средняя частота УВО — у пациентов с генотипом 4 [16, 18].

ПЕГ-ИНФ показали также эффективность у больных HCV, трудно поддающихся лечению. Так, частота УВО на лечение ПЕГ-ИНФ  $\alpha$ -2 $\alpha$  и рибавирином составила 47–52% у больных с генотипом 1, высокой вирусной нагрузкой и мостовидным фиброзом/циррозом [18]. При применении ПЕГ-ИНФ  $\alpha$ -2 $\beta$  и рибавирина этот показатель составил 32–44% [24].



Увеличение частоты УВО у больных с генотипом 1 и сохранение высокой частоты стойкого ответа у пациентов с генотипами 2 и 3 связано с оптимизацией стратегий ведения больных. Сокращение длительности лечения до 24 недель у пациентов, инфицированных генотипами 2 и 3, и изучение профиля побочных эффектов ПЕГ-ИНФ и рибавирина позволили снизить частоту досрочного прекращения лечения. По сравнению со стандартным интерфероном, ПЕГ-ИНФ  $\alpha$ -2 $\alpha$  реже вызывал депрессию [2, 32].

Рекомендуемая доза рибавирина рассчитывается, исходя из массы тела пациента, — 15 мг/кг для генотипов 4, 5 или 6; и фиксированная доза 800 мг — для HCV генотипов 2 и 3. Пациентам с генотипами 2 и 3 и наличием факторов, предполагающих к низкой вероятности ответа, доза рибавирина назначается, исходя из массы тела, — 15 мг/кг [15, 32].

История применения ПЕГ-ИНФ подтверждает, что это уникальный класс препаратов, который позволяет контролировать течение ХГС, а у многих пациентов — добиваться излечения и длительной ремиссии. Несмотря на то, что эти препараты появились в медицинской практике не так давно, они были признаны во всем мире как наиболее эффективные для лечения хронических вирусных гепатитов. ПЕГ-ИНФ отличаются целым рядом преимуществ: лучшей переносимостью, удобством применения (необходимость введения 1 раз в неделю в отличие от обычных интерферонов, которые применялись 3 раза в неделю). При этом вопрос «неответчиков» на ПВТ по-прежнему остается предметом дискуссий и побуждает поиск новых противовирусных препаратов и оптимальных режимов их дозирования.

Следует подчеркнуть, что при анализе результатов ПВТ — комбинации ПЕГ-ИНФ и рибавирина — у пациентов, считавшихся трудно поддающимися лечению, пациентов с генотипом IL28B TT, пациентов со стадией фиброза F4 по шкале METAVIR и пациентов с ХГС, инфицированных субтипом вируса 1 $\alpha$  и наличием мутации вируса Q80K, зарегистрированы низкие показатели УВО через 12 недель ПВТ: 19%, 26% и 28% соответственно [1, 8, 19].

В 2011 году для лечения инфекций, вызванных генотипом 1 HCV, были разрешены к применению телапревир (TVR — telaprevir) и боцепревир (BOC — bocoprevir). Данные препараты являются противовирусными препаратами прямого действия 1-го поколения, относятся к группе ингибиторов протеаз и воздействуют на NS3/4A серинпротеазы HCV, т.е. оба препарата — TVR и BOC — рекомендованы Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) к назначению в комбинации с ПЕГ-ИНФ и рибавирином. Данная схема тройной терапии является эффективной как для пациентов, ранее не получавших лечения, так и для пациентов, подвергавшихся лечению, включая пациентов, ранее не ответивших на двойную терапию — ПЕГ-ИНФ и рибавирином.

В исследовании PROVIDE пациенты из контрольных групп II или III фазы исследования, которые были классифицированы как пациенты с нулевым ответом и которых затем повторно лечили тройной терапией с BOC, показали частоту УВО 38% с лучшим результатом у тех, у кого было зарегистрировано снижение РНК HCV >1 log в течение вводного 4-недельного периода [34].

В исследовании REALIZE использовали TVR, 663 пациента рандомизированы на 3 группы: с предыдущим

рецидивом виремии, частичным ответом и нулевым ответом. Анализ по подгруппам показал более высокую частоту УВО — 24%, 83% и 88% у пациентов с предыдущим рецидивом виремии. У пациентов с предыдущим частичным ответом УВО составил 15%, 59% и 54%, у пациентов с предыдущим нулевым ответом — 5%, 29% и 33% [38].

В 2013 году EASL включила комбинацию ПЕГ-ИНФ с рибавирином и TVR или BOC в стандарт терапии ХГС, вызванного генотипом 1 HCV, а также коинфекции ВИЧ/HCV [6, 8, 12]. Однако не было прямых сравнительных исследований, позволяющих рекомендовать TVR или BOC как предпочтительное лечение. Дозирование ПЕГ-ИНФ  $\alpha$ -2 $\alpha$  и ПЕГ-ИНФ- $\alpha$ 2 $\beta$  осталось прежним — 180 мкг в неделю и 1,5 мкг/кг в неделю. В тройной терапии доза рибавирина составляет 1000–1200 мг в сутки (в зависимости от массы тела) при сочетании с ПЕГ-ИНФ  $\alpha$ -2 $\alpha$  и 800–1400 мг в сутки (в зависимости от массы тела) при сочетании с ПЕГ-ИНФ  $\alpha$ -2 $\beta$ . Рекомендованная доза TVR составляет 750 мг каждые 8 часов, хотя данные одного из клинических исследований демонстрируют, что 12-часовое дозирование (1125 мг каждые 12 часов) — не менее эффективно, чем признанная схема (750 мг каждые 8 часов). Дозировка BOC составила 800 мг каждые 7–9 часов.

Таким образом, терапия «трудных» пациентов, инфицированных генотипом 1 HCV с применением комбинации ПЕГ-ИНФ + рибавирин + TVR (BOC) в указанных дозировках основывалась на рекомендациях EASL 2013 года, что получило одобрение Всемирной организации здравоохранения и Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD). Согласно этим рекомендациям для пациентов с ЦП продолжительность лечения по схемам, содержащим BOC или TVR, не сокращалась. Ингибиторы протеазы, TVR и BOC изменили, но не трансформировали ведение пациентов с хронической HCV-инфекцией — они разрешены к применению только для 1-го генотипа инфекции, при этом исход тройной терапии по-прежнему определяется использованием ИНФ, а также чувствительностью пациента и вируса к лечению ИФН и рибавирином [8, 19, 34, 38].

В январе 2014 года AASLD представила новые рекомендации по лечению HCV, которые включают противовирусные препараты нового поколения софосбувир и симепревир, недавно одобренные FDA. Приводим некоторые положения этих рекомендаций.

К новому классу препаратов для лечения ХГС относится софосбувир — представитель ингибиторов РНК-полимеразы NS5B, который способен подавлять репликацию HCV. В отличие от рибавирина и ПЕГ-ИНФ, софосбувир является препаратом прямого действия, т.е. оказывает влияние непосредственно на жизненный цикл вируса, подавляя процесс его репликации.

Софосбувир разрешен к использованию на территории Европы для лечения ХГС. В декабре 2013 года софосбувир был зарегистрирован регуляторными органами США и Канады. Также компания-производитель подала соответствующие заявки в ведомства Австралии, Новой Зеландии, Швейцарии и Турции. В Украине препарат пока остается не зарегистрированным.

Результаты клинических исследований показали высокую эффективность препарата в терапии HCV генотипов



1–4: через 24 недели лечения показатель излечения составил 90% среди взрослых пациентов, не получавших ранее какую-либо ПВТ.

Наиболее важным является то, что новая терапия может назначаться больным, имеющим ограничения по приему ИНФ. На софосбувир возлагаются большие надежды, предполагается, что он станет основополагающим элементом безинтерфероновой пероральной терапии HCV, что позволит достичь лучших результатов лечения, быстрее и с меньшими побочными эффектами, нежели этого позволяют применяемые сегодня схемы. Однако исследования софосбувира все еще продолжаются, поэтому его эффективность и безопасность до конца не установлены.

Симепревив (ТМС435) является ингибитором протеазы NS3/4A нового поколения. Препарат разрабатывается совместно научно-исследовательским подразделением компании Janssen в Ирландии и Medivir AB и находится в третьей фазе клинических испытаний. Действие симепревива основано на блокировании вирусной протеазы, что влияет на репликацию HCV в инфицированных клетках. На сегодняшний день в клинических исследованиях симепревива приняли участие более 3700 пациентов. Среди побочных эффектов отмечены сыпь, зуд, фоточувствительность и тошнота [1].

При анализе данных, полученных в ходе исследований III фазы QUEST-1 и QUEST-2 (с участием пациентов, не получавших ранее противовирусной терапии), а также исследования III фазы PROMISE (пациенты с рецидивом заболевания) было отмечено эффективное воздействие симепревива на течение болезни в группах пациентов с ХГС, которые, как считалось ранее, практически не отвечают на лечение, в том числе пациентов с генотипом IL28V TT и стадией фиброза F4 по шкале METAVIR. В исследованиях QUEST-1 и QUEST-2 у 80% пациентов, ранее не получавших терапию, назначение симепревива в комбинации с ПЕГ-ИНФ и рибавирином приводило к УВО через 12 недель после окончания лечения по сравнению с 50% пациентов, получавших плацебо плюс ПЕГ-ИНФ и рибавирин (первичная конечная точка). Анализ результатов применения симепревива в сочетании с ПЕГ-ИНФ и рибавирином показал заметное преимущество в достижении УВО на 12-й неделе терапии (УВО<sub>12</sub>): пациенты с генотипом IL28V TT имели УВО в 61% случаев против 21%, пациенты со стадией фиброза F4 по шкале METAVIR — 60% против 34%, а больные ХГС с генотипом 1a — 75% против 47% случаев. При назначении такой тройной терапии УВО спустя 12 недель терапии отмечен у 58% пациентов, у которых выявлена мутация вируса Q80K подтипа 1a в начале исследования, по сравнению с 52% пациентов, получавших плацебо в комбинации с ПЕГ-ИНФ и рибавирином, при этом различие между группами не является статистически значимым. Кроме того, важным является низкая частота побочных эффектов проводимой терапии: только 3% пациентов, получавших симепревив, прекратили лечение из-за нежелательных реакций по сравнению с 2% пациентов, получавших плацебо.

В исследовании PROMISE с участием пациентов с рецидивом HCV-инфекции на фоне стандартной ПВТ показано, что использование симепревива в комбинации с ПЕГ-ИНФ и рибавирином позволило достичь УВО<sub>12</sub> у 79% пациентов по сравнению с 37% — у пациентов,

получавших плацебо + ПЕГ-ИНФ и рибавирин. Анализируя результаты применения симепревива в сочетании с ПЕГ-ИНФ и рибавирином у пациентов, считавшихся трудно поддающимися лечению, оказалось, что УВО<sub>12</sub> был достигнут у 65% пациентов с генотипом IL28V TT, у 74% — со стадией фиброза F4 по шкале METAVIR и у 70% больных ХГС с генотипом 1a по сравнению с 19%, 26% и 28% пациентов, получавших плацебо + ПЕГ-ИНФ и рибавирин, соответственно. УВО<sub>12</sub> регистрировали у 47% с инфекцией, обусловленной мутантным вариантом вируса 1a Q80K, по сравнению с 30% пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями в первые 12 недель лечения у пациентов, получавших симепревив в сочетании с ПЕГ-ИНФ и рибавирином, были повышение утомляемости, головная боль и гриппоподобное состояние.

Эффективность симепревива также изучается в нескольких «безинтерфероновых» схемах лечения с использованием комбинаций противовирусных средств прямого действия с различными механизмами действия.

Разнообразие данных по симепревиву, представленных на заседании AASLD, усиливает потенциал этого препарата как эффективного средства лечения для нескольких групп пациентов, включая пациентов, которые трудно поддаются лечению ранее существующими схемами противовирусной терапии. Полученные данные будут иметь большое значение для лечащих врачей и пациентов после регистрации препарата в Украине.

## Рекомендации AASLD (2014)

### Терапия первой линии

Для начальной терапии пациентов с генотипом 1 HCV — самым часто встречающимся в США и трудно поддающимся терапии — рекомендована следующая схема: ингибитор РНК-полимеразы софосбувир (Sovaldi) + рибавирин + ПЕГ-ИНФ в течение 12 недель, независимо от подтипа HCV (1a или 1b). Альтернативный режим: симепревив в течение 12 недель + рибавирин + интерферон в течение 24 недель для людей с генотипом 1b или с подтипом 1a без Q80K мутации. Для пациентов с генотипом 1 HCV, которые не могут принимать интерферон, рекомендованы софосбувир + симепревив с/без рибавирина в течение 12 недель. Альтернативная схема: софосбувир + рибавирин в течение 24 недель, однако эта схема менее эффективна, нежели комбинация софосбувира с симепревивом, особенно для пациентов с ЦП.

Для больных с генотипом 2 HCV терапией первой линии является софосбувир + рибавирин в течение 12 недель.

Для больных с генотипом 3 HCV: софосбувир + рибавирин в течение 24 недель; альтернативная схема: софосбувир + рибавирин + ПЕГ-ИНФ в течение 12 недель.

Для пациентов с генотипом 4 HCV, который реже встречается в США и Европе и не так тщательно изучен: софосбувир + рибавирин + ПЕГ-ИНФ в течение 12 недель или же софосбувир + рибавирин в течение 24 недель — для пациентов, которые не могут получать интерферон. Альтернативная схема: симепревив в течение 12 недель + ПЕГ-ИНФ/рибавирин в течение 24–48 недель.



Для людей с генотипами HCV 5 и 6 (малоизученные генотипы) рекомендовано: софосбувир + рибавирин в течение 12 недель, с альтернативой ПЕГ-ИНФ/рибавирин в течение 48 недель.

### Терапия второй линии

При безуспешной базовой терапии с применением ИНФ для повторного лечения пациентов с генотипом 1 HCV, рекомендовано: софосбувир + симепривир с/без рибавирина в течение 12 недель. Альтернативной является схема софосбувир + симепривир + ПЕГ-ИНФ или рибавирин на 24–48 недель.

При HCV генотипах 2 и 3 рекомендовано: софосбувир + рибавирин в течение 12 или 24 недель. Альтернатива: ПЕГ-ИНФ + рибавирин.

Для лечения 4-го, 5-го и 6-го генотипов HCV: софосбувир + рибавирин + ПЕГ-ИНФ в течение 12 недель; альтернативной схемой для пациентов, которые не могут получать ИНФ, является софосбувир + рибавирин в течение 24 недель.

Для пациентов с коинфекцией ВИЧ/HCV генотип 1, которые ранее не лечились или имеют рецидив заболевания, рекомендована схема: софосбувир + рибавирин + ПЕГ-ИНФ на 12 недель. У ранее не леченных или леченных пациентов с коинфекцией могут также использоваться схемы софосбувир + симепривир с/без рибавирина.

При коинфекции ВИЧ/HCV генотипов 2 или 3 рекомендовано: софосбувир + рибавирин в течение 12 и 24 недель соответственно.

### Начальная терапия ХГС для ранее не леченных пациентов

#### Для генотипа 1 HCV

Рекомендованный режим для ранее не леченных больных с генотипом 1 HCV (независимо от подтипа), которые могут принимать ИНФ: софосбувир 400 мг ежедневно + рибавирин от 1000 мг (масса тела <75 кг) до 1200 мг (>75 кг) + ПЕГ-ИНФ еженедельно в течение 12 недель (уровень доказательности: класс I, уровень A).

В исследовании NEUTRINO (Lawitz, 2013) показано, что схема терапии софосбувир 400 мг ежедневно в комбинации с ПЕГ-ИНФ-2а 180 мг п/к еженедельно + рибавирин 1000–1200 мг ежедневно в течение 12 недель у 291 ранее не леченного больного с генотипом 1 HCV приводила к УВО<sub>12</sub> в 89% случаях. УВО<sub>12</sub> был ниже у больных с ЦП (80%), нежели без него (92%).

Рекомендованный режим терапии для ранее не леченных больных с генотипом 1 HCV (независимо от подтипа вируса), которые не могут принимать ИНФ: софосбувир (400 мг ежедневно) + симепривир (150 мг), с/без рибавирина от 1000 (<75 кг) до 1200 мг (>75 кг) в течение 12 недель (класс I, уровень B).

Исследование COSMOS продолжает II фазу клинического исследования следующей схемы терапии: софосбувир 400 мг ежедневно + симепривир 150 мг ежедневно с/без рибавирина на 12 или 24 недель (Jacobson, 2013). Исследование включает 2 когорты: 1-ю когорту составляют больные с предшествующим нулевым ответом на ПЕГ-ИНФ/рибавирин на стадии фиброза 0 или 2 по шкале METAVIR (n=80); 2-я когорта включает пациентов, которые

ранее не лечились или имели предшествующий нулевой ответ на стадии фиброза 3 или 4 по шкале METAVIR (n=87). В 1-й когорте УВО<sub>12</sub> составил 96% и 93% пациентов с рибавирином и без рибавирина соответственно. Группы пациентов, которые получали терапию с рибавирином и без рибавирина в течение 24 недель, имели УВО<sub>12</sub> 79,3% и 93% соответственно. В когорте 1 у 3 пациентов отмечался рецидив после прекращения терапии. Все 3 больных с рецидивом HCV имели подтип 1a и полиморфизм Q80K.

Предварительные УВО<sub>4</sub> результаты получены также для 2-й когорты. Положительные результаты в течение 12-недельной терапии наблюдались у 100% у ранее не леченных пациентов, у леченных с/без рибавирина — 100% и у пациентов с нулевым ответом на ранее проводимую терапию — 93,3%. Никакого вирусного прорыва не наблюдалось в течение лечения; 1 пациент с подтипом 1a/Q80K HCV имел рецидив после прекращения терапии. Данных о УВО у пациентов 2-й когорты, которые получали лечение в течение 24 недель, еще нет.

Следует отметить, что среди пациентов, принимающих симепривир, отмечались рецидивы HCV, чего не отмечалось при приеме софосбувира.

Альтернативной схемой лечения для ранее не леченных больных с генотипом 1 HCV, которые могут принимать ИНФ, является следующая: симепривир 150 мг ежедневно в течение 12 недель + рибавирин от 1000 мг (<75 кг) до 1200 мг (>75 кг) + ПЕГ-ИНФ еженедельно в течение 24 недель — приемлемый режим для: 1b и 1a генотипов HCV, при которых не определялся полиморфизм Q80K до лечения (класс IIa, уровень A).

Два рандомизированных плацебо-контролируемых исследования (Jacobson, 2013; Poordad, 2013) изучали эффективность и безопасность симепривира в дозе 150 мг 1 раз в сутки ежедневно в течение 12 недель + ПЕГ-ИНФ и рибавирин в течение 24 недель (не показано никакого преимущества от продолжения терапии ПЕГ-ИНФ/рибавирином до 48 недель).

Альтернативные режимы для ранее не леченных больных с генотипом 1 HCV, независимо от подтипа, которые не могут принимать ИНФ: софосбувир 400 мг ежедневно + рибавирин от 1000 мг (<75 кг) до 1200 мг (>75 кг) в течение 24 недель или же софосбувир 400 мг + симепривир 150 мг, особенно у пациентов с ЦП.

**Не рекомендуются** для ранее не леченных пациентов с 1 генотипом HCV следующие режимы:

- ПЕГ-ИНФ/рибавирин с или без TVR или ВОС в течение 24–48 недель (класс IIb, уровень A);
- монотерапия ПЕГ-ИНФ, рибавирином и TVR или ВОС (класс III, уровень A);
- TVR, ВОС или симепривир в качестве базового лечения (класс III, уровень A).

#### Для генотипа 2 HCV

Рекомендованный режим для ранее не леченных больных с генотипом 2 HCV, независимо от ИНФ-терапии: софосбувир 400 мг ежедневно + рибавирин (1000 мг [<75 кг] до 1200 мг [>75 кг]) в течение 12 недель (класс I, уровень A).

Данная схема терапии изучалась в 3 клинических исследованиях: FISSION, POSITRON и VALENCE (Lawitz, 2013; Jacobson, 2013; Zeuzem, 2013). В исследовании FISSION



УВО был достаточно высоким — у 94% пациентов по сравнению с 78% при назначении ПЕГ-ИНФ в сочетании с рибавирином (52/67). По завершению 3 исследований выявлено, что у 201 из 214 (94%) пациентов с генотипом 2 HCV был получен УВО при данной схеме терапии.

Альтернативной схемы для ранее не леченных больных генотипом 2 ХГС нет.

**Не рекомендуются** для ранее не леченных пациентов с генотипом 2 HCV следующие режимы:

- ПЕГ-ИНФ/рибавирин в течение 24–48 недель (*класс IIb, уровень A*);
- монотерапия ПЕГ-ИНФ, рибавирином, TVR или ВОС (*класс III, уровень A*);
- TVR, ВОС или симепривир в качестве базового лечения (*класс III, уровень A*).

#### Для генотипа 3 HCV

Рекомендованный режим для ранее не леченных больных с генотипом 3 HCV, несмотря на ИНФ-терапию: софосбувир 400 мг ежедневно + рибавирин от 1000 мг (<75 кг) до 1200 мг (>75 кг) в течение 24 недель (*класс I, уровень B*).

В исследовании VALENCE показано, что УВО<sub>12</sub> отмечался у 84% пациентов и был выше у ранее не леченных пациентов, чем у неэффективно леченных, — 93% и 77% соответственно. Этот результат был получен на 24-й неделе терапии. В исследовании POSITRON УВО<sub>12</sub> составлял 63% и 61% соответственно (Jacobson, 2013).

Альтернативная схема для ранее не леченных больных с генотипом 3 HCV, которые могут принимать ИНФ: софосбувир 400 мг ежедневно + рибавирин от 1000 мг (<75 кг) до 1200 мг (>75 кг) + ПЕГ-ИНФ еженедельно в течение 12 недель (*класс Ia, уровень A*).

Во II фазе двух клинических исследований PROTON и ELECTRON у 38 из 39 (97%) ранее не леченных пациентов УВО отмечался с 4-й до 12-й недели терапии (Gane, 2013).

**Не рекомендуются** для ранее не леченных пациентов с генотипом 3 HCV следующие режимы:

- ПЕГ-ИНФ/рибавирин в течение 24–48 недель (*класс IIb, уровень A*);
- монотерапия ПЕГ-ИНФ, рибавирином, TVR или ВОС (*класс III, уровень A*);
- TVR, ВОС или симепривир в качестве базового лечения (*класс III, уровень A*).

#### Для генотипа 4 HCV

Рекомендованный режим для ранее не леченных больных с генотипом 4 HCV, которые могут принимать ИНФ: софосбувир 400 мг ежедневно + рибавирин от 1000 мг (<75 кг) до 1200 мг (>75 кг) + ПЕГ-ИНФ еженедельно в течение 12 недель (*класс Ia, уровень B*).

В исследовании NEUTRINO (Lawitz, 2013) наблюдался УВО<sub>12</sub> у 27 из 28 (96%) пациентов. Только 1 пациент с ЦП и рецидивом заболевания после окончания терапии не имел УВО.

Рекомендованный режим для ранее не леченных больных с генотипом 4 HCV, которые не могут принимать ИНФ: софосбувир 400 мг ежедневно + рибавирин 1000 мг (<75 кг) до 1200 мг (>75 кг) в течение 24 недель (*класс IIb, уровень B*).

В небольшом исследовании, проведенном в США, с участием пациентов из Египта УВО<sub>12</sub> отмечен у 11 из 14 (79%), УВО<sub>24</sub> — у 100% исследуемых пациентов (Ruane, 2013).

Альтернативная схема для ранее не леченных больных с генотипом 4 HCV, которые могут принимать ИНФ: симепривир 150 мг ежедневно + рибавирин от 1000 мг (<75 кг) до 1200 мг (>75 кг) + ПЕГ-ИНФ еженедельно 24–48 недель (*класс IIb, уровень B*).

В исследовании RESTORE (Moreno, 2013) принимали участие 107 пациентов, из которых 35 — ранее не леченные пациенты. У 10 из 11 (91%) пациентов, соответствующих критериям для начала данной терапии, отмечен УВО<sub>4</sub>, и у 3 из 3 (100%) — УВО<sub>12</sub>. Из побочных эффектов отмечались анемия — 8,4%, гипербилирубинемия — 1,9% (n=107).

**Не рекомендуются** для ранее не леченных пациентов с генотипом 4 HCV следующие режимы:

- ПЕГ-ИНФ/рибавирин в течение 48 недель (*класс IIb, уровень A*);
- монотерапия ПЕГ-ИНФ, рибавирином, TVR или ВОС (*класс III, уровень A*);
- TVR, ВОС как базовое лечение (*класс III, уровень A*).

#### Для носителей HCV генотипов 5 и 6

Рекомендованный режим для ранее не леченных больных с генотипами 5 и 6 HCV: софосбувир 400 мг ежедневно + рибавирин 1000 мг (<75 кг) до 1200 мг (>75 кг) + ПЕГ-ИНФ еженедельно в течение 12 недель (*класс Ia, уровень B*).

В исследовании NEUTRINO (Lawitz, 2013), в котором участвовал 1 человек с генотипом 5 и 6 человек с генотипом 6, наблюдался УВО<sub>12</sub> в 100% случаев. Однако необходимо дальнейшее изучение этой схемы в исследовании с большим количеством пациентов.

Альтернативная схема для больных с генотипами 5 и 6 HCV: рибавирин от 1000 мг (<75 кг) до 1200 мг (>75 кг) ежедневно + ПЕГ-ИНФ еженедельно в течение 48 недель (*класс IIb, уровень A*).

**Не рекомендуются** для ранее не леченных пациентов с генотипами 5 и 6 HCV следующие режимы:

- монотерапия ПЕГ-ИНФ, рибавирином, TVR или ВОС (*класс III, уровень A*);
- TVR, ВОС как базовое лечение (*класс III, уровень A*).

#### Повторная терапия ХГС для пациентов, у которых предыдущая терапия была неэффективной

##### Для генотипа 1 HCV

Рекомендованный режим больным с генотипом 1 HCV (независимо от подтипа), не ответившим на ранее проводимую терапию ПЕГ-ИНФ (с/без рибавирина): софосбувир 400 мг ежедневно + симепривир 150 мг, с/без рибавирина 1000 мг (<75 кг) или 1200 мг (>75 кг) в течение 12 недель (*класс Ia, уровень B*).

Рекомендованный режим больным с генотипом 1 HCV (независимо от подтипа), не ответившим на ранее проводимую терапию, которые могут принимать ИНФ: софосбувир 400 мг ежедневно + рибавирин от 1000 мг (<75 кг) до 1200 мг (>75 кг) в течение 12 недель или + ПЕГ-ИНФ 12–24 недель (*класс IIb, уровень C*).

Альтернативной схемой лечения таких пациентов с генотипом 1 HCV является: софосбувир 400 мг ежедневно



в течение 12 недель + рибавирин от 1000 мг (<75 кг) до 1200 мг (>75 кг) в течение 12–24 недель, независимо от подтипа вируса (*класс Ib, уровень C*).

В исследовании NEUTRINO (Lawitz, 2013) 89% пациентов имели генотип 1 (у 17% был ЦП). УВО отмечался у 89% (у 261 из 292) и был несколько ниже при подтипе 1b, чем при 1a (82% и 92% соответственно).

**Не рекомендуются** для пациентов с генотипом 1 HCV, не ответивших на ранее проводимую терапию, следующие режимы:

- ПЕГ-ИНФ/рибавирин с или без TVR или ВОС (*класс Ib, уровень A*);
- монотерапия ПЕГ-ИНФ, рибавирином, TVR или ВОС (*класс III, уровень A*).

Для пациентов с генотипом 1 и с декомпенсированным ЦП, не ответивших на ранее проводимую терапию, повторное лечение не проводится из-за рисков нежелательных явлений от ПЕГ-ИНФ, ВОС и TVR у этой категории населения.

#### Для генотипа 2 HCV

Рекомендованный режим больным с генотипом 2 HCV, не ответившим на ранее проводимую терапию: софосбувир 400 мг ежедневно + рибавирин от 1000 мг (<75 кг) до 1200 мг (>75 кг) в течение 12 недель (пациентам с ЦП можно продолжать терапию до 16 недель) (*класс I, уровень A*).

В исследовании FUSION отмечался УВО<sub>12</sub> у 60% пациентов и через 16 недель — у 78% (Jacobson, 2013). Более высокие уровни УВО<sub>12</sub> отмечены в исследовании VALENCE — 88% (Zeuzem, 2013).

Альтернативной схемой лечения таких пациентов с генотипом 2 HCV является повторная терапия с ежедневным приемом 400 мг софосбувира + рибавирин от 1000 мг (<75 кг до 1200 мг (>75 кг) в течение 12 недель (*класс Ia, уровень B*).

**Не рекомендуется** у пациентов с генотипом 2 HCV, не ответивших на ранее проводимую терапию:

- ПЕГ-ИНФ/рибавирин с или без TVR, ВОС или симепривира (*класс Ib, уровень A*);
- монотерапия ПЕГ-ИНФ, рибавирином, TVR или ВОС (*класс III, уровень A*).

#### Для генотипа 3 HCV

Рекомендованный режим больным с генотипом 3 HCV, не ответившим на ранее проводимую терапию: софосбувир 400 мг ежедневно + рибавирин от 1000 мг (<75 кг) до 1200 мг (>75 кг) в течение 24 недель (*класс Ia, уровень A*).

В исследовании FUSION отмечался УВО<sub>12</sub> у 30% пациентов (19% — у пациентов с ЦП, 37% — без ЦП) и через 16 недель — у 62% (61% — с ЦП и 63% — без ЦП) (Jacobson, 2013).

Альтернативной схемой лечения у пациентов с генотипом 3 HCV, не ответивших на ранее проводимую терапию, является курс лечения с ежедневным приемом 400 мг софосбувира + рибавирин от 1000 мг (<75 кг) до 1200 мг (>75 кг) в течение 12 недель (*класс Ia, уровень B*).

**Не рекомендуется** у пациентов с генотипом 3 HCV, не ответивших на ранее проводимую терапию:

- ПЕГ-ИНФ/рибавирин с/без TVR, ВОС или симепривира (*класс Ib, уровень A*);

- монотерапия ПЕГ-ИНФ, рибавирином, TVR или ВОС (*класс III, уровень A*).

#### Для генотипа 4 HCV

Рекомендованный режим больным с генотипом 4 HCV, не ответившим на ранее проводимую терапию: софосбувир 400 мг ежедневно + рибавирин от 1000 мг (<75 кг) до 1200 мг (>75 кг) в течение 12 недель (*класс Ia, уровень C*).

Альтернативная терапия для 4-го генотипа: софосбувир 400 мг ежедневно + рибавирин от 1000 мг (<75 кг) до 1200 мг (>75 кг) в течение 24 недель (*класс Ia, уровень B*).

**Не рекомендуется** у пациентов с генотипом 4 HCV, не ответивших на ранее проводимую терапию:

- ПЕГ-ИНФ/рибавирин с/без TVR, ВОС или симепривира (*класс Ib, уровень A*);
- монотерапия ПЕГ-ИНФ, рибавирином, TVR или ВОС (*класс III, уровень A*).

#### Для носителей HCV генотипов 5 и 6

Для пациентов с генотипами HCV 5 и 6, не ответивших на ранее проводимую терапию, рекомендуется софосбувир 400 мг ежедневно + рибавирин 1000 мг (<75 кг) до 1200 мг (>75 кг) ежедневно + ПЕГ-ИНФ в течение 12 недель (*класс Ia, уровень C*). Альтернативных схем нет.

**Не рекомендуется** для пациентов-«неответчиков» с генотипами HCV 5 и 6:

- ПЕГ-ИНФ/рибавирин с или без TVR, ВОС или симепривира (*класс Ib, уровень A*);
- монотерапия ПЕГ-ИНФ, рибавирином, TVR или ВОС (*класс III, уровень A*) [1].

Очевидно, что представленные рекомендации AASLD 2014 года предпринимают попытку решения вопросов ПВТ, прежде всего — у трудных пациентов с ХГС, а также демонстрируют позитивные результаты достижения УВО, тем самым предупреждая пополнение группы «неответчиков». Тем не менее, многие вопросы остаются спорными как с теоретической, так и с экономической точки зрения. Насколько предложенные рекомендации будут адаптированы в условиях Украины — покажет время.

Несомненно, что в последние годы наибольший импульс получило лечение пациентов с генотипом 1 HCV, предварительно не получавших лечения, и лечение тех пациентов с генотипом 1 HCV, у которых возник рецидив после лечения ПЕГ и рибавирином. Значительные побочные эффекты от тройной терапии, а также частота ответа на тройную терапию у пациентов с предварительным частичным или нулевым ответом на лечение ПЕГ и рибавирином вызывают разочарование.

Анализ затрат, включая стоимость лечения осложнений, показывает высокую среднюю стоимость двойной терапии (ПЕГ-ИНФ и рибавирин) и возрастающие затраты при применении тройной терапии с использованием новых ингибиторов протеаз для лечения по сравнению со стандартной двойной схемой лечения. Доступно ли это сегодня среднестатистическому украинцу? К сожалению, пока наличие проекта концепции государственной целевой социальной программы по профилактике, диагностике и лечению вирусных гепатитов на период до 2016 года в Украине напрямую не связано с доступностью лечения вирусного гепатита С.



Согласно результатам моделирования в ближайшие десятилетия распространенность ЦП, ассоциированно-го с HCV, и смертность вследствие ГЦК резко возрастает, что будет отражать высокую заболеваемость HCV-инфекцией в начале 1980-х годов. При этом результаты недавно опубликованного моделирования позволяют предположить, что лечение ПЕГ-ИФН и внедрение тройной терапии будут способствовать снижению кумулятивной заболеваемости, ассоциированной с генотипом 1 HCV на 17,7%, а смертности — на 9,7% в период 2012–2021 гг. [36].

Несмотря на существующие профилактические стратегии в отношении ХГС, своевременно начатая терапия заболевания позволяет уменьшить вклад HCV в тяжелое бремя заболеваний печени.

### Список литературы

1. AASLD, IDSA & IAS-USA Announce New Hepatitis C. Treating Hepatitis C. Now Available at HCVguidelines.org Launched in January 29, 2014 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://hcvguidelines.org/>.
2. Bain V.G., Lee S.S., Peltekian K. et al. Exposure to ribavirin predicts EVR and SVR in patients with HCV genotype 1 infection: analysis of the Canadian PEGASYS® Expanded Access Program // *Hepatology*. — 2006. — Vol. 44. — P. 335A–336A.
3. Diago M., Castellano G., Garcia-Samaniego J. et al. Association of pretreatment serum interferon gamma inducible protein 10 levels with sustained virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C // *Cut*. — 2006. — Vol. 55. — P. 374–379.
4. Dienstag J.L., Mc.Hutchison J.G. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130. — P. 225–230.
5. Dienstag J.L., Mc.Hutchison J.G. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130. — P. 231–264.
6. Dieterich D., Soriano V., Sherman K. et al. Telaprevir in combination with pegylated interferon-alfa-2a+RBV in HCV/HIV-co-infected patients: a 24-week treatment interim analysis. In: 19th conference on retroviruses and opportunistic infections, Seattle, WA. — 2012, March 5–8 [abstract 46].
7. Dusheiko G., Nelson D., Reddy K.R. Ribavirin considerations in treatment optimization. // *Antivir. Ther.* — 2013. — Vol. 1. — P. 23–30.
8. EASL (European Association for the Study of the Liver) Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection // *J. of Hepatology*. — 2013.
9. Karino Y., Toyota J., Sugawara M. et al. Hepatitis C virus genotypes and hepatic fibrosis regulate 24-n decline of serum hepatitis C virus RNA during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 18. — P. 404–410.
10. Kieffer T.L., Sarrazin C., Miller J.S. et al. Telaprevir and pegylated interferon-alfa-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients // *Hepatology*. — 2007. — Vol. 46. — P. 631–639.
11. Kozlowski A., Charles S.A., Harris J.M. Development of pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C // *Bio. Drugs*. — 2001. — Vol. 15. — P. 419–429.
12. Flamm S.L., Lawitz E., Jacobson I. et al. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 11. — P. 81 [84; 85].
13. Formann E., Jessner W., Bennett L., Ferenci P. Twice-weekly administration of peginterferon-alfa-2b improves viral kinetics in patients with chronic hepatitis C genotype 1 // *Viral. Hepat.* — 2003. — Vol. 10. — P. 271–276.
14. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 975–982.
15. Jacobson I.M., Brown R.S., Freilich B. et al. Weight-based ribavirin dosing (WBD) increases sustained viral response (SVR) in patients with chronic hepatitis C (CHC): final results of the WIN-R study, a US community based trial // *Hepatology*. — 2005. — Vol. 42, Suppl. 1. — P. 749A.
16. Glue P., Fang J.W., Rouzier-Panis R. et al. Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 68. — P. 556–567.
17. Grace M., Youngster S., Gitlin G. et al. Structural and biologic characterization of pegylated recombinant IFN-alpha2b // *J. Interferon Cytokine Res.* — 2001. — № 21. — P. 1103–1115.
18. Hadziyannis S.J., Sette H., Jr., Morgan T.R. et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 140. — P. 346–355.
19. Herrmann E., Sarrazin C. Hepatitis-C-virus — viruskinetics and resistence mechanisms [Hepatitis C-virus — virus kinetics and resistance mechanisms] // *Z. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 42. — P. 387–396.
20. Herrmann E., Lee J.H., Marines G. et al. Effect of ribavirin on hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon // *Hepatology*. — 2003. — Vol. 37. — P. 1351–1358.
21. Lee S.S., Heathcote E.J., Reddy K.R. et al. Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa-2a (40KD) // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 37. — P. 500–506.
22. Lee S.S., Bain V.G., Peltekian K. et al. Treating chronic hepatitis C with pegylated interferon alfa-2a (40 KD) and ribavirin in clinical practice // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 23. — P. 397–408.
23. Manns M.P., Mc.Hutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 958–965.
24. Mangia A., Santoro R., Minerva N. et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3 // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 2609–2617.
25. Mc. Hutchison J.G., Gordon S.C., Schiff E.R. et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 1485–1492.
26. National Institutes of Health. National Institutes of Health consensus development conference statement: management of hepatitis C // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 36. — S3–S20.
27. Neumann A.U., Lam N.P., Dahari H. et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy // *Science*. — 1998. — Vol. 282. — P. 103–107.
28. Ohfuji S., Fukushima W., Tanaka T. et al. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease: a case-control study // *Hepatology. Res.* — 2006. — Vol. 36. — P. 201–208.
29. Perz J.F., Armstrong G.L., Farrington L.A. et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide // *J. Hepatol.* — 2006. — Vol. 45. — P. 529–538.
30. Poynard T., Leroy V., Cohard M. et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration // *Hepatology*. — 1996. — Vol. 24. — P. 778–789.
31. Poynard T., Marcelin P., Lee S.S. et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT) // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 1426–1432.
32. Shiffman M.L., Suter F., Bacon B.R. et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 1or 3 // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357. — P. 124–134.
33. Sylvestre D., Smith A., Barrett L., Greene D. A prospective double-blinded neuropsychiatric comparison of pegylated interferons alfa-2a and alfa-2b // *Hepatology*. — 2006. — Vol. 44, Suppl. 1. — P. 337A.
34. Sulkowski M., Pol S., Mallolas J. et al. Boceprevir vs placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial // *Lancet Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 13. — P. 597–605.
35. Thodore S., Mazon M.J. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection // *Int. J. of Med. Sciences*. — 2006. — Vol. 3. — P. 41–46.
36. The Burden of Liver Disease in Europe: A review of Available Epidemiological Data [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://www.easl.eu/assets/application/files/54ae845caec619f\\_file.pdf](http://www.easl.eu/assets/application/files/54ae845caec619f_file.pdf).
37. Von Wagner M., Huber M., Berg T. et al. Peginterferon-alfa-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 129. — P. 522–527.
38. Zeuzem S., Andreone P., Pol S. et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 2417–2428.



# Неалкогольная жировая болезнь печени, современные принципы диагностики и лечения: обзор клинических рекомендаций

**Н**еалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — заболевание, которое в последние 20 лет занимает ведущее место в современной медицинской науке и привлекает все большее внимание ученых и врачей разных специальностей.

Жировой гепатоз, или жировая дистрофия печени, стеатоз печени как гистологический феномен известен с 40-х годов прошлого столетия. Жировая дегенерация печени описывалась исследователями при различных заболеваниях внутренних органов. Однако интенсивно изучать НАЖБП стали в конце XX века, когда результаты клинических исследований показали высокую распространенность НАЖБП и самое важное — ее связь с метаболическими нарушениями в организме и высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений на фоне данной патологии.

С появлением современных инструментальных методов обследования и приборов с высоким разрешением стала возможна более широкая неинвазивная диагностика НАЖБП, и этот факт дал еще больший толчок и возможности для интенсивного изучения данного заболевания. Оказалось, что НАЖБП — часто встречаемая патология. По данным различных авторов, распространенность НАЖБП в общей популяции составляет от 6,3% до 33% со средним значением 20% [30, 35]. А у пациентов с различными метаболическими нарушениями, такими как ожирение, сахарный диабет (СД), дислипидемия, может достигать 75–100% [11]. Вариабельность частоты встречаемости НАЖБП в популяции связана с различными методами выявления стеатоза печени и интерпретацией результатов исследования.

По современным представлениям НАЖБП является самостоятельной нозологической единицей, которая

характеризуется клинико-морфологическими изменениями в ткани печени и других органах и объединяет стеатоз печени (жировая дистрофия), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), неблагоприятное течение которых может привести к развитию терминальных стадий заболевания — цирроза печени. На сегодняшний день НАЖБП заняла устойчивую нишу в терапевтической клинике. С каждым годом открываются все новые механизмы развития НАЖБП, устанавливаются связи и влияние стеатоза печени на развитие и прогрессирование другой патологии внутренних органов, такой как сердечно-сосудистые заболевания, СД.

Однако существует неудовлетворенность клиницистов методами диагностики и особенно лечения. На сегодняшний день нет стандартов диагностики и четких диагностических критериев НАЖБП. Несмотря на большое количество публикаций, посвященных данной теме, количество исследований, построенных на принципах доказательной медицины, ограничено, следовательно — результаты имеющихся исследований нужно интерпретировать с осторожностью и нельзя принимать как руководство к действию.

Экспертами в области изучения болезней печени был проведен обзор и анализ мировых публикаций по проблеме НАЖБП, на основе полученных данных было создано первое практическое руководство по диагностике и лечению НАЖБП. Это руководство было разработано Американской коллегией гастроэнтерологов (ACG) и Американской гастроэнтерологической ассоциацией (AGA) в сотрудничестве с Американской ассоциацией по изучению болезней печени (AASLD) и опубликовано в 2012 году. Документ предназначен для использования врачами общей



практики, гастроэнтерологами и специалистами смежных областей медицины. Любые официальные рекомендации и стандарты диагностики и лечения нельзя воспринимать как догму, они направлены на улучшение качества диагностики и расширение возможностей эффективного лечения для пациентов. Руководство создано на основе фактических данных, если результаты исследований недоступны или противоречивы — рекомендации сделаны на основе консенсуса мнения экспертов. Авторы рекомендаций подчеркивают, что они должны быть гибкими, учитывать индивидуальный подход для каждого пациента [5]. В руководстве использован традиционный доказательный подход и применена система градации доказательств и силы рекомендаций.

Сила, или класс рекомендаций имеет две категории: I — сильная, II — слабая. Сильная рекомендация — факты, полученные на сегодняшний день, с высокой точностью свидетельствуют о пользе и безопасности применения рекомендации, польза значительно превышает возможные нежелательные эффекты, метод диагностики или способ лечения адекватен по стоимости. Слабая рекомендация предполагает изменчивость предпочтений и ценностей или имеет больше неопределенности. Баланс пользы не уравновешивается возможными рисками или польза отсутствует. Рекомендация дана с меньшей уверенностью экспертов, имеет более высокую стоимость или большее потребление других ресурсов.

Качество доказательств, подтверждающих сильные или слабые рекомендации, обозначается одним из трех уровней: высокий (А), умеренный (В) или низкий (С). Критерии качества доказательств:

- А — дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке клинического эффекта;
- В — дальнейшие исследования могут изменить уверенность в оценке клинического эффекта;
- С — дальнейшие исследования, скорее всего, окажут влияние на оценку клинического эффекта.

Согласно данным рекомендациям определение НАЖБП требует наличия стеатоза печени, определенно по данным гистологического исследования или при помощи инструментальных методов визуализации, что расширяет возможности для идентификации данной патологии. Вторым условием для постановки диагноза НАЖБП является отсутствие причин для вторичного накопления жира в печени, таких как злоупотребление алкоголем, прием лекарственных препаратов, вызывающих печеночный стеатоз, наследственные заболевания, вирусные поражения печени и т.д.

В большинстве случаев развитие НАЖБП связано с метаболическими факторами риска, такими как ожирение, СД и дислипидемия. По гистологическим признакам возможно разделение НАЖБП на жировую дистрофию печени и НАСГ. Стеатоз печени определяется при наличии накопления жира в печени без признаков гепатоцеллюлярного повреждения в виде баллонной дистрофии гепатоцитов. НАСГ характеризуется наличием стеатоза и воспаления гепатоцитов с фиброзом или без него.

Ожирение является хорошо доказанным фактором риска для развития НАЖБП. Как уже говорилось выше,

у пациентов с тяжелыми формами ожирения распространенность НАЖБП может превышать 90%, а у 5% из них может развиться цирроз печени [20]. Существует очень высокая распространенность НАЖБП у лиц с СД 2-го типа, она достигает 69–87% по данным гистологического исследования [15]. В ряде исследований показано, что распространенность НАЖБП увеличивается с возрастом [9, 18]. Вероятность прогрессирования заболевания до продвинутых стадий фиброза или смерти выше также в пожилом возрасте [21]. Условием для постановки диагноза НАЖБП является отсутствие употребления алкоголя. Однако допустимая доза принимаемого алкоголя сильно варьирует: по данным различных исследований — от 10 до 40 г в сутки, во многих исследованиях не учитывался пол при определении минимальной безопасной дозы алкоголя. Поэтому данное руководство определило более четко количество алкоголя, которое является критерием для постановки диагноза НАЖБП. Так, доза алкоголя для мужчин не должна превышать 210 г в неделю, для женщин — 140 г в неделю (*класс рекомендаций II, уровень доказательности C*). Если самооценка потребления алкоголя не согласуется с клиническим проявлениями при обследовании пациента с подозрением на НАЖБП, подтверждение об употреблении алкоголя необходимо получить от членов семьи [26].

Важный раздел рекомендаций посвящен пациентам со случайно выявленным стеатозом. Хорошо известно, что НАЖБП, как правило, протекает бессимптомно, и многие пациенты обращаются за медицинской помощью совсем по другим причинам. Не является редкостью ситуация в клинической практике, когда пациенты подвергаются визуальным и лабораторным методам обследования и у них случайно обнаруживаются признаки стеатоза печени [7]. Что делать с данной категорией пациентов? Согласно предложенным рекомендациям все больные со случайно выявленным стеатозом печени должны быть обследованы. У них необходимо оценить метаболические факторы риска (например, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия) и исключить причины для вторичного стеатоза печени, такие как чрезмерное употребление алкоголя, лекарственные препараты, вирусный гепатит С и др. (*класс рекомендаций I, уровень доказательности C*). Пациентам со случайно выявленным стеатозом печени и нормальными биохимическими показателями крови биопсия печени не рекомендуется (*класс рекомендаций I, уровень доказательности B*).

Для постановки диагноза НАЖБП необходимо доказать наличие стеатоза. Согласно данным рекомендациям достаточно инструментальной визуализации с помощью ультразвукового сканирования (УЗИ), компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), альтернативным методом может служить биопсия печени. Вторым этапом диагностики следует исключить другие причины развития стеатоза печени (*класс рекомендаций I, уровень доказательности A*). Прежде всего — злоупотреблением алкоголем, сопутствующие хронические заболевания печени (хронический вирусный гепатит С, болезнь Вильсона, гемохроматоз, аутоиммунные заболевания печени), прием лекарственных



препаратов, парентеральное питание. Для этого необходимо исследовать уровень ферритина, сывороточного железа [2]. Повышенные уровни сывороточного ферритина и насыщение железом сыворотки крови, особенно при наличии гомозиготной или гетерозиготной мутации C282Y HFE, может служить основанием для проведения биопсии печени (*класс рекомендаций I, уровень доказательности B*). Повышенные сывороточные аутоантитела в сочетании с другими признаками аутоиммунного заболевания печени (высокий уровень аминотрансфераз, высокий гамма-глобулин) требует более полного обследования с целью исключения аутоиммунного заболевания печени (*класс рекомендаций I, уровень доказательности B*) [32].

Естественное течение НАЖБП, как правило, доброкачественное, в редких случаях развивается цирроз печени, печеночная недостаточность или рак печени. Существует догма, что биопсия печени является наиболее надежным подходом для идентификации наличия стеатогепатита и фиброза у пациентов с НАЖБП. Однако проведение биопсии печени ограничено стоимостью процедуры, ошибкой выбора участка печеночной ткани для пункции, а также осложнениями данной процедуры, вплоть до летального исхода. Уровни сывороточных аминотрансфераз и визуальные методы диагностики, такие как УЗИ, КТ и МРТ, не могут надежно оценить стеатогепатит и фиброз у больных НАЖБП. Таким образом, значительный интерес представляет разработка клинических правил прогнозирования и выявления стеатогепатита путем неинвазивных биомаркеров. Наличие метаболического синдрома является сильным предиктором стеатогепатита у больных НАЖБП [13]. Метаболический синдром с высокой долей вероятности определяет развитие стеатогепатита у больных НАЖБП, его наличие может быть использовано для проведения целевой биопсии печени, так как у данной группы пациентов есть высокая вероятность развития фиброза и цирроза печени (*класс рекомендаций I, уровень доказательности B*). Цитокератин-18 был широко исследован как новый биомаркер наличия стеатогепатита у больных НАЖБП [34] (*класс рекомендаций I, уровень доказательности B*). Биопсия печени должна проводиться пациентам с подозрением на НАЖБП, у которых возможна другая, неметаболическая причина стеатоза и без проведения биопсии нельзя исключить другие сопутствующие заболевания печени (*класс рекомендаций I, уровень доказательности B*). Эластография, которая измеряет жесткость печени, является неинвазивным, успешным методом для выявления фиброза у пациентов с гепатитом В и гепатитом С. Этот метод показал высокую чувствительность и специфичность для выявления фиброза у больных НАЖБП, однако применение его ограничено у больных с высоким индексом массы тела. Когда нужна биопсия печени у пациентов с НАЖБП? Биопсия печени остается золотым стандартом для характеристики гистологической картины печени у больных НАЖБП. Тем не менее, данная методика имеет свои ограничения, о которых говорилось выше. Таким образом, она должна выполняться только по строгим показаниям у пациентов, которым при помощи других методов диагноз установить не удалось (*класс рекомендаций I, уровень доказательности B*).

Лечение пациентов с НАЖБП включает терапию заболевания печени, а также сопутствующих метаболических заболеваний, таких как ожирение, гиперлипидемия, резистентность к инсулину и СД 2-го типа. НАЖБП без развития стеатогепатита имеет хороший отдаленный прогноз, поэтому в рекомендациях дискутируется вопрос, имеет ли смысл лечить НАЖБП без развития стеатогепатита. Окончательного ответа на сегодняшний день не получено, необходимы дальнейшие исследования.

Модификация образа жизни имеет ключевое значение для лечения и профилактики НАЖБП. Многие исследования показывают, что изменение образа жизни может снизить активность аминотрансфераз и уменьшить степень стеатоза печени, диагностируемого инструментальными методами исследования [14, 31]. Низкокалорийная диета со сниженным количеством углеводов, низким содержанием насыщенных жиров, также улучшала состояние пациентов с НАЖБП [33]. Однако эти ранние исследования были недостаточно убедительными из-за небольшого числа статистической выборки и практически полного отсутствия гистологических исследований биопатов в качестве конечных точек. Более поздние неконтролируемые исследования также показали улучшение лабораторных показателей и гистологической картины печени у больных НАЖБП на фоне модификации образа жизни [27, 28]. Рандомизированное исследование с обследованием 31 больного НАЖБП с сопутствующим ожирением показало снижение массы тела и улучшение гистологической картины печени на фоне интенсивного изменения образа жизни (диета, умеренная физическая нагрузка — 200 минут в неделю в течение 48 недель). Было выявлено снижение массы тела на 9,3%, уменьшение проявлений стеатоза печени и воспаления, однако не было отмечено влияния на фиброз [22]. На основании проанализированных исследований были даны следующие рекомендации. Потеря массы тела на фоне низкокалорийной диеты и/или повышенной физической активности уменьшает проявления стеатоза печени (*класс рекомендаций I, уровень доказательности A*). Для уменьшения проявлений стеатоза достаточно снижения массы на 3–5% от исходной, для уменьшения явлений некроза и воспаления необходима потеря массы тела до 10% (*класс рекомендаций I, уровень доказательности B*). Физические упражнения без соблюдения диеты у больных НАЖБП могут уменьшить явления стеатоза печени; возможность улучшить другие гистологические параметры печени остается неизвестной (*класс рекомендаций I, уровень доказательности B*).

Медикаментозная терапия НАЖБП находится на стадии изучения. С учетом роли инсулинорезистентности в развитии НАЖБП, логичным представляется применение препаратов, повышающих чувствительность тканей-мишеней к инсулину. Несколько исследований изучали влияние метформина на активность аминотрансфераз и гистологическую картину печени у пациентов с НАСГ. Было получено снижение резистентности к инсулину и уменьшение активности трансаминаз, однако наблюдалось незначительное улучшение гистологической картины печени [29]. В 48-недельном открытом исследовании по применению метформина



у больных НАЖБП, уменьшение стеатоза достигнуто только у 30% пациентов, хотя наблюдалось хорошее снижение массы тела (19% потеряли более 10 кг) [19]. Недавно проведенный мета-анализ позволил сделать вывод, что применение метформина в течение 6–12 месяцев на фоне изменений образа жизни не снижало активности аминотрансфераз и улучшало гистологическую картину печени по сравнению только с изменением образа жизни. В результате исследований можно сделать вывод, о том, что метформин не оказывает существенного влияния на гистологическую картину печени и не рекомендуется в качестве специфического лечения при заболеваниях печени у взрослых с НАСГ (*класс рекомендаций I, уровень доказательности A*).

Несколько исследований изучали влияние инсулиновых сенситайзеров на активность аминотрансфераз и гистологическую картину печени у взрослых с НАЖБП [24, 25]. Было показано, что розиглитазон улучшал активность аминотрансфераз и стеатоз печени, но не уменьшал явлений воспаления или фиброза в печени. Пиоглитазон может быть использован для лечения стеатогепатита у пациентов с доказанным при помощи биопсии НАСГ. Однако следует отметить, что большинство пациентов, которые принимали участие в клинических испытаниях по применению пиоглитазона, не имели СД и что безопасность столь длительного лечения не изучена (*класс рекомендаций I, уровень доказательности B*).

Окислительный стресс считается основным механизмом гепатоцеллюлярного повреждения и играет ключевую роль в его прогрессировании у пациентов с НАСГ. Эффективность витамина Е (токоферола) была исследована в нескольких работах, однако сравнение между этими исследованиями провести достаточно трудно по причине различий критериев включения, разных доз витамина Е, использования дополнительных антиоксидантов или других лекарственных средств и ограниченного количества гистологических данных [12]. Несмотря на эти ограничения, можно резюмировать, что использование витамина Е связано с уменьшением активности аминотрансфераз у пациентов с НАСГ. Исследования, в которых были оценены гистологические конечные точки, показывают, что витамин Е вызывает уменьшение проявлений стеатоза и воспаления у взрослых с НАСГ, но не оказывает никакого влияния на фиброз печени. Одна из проблем применения витамина Е является спорной — увеличивает ли этот препарат общую смертность? Некоторые мета-анализы выявили рост смертности от всех причин при приеме высокой дозы витамина Е [4], но другие — не подтвердили такой ассоциации [3, 10]. Согласно недавно опубликованным результатам исследования применение витамина Е в дозе 400 МЕ в сутки способствовало увеличению риска развития рака простаты у относительно здоровых мужчин. Эксперты дают следующие рекомендации. Витамин Е, применяемый в суточной дозе 800 МЕ в сутки, улучшает гистологическую картину печени у взрослых пациентов без СД, с подтвержденным биопсией НАСГ, поэтому его следует рассматривать в качестве первой линии фармакотерапии для данной популяции пациентов (*класс рекомендаций I, уровень доказательности B*).

В отсутствие дополнительных данных не рекомендуется лечение НАСГ у больных СД (*класс рекомендаций I, уровень доказательности C*).

При использовании урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) для лечения НАЖБП [16, 23] в обычных и высоких дозах убедительных данных о преимуществе УДХК перед плацебо не получено. Препараты, содержащие омега-3 жирные кислоты, в настоящее время утверждены в США для лечения гипертриглицеридемии. Препараты данной группы были исследованы для лечения НАЖБП и нашли экспериментальное подтверждение в поддержку их использования, но интерпретация их эффективности и безопасности у человека ограничена малым размером выборки и методологическим уровнем ошибки. Настоящие стандарты не рекомендуют УДХК для лечения НАЖБП или НАСГ (*класс рекомендаций I, уровень доказательности B*). Также преждевременно рекомендовать омега-3 жирные кислоты для специфического лечения НАЖБП или НАСГ, но они могут рассматриваться в качестве препаратов первой линии в лечении гипертриглицеридемии у пациентов с НАЖБП.

Злоупотребление алкоголем является фактором риска для хронических заболеваний печени, следует избегать употребления больших доз алкоголя больным с НАЖБП и НАСГ. Эксперты утверждают, что пациенты с НАЖБП не должны потреблять большое количество алкоголя. К сожалению, на сегодняшний день пока не может быть сделано никаких рекомендаций в отношении частоты употребления алкоголя лицами с НАЖБП (*класс рекомендаций I, уровень доказательности B*).

### Применение статинов у пациентов с НАЖБП и НАСГ

Большинство пациентов с НАЖБП и НАСГ имеют нарушения липидного обмена и подвергаются повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний, что дает основания для применения статинов у больных с данной патологией [6]. Статины являются важным классом препаратов для лечения дислипидемии. Проведенные в течение последних десятилетий исследования [17] установили, что статины являются безопасными у пациентов с заболеваниями печени, не существует никаких доказательств того, что пациенты с хроническими заболеваниями печени, в том числе НАЖБП и НАСГ, подвергаются более высокому риску серьезных повреждений печени, индуцированных статинами. Несколько исследований показали, что статины могут улучшать биохимическую и гистологическую картину печени у пациентов с НАСГ [1, 8]. Недавний анализ применения статинов у больных с НАЖБП и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией показал улучшение биохимических показателей печени и отсутствие серьезных побочных эффектов при применении статинов у данной группы больных. Принимая во внимание отсутствие доказательств о возрастании риска серьезных побочных эффектов среди больных НАЖБП и НАСГ от приема статинов, эти препараты могут использоваться для лечения дислипидемии у пациентов с НАЖБП (*класс рекомендаций I, уровень доказательности B*).



## Список литературы

1. Athyros V.G., Tziomalos K, Gossios T.D. et al. for the GREACE Study Collaborative Group // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P. 1916–1922.
2. Bacon B.R., Adams P.C., Kowdley K.V. et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 54. – P. 328–343.
3. Berry D., Wathen J.K., Newell M. Bayesian model averaging in metaanalysis: vitamin E supplementation and mortality // *Clin. Trials*. – 2009. – Vol. 6. – P. 28–41.
4. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L. et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements of primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297 (8). – P. 842–857.
5. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107. – P. 811–826.
6. Chatrath H., Vuppalanchi R., Chalasani N. Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Seminars in Liver Disease*. – 2012. – Vol. 32. – P. 22–29.
7. Chen Z.W., Chen L.Y., Dai H.L. et al. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease // *J. Zhejiang. Univ. Sci. B*. – 2008. – Vol. 9 (8). – p. 616–622.
8. Foster T., Budoff M.J., Saab S. et al. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: The St. Francis Heart Study Randomized Clinical Trial // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106. – P. 71–77.
9. Frith J., Day C.P., Henderson E. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in older people // *Gerontology*. – 2009. – Vol. 55 (6). – P. 607–613.
10. Gerss J., Kopcke W. The questionable association of vitamin E supplementation and mortality – inconsistent results of different meta-analytic approaches // *Cell Mol. Biol.* – 2009. – Vol. 55 (Suppl. OL). – P. 1111–1120.
11. Haentjens P., Massaad D., Reynaert H. et al. Identifying non-alcoholic fatty liver disease among asymptomatic overweight and obese individuals by clinical and biochemical characteristics // *Acta Clin. Belg.* – 2009. – Vol. 64. – P. 483–493.
12. Harrison S.A. et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98. – P. 2485–2490.
13. Kang H., Greenon J.K., Omo J.T. et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 2247–2253.
14. Lazo M., Solga S.F., Horska A. et al. for the Fatty Liver Subgroup of the Look Ahead Research Group. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33. – P. 2156–2163.
15. Leite N.C., Salles G.F., Araujo A.L. et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29. – P. 113–119.
16. Leushner U., Lindenthal B., Herrman G. et al. High-dose Ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 52. – P. 472–479.
17. Lewis J.H., Mortensen M.E., Zweig S. et al. Pravastatin in Chronic Liver Disease Study Investigators. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46. – P. 1453–1463.
18. Li H., Wang Y.J., Tan K. et al. Prevalence and risk factors of fatty liver disease in Chengdu, Southwest China // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2009. – Vol. 8 (4). – P. 377–382.
19. Loomba, R., Lutchman, G., Kleiner, D.E. et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 29. – P. 172–182.
20. Machado M., Marques-Vidal P., Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 45. – P. 600–606.
21. Ong J.P., Pitts A., Younossi Z.M. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2008; 49:608–612.
22. Promrat K., Kleiner D.E., Niemeier H.M. et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51. – P. 121–129.
23. Ratziu V., Charlotte F., Bernhardt C. et al.; for the LIDO Study Group. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51. – P. 445–453.
24. Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F. et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 54. – P. 1011–1019.
25. Ratziu V., Giral P., Jacqueminet S. et al. Rosiglitazone for non-alcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 135. – P. 100–110.
26. Sanyal A.J., Brunt E.M. et al. End points and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 54. – P. 344–353.
27. Sreenivasa Baba C.S., Alexander G., Kalyani B. et al. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 21. – P. 191–198.
28. Tendler D., Lin S., Yancy W.S. et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study // *Digestive Diseases & Sciences*. – 2007. – Vol. 52. – P. 589–593.
29. Uygun A., Kadayifci A., Isik A.T. et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 19. – P. 537–544.
30. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 34. – P. 274–285.
31. Viljanen A.P., Iozzo P., Borra R. et al. Effect of weight loss on liver free fatty acid uptake and hepatic insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P. 50–55.
32. Vuppalanchi R., Gould R.J., Wilson L.A. et al. Clinical significance of serum autoantibodies in patients with NAFLD: results from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network // *Hepatol. Int.* – 2011. – ePub ahead of print.
33. Wang R., Koretz R., Yee H. Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review // *Am. J. Med.* – 2003. – Vol. 115. – P. 554–559.
34. Wieckowski A., McCullough A.J., Feldstein A.E. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46. – P. 582–589.
35. Williams C.D., Stenger J., Asike M.I. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140. – P. 124–131.



# Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний

**С**ердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения и ведущей причиной смерти населения. Экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) прогнозируется дальнейший рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как в развитых, так и в развивающихся странах, обусловленный старением населения и особенностями образа жизни [1].

Сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, начинают развиваться задолго до появления первых клинических симптомов. Развитие ССЗ тесно связано с наличием факторов риска, таких как курение, неправильное питание, низкая физическая активность, наличие избыточной массы тела, артериальная гипертензия, неблагоприятные психосоциальные и другие факторы. В проспективных эпидемиологических исследованиях обнаружено более 200 факторов — зависящих от среды, наследственных, метаболических, которые в той или иной степени способствуют развитию атеросклероза как морфологической основы ССЗ [1, 3]. К настоящему времени накоплено достаточно доказательств того, что сочетание у одного человека нескольких факторов резко увеличивает суммарный риск. Одной из таких комбинаций является синдром, описанный G. Reaven в 1988 году как синдром X, или метаболический синдром (МС), представляющий собой единую метаболическую цепь, связывающую несколько факторов риска, в основе которой лежит инсулинорезистентность [4].

Метаболический синдром (МС) представляет собой клинко-лабораторный симптомокомплекс, включающий нарушения углеводного обмена (инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак, гиперинсулинемия), нарушения жирового обмена (дислипидемия, повышение уровня общего холестерина [ХС], снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности [ХС ЛПВП], гипертриглицеридемия), артериальную

гипертензию (АГ), гипертрофию миокарда левого желудочка, микроальбуминурию, эндотелиальную дисфункцию, повышение уровней фибриногена, ингибитора активатора плазминогена-1 и пр. [5]. Существуют различные диагностические критерии и подходы к определению этого состояния. Всероссийским научным обществом кардиологов были изданы отечественные рекомендации по диагностике и лечению МС, в соответствии с которыми МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ. Для постановки диагноза МС необходимо наличие основного признака: центрального (абдоминального) типа ожирения (окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) и двух дополнительных критериев.

Дополнительные критерии:

- АГ (артериальное давление >130/85 мм рт.ст.);
- повышение уровня триглицеридов (>1,7 ммоль/л);
- снижение уровня ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин);
- повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) >3,0 ммоль/л;
- гипергликемия натощак (уровень глюкозы в плазме крови натощак >6,1 ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (уровень глюкозы в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах >7,8 и <11,1 ммоль/л) [5].

Метаболический синдром сопровождается более высоким риском развития ССЗ, чем в общей популяции. По данным мета-анализа установлено, что у пациентов с МС атеросклероз прогрессирует быстрее, чем у лиц без МС, причем в наибольшей степени это обусловлено наличием ожирения и высоким уровнем триглицеридов [6]. У больных МС в 2 раза повышен риск развития сердечно-сосудистой патологии, а смертность от любых причин выше в 1,5 раза.



Вопрос оценки дополнительного риска помимо традиционных факторов риска в клинической практике остается открытым [7].

Практически все так называемые «метаболические» факторы риска ССЗ, такие как ожирение, МС и сахарный диабет (СД), характеризуются выраженными нарушениями липидного обмена, которые имеют свои особенности диагностики и лечения [8]. До недавнего времени повышенный уровень триглицеридов плазмы крови не рассматривался в качестве опасного фактора развития атеросклероза, основное внимание уделялось ХС ЛПНП как главному атерогенному фактору. Однако результаты исследований последних лет способствовали появлению новых подходов в оценке уровня липидов у больных с метаболическими нарушениями. В клинической практике все шире предлагается оценивать такие липидные параметры, как уровень ХС, не связанного с ЛПВП, уровень аполипопротеина В (апоВ), отношение апоВ/апоА, количество липопротеиновых частиц, содержащих апоВ. Перечисленные параметры более точно отражают уровень атерогенных частиц в плазме крови, которые могут быть высоким, несмотря на формально нормальные значения уровней общего ХС и ХС ЛПНП [9].

Часто неблагоприятные изменения липидного профиля предшествуют развитию СД и наблюдаются у пациентов с центральным ожирением и МС. В целом можно говорить о том, что дислипидемия при МС на фоне инсулинорезистентности и дислипидемия при СД 2-го типа имеют общие специфические черты. Диабетическая дислипидемия представляет собой сочетание нарушений содержания в плазме липидов и липопротеидов. Повышенный уровень триглицеридов, сниженный уровень ХС ЛПВП или оба этих нарушения встречаются примерно у половины пациентов с СД 2-го типа. Увеличение концентрации крупных частиц липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) при СД 2-го типа запускает каскад метаболических нарушений, приводящих к повышению в циркулирующей крови уровня ремнантов хиломикрон и ЛПОНП, мелких и плотных частиц ЛПОНП и мелких частиц ЛПВП, которые функционально неполноценны [8, 10].

Описанные аномалии не являются изолированными нарушениями, они метаболически тесно связаны друг с другом. Все вместе эти компоненты составляют атерогенную липидную триаду, которая также характеризуется увеличением концентрации апоВ в связи с повышенным содержанием частиц, в формировании которых участвует апоВ. Важен тот факт, что богатые триглицеридами липопротеиды (включая хиломикроны) и их остатки несут по одной молекуле апоВ, как и частицы ЛПНП. Таким образом, злокачественный характер диабетической дислипидемии не всегда удается выявить при проведении анализа уровня липидов, используемого в клинической практике, так как уровень ХС ЛПНП остается в нормальных пределах [8].

Довольно распространенным проявлением МС со стороны печени является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Рост распространенности НАЖБП связывают с эпидемией ожирения и СД 2-го типа. Кроме того, НАЖБП может расцениваться как раннее

проявление метаболических нарушений, даже у людей с нормальной массой тела. НАЖБП заслуживает внимания не только как компонент МС, но и как независимый фактор и маркер повышенного риска развития ССЗ. НАЖБП связана с повышенным риском летальных исходов в результате различных причин и является прогностическим признаком повышенного риска возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы вне зависимости от возраста, пола, уровня ХС ЛПНП и проявлений МС [11].

НАЖБП представляет собой патогенетически связанную группу поражений печени, включающую:

- жировую дистрофию печени (стеатоз);
- жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов — неалкогольный стеатогепатит (НАСГ);
- НАСГ с фиброзом (с возможностью прогрессирования и исхода в цирроз печени).

НАСГ как II стадия развития заболевания опасен своим переходом в ряде случаев в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному.

НАСГ разделяют на первичный и вторичный. Основными причинами развития первичного НАСГ являются:

- висцеральное ожирение;
- СД 2-го типа;
- дислипидемии.

Причины развития вторичного НАСГ:

- прием лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, амиодарон, эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, ацетилсалициловая кислота, индометацин, бруксифен, другие противовоспалительные средства);
- недостаточное питание, особенно недостаток белка (при обширных операциях на желудке и тонкой кишке, при резком — более 1,5 кг в неделю — снижении массы тела, при некоторых врожденных аномалиях обмена — болезни Вильсона—Коновалова, болезни Вебера—Крисчена) [12].

У пациентов с НАЖБП, подтвержденной данными биопсии (среди населения США распространенность НАЖБП, подтвержденной данными биопсии, составляет около 3–5%), была продемонстрирована возможность прогрессирования заболевания вплоть до развития цирроза печени, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. Клинические проявления НАЖБП, как правило, отсутствуют или неярко выражены, с повышенными значениями аминотрансфераз или случайно выявленными признаками жировой дистрофии печени по данным визуализирующих методик. В основе патогенеза НАЖБП лежит множество взаимосвязанных процессов, включая инсулинорезистентность, окислительный стресс, апоптоз, повышенную выработку и активацию адипоцитокинов.

В настоящее время нет единого подхода к лечению НАЖБП. В программу терапии традиционно включают снижение массы тела, лечение, направленное на коррекцию каждого из компонентов МС по отдельности [13]. При наличии факторов риска терапевтические вмешательства должны оказывать комплексное воздействие на все эти факторы и на компоненты МС. Целью терапии является предотвращение перехода от факторов риска к манифестации ССЗ и СД 2-го типа.



Изменение образа жизни, включающее диетические ограничения и физическую активность, занимает важное место в коррекции имеющихся нарушений [14]. Проведено несколько проспективных контролируемых исследований, в которых анализировали эффективность изменения образа жизни в профилактике СД и ССЗ у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и ожирением. У большинства пациентов удалось снизить массу тела и уменьшить риск развития СД. Однако после прекращения активного периода наблюдения за пациентами было отмечено возвращение к исходному состоянию: повышалась масса тела, появлялись нарушения углеводного обмена [15, 16]. Поэтому у пациентов из группы высокого риска, в том числе при наличии МС, наряду с изменением образа жизни необходимо использовать лекарственные препараты, которые оказывали бы положительное влияние на разнообразные факторы риска. Несмотря на имеющийся в арсенале терапевтов широкий выбор средств воздействия на разные факторы патогенеза, постоянно идет поиск эффективных биологически активных веществ и рассматриваются возможности оптимизации существующих схем терапии.

Одним из дискуссионных вопросов является применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) как для профилактики, так и в рамках комплексного лечения пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

УДХК была обнаружена в желчи бурого медведя 100 лет назад. На протяжении многих веков желчь бурого медведя традиционно применялась в китайской и японской медицине для лечения различных заболеваний. В 1954 году Т. Kanasawa представил метод синтеза УДХК, а в 1975 году японские исследователи описали действие УДХК на желчь (десатурация желчи, растворение мелких холестериновых камней). С этого времени препарат применяется для лечения больных с желчнокаменной болезнью. В процессе лечения таких пациентов было обращено внимание на улучшение биохимических показателей печени, что положило начало активному изучению терапевтических эффектов УДХК при различной патологии печени [17].

В норме содержание УДХК и литохолевой кислоты в желчи человека составляет не более 5% (0,5–5,0%) от общего пула желчных кислот. УДХК — это третичная нетоксичная желчная кислота, которая образуется в организме человека эндогенным путем: синтезируется в печени из 7-кетолитохолевой кислоты, являющейся продуктом бактериального окисления хенодесоксихолевой кислоты. Более высокая полярность УДХК коррелирует с меньшей тенденцией к образованию мицелл, что, видимо, является причиной низкой токсичности данного соединения. При назначении в дозе 13–15 мг/кг в сутки УДХК становится основным компонентом желчи (до 48%), в то же время содержание токсичных желчных кислот снижается. УДХК всасывается посредством неионной пассивной диффузии в основном в проксимальном отделе тощей кишки и с помощью активного транспорта — в подвздошной кишке. До 96–99% препарата связывается с белками сыворотки крови. Эффективность УДХК зависит от ее концентрации в желчи, а не в плазме крови. Уровень всасывания

препарата по мере увеличения дозы снижается. Содержание препарата в плазме крови, несмотря на хорошее всасывание в кишечнике, остается довольно низким из-за быстрого печеночного клиренса. В печени УДХК активно конъюгируется с глицином, таурином, ацетилглюкозаминном, глюкуроновой кислотой и сульфатом. В конъюгированной форме УДХК выделяется в желчь, в тощей кишке и терминальном отделе подвздошной кишки происходит активное всасывание конъюгатов, которые метаболизируются бактериями. УДХК и ее конъюгаты, не всосавшиеся в тощей кишке, в дистальных отделах тонкой кишки и в толстой кишке вновь метаболизируются с помощью бактерий с образованием свободных кислот (литохолевой). Препарат выводится преимущественно с фекалиями (около 37% принятой дозы). В почках желчные кислоты реабсорбируются, поэтому не выводятся с мочой. Биологический период полураспада после применения УДХК составляет 3,5–5,8 дня [17].

УДХК представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия, что выражается в наличии холеретического, цитопротекторного, иммуномодулирующего, антиапоптотического, гипохолестеринемического и литолитического механизмов действия. УДХК — это гепатопротекторное средство, оказывающее желчегонное действие. Она уменьшает синтез ХС в печени, всасывание его в кишечнике и концентрацию в желчи, повышает растворимость ХС в желчевыводящей системе, стимулирует образование и выделение желчи. Снижает литогенность желчи, увеличивает содержание в ней желчных кислот; вызывает усиление желудочной и панкреатической секреции, усиливает активность липазы, оказывает гипогликемическое действие. Вызывает частичное или полное растворение холестериновых камней при энтеральном применении, уменьшает насыщенность желчи ХС, что способствует мобилизации ХС из желчных камней. УДХК оказывает иммуномодулирующее действие, влияет на иммунологические реакции в печени: уменьшает экспрессию некоторых антигенов на мембране гепатоцитов, влияет на количество Т-лимфоцитов, образование интерлейкина-2, уменьшает количество эозинофилов [18].

УДХК — лекарственное средство с хорошим профилем безопасности, практически не вызывающее побочных эффектов. При передозировке либо при длительном приеме может возникнуть диарея (около 2% случаев). Более серьезных побочных эффектов не описано [17, 18].

Область применения препаратов УДХК весьма обширна. Широкий спектр показаний основывается на многочисленных механизмах, обуславливающих разностороннее действие УДХК. Традиционными показаниями к назначению УДХК являются наличие желчнокаменной болезни (холестериновых камней в желчном пузыре), дисфункции желчного пузыря, полипозных образований желчного пузыря, холестероза желчного пузыря, аутоиммунных заболеваний печени, холестатических заболеваний (первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита), вирусных гепатитов, алкогольного поражения печени, холестаза после трансплантации печени или других органов,



муковисцидоза, гемобластоза, рефлюкс-эзофagита и др., а также НАЖБП (в том числе НАСГ) [19]. В последнее время предлагается расширить показания к применению этого препарата, включив в них не только лечение НАЖБП (НАСГ), но и применение УДХК как дополнение к статинам при проведении гиполипидемической терапии. Так, в литературе широко обсуждаются возможности применения УДХК для предотвращения проявления гепатотоксического эффекта статинов у больных НАЖБП и в качестве альтернативной гиполипидемической терапии у пациентов с сопутствующей НАЖБП в стадии стеатогепатита [20–22].

Существует мнение, что дислипидемия, ожирение и инсулинорезистентность тесно связаны с повышенным риском образования холестериновых желчных камней, а также с повышенным сосудистым риском. Образование холестериновых камней в желчном пузыре возможно в тех случаях, когда желчь перенасыщена ХС. Было продемонстрировано, что как монотерапия статинами (например, правастатином, симвастатином, флувастатином и ловастатином), так и сочетание статинов с УДХК позволяют снизить содержание ХС в желчи, предотвращая образование желчных камней, и в некоторых случаях — способствуют растворению уже существующих камней [23]. Однако имеются также исследования, в которых не удалось добиться указанного

эффекта. Это связывают с тем, что статины снижают уровень ХС ЛПНП, но не влияют на концентрацию ХС в желчи, поддерживая конценцию, в соответствии с которой вновь синтезированный ХС не является главным, преимущественным источником ХС желчи [24]. Поэтому в настоящее время считается, что существует необходимость в проведении дополнительных исследований по изучению совместного влияния этих препаратов на течение желчнокаменной болезни и на сердечно-сосудистый риск [25].

В исследовании по изучению эффективности и безопасности применения УДХК у пациентов с первичной гиперхолестеринемией типа IIa или IIb, не имеющих заболеваний печени, препарат хорошо переносился больными, был безопасным, но в качестве монотерапии не позволил достичь значимого снижения уровня липидов по сравнению с показателями в группе плацебо [26]. В то же время, в испанском проспективном рандомизированном клиническом исследовании была показана эффективность применения УДХК в комбинации с низкими дозами статинов при лечении пациентов с первичной, семейной гиперхолестеринемией, у которых первоначально не было ответа на лечение симвастатином или аторвастатином. Совместный прием симвастатина 20 мг в сутки и УДХК 300 мг в сутки в течение 4 месяцев оказался более эффективным в снижении уровня ХС ЛПНП

## Урсофальк®

урсодезоксихолевая кислота

**референтный препарат урсодезоксихолевой кислоты в странах Евросоюза**

## Урсофальк®

- улучшает симптоматику
- замедляет прогрессирование
- защищает от осложнений
- увеличивает продолжительность жизни при холестатических заболеваниях печени

Урсофальк® (урсодезоксихолевая кислота) — торговая марка АльпенФарма Групп. Урсофальк® (урсодезоксихолевая кислота) — торговая марка АльпенФарма Групп. Урсофальк® (урсодезоксихолевая кислота) — торговая марка АльпенФарма Групп.

**Представительство «АльпенФарма Групп»**  
 04075, Киев, Пушпа Водяца, ул. Лесная, 30-А  
 Тел. +38 (044) 401-81-03, +38 (044) 401-81-04  
[www.alpenpharma.ua](http://www.alpenpharma.ua)  
[www.alpenpharma.com](http://www.alpenpharma.com)



в сыворотке крови по сравнению с монотерапией симвастатином в дозе 40 мг в сутки ( $118,8 \pm 8,6$  против  $154,8 \pm 12,2$  мг/дл соответственно;  $p=0,0034$ ). Кроме того, следует отметить, что добавление УДХК в дозе 300 мг в сутки к аторвастатину в дозе 20 мг в сутки привело к значительно более выраженному снижению уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови, чем прием аторвастатина в дозе 40 мг в сутки ( $94,6 \pm 6,1$  против  $138,7 \pm 9,0$  мг/дл соответственно;  $p=0,0037$ ). Таким образом, добавление УДХК в дозе 300 мг в сутки позволило снизить дозу статинов в 2 раза и при этом добиться выраженного гиполлипидемического эффекта [27].

Лечение НАСГ/НАЖБП до настоящего времени остается трудной задачей. До сих пор четко не сформулированы принципы ведения таких пациентов, нет одобренных схем и общепризнанных лекарственных препаратов для лечения НАЖБП/НАСГ. Диета, физические упражнения и контроль метаболических нарушений по-прежнему являются основными методами лечения пациентов с НАЖБП/НАСГ. Сенситизаторы инсулина и гепатопротекторы рассматриваются как наиболее перспективные препараты [28].

В программу лечения НАСГ/НАЖБП традиционно включают снижение массы тела. Успешное снижение массы тела, достигнутое либо с помощью бариатрической хирургии ожирения либо после модификации образа жизни/поведенческой терапии, позволило улучшить и метаболические параметры, и гистологическую картину, включая уменьшение выраженности воспалительных изменений в печени. Так, снижение массы тела на 7–10% в течение 1 года на фоне изменения образа жизни (но не приема орлистата) позволило добиться значительного улучшения гистологической картины у пациентов с НАСГ. Коррекция инсулинорезистентности является одной из целей лечения. Однако терапевтические подходы, направленные на снижение инсулинорезистентности, например такие, как использование тиазолидиндионов, не позволили достичь желаемого эффекта и не влияли на гистологическую картину печени при НАСГ [29].

В экспериментальных моделях у животных УДХК повышала чувствительность к инсулину и уменьшала выраженность проявлений НАСГ, способствуя ускоренному выделению печеночных липидов, у мышей линии КК-Ау, получавших пищу с высоким содержанием жиров [30]. Примечательно, что применение УДХК также способствовало уменьшению жировой инфильтрации печени и проявлений атеросклероза у ароЕ-негативных мышей, получавших «западную» диету с высоким содержанием насыщенных жиров и легкоусваиваемых углеводов [31]. Кроме того, несколько новых производных УДХК также были эффективны при лечении НАСГ в доклинических моделях и ждут испытаний в клинических исследованиях [32, 33].

В целом можно говорить о том, что применение УДХК и ее модификаций и воздействие на их рецепторы и сигнальные пути при лечении НАЖБП и ассоциированных с ним МС, ожирения, СД 2-го типа и атеросклероза патогенетически обосновано. Помимо хорошо изученной роли желчных кислот во всасывании жиров пищи и обмене ХС, они также являются метаболически активными

сигнальными молекулами. Реабсорбированные желчные кислоты через систему кишечно-печеночного кровотока поступают в печень, обеспечивая доставку абсорбированных нутриентов (глюкозы, липидов и др.), одновременно обеспечивая координацию обмена триглицеридов, глюкозы и энергетический гомеостаз. В качестве сигнальных молекул с системными эндокринными функциями желчные кислоты могут активировать протеинкиназы А и С, а также митоген-активируемые протеинкиназы. Кроме того, они являются лигандами рецептора, сопряженного с G-белком (TGR5/Gprbar-1), и способны активировать ядерные рецепторы мембраны клеток печени, например фарнезоидные X-рецепторы (FXR, NR1H4), которые, в свою очередь, играют ключевую роль в регуляции липогенеза *de novo* в печени, экспорта ЛПОНП-триглицеридов и обмена триглицеридов. Активированные УДХК FXR и их сигнальные пути также участвуют в регуляции глюконеогенеза в печени, синтеза гликогена и чувствительности к инсулину. Через TGR5 желчные кислоты способны стимулировать секрецию глюкагонподобного пептида-1 в тонкой кишке и выработку энергии в бурой жировой ткани и скелетных мышцах. Нарушение транспорта желчных кислот и нарушение передачи сигналов через рецепторы желчных кислот играют определенную роль в патогенезе НАЖБП [31]. УДХК способна улучшать нарушенную работу эндоплазматического ретикулума (снижать стресс эндоплазматического ретикулума) в печени и повышать чувствительность к инсулину. В совокупности все эти данные свидетельствуют о том, что применение УДХК у пациентов с «метаболическими» факторами риска является перспективным и многообещающим.

По данным J. Laughlin и соавторов (1996), применение УДХК при НАСГ в дозе 10–15 мг/кг в сутки длительностью 6 месяцев и более оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведет к снижению активности трансаминаз (аланинаминотрансферазы — АлАТ, аспаратаминотрансферазы — АсАТ), щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутаматтрансферазы и уменьшению выраженности стеатоза и воспаления по данным гистологического исследования печени [34].

Если говорить о крупных клинических испытаниях, в последнее время было проведено несколько исследований, включающих пациентов с НАСГ, по изучению лекарственных веществ с антиапоптотическими, инсулинсенситизирующими и противовоспалительными свойствами, среди которых была и УДХК. В период с 1994 по 2008 г. было проведено 4 проспективных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования, посвященных лечению НАСГ с помощью УДХК. В первом исследовании сравнивались результаты воздействия 13–15 мг/кг в сутки УДХК в сравнении с плацебо. Во втором исследовании, проведенном J.R. Dufour и соавторами, помимо вышеперечисленного также изучали комбинированную терапию УДХК и витамином Е. В третьем и четвертом исследованиях, проведенных Leuschner и V. Ratziu и соавторами, с помощью биопсии печени и определения содержания печеночных ферментов в сыворотке крови оценивали влияние высоких доз УДХК (25–35 мг/кг в сутки). В трех из этих исследований не было выявлено существенных различий в результатах лечения НАСГ между группами



УДХК и плацебо, в то время как в исследовании V. Ratziu было продемонстрировано, что лечение УДХК не только было безопасным, но и позволило добиться снижения уровней аминотрансфераз, маркеров фиброза в сыворотке и некоторых метаболических показателей — маркеров контроля гликемии и инсулинорезистентности, хотя повторная биопсия печени после окончания курса терапии не проводилась. Кроме того, в работе J.R. Dufour наблюдалось значительное улучшение течения НАСГ у пациентов, получавших комбинированную терапию УДХК и витамином Е, по сравнению с группой плацебо, в то время как монотерапия не была столь эффективной [32–36]. На фоне приема УДХК и витамина Е отмечалось не только снижение уровня аминотрансфераз и улучшение гистологической картины печени у пациентов с НАСГ, но и уменьшение гепатоцеллюлярного апоптоза и нормализация уровней циркулирующего адипонектина [35].

Доказано, что лечение гиперлипидемии приводит к улучшению биохимической и гистологической картины печени у пациентов с НАЖБП. В ряде исследований было выявлено, что статины значительно снижают уровень ХС, а также содержание жира в печени [37, 38]. По мнению экспертов, применение статинов, являющихся наиболее эффективными препаратами для коррекции дислипидемий, безопасно у пациентов с НАЖБП/НАСГ [39]. Однако у некоторых больных статины могут вызывать прогрессирование морфологических изменений печени, а также медикаментозное поражение печени, что является нередкой причиной их отмены [40]. В таких случаях возможно назначение препаратов УДХК для профилактики и устранения побочных эффектов без отмены статинов или после нормализации активности трансаминаз. У этих препаратов отмечается синергизм действия, что дает возможность использовать минимально эффективные дозы статинов в лечении больных данной группы [27, 41]. В ряде работ применение УДХК у пациентов с дислипидемией, МС и НАСГ оказывало положительное влияние как на состояние печени, так и на уровень липидов [22, 42].

Также представляют интерес возможности применения УДХК не только у пациентов из группы повышенного риска, но и у людей, уже имеющих ССЗ. Недавно были опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого перекрестного исследования по изучению применения УДХК у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Это исследование ставило целью оценить влияние УДХК на функцию эндотелия и маркеры воспаления у больных с ХСН. Известно, что эндотелиальная дисфункция часто наблюдается у больных с ХСН и вносит определенный вклад в ограничение физической нагрузки. Также установлено, что бактериальные липополисахариды могут запускать высвобождение провоспалительных цитокинов и способствовать дальнейшему прогрессированию эндотелиальной дисфункции. УДХК, используемая в лечении холестатических заболеваний печени, обладает противовоспалительным и цитопротекторным свойствами и может способствовать формированию смешанных мицелл вокруг липополисахаридов. Было сделано предположение, что эти особенности УДХК должны способствовать

улучшению периферического кровотока у больных с ХСН. Оказалось, что прием 500 мг УДХК 2 раза в сутки в течение 4 недель хорошо переносится пациентами с ХСН. А также было установлено, что на фоне приема УДХК достоверно улучшается периферическое кровообращение и наблюдается снижение уровней  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, АсАТ и растворимого рецептора типа 1 фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) по сравнению с показателями при приеме плацебо [43]. Таким образом, применение УДХК может оказаться перспективным и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Накопленные данные позволили отечественным специалистам разработать возможный алгоритм применения УДХК [38, 42]. Предлагается первоначально оценивать у пациента сердечно-сосудистый риск, показатели липидного спектра и уровень трансаминаз. Если уровень трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, рекомендуется начинать лечение УДХК в рекомендуемой дозе (15 мг/кг массы тела). При этом пациенту необходимо дать строгие диетологические рекомендации (исключить алкоголь, жирную и жареную пищу и т.п.). После снижения уровня трансаминаз (в среднем через 3 месяца применения УДХК) рекомендуется присоединить к терапии статины. При этом отмечается, что в данном случае доза статинов может быть меньше рекомендуемой. А совместное применение статинов и препаратов УДХК позволяет добиться нормализации показателей липидного спектра без повышения уровня трансаминаз. Если уровень трансаминаз не превышает трех норм, то пациентам с НАЖБП (в том числе с НАСГ) с высокими уровнями общего ХС и ХС ЛПНП можно сразу назначать комбинированную терапию: статин + УДХК 15 мг/кг курсом от 3 до 6 месяцев или до нормализации уровня трансаминаз. В последующем рекомендуется переходить на монотерапию статинами, контролируя уровень аминотрансфераз и билирубина в плазме крови. При необходимости могут проводиться повторные курсы гепатопротекторной терапии препаратами УДХК в стандартной дозе в течение 3–6 месяцев [38].

## Заключение

Препараты УДХК хорошо зарекомендовали себя при многочисленных и разнообразных заболеваниях печени и желчевыводящих путей, а также дислипидемии, ожирении и МС, сопутствующих НАСГ/НАЖБП [44]. УДХК представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия с хорошим профилем безопасности. У нее безупречная репутация цитопротектора, продемонстрированная как *in vitro*, так и *in vivo*. Гепатопротекторные свойства УДХК, выявленные в экспериментальных условиях, заключаются в способности противостоять патологическим процессам, происходящим при прогрессировании от жировой дистрофии (стеатоза) до стеатогепатита, а в ранних клинических исследованиях продемонстрировано наличие потенциального положительного клинического эффекта и у больных с НАЖБП/НАСГ.

Список литературы, включающий 44 пункта, находится в редакции.



# Інсуліноподібний фактор росту 1 та серцево-судинні захворювання

**С**ерцево-судинні захворювання (ССЗ) посідають одне з перших місць у структурі захворюваності та смертності у більшості розвинутих країн світу. Так, серед усіх чинників, які призводять до втрати чисельності населення, в тому числі працездатного, зменшення тривалості здорового життя та підвищення рівня передчасної смертності, захворювання кардіоваскулярної системи мають найбільший внесок — близько 63% [10]. На теперішній час проводяться дослідження з вивчення ролі генетичних, гемодинамічних, метаболічних і ряду нейрогуморальних чинників розвитку ССЗ. Особливу увагу привертають біологічно активні речовини. До таких речовин відносять інсуліноподібний фактор росту 1 (ІФР-1) — поліпептидний фактор росту, близький за своїми фізіологічними властивостями до інсуліну.

Синтез ІФР-1 відбувається як у печінці під впливом соматотропного гормону (системний ІФР-1), так і безпосередньо в кардіоміоцитах, гладеньком'язових клітинах судин, фібробластах, адипоцитах та інших клітинах (локальний ІФР-1) [5].

У низці досліджень показано, що ІФР-1 значною мірою впливає на тривалість життя людини [34, 47]. Так, з одного боку, надлишкова секреція ІФР-1 асоціюється з підвищеним ризиком розвитку злоякісних новоутворень [44, 52, 53], з іншого — суттєве зниження цього ростового фактора в крові прискорює механізми передчасного старіння та збільшує смертність [12, 15, 37, 50], насамперед — за рахунок збільшення ризику розвитку кардіоваскулярних і цереброваскулярних захворювань [23, 33, 40, 60].

## ІФР-1 та артеріальна гіпертензія

У літературі дискутується питання щодо ролі ІФР-1 у патогенетичних механізмах розвитку артеріальної гіпертензії (АГ). Коментуючи результати клінічних досліджень рівня ІФР-1 у крові хворих на АГ, слід визнати, що вони є суперечливими. Так, за результатами одних досліджень рівень ІФР-1 у крові хворих на АГ був значно вищим, ніж у осіб з нормальним артеріальним тиском [8, 26]; за даними інших дослідників — навпаки, пацієнти з АГ відрізнялися більш низьким рівнем ІФР-1 у крові

порівняно з практично здоровими особами [7, 22]. Питання про можливий вплив ІФР-1 на ризик розвитку АГ залишається до кінця не вирішеним, оскільки ефекти цього ростового фактора можуть відігравати протилежну роль в патогенетичних механізмах розвитку АГ. З одного боку, ІФР-1 чинить значний стимулюючий вплив на скорочувальну здатність лівого шлуночка (ЛШ) [29], прискорює процеси росту та міграції гладеньком'язових клітин судин [36]; але з іншого — ІФР-1 характеризується досить потужними вазодилатуючими властивостями, пов'язаними зі здатністю цього ростового фактора стимулювати продукцію оксиду азоту (NO) ендотеліальними та гладеньком'язовими клітинами судин, про що свідчать результати експериментів *in vivo* та *in vitro* [57, 63].

Досліджується роль ІФР-1 у процесах патологічної перебудови серцево-судинної системи. Введення даного ростового фактору здоровим мишам призводило до розвитку гіпертрофії серцевого м'яза [59], а його введення або збільшене утворення при інфаркті міокарда сприяло гіпертрофії кардіоміоцитів у перинфарктній зоні і збереженню скорочувальної функції ЛШ [43]. Дані інших експериментальних та клінічних досліджень свідчать про ключову роль даного фактора росту у розвитку гіпертрофії серцевого м'яза та у осіб з АГ. Існує припущення, що в умовах перевантаження серця об'ємом або тиском гіперекспресія ІФР-1 має компенсаторний характер. Завдяки активації синтезу даного ростового фактора підсилюється життєздатність клітин та активується їх гіпертрофія.

Показано, що ІФР-1 та меншою мірою інсулін є незалежними детермінантами маси та геометрії ЛШ. У пацієнтів з есенціальною АГ як при нормальній, так і при порушеній толерантності до глюкози, а також за наявності цукрового діабету (ЦД) 2-го типу встановлено значиму (незалежну від рівня АТ) кореляцію між рівнем ІФР-1 та масою міокарда ЛШ (ММЛШ) [6]. В іншому дослідженні було виявлено сильну пряму залежність ММЛШ та рівня ІФР-1 у крові, вмісту інсуліну і глюкози через 2 години після навантаження глюкозою, тоді як кореляційний зв'язок між ММЛШ, систолічним та діастолічним артеріальним тиском (АТ) і базальним рівнем інсуліну був слабким [62]. Крім того, розвиток гіпертрофії ЛШ (ГЛШ)



у хворих на акромегалію з нормальним АТ також свідчить про участь у процесах патологічної перебудови серця специфічних, пов'язаних з дією гормону росту та ІФР-1 механізмів [41]. У більшості хворих на акромегалію (близько 70%) виявляється концентрична ГЛШ. У пацієнтів з дефіцитом гормону росту та ІФР-1, навпаки, спостерігаються такі порушення структури та функції міокарда, як зменшення ММЛШ та зниження його скорочувальної функції [20].

Вплив ІФР-1 на процеси ремоделювання серця тісно пов'язаний з метаболізмом інсуліну. У теперішній час інсулін та ІФР-1 розглядають як єдину сигнальну систему, яка регулює не тільки метаболічні процеси, але й процеси клітинного росту та диференціації [64]. Інсулін та ІФР-1 структурно схожі, до них є загальні рецептори, які запускають схожі ланцюги реакцій. Значна частина впливу інсуліну на процеси ремоделювання серцево-судинної системи реалізується завдяки його дії на рецептори до ІФР-1 в ендотеліюцитах, кардіоміюцитах та гладеньком'язових клітинах судин. Крім того, інсулін здатний підсилювати синтез ІФР-1 в гладеньком'язових клітинах судин або в серці [57]. На відміну від інсуліну, який не утворюється в тканинах серцево-судинної системи і тому повинен пройти кризу ендотелій, перш ніж подіяти на гладеньком'язові клітини судин, або кардіоміюцити, ІФР-1 синтезується власне цими клітинами і тому, з великою ймовірністю, діє шляхом аутокринного/паракринного механізму. Отже, існує припущення, що численні атеросклеротичні і проліферативні зміни, які пояснювалися гіперінсулінемією, відбуваються завдяки впливу інсуліну на рецептори до ІФР-1 або безпосередньо дією ІФР-1 [17, 57]. Разом з інсуліном ІФР-1 викликає підсилення проліферації гладеньком'язових клітин судин та їх інвазію в інтиму [28], стимулює ангиогенез та утворення капілярів [16, 39].

Дані досліджень, присвячених вивченню рівня ІФР-1 у хворих на АГ з різними типами геометрії ЛШ вказують на зниження рівня ІФР-1 у хворих з ексцентричною ГЛШ порівняно з особами з концентричною ГЛШ [4, 7, 13]. Відповідно до літературних даних ІФР-1, як і гормон росту, характеризується анаболічними ефектами та здатний викликати гіпертрофію кардіоміюцитів, активацію синтезу білків міокарда, гальмувати процеси апоптозу в міокарді, збільшувати серцевий викид та скорочувальну здатність ЛШ [28, 41]. Розвиток концентричної ГЛШ характеризується пропорційним збільшенням м'язового, судинного та інтерстиціального компонентів міокарда, а ексцентричної ГЛШ — надлишком інтерстиціального компонента [55]. Як відмічалось вище, введення даного ростового фактора здоровим мишам викликало гіпертрофію серця [59], а його введення або активація утворення при інфаркті міокарда сприяло гіпертрофії кардіоміюцитів у перинфарктній зоні, що проявлялося збереженням скорочувальної функції ЛШ [43]. Таким чином, стани, за яких відбувається гіперпродукція ІФР-1, характеризуються перевагою процесів зростання м'язової маси ЛШ і збільшенням його скорочувального потенціалу, що і спостерігається при концентричному типі ГЛШ. Логічно припустити, що розвиток ексцентричної ГЛШ супроводжується зменшенням синтезу ІФР-1 та домінуванням процесів зовсім іншого характеру. До них відносяться апоптоз кардіоміюцитів та фіброзування міокарда [45].

Встановлено, що основний фактор росту фібробластів (bFGF) — один із найбільш потужних активаторів процесів фіброзування, здатний зменшувати вміст у крові гормону росту та ІФР-1 [11].

### ІФР-1 та атеросклероз

Дані численних досліджень свідчать про активну участь ІФР-1 у процесах судинного ремоделювання. Відомо, що даний ростовий фактор активує проліферацію ендотеліальних та гладеньком'язових клітин судин та чинить потужний антиапоптогенний вплив [16]. Дослідниками з Японії було показано, що підвищення рівня циркулюючого ІФР-1 може бути стимулятором розвитку раннього атеросклерозу [38]. Рівень циркулюючого ІФР-1 позитивно корелював з товщиною інтима-медіа сонних артерій (ТІМ СА) у жінок [32]. Крім того, вміст даного ростового фактора у крові негативно корелював з рівнями систолічного АТ та холестерину ліпопротеїдів високої щільності [49].

Водночас у ряді досліджень було встановлено антиатеросклеротичні ефекти гормону росту і ІФР-1. Так, в умовах дефіциту ІФР-1 відбувається прискорення процесів атерогенезу [5, 24]. Існують дослідження, в яких низький рівень ІФР-1 в крові асоціюється з потовщенням ТІМ СА, зокрема у дорослих пацієнтів з дефіцитом гормону росту [19]. Виявлено, що зменшення вмісту ІФР-1 у крові супроводжується підсиленням апоптозу гладеньком'язових клітин і сприяє порушенню атеросклеротичної бляшки [9]. В іншому дослідженні виявлено, що ІФР-1 негативно корелює із вмістом загального холестерину в крові та ТІМ СА у здорових осіб незалежно від їх віку [21]. При дослідженні 400 чоловіків похилого віку було виявлено негативну залежність між рівнем ІФР-1 та ТІМ СА [61]. Встановлено антиатерогенні ефекти ІФР-1 у АпоЕ-дефіцитних мишей [58]. Виявлено порушення ендотелій-залежної вазодилатації у осіб із низькими рівнями ІФР-1 [49].

Більше того, при спостереженні протягом 15 років за 600 початково здоровими учасниками було встановлено, що низькі рівні циркулюючого ІФР-1 асоціюються зі збільшенням ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) [37]. В іншому дослідженні також було виявлено позитивну кореляцію між рівнем ІФР-1 та резервом коронарного кровообігу [29].

У хворих з хронічною недостатністю синтезу гормону росту та ІФР-1 спостерігається вірогідне потовщення ТІМ СА, яке зменшується у динаміці адекватної замісної терапії екзогенним гормоном росту [54]. У хворих на активну акромегалію та у хворих, які завдяки хірургічному чи променево-лікуванню одужали від цього захворювання, ТІМ СА була вірогідно вищою порівняно зі здоровими особами аналогічного віку, але частота атеросклеротичного ураження внутрішніх сонних артерій була порівняною в обох групах — акромегалії та контролю [18]. Тобто роль ІФР-1 в процесах атерогенезу до кінця не з'ясована. Можливо, цей фактор чинить різну дію на різних етапах атерогенезу.

### ІФР-1 та серцева недостатність

В літературі вивчається вплив ІФР-1 на показники систолічної та діастолічної функції ЛШ. Встановлено, що ІФР-1 збільшує скорочувальну здатність міокарда за допомогою



впливу на рівень внутрішньоклітинного кальцію, регулює експресію мРНК специфічних скорочувальних білків міоцитів та стимулює гіпертрофію кардіоміоцитів (зокрема, в перинфарктній зоні при експериментальному інфаркті міокарда) та сприяє збереженню скорочувальної функції ЛШ [3, 59]. Низькі рівні ІФР-1 у хворих підліткового віку з недостатністю гормону росту асоціюються з порушенням діастолічної функції ЛШ, прояви якої зменшуються в умовах проведення замісної терапії [31]. Гіперекспресія ІФР-1 уповільнює прогресування пов'язаної з віком діастолічної дисфункції ЛШ [59].

Слід зазначити, що деякі автори схильні безпосередньо пов'язувати прогресування хронічної серцевої недостатності з дефіцитом ІФР-1 [3, 48]. Дефіцит ІФР-1 розглядається як один із факторів розвитку та прогресування діабетичної кардіоміопатії (ДКМП), а його екзогенне введення суттєво зменшує тяжкість перебігу ДКМП. Так, у щурів з експериментальним ЦД та ДКМП встановлено зниження рівню ІФР-1 у плазмі крові та суттєве пригнічення скорочувальної функції міокарда. Застосування ІФР-1 усувало порушення скорочувальних властивостей міокарда [46]. Водночас дисфункцію кардіоміоцитів, яка лежить в основі систолічної дисфункції серця при ЦД 2-го типу, пов'язують не лише з дефіцитом ІФР-1, але й з резистентністю кардіоміоцитів до дії цього фактора в умовах гіперглікемії [51]. Захисні властивості ІФР-1 щодо скорочувальних можливостей серця при ЦД 2-го типу пояснюють здатністю цього фактора зменшувати токсичний вплив високої концентрації глюкози на кардіоміоцити та збільшувати чутливість клітин міокарда до інсуліну [56].

Існує припущення, що протекторна дія ІФР-1 тісно пов'язана з його конкурентними взаємовідносинами з ренін-ангіотензиною системою. Встановлено, що ІФР-1 інгібує апоптоз кардіоміоцитів шляхом зниження транскрипції гена ангіотензиногену та рецепторів ангіотензину II 1-го типу [30, 41]. Додатковим доказом позитивного впливу ІФР-1 на перебіг серцевої недостатності можуть бути дані про зворотні кореляційні взаємозв'язки між ІФР-1 та іншим ростовим фактором — трансформуючим фактором росту- $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ), залученим у процеси патологічної перебудови міокарда. Проте на відміну від ІФР-1, дія останнього спрямована переважно на стимуляцію процесів фіброзу та апоптозу у серцевому м'язі [1, 27, 45].

### ІФР-1 та ішемічний інсульт

Показано, що низькі рівні циркулюючого ІФР-1 суттєво підвищують ризик розвитку ішемічного інсульту [35], а серед хворих на ішемічний інсульт кращі реабілітаційні результати досягаються у пацієнтів з високими рівнями цього ростового фактора [14, 25]. Крім того, при введенні ІФР-1 відразу після ушкодження при експериментальному інсульті цей фактор чинить нейропротекторну та проангіогенну дію [65].

Узагальнюючи результати численних досліджень, слід, перш за все, відмітити значну роль ІФР-1 як потужного регулятора структури міокарда та судин і прогностично значущого біологічного маркера розвитку серцевої недостатності. Аналіз наведених досліджень свідчить про те, що, напевне, існують оптимальні та збалансовані з іншими ростовими факторами рівні ІФР-1 в крові. При цьому,

оптимальний рівень продукції даного фактора змінюється з віком. Отже, перспективним напрямом може бути розробка методів підтримки синтезу ІФР-1 у середніх вікових фізіологічних межах, що дозволило б знизити ризик як серцево-судинних уражень при його низьких рівнях, так і небажаних явищ, зокрема онкологічних захворювань, при його надмірно високих рівнях.

### Список літератури

1. Белая Н.В. Роль трансформирующего фактора роста- $\beta$ , и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 в формировании структурных изменений миокарда при артериальной гипертензии // Лабораторная диагностика. — 2005. — №3. — С. 9–12.
2. Белова Ю.Ю., Марова Е.И., Шамарин В.М., Молитвослова Н.Н. Патология сердечно-сосудистой системы при акромегалии // Проблемы эндокринологии. — 2004. — Т. 50, №2. — С. 39–47.
3. Березин А.Е. Биологические маркеры при хронической сердечной недостаточности: ожидания, реальность, перспективы // Серцева недостатність. — 2013. — №1. — С. 5–14.
4. Гимаев Р.Х., Разин В.А. Роль инсулиноподобного фактора роста в процессах структурно-функционального ремоделирования миокарда у больных артериальной гипертонией. Материалы науч.-практ. конференции «Кардионеврология-2011». — Самара, 2011. — 17 с.
5. Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Коледова Е.Б и др. Первый отечественный опыт применения человеческого гормона роста у взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью // Проблемы эндокринологии. — 2004. — Т. 50, №1. — С. 30–33.
6. Дядык А.И., Багрий А.Э., Цыба И.Н. и др. Регресс гипертрофии левого желудочка сердца у больных с эссенциальной артериальной гипертензией и сахарным диабетом под влиянием мексидина // Укр. кардіол. журнал. — 2003. — №4. — С. 41–45.
7. Журавлева Л.В., Ковалева О.Н. Инсулиноподобный фактор роста и ремоделирование миокарда у больных с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журнал. — 2006. — №5. — С. 32–37.
8. Курбанов Р.Д., Елисеєва М.Р., Турсунов Р.Р. и др. Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия при эссенциальной гипертонии // Кардиология. — 2003. — №7. — С. 61–64.
9. Митрушкин Д.И., Кубышкин В.Ф., Ушаков А.В. и др. Система инсулиноподобного фактора роста при различных вариантах течения ишемической болезни сердца // Укр. кардіол. журнал. — 2007. — №6. — С. 27–30.
10. Настанова з кардіології / За ред. В.М. Коваленка. — К.: МОРИОН, 2009. — 1368 с.
11. Подгребельный А.Н., Смирнова О.М., Дедов И.И. Роль фибробластов в развитии сахарного диабета и его осложнений // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51Б, №2. — С. 14–22.
12. Пронин В.С., Колода Д.Е., Чаплыгина Е.В. Инсулиноподобные ростовые факторы в клинической практике: биологическая роль и перспективы использования // Клиницист. — 2008. — №1. — С. 18–27.
13. Разин В.А. Метаболические маркеры миокардиального фиброза при артериальной гипертензии: диагностические, клинические и прогностические аспекты: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.04 «Кардиология» / В.А. Разин. — Ульяновск, 2013. — 45 с.
14. Aberg D., Jood K., Blomstrand C. et al. Serum IGF-I levels correlate to improvement of functional outcome after ischemic stroke // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol. 96, №7. — P. 1055–1064.
15. Cappola A.R., Xue Q.L., Ferrucci L. et al. Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, №5. — P. 2019–2025.
16. Che W., Lerner-Marmarosh N., Huang Q. et al. Insulin-like growth factor-1 enhances inflammatory responses in endothelial cells // Circulation. — 2002. — Vol. 90. — P. 1222–1226.
17. Chisalita S.I., Arnqvist H.J. Insulin-like growth factor -1 receptors are more abundant than insulin receptors in human micro- and macrovascular endothelial cells // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 286. — P. 896–901.
18. Colao A., Spiezia S., Cerbone G. et al. Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly // Clin. Endocrinol. — 2001. — Vol. 54, №4. — P. 515–524.
19. Colao A., Di Somma C., Filippella M. et al. Insulin-like growth factor-1 deficiency determines increased intima-media thickness at common carotid arteries in adult patients with growth hormone deficiency // Clin. Endocrinol. — 2004. — Vol. 61, №3. — P. 360–366.



20. Colao A., Vitale G., Pivonello R. et al. The heart: an end-organ of GH action // *Eur. J. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 151, Suppl. 1. – P. 93–101.
21. Colao A., Spiezia S., Di Somma C. et al. Circulating insulin-like growth factor-I levels are correlated with the atherosclerotic profile in healthy subjects independently of age // *J. Endocrinol. Invest.* – 2005. – Vol. 28, №5. – P. 440–448.
22. Colao A., Di Somma C., Cascella T. et al. Relationships between serum IGF1 levels, blood pressure, and glucose tolerance: an observational, exploratory study in 404 subjects // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 159, Issue 4. – P. 389–397.
23. Conti E., Carrozza C., Capoluongo E. et al. Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110, №15. – P. 2260–2265.
24. Delafontaine P., Song Y.H., Li Y. Expression, regulation, and function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 binding proteins in blood vessels // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 435–444.
25. De Smedt A., Brouns R., Uyttenboogaart M. et al. Insulin-like growth factor I serum levels influence ischemic stroke outcome // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42, №8. – P. 2180–2185.
26. Diez J., Laviades C.M., Martinez E. et al. Insulin-like growth factor binding protein in arterial hypertension: relationship to left ventricular hypertrophy // *J. Hypertension.* – 1995. – Vol. 13. – P. 349–355.
27. Dobaczewski M. Transforming growth factor (TGF)- $\beta$  signaling in cardiac remodeling // M. Dobaczewski, W. Chen, N.G. Frangogiannis // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2011. – Vol. 51, №4. – P. 600–606.
28. Duerr R.L., Huang S., Miraljak H.R. et al. Insulin-like growth factor-1 enhances ventricular hypertrophy and function during the onset of experimental cardiac failure // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 95. – P. 619–627.
29. Galderisi M., Caso P., Cicala S. et al. Positive association between circulating free insulin-like growth factor-1 levels and coronary flow reserve in arterial systemic hypertension // *Am. J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 15, №9. – P. 766–772.
30. Groban L., Pailles N.A., Bennett C.D. et al. Growth hormone replacement attenuates diastolic dysfunction and cardiac angiotensin II expression in senescent rats // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2006. – Vol. 61, №1. – P. 28–35.
31. Groban L., Lin M., Kassik K.A. et al. Early-onset growth hormone deficiency results in diastolic dysfunction in adult-life and is prevented by growth hormone supplementation // *Growth Horm IGF Res.* – 2011. – Vol. 21, №2. – P. 81–88.
32. Hietaniemi M., Poykko S.M., Ukkola O. et al. IGF-I concentrations are positively associated with carotid artery atherosclerosis in women // *Ann. Med.* – 2005. – Vol. 37, №5. – P. 373–382.
33. Higashi Y., Sukhanov S., Shai S.Y. et al. Aging, atherosclerosis, and IGF-1 // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 67, №6. – P. 626–639.
34. Janssen J.A., Lamberts S.W. IGF-I and longevity // *Horm. Res.* – 2004. – Vol. 62, Suppl. 3. – P. 104–109.
35. Johnsen S.P., Hundborg H.H., Sorensen H.T. et al. Insulin-like growth factor (IGF) I, -II, and IGF binding protein-3 and risk of ischemic stroke // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 5937–5941.
36. Jones J.I., Prevet T., Gockerman A. et al. Ligand occupancy of the  $\alpha$ -V- $\beta$ 3 integrin is necessary for smooth muscle cells to migrate in response to insulin-like growth factor // *PNAS.* – 1996. – Vol. 93. – P. 2482–2487.
37. Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease // *Growth Horm IGF Res.* – 2003. – Vol. 13, №4. – P. 113–170.
38. Kawachi S., Takeda N., Sasaki A. et al. Circulating insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 are associated with early carotid atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25, №3. – P. 617–621.
39. Kluge A., Zimmermann R., Munkel B. et al. Insulin-like growth factor-1 is involved in inflammation linked angiogenic processes after microembolisation in porcine heart // *Cardiovas. Res.* – 1995. – Vol. 29. – P. 407–415.
40. Laughlin G.A., Barrett-Connor E., Criqui M.H. et al. The prospective association of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-1 levels with all cause and cardiovascular disease mortality in older adults: the Rancho Bernardo Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, №1. – P. 114–120.
41. Leri A., Liu Y., Claudio P.P. et al. Insulin-like growth factor-1 induces Mdm2 and down-regulates p53, attenuating the myocyte renin-angiotensin system and stretch-mediated apoptosis // *Am. J. Pathology.* – 1999. – №154. – P. 567–580.
42. Lombardi G., Di Somma C., Marzullo P. et al. Growth hormone and cardiac function // *Ann. Endocrinol. (Paris).* – 2000. – Vol. 61. – P. 16–21.
43. Lutgens E., Daemen M.J., de Muinck E.D. et al. Chronic myocardial infarction in the mouse: cardiac functional and structural changes // *Cardiovasc. Res.* – 1999. – Vol. 41. – P. 586–593.
44. Major J.M., Laughlin G.A., Kritiz-Silverstein D. et al. Insulin-like growth factor 1 and cancer mortality in older men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, №3. – P. 1054–1059.
45. Mauviel A. Transforming growth factor-beta: a key mediator of fibrosis // *Methods Mol. Med.* – 2005. – Vol. 117. – P. 69–80.
46. Norby F.L., Wold L.E., Duan J. et al. IGF-I attenuates diabetes-induced cardiac contractile dysfunction in ventricular myocytes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol. Gastrointest. Physiol.* – 2002. – Vol. 283. – P. E658–E666.
47. Novosyadlyy R., LeRoith D. Insulin-like growth factors and insulin: at the crossroad between tumor development and longevity // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 67, №6. – P. 640–651.
48. Perkel D., Naghi J., Agarwal M. et al. The potential effects of IGF-1 and GH on patients with chronic heart failure // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 17. – P. 172–178.
49. Perticone F., Sciacqua A., Perticone M. et al. Low-plasma insulin-like growth factor-1 levels are associated with impaired endothelium-dependent vasodilatation in a cohort of untreated, hypertensive caucasian subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, №7. – P. 2806–2810.
50. Puche J.E., Castilla-Cortázar I. Human conditions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency // *J. Transl. Med.* – 2012. – Vol. 88. – P. 224.
51. Ren J., Duan J., Hitnz K.K. Ren B.H. High glucose induces cardiac insulin-like growth factor 1 resistance in ventricular myocytes role of Akt and ERK activation // *Cardiovasc. Res.* – 2003. – Vol. 57, №3. – P. 738–748.
52. Renehan A.G., Zwahlen M., Minder C. et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363, №9418. – P. 1346–1353.
53. Rowlands M.A., Gunnell D., Harris R. et al. Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 124, №10. – P. 2416–2429.
54. Sandhu M.S. Insulin-like growth factor-I and risk of type 2 diabetes and coronary heart disease: molecular epidemiology // *Endocr. Dev.* – 2005. – Vol. 9. – P. 44–54.
55. Shirwany A., Weber K.T. Extracellular matrix remodeling in hypertensive heart disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. Vol. 48, №1. – P. 97–98.
56. Shi-Yan Li, Cindy X. Fang, Aberle N.S. et al. Inhibition of PI-3 kinase/Akt/mTOR, but not calcineurin signaling, reverses insulin-like growth factor I-induced protection against glucose toxicity in cardiomyocyte contractile function // *J. Endocrinol.* – 2005. Vol. 186, №3. – P. 491–503.
57. Sowers J.P. Discussant P. Insulin and insulin-like growth factors in normal and pathological cardiovascular physiology // *J. Hypertension.* – 1997. – Vol. 29. – P. 203–211; 691–699.
58. Sukhanov S., Higashi Y., Shai S.Y. et al. IGF-1 reduces inflammatory responses, suppresses oxidative stress and decreases atherosclerosis progression in Apoe-deficient mice // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2007. – Vol. 27, №12. – P. 2684–2690.
59. Tanaka N., Ryoike T., Hongo M. et al. Effects of growth hormone and IGF-1 on cardiac hypertrophy and gene expression in mice // *Amer. J. Physiology.* – 1998. – Vol. 275. – P. 393–399.
60. Ungvari Z., Csiszar A. The emerging role of IGF-1 deficiency in cardiovascular aging: recent advances // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 67, №6. – P. 599–610.
61. Van den Beld A.W., Bots M.L., Janssen J.A. et al. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men // *Am. J. Epidemiol.* – 2003. – Vol. 157, №1. – P. 25–31.
62. Verdecchia P., Reboldi G., Schillaci G. et al. Circulating insulin and insulin growth factor-1 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 1802–1807.
63. Walsh M.F., Barazi M., Pete G. et al. Insulin-like growth factor I diminishes in vivo and in vitro vascular contractility: role of vascular nitric oxide // *Endocrinology.* – 1996. – Vol. 137, №5. – P. 1798–1803.
64. White M.F. IRS proteins and the common path to diabetes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 283, №3. – P. 413–422.
65. Zhu W., Fan Y., Hao Q. et al. Posts ischemic IGF-1 gene transfer promotes neurovascular regeneration after experimental stroke // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2009. – Vol. 29, №9. – P. 1528–1537.



# Коррекция гиперхолестеринемии и эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью в сочетании с сердечной недостаточностью

**И**меются убедительные доказательства корреляции вазомоторных реакций плечевой артерии и состояния коронарных артерий, а также наличия коронарного атеросклероза [2, 3, 6, 7]. Дилатация, вызванная повышенным кровотоком, у больных с атеросклерозом коронарных артерий оказалась значительно ниже, чем у пациентов с неизменными коронарными артериями и у здоровых лиц. Повреждение или активация эндотелиальной клетки нарушает нормальные регуляторные механизмы и приводит к дисбалансу между релаксирующими и констрикторными факторами, антикоагулянтными и прокоагулянтными медиаторами, промоторами и ингибиторами роста, что и определяется как эндотелиальная дисфункция [1, 5]. В артериальной стенке следствия эндотелиальной дисфункции прямо соотносятся с патофизиологией атеросклероза и проявляются патологической реактивностью сосудов и вазоспазмом, повышением проницаемости для липопротеидов, накоплением моноцитов в интиме в виде пенистых клеток, нарушением регуляции роста клеток сосудистой стенки [2, 3, 6].

**Цель работы** — изучить эндотелиальную дисфункцию, особенности липидного спектра крови и антигипертензивную активность кадуэта у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сопутствующей гипертонической болезнью (ГБ) в сочетании с сердечной недостаточностью (СН).

## Материалы и методы исследования

В исследование вошли только больные стабильной стенокардией напряжения I–II функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов с сопутствующей ГБ II ст. (классификация ВОЗ) в сочетании с СН с сохраненной

систолической функцией левого желудочка. Исследование проведено у 68 больных (46 мужчин и 22 женщин) с диагнозом «ИБС: стабильная стенокардия напряжения II–III ФК» в возрасте от 27 до 68 лет. Длительность заболевания составила от 2 до 16 лет (в среднем  $10,7 \pm 4,8$  года).

Диагноз ИБС был подтвержден при коронарографии у 5 (12,2%) больных, у 22 (53,6%) пациентов был документально подтвержденный крупноочаговый инфаркт миокарда давностью от 2 до 15 лет.

У 39 (95,1%) больных была выявлена ГБ I–II ст. Длительность ГБ составляла от 5 до 15 лет (в среднем 10 лет). Сопутствующая ангиопатия сосудов сетчатки выявлена у 23 (56%) пациентов.

У обследуемых больных имели место нарушения в липидном спектре крови: гиперхолестеринемия — у 23 (56%) человек, гипертриглицеридемия — у 18 (43,9%), гипо- $\alpha$ -холестеринемия — у 26 (63,4%), повышенное содержание липопротеидов низкой плотности — у 25 (60,9%).

Контрольную группу составили 30 человек, сопоставимых по возрасту ( $52,2 \pm 4,3$ ) года с пациентами основной группы, без клинико-инструментальных признаков сердечно-сосудистых заболеваний.

Все больные были разделены на 2 группы следующим образом:

- основная группа (32 пациента) получала базовую терапию, включающую амлодипин, аторвастатин, нитраты, блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов;
- контрольная группа (34 пациента) получала комбинированную терапию из таких же базовых препаратов, в состав которой входил кадуэт (комбинированный препарат фирмы Pfizer, содержащий 10 мг амлодипина и 10 мг аторвастатина). Применение кадуэта начинали



с дозы 10 мг один раз в сутки и не увеличивали ее за весь период наблюдения, составляющий 3 месяца.

Всем больным проводилось комплексное клиническое обследование с учетом жалоб (характер боли в грудной клетке, ее интенсивность, иррадиация, длительность и частота возникновения, связь с физической нагрузкой, эффективность лекарственных средств), данных анамнеза (семейный анамнез, вредные привычки, перенесенные и сопутствующие заболевания), объективных и дополнительных (лабораторных и инструментальных) методов исследования.

С целью изучения вазорегулирующей функции эндотелия использовался метод, основанный на оценке его способности вызывать дилатацию сосудов в ответ на ускорение кровотока [4]. Исследование выполняли с помощью линейного датчика 10 МГц ультразвуковой системы «Ultramark-8» (США). Диаметр плечевой артерии и скорость кровотока измеряли в исходном состоянии. Затем для получения ускоренного кровотока вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра и накачивали ее до давления, превышающего систолическое артериальное давление на 50 мм рт.ст., при этом время окклюзии артерии составляло 5 минут. Сразу после выпуска воздуха из манжеты в течение первых 15 секунд измеряли скорость кровотока, а спустя 60 секунд — диаметр плечевой артерии. Нормальной реакцией плечевой артерии принято считать ее дилатацию на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра. Меньшее значение дилатации или вазоконстрикцию плечевой артерии расценивали как патологическую реакцию. Рассчитывали изменение абсолютной величины диаметра плечевой артерии ( $\Delta D$ , мм) в фазе реактивной гиперемии и потокозависимую дилатацию как характеристики эндотелийзависимого ответа, а также отношение изменения диаметра плечевой артерии к диаметру артерии в покое, выраженную в процентах к исходному диаметру ( $\Delta D$ , %), максимальную систолическую скорость кровотока ( $S_{max}$ , см/с), объемную скорость кровотока ( $V$ , мл/мин); индекс пульсации (PI). Индекс пульсации рассчитывали по формуле:  $PI = (S_{max} - D_{max}) : M$ .

Комплекс иммунобиохимического исследования крови включал исследование липидного спектра крови: общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Обязательными методами являлись

клиническое исследование крови и мочи, функциональные пробы печени и почек.

Все данные, полученные в результате исследования, обработаны с помощью пакета программного обеспечения SPSS для Windows методами вариационной статистики на персональном компьютере типа IBM PC/AT Pentium II с вычислением средней величины (M), среднеквадратичного отклонения (S), средней ошибки средней величины (m), критерия достоверности (t), значения достоверности (p). Различия между сравниваемыми показателями признавались достоверными, если значение вероятности было больше или равно 95% ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и их обсуждение

Исходный уровень ОХС превышал нормальные величины у всех больных и составлял в основной группе 7,23 ммоль/л, в контрольной — 7,12 ммоль/л (таблица). Уровень ХС ЛПНП также превышал норму и составлял в среднем 4,7 ммоль/л в основной группе и 4,9 ммоль/л — в контрольной. Средние значения уровня ТГ превышали норму, но не были критически высокими (1,99 и 2,12 ммоль/л соответственно).

В результате уже первого месяца лечения отмечено достоверное снижение уровня ОХС у больных основной группы — с  $(7,23 \pm 0,43)$  до  $(5,6 \pm 0,50)$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ), ХС ЛПНП — с  $(4,7 \pm 0,44)$  до  $(4,0 \pm 0,53)$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ).

К концу лечения уровень ОХС и ХС ЛПНП понизился соответственно на 19,0% ( $p < 0,01$ ) и 12% ( $p < 0,01$ ). В контрольной группе эти показатели были лучше: уровень ОХС к концу 3-го месяца лечения понизился на 22,5%, а ХС ЛПНП — на 15% при той же степени вероятности. Хотя необходимо отметить, что целевой для этой категории больных уровень ОХС (4,5 ммоль/л) был достигнут лишь у 37% ( $p < 0,01$ ) пациентов в основной группе и у 43% ( $p < 0,05$ ) — в контрольной.

Что касается ХС ЛПВП, достоверное повышение с  $(1,16 \pm 0,09)$  до  $(1,23 \pm 0,11)$  ммоль/л наблюдались после трехмесячного лечения только у больных контрольной группы ( $p < 0,01$ ). В основной группе это повышение было недостоверным.

Тот факт, что целевые уровни анализируемых показателей не были достигнуты в большинстве случаев, объясняется, по-видимому, недостаточным сроком наблюдения и недостаточной дозой препарата. Аторвастатин в дозе 20 мг в сутки в основной группе по разным причинам, в том числе из-за плохой переносимости, получали лишь 24,2% больных; 75,8% пациентов получали аторвастатин

Таблица. Изменение показателей липидного спектра крови в динамике лечения, ммоль/л (M±m)

Показатель	До лечения		Через 1 месяц лечения		Через 3 месяца лечения	
	Основная группа (n=32)	Контрольная группа (n=34)	Основная группа (n=32)	Контрольная группа (n=34)	Основная группа (n=32)	Контрольная группа (n=34)
Общий холестерин	7,23±0,43	7,12±0,44	5,6±0,50**	5,7±0,49**	5,27±0,46***	5,4±0,49***
ХС ЛПНП	4,7±0,44	4,9±0,44	4,0±0,53**	4,3±0,52**	3,2±0,04**	3,5±0,01***
Триглицериды	1,99±0,44	2,12±0,42	1,83±0,39**	1,85±0,45*	1,72±0,51***	1,65±0,39*
ХС ЛПВП	1,16±0,09	1,17±0,09	1,2±0,10	1,19±0,11	1,26±0,12*	1,23±0,11**

Примечания: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .



в дозах эквивалентных дозам кадуэта, т.е. 10 мг в сутки, что предполагалось дизайном исследования. В условиях реальной клинической практики дозу препарата необходимо повышать в случае, если не достигнуты целевые уровни ОХС и ХС ЛПНП после первого месяца лечения. Стартовой дозой, вероятно, все же должна быть доза 10 мг в сутки, и лишь при хорошей переносимости постепенно ее можно увеличивать до 20 мг в сутки.

Проводимая терапия оказывала положительное стабилизирующее влияние на клиническое течение заболевания. При анализе динамики типичных жалоб больных на фоне лечения отмечалось исчезновение или существенное урежение приступов ангинозной боли у 43,9% больных основной группы и у 45,9% — контрольной. В обеих подгруппах больных отмечено снижение суточной потребности в нитроглицерине — на 26,4% ( $p>0,05$ ) и 23,1% ( $p>0,001$ ) соответственно.

При изучении влияния комбинированной терапии в группе больных, получавших кадуэт, на показатели суточного мониторинга уровня артериального давления, было установлено достоверное снижение уровня среднего значения систолического артериального давления (САД) — на 17,5%, среднего значения диастолического артериального давления (ДАД) — на 14,0% за 24 часа; уровня среднего значения САД (дневной период) — на 18,4%, уровня среднего значения САД (ночной период) — на 14,9% и среднего значения ДАД (ночной период) — на 14,7%. Прослеживалось значимое увеличение значения суточного индекса — на 40% при снижении величины индекса времени САД на 35,6% и значения индекса времени ДАД на 27,1%.

Согласно нашим исследованиям, показатели среднего диаметра плечевой артерии до компрессии статистически достоверно не отличались между собой и составляли до лечения ( $0,42\pm 0,03$ ) см; после лечения — ( $0,43\pm 0,02$ ) см. В ответ на повышение скорости кровотока после компрессии плечевой артерии диаметр плечевой артерии увеличился с ( $0,42\pm 0,03$ ) до ( $0,48\pm 0,04$ ) см ( $p<0,05$ ). Достоверно возросший показатель прироста диаметра плечевой артерии, измеряемый в %, отражает улучшение функции сосудистого эндотелия. Так, после лечения кадуэтом он повысился с ( $7,5\pm 4,51$ ) до ( $13,3\pm 2,13$ )% ( $p<0,05$ ). Повышение эластичности сосудистой стенки также характеризует снижение после лечения индекса пульсации с ( $8,13\pm 0,32$ ) до ( $7,03\pm 0,24$ ) ( $p<0,05$ ).

Известно, что у больных атеросклерозом коронарных артерий дилатация, вызванная повышением кровотока,

ниже, чем у здоровых лиц [4]. Согласно нашим исследованиям, повышение скорости кровотока после компрессии плечевой артерии и увеличение ее диаметра наблюдалось как у больных с базовой терапией, так и при применении кадуэта, однако основной показатель, отражающий функцию эндотелия и определяющий потокозависимую дилатацию сосуда, у больных контрольной группы был выше на 1,7%.

Переносимость длительной терапии кадуэтом была хорошей; побочные эффекты, характерные для антагонистов кальция (покраснение кожи лица), наблюдались у 3 больных. У 2 больных отмечалась пастозность лодыжек. Ни в одном случае не потребовалось отмены препарата.

Таким образом, кадуэт можно рекомендовать в качестве гиполипидемического, антигипертензивного препарата, а также препарата, оказывающего положительное влияние на функцию эндотелия для лечения больных ИБС с сопутствующей ГБ. Кадуэт в дозе 10/10 мг, применяемый однократно в сутки, при долгосрочной терапии обладает выраженной гипотензивной и гиполипидемической эффективностью, хорошо переносится больными.

## Список литературы

1. Воронков Л.Г., Шкурат И.А. Магистральный периферический кровоток и эндотелийзависимая вазодилатация у больных с хронической сердечной недостаточностью: связь с показателями гемодинамики и клинико-функциональным статусом // Кровообіг та гомеостаз. — 2003. — №1. — С. 93–97.
2. Иванова О.В., Балаханова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения // Кардиология. — 1997. — №7. — С. 41–46.
3. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция — важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов // Тер. архив — 1997. — №6. — С. — 75–78.
4. Марцинкевич Г.И., Коваленко И.А. и др. Сопоставление результатов функциональных проб, использующихся в неинвазивной оценке функции эндотелия // Тер. архив. — 2002. — №4. — С. 16–18.
5. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М., Ушакова А.В. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, и возможности коррекции изосорбид-5-мономитратом // Кардиология. — 2001. — №3. — С. 29–32.
6. Blann A., Lip G. The endothelium in atherothrombotic disease: assessment of function, mechanisms and clinical implications // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 1998. — Vol. 9. — P. 297–306.
7. Celermajer D.S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it relevant? // J. Am. Coll. Cardiology. — 1997. — Vol. 30. — P. 325–333.



## Амтолметин гуацил: можно ли создать «улучшенный» НПВП?

**Н**естероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — действенный и надежный инструмент анальгетической терапии, широко используемый врачами самых разных медицинских специальностей. Комбинация обезболивающего, противовоспалительного и жаропонижающего эффектов определяет преимущество НПВП в сравнении с другими анальгетиками, такими как парацетамол и опиоиды, и делает их средством выбора для купирования боли, связанной с травмами, острыми и хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата. К сожалению, НПВП могут вызывать осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС), что существенно ограничивает их терапевтический потенциал [1, 2].

Хорошо известно, что побочные эффекты НПВП являются класс-специфическими, характерными для всех представителей этой лекарственной группы, и определяются их основным фармакологическим действием — блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Анальгетическое и противовоспалительное действие НПВП связано с подавлением функции «индуцируемой» формы данного фермента — ЦОГ-2, который отвечает за гиперпродукцию простагландинов (ПГ) — важнейших медиаторов боли и воспаления — в зоне патологического процесса. Однако при этом НПВП могут блокировать изофермент циклооксигеназы — ЦОГ-1; синтезируемые при помощи этого фермента ПГ играют важную физиологическую роль во многих органах и тканях, в частности ЖКТ. Таким образом, НПВП существенно снижают защитный потенциал слизистой оболочки (СО) ЖКТ и провоцируют ее повреждение под влиянием внешних факторов агрессии — соляной кислоты и пепсина в желудке и двенадцатиперстной

кишке (ДПК), условно патогенной микрофлоры в более дистальных отделах пищеварительной трубки [1, 2].

С другой стороны, регулярный прием НПВП может нарушать баланс между ЦОГ-1 зависимым синтезом тромбксана A2 и образованием простаглицлина (синтез которого при наличии атеросклероза сосудов определяется активностью ЦОГ-2); это может приводить к повышению риска развития сосудистого тромбоза и, следовательно, кардиоваскулярных катастроф [1–4].

Фармакологи в течение длительного времени предпринимают попытки создать «улучшенный» НПВП, обладающий эффективностью традиционных представителей этой лекарственной группы, но при этом лишенный их специфических недостатков (таблица). Однако ни одно из предложенных на сегодняшний день решений проблемы безопасности НПВП не оказалось идеальным [5].

Большие надежды были связаны с созданием высоко-селективных ЦОГ-2 ингибиторов, так называемых коксибов. Предполагалось, что эти препараты, обладающие минимальным действием на «хороший» фермент ЦОГ-1, не должны вызвать повреждения СО ЖКТ. Хотя в целом это положение подтверждено, результаты ряда клинических испытаний и опыт реальной работы показывают, что коксибы не являются окончательным решением проблемы ЖКТ-осложнений НПВП. Так, наиболее селективным НПВП на сегодняшний день является эторикоксиб, для которого соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-1/ЦОГ-2 приближается к 100. Ярким подтверждением его преимуществ стали два масштабных 12-недельных исследования, в которых безопасность эторикоксиба в дозе 120 мг сравнивалась с напроксеном, ибупрофеном и плацебо (суммарно 1422 больных) на основании результатов динамического



Таблица. «Улучшенные» НПВП: достоинства и недостатки

Группа	Механизм гастропротекции	Препарат	Достоинства	Недостатки	Использование в практике
Селективные ЦОГ-2 ингибиторы	Отсутствие влияния на ЦОГ-1 («физиологический» фермент), не подавляют синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка	Целекоксиб Эторикоксиб	Достоверное снижение частоты осложнений со стороны ЖКТ	Не полностью предотвращают риск осложнений со стороны ЖКТ. Повышают риск кардиоваскулярных осложнений (больше для эторикоксиба)	Да
Комбинация НПВП + мизопростол	Мизопростол — гастропротектор, аналог ПГ	Артротек®	Достоверное снижение частоты осложнений со стороны ЖКТ	Плохая переносимость (гастралгии, диарея)	Ограниченное
Комбинация НПВП + ИПП	ИПП — гастропротектор, антисекреторное средство	Аксорид® Вимово™	Достоверное снижение частоты осложнений со стороны ЖКТ	Не снижает риск развития НПВП-энтеропатии; побочные эффекты, связанные с ИПП	Да
Комбинация НПВП + фамотидин	Фамотидин в высокой дозе — гастропротектор, антисекреторное средство	Дуэксис®	Достоверное снижение частоты осложнений со стороны ЖКТ	Не снижает риск развития НПВП-энтеропатии; уступает по безопасности НПВП + ИПП	Да
ЦОГ-2/ЛОГ-2 ингибиторы	Снижение синтеза лейкотриенов в слизистой оболочке	Ликофелон	Снижение частоты осложнений со стороны ЖКТ; «базисное» действие при остеоартрозе	Недостаточно изучены	Нет
С11МОО	Содержат 1МО-группу, обладают гастропротективными свойствами	Напроксинод	Снижение частоты ЖКТ и кардиоваскулярных осложнений	Гастропротективный эффект не доказан	Нет
АМГ	Комплекс гастропротективных свойств, в том числе повышение концентрации NO в слизистой оболочке	Найзилат®	Достоверное снижение частоты осложнений со стороны ЖКТ	Недостаточное число крупных РКИ, подтверждающих безопасность	Да

эндоскопического контроля ЖКТ. Число язв желудка и ДПК, возникших на фоне приема лекарств, составило 7,4% против 25,3% в группах эторикоксиба и напроксена и 8,1% против 17,0% в группах эторикоксиба и ибупрофена, т.е. коксиб вызывал серьезные осложнения соответственно в 3 и 2 раза реже, чем традиционные НПВП. Такой результат мог бы считаться идеальным, но в группах плацебо язвы возникли лишь у 1,9% и 1,4% больных — явно меньше, чем в группах эторикоксиба [6].

Как оказалось, активность ЦОГ-2 не всегда связана с развитием патологии; в ряде случаев работа этого фермента необходима как раз для восстановления поврежденной ткани. Поэтому высокая концентрация этого фермента определяется в СО, окружающей эрозии и язвы желудка, ведь синтезируемые благодаря ЦОГ-2 ПГ и простаглицлин необходимы для их нормального заживления. Парадоксально, но коксибы, блокируя ЦОГ-2, способны замедлять процессы репарации и тем самым способствовать развитию серьезных осложнений со стороны ЖКТ. Возможно, именно с этим патогенетическим механизмом связано выявление язв ЖКТ у большего числа больных, получавших эторикоксиб, в сравнении с плацебо.

Главным ударом по репутации коксибов стали результаты самого большого на сегодняшний день исследования безопасности НПВП — программы MEDAL. В ходе этой

работы 34 700 больных с ревматоидным артритом (РА) и остеоартрозом (ОА) в течение не менее 1,5 лет получали эторикоксиб 60 или 90 мг, а в качестве контроля — диклофенак в дозе 150 мг в сутки. Конечно, общее число побочных эффектов со стороны ЖКТ у больных, получавших эторикоксиб, оказалось значительно меньшим. Однако серьезные осложнения, такие как кровотечения, были отмечены у равного числа больных, получавших «безопасный» ЦОГ-2 ингибитор и неселективный препарат: 0,3 и 0,32 на 100 пациентов-лет [7].

Другим недостатком коксибов является негативное влияние на ССС. Следует напомнить, что именно «благодаря» одному из представителей этой лекарственной группы — рофекоксибу (использование которого было запрещено из-за опасности развития инфаркта миокарда) — стало ясно, что кардиоваскулярные осложнения НПВП являются глобальной проблемой здравоохранения. Хотя сегодня доказано, что все НПВП способны повышать риск кардиоваскулярных катастроф, причем некоторые неселективные НПВП (диклофенак) — даже в большей степени, чем коксибы, последние традиционно воспринимаются многими врачами как лекарства, безопасные для ССС [1–4].

В качестве другого метода «улучшения» НПВП стало создание комбинаций традиционных НПВП и гастропротективных средств. В 1990-х годах широкое



распространение получил комбинированный препарат, содержащий диклофенак и синтетический аналог ПГ мизопростол (Артротек®). Следует отметить, что мизопростол доказал свою высокую эффективность в качестве средства для профилактики развития НПВП-ассоциированной патологии ЖКТ [8, 9]. Однако он имеет серьезный недостаток — его использование нередко сопровождается неприятными побочными эффектами, прежде всего гастралгиями и диареей. После широкого внедрения в клиническую практику селективных НПВП и ингибиторов протонной помпы (ИПП) Артротек утратил свое значение и в настоящее время практически не используется.

Значительно больший интерес в качестве гастропротективного компонента комбинированных лекарств могут представлять антисекреторные противоязвенные средства, прежде всего ИПП — они весьма эффективны для защиты верхних отделов ЖКТ и в целом хорошо переносятся. Так, в настоящее время появились препараты, содержащие напроксен и эзомепразол (Вимово™), а также кетопрофен и омепразол (Аксорид®). Кроме того, в США зарегистрировано лекарство, содержащее ибупрофен и H<sub>2</sub>-блокатор фамотидин (Дуэксис®); при условии 3-кратного приема доза последнего составляет 80 мг в сутки, что позволяет добиться удовлетворительного гастропротективного эффекта [10–12].

Клинические испытания показали хорошую переносимость комбинации НПВП и антисекреторных средств, тем не менее, эти препараты не лишены недостатков. Так, ИПП и H<sub>2</sub>-блокаторы защищают лишь верхние отделы ЖКТ, но не предохраняют от повреждения нижележащие отделы; в то же время, хорошо известно, что НПВП могут вызывать осложнения со стороны тонкой кишки (так называемая НПВП-энтеропатия), клиническое значение которых очень существенно. Кроме того, антисекреторные средства сами могут вызывать серьезные побочные эффекты — длительный прием ИПП ассоциируется с повышением риска развития кишечных инфекций (включая псевдомембранозный колит), прогрессированием остеопороза, негативным фармакологическим взаимодействием с рядом важных лекарств и др.

Иной подход к повышению безопасности НПВП был реализован при создании ликофелона. Этот своеобразный представитель НПВП обладает способностью блокировать не только ЦОГ-2, но и 5-липооксигеназу — фермент, отвечающий за синтез лейкотриенов, которые играют важную роль в развитии воспаления и повреждении СО ЖКТ. Некоторые эксперты считают, что ликофелон обладает заметным преимуществом по переносимости в сравнении с традиционными НПВП — прежде всего в отношении ЖКТ [13]. Однако ограниченный опыт применения этого препарата и отсутствие крупных клинических исследований его безопасности определяют необходимость дальнейшей оценки его реальных достоинств.

Еще одним направлением по улучшению НПВП стало создание молекул действующих веществ, содержащих NO-группу (CINOD) [14, 15].

NO (окись азота) является одним из важнейших «передатчиков» биологических сигналов, который принимает

участие в регуляции разнообразных физиологических функций. С действием NO связывают такие процессы, как замедление агрегации тромбоцитов и миграции нейтрофилов через сосудистую стенку, расслабление гладкомышечных клеток интимы сосудов, неонангиогенез, неонейрогенез и др. Подобно простагландинам, в области воспаления и повреждения ткани NO способен выступать в «негативной» роли медиатора боли, вызывающего сенситизацию и прямую стимуляцию ноцицепторов. Синтез этой маленькой молекулы происходит при помощи фермента NO-синтазы (NOS), которая отщепляет NO от аминокислоты L-аргинина с образованием L-цитруллина. Известны несколько NOS: одни из них являются конститутивными (эндотелиальная, eNOS, нейрональная, nNOS); синтез же NO в области патологического процесса определяется индуцируемой изоформой данного фермента — iNOS [14, 15].

В слизистой оболочке ЖКТ NO выполняет защитную функцию, усиливая кровоток, репарацию эпителиоцитов, препятствуя развитию воспаления (во многом благодаря подавлению хемотаксиса нейтрофилов) и блокируя свободнорадикальные процессы. При этом основное количество этого вещества образуется при участии iNOS, которая экспрессируется в ответ на повреждение эпителиальных клеток, вызванное различными факторами агрессии, такими как *H. pylori*, НПВП и соляная кислота [14, 15].

Таким образом, насыщение СО ЖКТ окисью азота «извне» может оказаться удачным способом повысить устойчивость слизистой оболочки к повреждению. Имеются весьма любопытные популяционные данные, подтверждающие это предположение. Так, испанские исследователи А. Lanas и соавторы провели анализ влияния НПВП и различных гастропротективных препаратов на риск развития ЖКТ кровотечений; исследуемой группой стали 2777 больных, у которых наблюдалось данное осложнение, а 5532 человека, не имевших подобных проблем, составили группу контроля. Прием НПВП сам по себе резко повышал опасность кровотечения — отношение шансов (ОШ) составило 5,6. В то же время, сопутствующий прием ИПП и H<sub>2</sub>-блокаторов снижал данный риск: ОШ — 0,33 и 0,65 соответственно. Такое же уменьшение риска осложнений со стороны ЖКТ отмечалось, если больные регулярно использовали нитропрепараты (для лечения заболеваний ССС): ОШ составило 0,48 [16].

В начале XXI века был разработан напроксинод, представлявший собой напроксен с донором NO-группы. Его создатели надеялись добиться существенного повышения безопасности препарата, причем как ЖКТ, так и кардиоваскулярной. К сожалению, эти надежды в полной мере не оправдались. В 2000 году были опубликованы результаты 6-месячного РКИ, в котором проводилось сравнение напроксинода 1500 мг в сутки и обычного напроксена 1000 мг в сутки у 970 больных ОА. Число язв верхних отделов ЖКТ, возникших на фоне приема напроксинода, было несколько меньшим, чем в контрольной группе, — 9,7% и 13,7% соответственно, однако различие это оказалось статистически незначимым [17]. Поскольку результаты клинических испытаний не показали явного преимущества напроксинода,



эта перспективная разработка так и не вошла в широкую терапевтическую практику.

Однако препараты класса CINOD (доноры оксида азота), наиболее известным представителем которых был напроксен, — не единственный подход к использованию протективных свойств NO для повышения безопасности НПВП. В настоящее время на фармакологический рынок России выходит новый защищенный НПВП — амтолметин гуацил, АМГ (Найзилат®), фармакологические преимущества которого определяются повышением активности NO в слизистой оболочке ЖКТ.

Новый препарат создан на основе хорошо известного традиционного НПВП толметина, используемого в клинической практике более 40 лет. Это проверенный временем, эффективный анальгетик с выраженными противовоспалительными свойствами, доказавший хороший терапевтический эффект как для купирования острой боли, так и лечения хронических ревматических заболеваний. Любопытно, что в США толметин может использоваться в педиатрической практике у детей с 2-летнего возраста [18, 19].

АМГ получен путем добавления к молекуле толметина аминокислоты ванилина, что привело к существенному изменению его фармакологических свойств. В отличие от своего предшественника он приобрел отчетливые гастропротективные свойства, связанные, в первую очередь, с подавлением активности ингибиторов iNOS, что приводит к существенному повышению концентрации NO в СО ЖКТ [20, 21]. В работе G. Coguzzi и соавторов было показано многократное нарастание активности iNOS в СО лабораторных животных, получавших АМГ; ни плацебо, ни толметин такого эффекта не оказывали [20].

Кроме того, новый препарат стимулирует рецепторы капсаицина, усиливает синтез кальцитонин-ген-связанного пептида, подавляет перекисное окисление липидов, что приводит к снижению секреции соляной кислоты и ускорению репарации эпителиоцитов [20, 21].

Лабораторные исследования четко подтвердили гастропротективный потенциал АМГ. Так, в работе E. Tubago и соавторов для этого препарата было показано дозозависимое подавление стимулированной желудочной секреции, т.е. по сути он оказался достаточно эффективным антисекреторным средством (рис. 1). Помимо этого, АМГ отчетливо усиливал секрецию бикарбоната, являющегося основой щелочного буфера СО желудка. Самое интересное, что АМГ снижал повреждающее действие других НПВП. Так, в сравнении с плацебо или толметином, на фоне введения АМГ

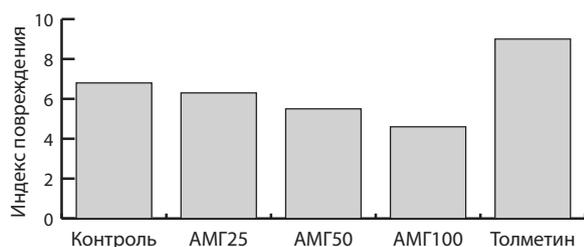


Рис. 1. АМГ снижает индекс повреждения слизистой оболочки желудка, вызванного индометацином: дозозависимый гастропротективный эффект (экспериментальные данные) [20]

у лабораторных животных было выявлено достоверное дозозависимое уменьшение выраженности ulcerации, вызванной приемом индометацина [21].

Любопытные данные были получены G. Morini и соавторами, изучавшими морфологическую картину СО желудка крыс, получавших АМГ, толметин и целекоксиб. Оказалось, что в группе животных, получавших АМГ, не было отмечено повреждения эндотелиальных клеток и провоспалительных изменений в стенке желудка, в отличие от препаратов сравнения; особенно интересно, что элементы воспаления возникали даже при использовании целекоксиба, считающегося на сегодняшний день одним из наиболее безопасных НПВП [22].

У здоровых добровольцев, получивших в качестве индуктора осложнений со стороны ЖКТ 40–80 мг чистого этилового спирта, прием АМГ устранял функциональные расстройства пищеварения. В этом плане он оказался столь же эффективен, как и известный гастропротектор мизопростол. В то же время, прием диклофенака и плацебо однозначно усиливал расстройства ЖКТ, связанные с приемом алкоголя [23].

Было проведено несколько хорошо организованных РКИ, в которых сравнивалась эффективность и безопасность АМГ и ряда других НПВП, включая целекоксиб.

Так, A. Tavella и G. Ursini сравнили эффективность нового препарата и диклофенака у 50 больных с выраженной мышечно-скелетной болью. Выраженность боли оценивалась по 5-балльной шкале (от 0 до 4). Оказалось, что АМГ не уступал, а по ряду параметров — даже превосходил препарат контроля. Так, боль в покое, при движении и выраженность нарушения функции через 4 недели терапии составила в исследуемых группах 0,5 и 1,2; 0,7 и 0,8; 0,4 и 1,1 баллов соответственно [24].

В 1999 году был опубликован мета-анализ серии 18 РКИ (n=780) продолжительностью от 4 недель до 6 месяцев, в которых изучалась частота развития побочных эффектов при использовании АМГ и традиционных НПВП (диклофенак, толметин, пироксикам, индометацин). Какие-либо осложнения на фоне приема нового препарата возникали гораздо реже, чем в контрольных группах, — ОШ для их развития составило 0,2 (0,1–0,3); риск появления осложнений со стороны ЖКТ был меньше более чем в 3 раза — ОШ 0,3 (0,1–0,7). В трех РКИ (суммарно 92 больных) безопасность АМГ оценивалась по результатам оценки эндоскопической картины верхних отделов ЖКТ. Препаратами сравнения здесь были индометацин, толметин и диклофенак (рис. 2). Как видно, лишь у нескольких больных, получавших

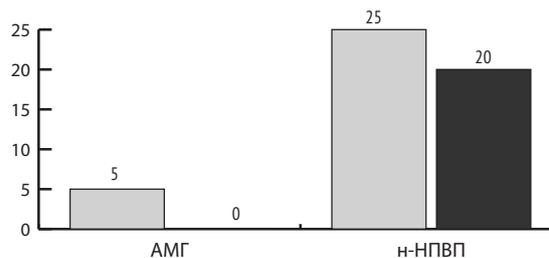


Рис. 2. Число больных с эрозивно-язвенными изменениями верхних отделов ЖКТ после приема АМГ и неселективных НПВП (результаты трех РКИ) [25]

Примечание: □ — какие-либо изменения; ■ — выраженные изменения (эрозии и язвы).



АМГ, развились небольшие изменения СО — единичные геморрагии или эрозии, в то время как прием обычных НПВП вызвал появление эрозий и язв почти у половины участников исследований [25].

Серьезной проверкой АМГ стало его сравнение с целекоксибом, который, как было отмечено выше, среди всех современных НПВП по праву считается наиболее безопасным для ЖКТ. Это исследование было проведено группой хорватских ученых, причем продолжительность его составила 6 месяцев, а исследуемая группа — 180 больных РА. Пациенты получали АМГ в дозе 1200 мг или целекоксиб в дозе 400 мг, причем всем до и после курса лечения проводилось эндоскопическое исследование ЖКТ. Результаты работы показаны на рисунке 3. Как видно, у подавляющего большинства пациентов не было отмечено развития каких-либо изменений СО на фоне терапии, причем АМГ по уровню переносимости со стороны ЖКТ несколько не уступал целекоксибу [26].

Важным доказательством преимуществ АМГ стала работа А. Belisari и L. Mantovani, сравнивших финансовые затраты на лечение этим препаратом и популярными, традиционными НПВП. Как известно, стоимость лекарственной терапии определяется не только номинальной ценой препарата; она включает оплату диагностических и лечебных мероприятий, связанных с предупреждением и терапией возможных побочных эффектов. Исходя из этого, суммарные экономические потери от применения НПВП могут в десятки раз превышать затраты на покупку препарата. Как показали проведенные расчеты, АМГ суммарно обошелся значительно дешевле, чем традиционные НПВП, которые гораздо чаще вызывали те или иные осложнения. Так, лечение пироксикамом (на 100 человек-лет) оказалось дороже на 150–1077 евро, диклофенаком — на 380–1705 евро, толметином — на 410–2190 евро, индометацином — на 1046–3132 евро [27].

Таким образом, терапевтический арсенал российских врачей пополнился оригинальным представителем группы НПВП, который обладает серьезными преимуществами, по крайней мере — по сравнению с неселективными НПВП. Толметин, ставший основой для создания нового препарата, хорошо известен западным врачам как эффективное обезболивающее и противовоспалительное средство; АМГ несколько не уступает по терапевтическому потенциалу своему предшественнику, что было доказано в ходе серии клинических испытаний. АМГ обладает собственными гастропротективными свойствами, повышая концентрацию NO в слизистой

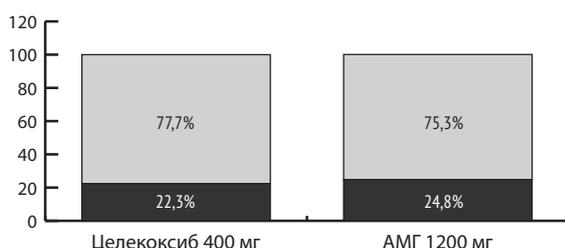


Рис. 3. Сравнение безопасности АМГ и целекоксиба (180 больных, 6 месяцев): эндоскопическая картина [26]

Примечание: ■ — какие-либо изменения; □ — отсутствие изменений.

оболочке ЖКТ. Имеются доказательства большей безопасности АМГ для ЖКТ в сравнении со многими неселективными НПВП, в частности диклофенаком. По данным одного РКИ АМГ не уступает целекоксибу по своей переносимости и низкой ulcerогенности. Правда, следует отметить, что масштабы исследований, подтверждающих преимущества АМГ, относительно невелики, и не все параметры его безопасности, в частности влияние на ССС, изучены достаточно глубоко. Несомненно, требуются дальнейшие исследования достоинств этого интересного препарата. Тем не менее, данные, которыми мы располагаем на сегодняшний день, позволяют рекомендовать АМГ как удачную альтернативу традиционным НПВП для купирования острой и контроля хронической боли, связанной с заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

### Список литературы

1. Насонов Е.Л. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой. *Клин. Фармакол. Терапия* 2003; 12(1): 64–69.
2. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Яхно Н.Н., Кукушкина М.Л., Москва, Издательство РАМН, 2012, 512 с.
3. Lee Y. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2013; 15(1): 300.
4. van de Laar M, Pergolizzi J, Mellinshoff H, et al. Pain Treatment in Arthritis-Related Pain: Beyond NSAIDs. *The Open Rheumatology Journal*, 2012, 6, 320–330.
5. Fiorucci S, Distrutti E. COXIBs, CINODs and H S-releasing NSAIDs: current perspectives in the development of safer non steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Med Chem.* 2011;18(23): 3494–3505.
6. Hunt R., Harper S., Watson D., et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol.* 2003, 98(8): 1725–1733.
7. Laine L., Curtis S.P., Cryer B. et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*, 2007; 369: 465–473.
8. Silverstein F. New strategies for the prevention of serious upper GI complication from NSAIDs: lessons from the MUCOSA trial. *New stand. Arth. Care*, 1996, 5, 2–6.
9. Acevedo E., Castaneda O., Ugaz M. et al. Tolerability profiles of rofecoxib (Vioxx) and Arthrotec. A comparison of six weeks treatment in patients with osteoarthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 2001, 30, 19–24.
10. Roberts D., Miner P. Safety aspects and rational use of a naproxen + esomeprazole combination in the treatment of rheumatoid disease. *Drug Healthc Patient Saf.* 2011; 3: 1–8.
11. Gigante A., Tagarro I. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection with proton pump inhibitors: a focus on ketoprofen/omeprazole. *Clin Drug Investig.* 2012; 32(4): 221–233.

Ранее статья была опубликована в журнале «Медицинский совет», 2013, №12. Полный список литературы находится в редакции

\*\*\*



# Синдром хронічного пахвинного болю: знайти причину та вилікувати

**П**итання синдрому хронічного пахвинного болю недостатньо висвітлено в літературі, проте його актуальність за останнє десятиріччя зростає, адже сучасний рівень розвитку ігрових видів спорту характеризується наростанням інтенсивності фізичних навантажень, наслідком чого є висока частота уражень пахвинної ділянки. Особливістю цього патологічного стану є те, що він виникає переважно в осіб молодого працездатного віку — спортсменів і фізично активних людей. Постійний (персистуючий) пахвинний біль знижує якість життя, може становити серйозну загрозу кар'єрі. У розвинених країнах ця патологія завдає значних фінансових збитків, оскільки спричиняє непрацездатність осіб молодого й середнього віку, а футбольні та хокейні команди вищих дивізіонів втрачають ключових гравців.

Хронічний біль у пахвинній ділянці обов'язково має морфологічний субстрат, тобто анатомічні зміни, які призводять до його виникнення. Якщо у хворого наявна пахвинна чи стегнова грижа, ліпома або запалення лімфатичних вузлів, то, як правило, під час огляду та пальпації (іноді за допомогою додаткових методів обстеження) можна чітко встановити діагноз.

Інша справа, коли до лікаря звертається пацієнт, який скаржиться на біль у пахвинній ділянці протягом тривалого часу, а при об'єктивному обстеженні не вдається виявити жодних патологічних змін. Яка ж подальша доля такого хворого? Як правило, призначаються консультації суміжних спеціалістів (ортопеда, уролога, невролога, гінеколога у жінок), додаткові методи обстеження (ультразвукове дослідження (УЗД) пахвинної ділянки, рентгенографія кісток таза тощо). Проте врешті-решт пацієнт знову повертається до лікаря з висновками: «на рентгенограмі кісток таза патології не виявлено», «УЗД ознак патології не виявило», «неврологічної патології не виявлено», «урологічної, гінекологічної, ортопедичної ... патології не виявлено». І що далі? Як допомогти цій людині? Лікарю нічого не залишається, окрім як проводити симптоматичне лікування. Призначаються нестероїдні протизапальні препарати, місцеві зігріваючі та протизапальні засоби, фізіотерапевтичні методи тощо. Однак таке лікування ефективне

не більше ніж у 18% хворих, а решта 82% — повертаються до лікаря або зневірюються і продовжують страждати.

Що робити в такій ситуації? Річ у тім, що синдром хронічного пахвинного болю (невпинний біль у пахвинній ділянці, що триває не менше 3 місяців) вимагає з'ясування причини його виникнення, яких налічується близько 50, а тактика лікування кожної з них — різна.

У літературі синдром хронічного пахвинного болю зустрічається під різними назвами: хронічний пахвинний біль атлетів, пах спортсмена, синдром пахвинних уражень, спортивна грижа, пах Гілмора, хронічна інгвінодинія та ін.

Персистуючий біль у пахвинній ділянці найчастіше виникає у спортсменів-професіоналів та аматорів: футболістів, хокеїстів, легкоатлетів, регбістів, тенісистів, а також професійних хореографів — тих атлетів, які здійснюють різкі рухи, удари та махи ногами, змушені швидко прискорюватися і сповільнюватися.

Тазові кістки, перш за все кістки лона, — це зона кріплення масивних м'язових комплексів передньої черевної стінки та м'язів стегна, точка перетину дії сил, які спрямовані в протилежні сторони. Вони створюють так званий розриваючий момент з епіцентром у пахвинній ділянці. Якщо ці сили збалансовані, то навіть у разі вираженого розвитку м'язів патологічних змін не виявляють. Якщо ж сила м'язів з одного боку переважає силу м'язів з іншого, виникає так званий м'язовий дисбаланс (синдром м'язового дисбалансу) — патогенетична основа формування синдрому хронічного пахвинного болю.

Таке порушення біомеханіки таза спостерігається в атлетів, що тренують м'язи стегна і не приділяють уваги розвитку м'язів черевного пресу. Як наслідок — гіпертрофований, переважно довгий привідний м'яз стегна відтягує донизу зв'язково-сухожильно-м'язові структури пахвинної ділянки, а порівняно слабкі прямий і косі м'язи живота не можуть йому адекватно протидіяти. У згаданих анатомічних утвореннях виникають надриви, розриви, хронічні запальні та дегенеративні процеси, стонщується задня стінка пахвинного каналу.

Іншим патогенетичним механізмом появи синдрому хронічного пахвинного болю є мікротравматизація. Вона формується внаслідок недостатньої розминки,



надмірних зусиль, різких рухів, неякісного або погано закріпленого спорядження та прямої травми пахвинної ділянки.

Найбільш частими причинами виникнення хронічного пахвинного болю є такі патологічні стани: слабкість задньої стінки пахвинного каналу, синдром паху хокеїста, лобковий остейт (запалення окістя кісток лона), теніопатія (травма чи запальний процес) сухожилка довгого привідного м'яза стегна, відривний, або стрес-перелом лобкової кістки, нейропатії (запалення чи стиснення) пахвинних нервів. Рідше синдром хронічного пахвинного болю може бути зумовлений істинними пахвинними чи стегновими грижами, які через виражений жировий прошарок складно ідентифікувати, асептичним некрозом головки стегнової кістки, бурситом, артрозом та артритом кульшового суглоба, розтягненням м'язів, що кріпляться до кісток таза, грижею міжхребцевого диска попереково-крижового відділу хребта, міозитом, патологією клубово-крижового зчленування, хронічним простатитом, запальними захворюваннями органів малого таза, кістами яєчників, лімфаденопатіями, запальним процесом чи пошкодженням головки стегнової кістки та ін.

Слабкість задньої стінки пахвинного каналу (спортивна грижа) являє собою невелике випинання стоншеної (внаслідок вищеописаних причин) задньої стінки пахвинного каналу, що тисне на статево-стегновий нерв, викликаючи хронічний біль у пахвинній ділянці.

Синдром паху хокеїста отримав свою назву через поширеність у атлетів, які займаються цим видом спорту, хоча він зустрічається і у футболістів, легкоатлетів, тенісистів тощо. Анатомічним субстратом цього виду патології є розрив апоневрозу зовнішнього косоного м'яза живота, через який проникає та защемляється судинно-нервовий пучок, що містить гілочку клубово-пахвинного нерва.

Лобковий остейт — це хронічний запально-дегенеративний процес в окісті лобкової кістки, який з часом поширюється на глибокі шари кістки та сполучнотканні структури симфізу (зони з'єднання кісток лона).

Теніопатії довгого привідного м'яза стегна включають низку патологічних станів, таких як тендиніт — запалення згаданого сухожилка, тендиноз — дегенеративна трансформація останнього, паратендиніт та паратендиноз — те саме, але з переважним ураженням навколишніх тканин, ентезит — запально-дегенеративний процес у сухожилку, в ділянці прикріплення останнього до кістки.

Відривний перелом лобкової кістки — відрив фрагмента кістки, що виникає при різкому скороченні привідних м'язів стегна, частіше — у разі недостатньої попередньої розминки.

Стрес-перелом (перелом від перевтоми) лобкової кістки — мікротріщина, причиною якої є часті повторні виснажливі тренування на межі фізичної витривалості або остеопороз. Регенераторні процеси просто не встигають відновити дефекти. Повного порушення цілісності кістки при цьому немає.

Пахвинна нейропатія — це стійке ураження одного або кількох пахвинних нервів (таких нервів існує п'ять — клубово-пахвинний, клубово-нижньочеревний,

статево-стегновий, бокова гілка стегнового нерва та затульний нерв) з руховими, чутливими й вегетативними розладами в зоні їх іннервації.

Ми виділяємо первинні та вторинні пахвинні нейропатії. Первинні виникають внаслідок постійної мікро-травматизації пахвинних нервів під час інтенсивних виснажливих тренувань, затиснення їх у м'язово-фасціальних футлярах при стрімко наростаючій гіпертрофії прямих і косих м'язів живота (особливо під дією анаболічних стероїдів), прямої травми пахвинної ділянки та запальних процесів її м'язових тканин.

Вторинні нейропатії пахвинних нервів є наслідком залучення їх до рубцевого процесу або у шви чи сітку-ендопротез після оперативних втручань у нижніх відділах живота. Найчастіше така ситуація спостерігається після операцій з приводу пахвинних гриж.

Діагностика синдрому хронічного пахвинного болю передбачає використання низки об'єктивних і додаткових методів обстеження: збір анамнезу (з обов'язковим з'ясуванням початку захворювання — гострий чи поступовий); огляд (виявлення візуальних змін пахвинної ділянки та суміжних ділянок — гриж, деформацій, рубців, м'язового дисбалансу та ін.); пальпація — виявлення зони максимальної болючості, грижі, кашльового поштовху, розширення зовнішнього пахвинного кільця, болючості лобкового горбика, болючості сухожилка довгого привідного м'яза стегна, виявлення збільшених пахвинних лімфатичних вузлів та ін.; привідні тести — власне привідний тест, привідний тест на стиснення; обстеження кульшових суглобів; вимірювання довжини нижніх кінцівок; обстеження кісток таза та їх зчленувань; неврологічне обстеження пахвинної ділянки; рентгенографія таза в прямій проекції та фламінго-тест; УЗД пахвинної ділянки в положенні стоячи, лежачи та на висоті проби Вальсальви; діагностичні блокади пахвинних нервів; електроміографія пахвинної ділянки; радіоізотопне сканування кісток таза з технецієм-99; герніографія (рентгенологічне обстеження та УЗД з метою визначення наявності грижі); етапна пневмоперитонеохромографія — запропоноване нами обстеження для визначення слабкості задньої стінки пахвинного каналу. За показаннями проводять магнітно-резонансну томографію (МРТ) пахвинної ділянки, зчленувань кісток таза, кульшового суглоба, верхньої третини стегна, органів малого таза; комп'ютерну томографію (КТ) таза з 3D-реконструкцією тазових кісток; УЗД органів малого таза, яєчок; загальний аналіз сечі, аналіз сечі за Нечипоренком, за Зімницьким; лапароскопію.

За особливими показаннями виконують: рентгенографію кінцівок по всій довжині; КТ-топографію нижніх кінцівок і таза; діагностичне введення кортикостероїдів у кульшовий суглоб, лобковий симфіз та інші структури пахвинної ділянки, МРТ-артрографію кульшового суглоба.

Жоден із методів діагностики, навіть такі сучасні, як КТ і МРТ, не можуть виявити кожен з описаних вище морфологічних субстратів синдрому хронічного пахвинного болю. Якщо при одних патологічних станах окремий діагностичний метод має високу чутливість і специфічність, то при інших він може бути взагалі неінформативним. Таким чином, не існує «золотого



стандарту» діагностики синдрому хронічного пахвинного болю. Поясненням цього є велике різноманіття причин, що можуть викликати його появу.

Чітко встановити діагноз можливо лише за умови дотримання послідовності дій під час обстеження хворого — розробленого діагностичного алгоритму. Проте, за даними авторів, у 1,5% хворих не вдається верифікувати діагноз. У таких випадках показана хірургічна ревізія пахвинного каналу з ідентифікацією причини хронічного пахвинного болю й одночасним її усуненням.

Лікування синдрому хронічного пахвинного болю може бути як консервативним, так і оперативним. Перший підхід передбачає обмеження фізичних навантажень, застосування протизапальних препаратів (нейротропних при нейропатіях), фізіотерапію, масаж і лікувальну фізкультуру. Якщо протягом 6–8 тижнів консервативне лікування не дає ефекту — показане хірургічне втручання. Проте в цьому правилі є винятки. Якщо у пацієнта діагностовано слабкість задньої стінки пахвинного каналу, не слід витрачати час на спроби консервативного лікування, оскільки воно рідко є ефективним. У такій ситуації необхідна операція, яка полягає в укріпленні задньої стінки пахвинного каналу. Це можна зробити за допомогою власних тканин організму або з використанням спеціальних синтетичних матеріалів. Операцію виконують як відкрито, так і лапароскопічно. Якщо причиною

хронічного пахвинного болю є лобковий остейт, необхідне тривале консервативне лікування — від 6 місяців до 2 років.

У зв'язку з тим, що питання синдрому хронічного пахвинного болю недостатньо висвітлено в літературі, не проводилися масштабні багатоцентрові рандомізовані дослідження з високим рівнем доказової бази, на сьогодні немає чітких рекомендацій щодо діагностики та лікування цієї патології.

Післяопераційна реабілітація представлена низкою програм, що передбачають поступове збільшення інтенсивності навантажень з максимально швидким поверненням до спорту або звичного способу життя.

Профілактика синдрому хронічного пахвинного болю полягає насамперед в обізнаності щодо проблеми спортсменів і їх тренерів, спортивних лікарів, виявленні груп ризику та правильній побудові тренувальних програм.

Важливою є хороша розминка, особливо в міжсезоння. Спорядження (у хокеїстів, футболістів) має бути індивідуально підібраним і правильно закріпленим.

Ключовим моментом є профілактика виникнення м'язового дисбалансу між м'язами черевного пресу та привідними м'язами стегна.

При перших проявах дискомфорту й появи больових відчуттів у пахвинній ділянці необхідно звернутися до профільних спеціалістів.



В.С. Роговский, А.И. Матюшин, Н.Л. Шимановский,  
Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва, РФ

# Перспективы применения препаратов кверцетина для профилактики и лечения атеросклероза

**К**верцетин — природный флавоноид, обладающий выраженной антиоксидантной активностью. Флавоноиды, или же биофлавоноиды, являются одним из классов растительных полифенолов, обладающих широким спектром биологического действия и придающих окраску растениям [1]. Показано, что кверцетин и его производные помимо прямого антиоксидантного действия обладают способностью оказывать антиатеросклеротическое действие. Согласно результатам многочисленных исследований диета, насыщенная полифенолами, в том числе кверцетином, снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и ишемических поражений головного мозга, являющихся на сегодняшний день наиболее распространенными патологиями в развитых странах. Одним из основных механизмов реализации данного протективного эффекта кверцетином и его производными является их антиатеросклеротическое действие, которое активно изучается в настоящее время. В данном обзоре подробно рассматриваются механизмы антиатеросклеротического действия кверцетина и его производных, а также применение данных препаратов для терапии атеросклероза.

## Химическая структура кверцетина и его производных

Кверцетин и его производные, как и другие флавоноиды, представляют собой полифенольные соединения, основным структурным элементом которых являются два ароматических кольца А и В, соединенные трехуглеродным мостиком, образующим пирановый или пироновый (при наличии двойных связей) цикл [1]. Данные соединения обладают антирадикальной активностью в отношении супероксидного радикала ( $O_2^-$ ), гидроксильного радикала ( $OH^-$ ) и липидного пероксид-радикала ( $LOO$ ), выступая в роли донаторов электронов или атома водорода [2]. Гидроксильная группа фенола, ответственная за антирадикальную активность, диссоциирует в свою анионную форму в зависимости от рН

среды. Таким образом, антирадикальная активность кверцетина возрастает с увеличением рН среды.

По результатам экспериментальных исследований в водных системах выявлены наиболее важные для антирадикальной активности структурные элементы молекул флавоноидов:

- две  $OH$ -группы в положениях  $C3'$  и  $C4'$ ;
- двойная связь между 2-м и 3-м атомами углерода, желательна совместно с карбонильной группой в положении  $C4'$ , необходимой для делокализации неспаренного электрона от В-кольца;
- $OH$ -группы в положениях  $C3'$  и  $C5'$  совместно с карбонильной группой (рис. 1) [3].

## Фармакокинетика кверцетина и его производных

Фармакокинетика и метаболизм флавоноидов интенсивно изучались на протяжении последних 15 лет. Флавоноиды, в том числе кверцетин, содержатся в растениях в основном в виде гликозидов, а не аглюконов. Всасывание гликозидов происходит в тонком кишечнике. При пероральном введении различные флавоноиды характеризуются различной степенью всасывания (0–60%). Период полувыведения для флавоноидов составляет от 2 до 28 часов [5]. Показано, что в случае кверцетина именно гликозидная форма характеризуется наибольшей степенью всасывания



Рис. 1. Структура кверцетина. Выделены участки молекулы, ответственные за антирадикальную активность флавоноидов [13]



из тонкого кишечника. Всасывание кверцетина может происходить двумя разными путями. С одной стороны, возможно его дегликозилирование и последующее всасывание путем диффузии [6]. С другой стороны, есть данные о связывании гликозида кверцетина с переносчиком глюкозы, что облегчает его перенос через мембрану эпителиоцитов кишечника [7].

Всасывание кверцетина во многом зависит и от типа сопровождающей диеты. Всасывание как аглюкона, так и гликозида кверцетина существенно повышается при диете, содержащей 17% жиров, по сравнению с диетой, содержащей только 3% жиров [8].

Данные по параметрам фармакокинетики кверцетина при пероральном и внутривенном введении во многом противоречивы. Так, период полураспада кверцетина при внутривенном введении составляет  $2,4 \pm 0,7$  часа. Объем распределения в стационарном состоянии при внутривенном введении составляет  $92 \pm 6,2$  л [9].

После всасывания в тонком кишечнике кверцетин через поральную систему транспортируется в печень, где происходит первая фаза его метаболизма [10]. Во время второй фазы метаболизма флавоноиды подвергаются глюкуронидной и сульфатной конъюгации с образованием глюкуронидов и эфиров серной кислоты, а в ряде случаев — и О-метилированию. Кверцетин и его метаболиты распространяются по различным тканям организма. Показано, что основным плазменным метаболитом кверцетина является кверцетин-3-глюкуронид (К-3-Г). В плазме крови кверцетин устойчиво связывается с альбумином [10].

Многочисленные исследования указывают на то, что бромелаин, протеолитический фермент, содержащийся в ананасе и других тропических растениях, усиливает абсорбцию кверцетина. Эффекты бромелаина во многом сходны эффектам кверцетина. Так, бромелаин, как и кверцетин, обладает антигистаминным и противовоспалительным эффектами. Указанные факты обуславливают существенный синергизм в действии кверцетина и бромелаина, нашедший свое клиническое применение [10].

### Антиатеросклеротическое действие кверцетина

В настоящее время считается, что в основе развития атеросклероза лежит окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и захват окисленных ЛПНП макрофагами с образованием пенистых клеток [11]. В связи с тем, что многие флавоноиды обладают антиоксидантной активностью, предполагается, что они могут ингибировать процессы окисления ЛПНП. Исследования *in vitro* подтверждают, что кверцетин является эффективным антиоксидантом в отношении окисления липидов. Однако в плазме крови метаболиты кверцетина обнаруживаются в низких концентрациях, недостаточных для проявления значительного антиоксидантного действия [12, 13]. В связи с этим маловероятно, что внутривенное введение антиоксидантов способно увеличить общую антиоксидантную активность плазмы крови. Как было отмечено выше, в плазме крови кверцетин и его метаболиты в основном связаны с альбумином. Согласно результатам исследований потребление пищи, богатой кверцетином, не приводит к увеличению

антиоксидантной активности альбуминовой фракции плазмы крови. В то же время, известно, что диета, богатая кверцетином, является протективным фактором в отношении атеросклероза. Данные результаты предполагают, что метаболиты кверцетина не оказывают своего антиоксидантного действия в плазме крови, а селективно аккумулируются в определенной мишени в области сосудистой стенки [14].

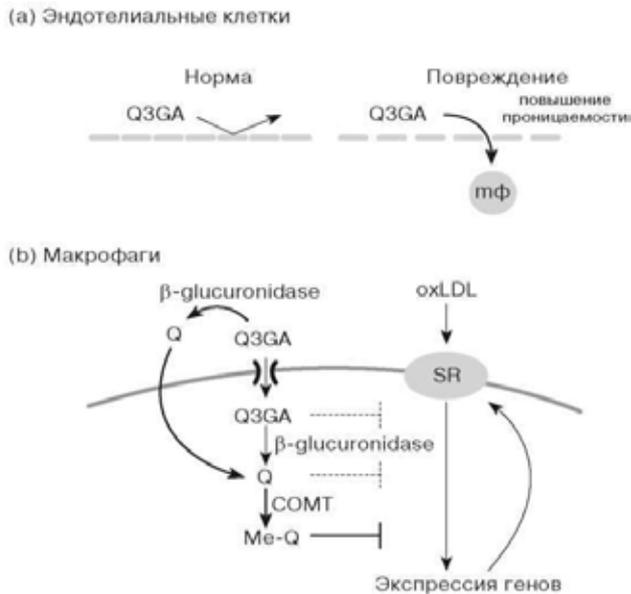
В исследованиях *in vivo* было показано, что у кроликов, получавших диету, богатую холестерином, метаболиты кверцетина накапливаются в тканях аорты, где препятствуют образованию окисленных продуктов холестерина [15]. Кверцетин-3-глюкуронид, активный плазменный метаболит кверцетина, транспортируется в эндотелиальные клетки, где ингибирует эндотелий-зависимое окисление ЛПНП (рис. 2) [16]. Также обнаружено, что данный метаболит кверцетина селективно аккумулируется в атеросклеротических бляшках. Согласно результатам последних исследований основной мишенью для К-3-Г являются пенистые клетки, образующиеся из макрофагов вследствие интенсивного захвата эфиров холестерина. Данная гипотеза подтверждается тем фактом, что меченые антитела к К-3-Г в значительной степени накапливаются в пенистых клетках, а также в гладкомышечных и эндотелиальных клетках, избирательно в области атеросклеротического поражения сосудистой стенки [13, 16]. В макрофагах метаболиты кверцетина подвергаются деглюкуронированию с образованием аглюконов, обладающих более выраженной антиоксидантной активностью. Предполагается, что данный процесс деглюкуронирования опосредован  $\beta$ -глюкуронидазной и катехол-О-метилтрансферазной активностью [16].

В исследованиях *in vivo* на модели линии макрофагов мышей RAW 264 было показано, что К-3-Г дозозависимо снижает экспрессию мРНК рецепторов SR-A и CD36, ответственных за связывание окисленных ЛПНП. Стоит отметить, что К-3-Г блокирует как базальную экспрессию данных рецепторов, так и индуцированную повышенным содержанием ЛПНП [16].

Таким образом, в настоящее время считается, что основным механизмом антиатеросклеротического действия кверцетина и его производных является ингибирование окисления ЛПНП в атеросклеротических бляшках и избирательное накопление активных метаболитов кверцетина в пенистых клетках. Помимо прямого ингибирования окисления ЛПНП за счет своей антирадикальной активности, кверцетин и его производные также обладают способностью блокировать синтез медиаторов воспаления и ингибировать окислительные ферменты, в частности миелопероксидазу, ответственные за образование свободных радикалов и, следовательно, опосредующих окисление ЛПНП [17].

### Клиническое применение кверцетина и его производных

Известно, что атеросклеротическое поражение сосудов является одним из важнейших элементов патогенеза тромбозов артерий сердца и головного мозга. Таким образом, антиатеросклеротическое действие кверцетина и его производных открывает широкие перспективы



**Рис. 2. Предполагаемые механизмы действия кверцетина-3-глюкуроида в сосудистых клетках [16]**

Примечания: Q3GA — кверцетин-3-глюкуроид; Q — кверцетин; oxLDL — окисленные липопротеиды низкой плотности; COMT — катехол-О-метилтрансфераза; Me-Q — метилированный кверцетин; SR — рецепторы SR-A и CD36, ответственные за связывание окисленных ЛПНП; мф — макрофаги.

для применения данных препаратов в терапии сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний.

Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном перекрестном клиническом исследовании с участием 93 добровольцев с метаболическим синдромом было показано, что пероральный прием кверцетина в дозе 150 мг в сутки значительно уменьшает уровень окисленных ЛПНП плазмы крови и содержание фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ). Данная дозировка была подобрана с целью 15-кратного превышения среднего суточного потребления кверцетина с пищей среди населения Баварии. Также стоит отметить, что кверцетин в данной дозе показал антигипотензивный эффект у пациентов с вариантом гена аполипопротеина E apoE3. Известно, что аполипопротеин E обладает высоким сродством к холестерину и играет ведущую роль в рецепторном захвате ЛПНП. Большинство людей имеет вариант гена apoE3, у меньшей части встречается apoE4, другие варианты этого гена распространены в значительно меньшей степени. В отличие от антигипертензивного действия, эффект уменьшения окисленных ЛПНП плазмы крови при приеме кверцетина имеет место как у пациентов с генотипом apoE3, так и apoE4 [18].

В другом плацебо-контролируемом исследовании с участием 21 добровольца было показано, что кверцетин в дозе 30 мг в сутки и экстракт красного вина в дозе 1 г в сутки (эквивалент 375 мл красного вина), принимаемые перорально, ингибируют окисление ЛПНП, что подтверждает антиатеросклеротическое действие красного вина и кверцетина — его основного антиоксидантного компонента. В этом же исследовании сообщается, что прием кверцетина и экстракта красного вина не оказывают влияния на содержание плазменных антиоксидантов — витамина С, Е, ретинола и каротиноидов [19].

Сообщается об успешном клиническом применении кверцетина для терапии атрофических язвенных заболеваний, в том числе язв ротовой полости, язвенного гастрита и колита. В рандомизированном клиническом исследовании с участием 40 пациентов с атрофической язвой ротовой полости кверцетин показал большую эффективность, чем нестероидный противовоспалительный препарат бензодамина гидрохлорид [23].

Следует отметить, что в настоящее время имеется недостаточно данных о клиническом применении кверцетина и его производных, в частности, при терапии атеросклероза. Однако во многих работах сообщается, что регулярное потребление пищи, насыщенной флавоноидами, в том числе кверцетином, снижает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [24]. Также сообщается о наличии обратной корреляции между приемом кверцетина и концентрацией холестерина в плазме крови, что является протективным фактором в отношении сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний [25].

## Выводы

Таким образом, имеющиеся данные о способности кверцетина и его производных оказывать антисклеротический эффект и улучшать микроциркуляцию указывают на необходимость более серьезного отношения к этому биофлавоноиду. Для повышения терапевтической пользы препаратов кверцетина необходимо улучшить фармацевтические технологии получения стабильных, хорошо всасываемых соединений кверцетинов и разработать научно обоснованные схемы лечения липидных нарушений и сосудистой патологии в зависимости от индивидуальных особенностей пациента.

## Список литературы

1. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков и др. — М.: Слово, 2006. — 553 с.
2. Rice-Evans C.A., Miller N.J., Paganga G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids // Free Radic. Biol. Med. — 1996. — Vol. 20. — P. 933–956.
3. Flavonoids as antioxidants: determination of radical-scavenging efficiencies / W. Bors, W. Heller, C. Michel, M. Saran // Packer L., Glazer A.N. Methods in Enzymology. — San Diego: Academic Press. — 1990. — Vol. 186. — P. 343–355.
4. Антипролиферативная и антиоксидантная активность новых производных дигидрокверцетина / В.С. Роговский, А.И. Матюшин, Н.Л. Шимановский и др. // Эксперим. и клин. фармакология. — 2010. — Т. 73, №9. — С. 39–42.
5. Otsuka H. Histochemical and functional characteristics of metachromatic cells in the nasal epithelium in allergic rhinitis. Studies of nasal scrapings and their dispersed cells // J. Allergy Clin. Immunol. — 1995. — Vol. 96. — P. 528–536.
6. Dietary flavonoid and isoflavonoid glucosides are hydrolyzed by the lactase site of lactase phlorizinase / A.J. Day, F.J. Canada, J.C. Diaz et al. // FEBS Lett. — 2000. — Vol. 468. — P. 166–170.
7. Wolfram S., Block M., Ader P. Quercetin-3-glucoside is transported by the glucose carrier SGLT1 across the brush border membrane of the small intestine // J. Nutr. — 2000. — Vol. 132. — P. 630–635.
8. Lesser S., Cermak R., Wolfram S. Bioavailability of quercetin in pigs is influenced by the dietary fat content // J. Nutr. — 2004. — Vol. 134 (6). — P. 1508–1511.

*Полный список литературы, включающий 25 пунктов, находится в редакции.  
Ранее статья была опубликована в Международном медицинском журнале, 2011, №3.  
Печатается в сокращении*



# Клинические рекомендации по ведению пациентов с болевым синдромом в нижней части спины

**О**дной из основных причин болевого синдрома в нижней части спины являются вертеброгенные заболевания. Наиболее распространенными из них являются дорсопатии — группа заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани, ведущий симптомокомплекс которых — боль в туловище и конечностях невисцеральной этиологии.

По данным статистики Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) у 80% населения к 50–60 годам в той или иной степени отмечаются проявления остеохондроза позвоночника — дегенеративно-дистрофические изменения хряща межпозвонкового диска (МПД) и тел смежных позвонков и окружающих тканей. Однако основной возраст обращений к врачу приходится на наиболее трудоспособный возраст — от 30 до 50 лет.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра дорсопатии делятся на:

- деформирующие дорсопатии вследствие деформации позвоночника, дегенерации МПД без протрузии, а также из-за спондилолистеза;
- дегенеративно-дистрофические поражения МПД с протрузиями;
- симпаталгические синдромы;
- дорсалгии.

Основными факторами, способствующими возникновению и прогрессированию остеохондроза позвоночника, являются физическое перенапряжение, гиподинамия, сидячий образ жизни, ожирение. Также имеют значение врожденные аномалии развития позвоночника, неправильная осанка в детском и подростковом возрасте, травмы позвоночника.

Поясничная боль в детском и юношеском возрасте чаще всего обусловлена аномалиями развития позвоночника. Незаращение дужек позвонков (*spina bifida*) встречается у 20% взрослых людей. При осмотре выявляются гиперпигментация, родимые пятна, множественные рубцы и гиперкератоз кожи в поясничной области. Иногда отмечают недержание мочи, трофические расстройства, слабость в ногах.

Поясничную боль может вызывать люмбализация и сакрализация. Эти аномалии формируются вследствие индивидуальных особенностей развития поперечных отростков позвонков.

## Этиология и патогенез

Под влиянием неблагоприятных факторов упругое студенистое ядро теряет жидкость, что приводит к утрате им амортизационной функции. Из-за механических нагрузок на фиброзное кольцо МПД образуется выпячивание (протрузия), а в дальнейшем через трещины в кольце происходит выпадение фрагментов студенистого ядра. Образуется пролапс или грыжа МПД. При сдавлении грыжей МПД нервного корешка развивается корешковый компрессионный синдром — радикулопатия, при сдавлении спинного мозга — миелопатия. Рефлекторно возникает спазм сегментарных мышц, приводящий к иммобилизации пораженного сегмента.

## Патогенез и патоморфология

Передняя продольная связка более прочная, чем задняя. Поэтому чаще выпадение грыжи в экстрадуральное пространство происходит в заднем направлении. По расположению во фронтальной плоскости грыжи могут быть срединными, латеральными и парамедианными. Поскольку в поясничном отделе задняя продольная связка наиболее прочна в центральной части, МПД обычно выпячивается в заднебоковом направлении.

Болевая афферентация может исходить из поврежденного фиброзного кольца, мышц, суставов, связок и нервных корешков, что приводит к выбросу альгогенных соединений (серотонин, гистамин, простагландины, брадикинин, субстанция Р и др.) в межклеточную жидкость, окружающую болевые рецепторы. Кроме прямого возбуждающего действия альгогенов на мембраны этих рецепторов наблюдается также опосредованное воздействие — за счет нарушения локальной микроциркуляции, что сопровождается повышенной проницаемостью капилляров и выходом из сосудов микроциркуляторного русла дополнительных концентратов альгогенных веществ (преимущественно кинины и серотонин).

## Основные клинические симптомы

В самом начале заболевания пациенты жалуются, как правило, только на боль в поясничном отделе позвоночника. Корешковый и вертебральный синдромы появляются у людей, страдающих дорсопатией несколько лет.



Боль в поясничном отделе — люмбаго (острая боль) или люмбалгия (подострая или хроническая боль) — постепенно нарастает, усиливается при движении, подъеме и перемещении тяжестей, мышечном перенапряжении, кашле или чихании. В положении лежа боль проходит. Объем движений в поясничном отделе ограничен, паравертебральные мышцы рефлекторно напряжены, болезненны при пальпации. Наблюдается уплощение поясничного лордоза, возможно формирование патологического кифоза и сколиоза. Симптомы натяжения, как правило, отрицательны или выражены нерезко. В течение последующих нескольких лет подобные обострения могут повторяться несколько раз.

Люмбоишиалгия — боль в пояснично-крестцовой области с иррадиацией в ногу, характеризуется диффузной болью, усиливающейся при ходьбе, наклоне туловища. Часто выявляются положительные симптомы натяжения, но симптомы выпадения не регистрируются.

Компрессионные синдромы в пояснично-крестцовом отделе выявляются при радикулопатиях. Чаще всего поражаются  $L_V$  и  $S_I$  корешки, реже —  $L_{III}$ ,  $L_{IV}$ . Характерны стреляющая боль, нарушение чувствительности в виде гипо-, гипер- или дизестезии в зоне пораженных корешков. Сухожильные рефлексы (коленный, ахиллов, подошвенный) ослаблены или выпадают. Иногда выявляются фасцикуляции иннервируемых пораженными корешками мышц. Произвольные движения резко ограничены. При затянутах процессах развиваются периферические парезы нижних конечностей и гипотрофии мышц [1].

Симптом кашлевого толчка — появление боли в зоне иннервации компрессионного корешка при кашле или натуживании.

Симптом Ласега — при поднятии выпрямленной в коленном суставе ноги у пациента, лежащего на спине, возникает сильная боль в пояснице и дерматоме, иннервируемая пораженным корешком. При сгибании ноги в коленном суставе боль исчезает.

## Диагностика

Универсальным методом диагностики при поражении пояснично-крестцового отдела позвоночника является рентгенография. Данное исследование рекомендуется проводить пациентам при отсутствии неврологического дефицита. На рентгенограммах могут определяться такие изменения, как снижение высоты МПД, дегенеративно-дистрофические изменения замыкающих пластинок тел смежных позвонков, сдвиг тел смежных позвонков и т.д. Однако часто при боли в поясничном отделе у людей в возрасте от 20 до 30–35 лет никаких изменений на рентгенограмме не обнаруживается.

При наличии у пациента таких симптомов, как снижение или выпадение рефлексов, гипо- или атрофия мышц, длительно сохраняющиеся чувствительные нарушения, а также при отсутствии стойкого улучшения после проведения нескольких курсов лечения рекомендуется проведение томографического исследования (КТ или МРТ).

К сожалению, выявляемые в результате обследования дегенеративно-дистрофические изменения не всегда коррелируют с клинической картиной заболевания и

нередко выявляются у пациентов, не предъявляющих жалоб на боль в спине. С другой стороны, у 20–30% пациентов встречаются асимптомные грыжи МПД [2].

При лабораторных исследованиях крови и мочи, как правило, никаких изменений не обнаруживается.

Дифференциальный диагноз при дорсопатиях поясничного отдела позвоночника должен проводиться с заболеваниями позвоночника и спинного мозга, вызываемого метастазами опухолей. Чаще всего в позвоночник метастазируют опухоли молочной железы, предстательной железы, почек, легких. Неврологические симптомы, обусловленные опухолями, не имеют специфических признаков. Тем не менее, можно отметить их следующие характерные черты:

- не уменьшаются в покое, положении лежа;
- со временем имеют тенденцию к нарастанию;
- сопровождаются гипертермией, снижением массы тела, изменениями в анализах крови и мочи;
- наличие новообразований в анамнезе.

Важно также дифференцировать боль в позвоночнике вертеброгенного генеза от боли соматического происхождения. Таковые могут быть при:

- заболеваниях почек (нефролитиаз, пиелонефрит);
- язвенной болезни;
- заболеваниях поджелудочной железы;
- тромбозе почечной вены;
- аневризме брюшного отдела аорты;
- заболеваниях яичников;
- воспалительных заболеваниях брюшной полости и таза [3].

## Лечение

Оказание медицинской помощи больным с дорсопатиями и радикулопатиями предполагает проведение комплекса мероприятий и различается в острый и межприступный периоды.

При острой боли рекомендуются:

- постельный режим (покой) до уменьшения интенсивности боли;
- при умеренной боли — частичное ограничение двигательной активности;
- при интенсивной — полный покой в течение нескольких дней (от 1–2 до 5);
- ношение ортезов (для иммобилизации соответствующего отдела позвоночника);
- сухое тепло;
- фармакотерапия, включающая:
  - нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и анальгетики;
  - миорелаксанты;
  - диуретики, кортикостероиды (короткий курс);
  - противоишемические препараты: антиоксиданты, антигипоксанты, вазоактивные препараты (назначаются при клиническом проявлении прогрессирующего заболевания — развитии компрессионных корешковых и нередко компрессионных сосудистых корешково-спинальных синдромов);
  - антиконвульсанты (назначают при радикулопатии при нестерпимой, стреляющей боли) [4].

Также в острый период эффективны паравертебральные и другие виды блокад с использованием лидокаина



и дексаметазона. Для устранения отека корешка в условиях стационара проводится эпидуральная блокада с кортикостероидами.

При оценке лечения клинических синдромов в острый период следует ожидать значительного регресса боли в течение 1–2 недель, при неэффективности терапии могут быть испробованы другие препараты. Сохраняющаяся более 1 месяца боль свидетельствует о хронизации процесса или неправильной диагностике. Врачу следует еще раз более тщательно осмотреть больного и использовать дополнительные методы диагностики.

Проблема выбора адекватной терапии болевого синдрома осложняется массовым поступлением на фармацевтический рынок препаратов, обладающих различной эффективностью. Так, для снижения и купирования болевого синдрома как одного из основных факторов, влияющих на качество жизни больных, в настоящее время применяются препараты, производимые компанией «Сотекс»: инъекционный мелоксикам, дженерик Амелотекс и поливитаминный препарат с нейротропной направленностью Комплигам В.

Авторы проводили исследование с целью оценки эффективности лечения пациентов с болевым синдромом при вертеброгенных заболеваниях, получающих препараты производства компании «Сотекс»:

- из группы НПВП — Амелотекс;
- из группы нейротропных поливитаминных препаратов (ПП) — Комплигам В.

Материалы данного исследования опубликованы в РМЖ в 2010 г. (т. 18, № 8 [372]). В период наблюдения минимальный курс лечения каждого пациента с болевым синдромом составлял 15 дней, из которых в течение первых 5 дней назначались одновременно препараты Амелотекс (внутримышечно, по 1,5 мл в сутки) и Комплигам В (внутримышечно, по 2 мл в сутки). Если синдром не купировался в течение 15 дней, больным назначали миорелаксанты, физиопроцедуры (диадинамический ток, магнитно-лазерная терапия, вытяжение позвоночника), а также хондропротективные средства.

На фоне проводимой терапии в обеих группах наблюдалась хорошая переносимость больными препаратов Амелотекс и Комплигам В, о чем свидетельствует отсутствие жалоб на диспептические расстройства во время и после лечения.

## Выводы

По результатам проведенного исследования авторами были сделаны следующие выводы.

1. Получены данные о высокой противоболевой эффективности препаратов Амелотекс и Комплигам В (в ампулах по 1,5 мл и 2 мл соответственно) при их одновременном применении. Применение комплекса Амелотекс + Комплигам В следует считать одним из надежных методов в симптоматическом лечении болевого синдрома при радикулопатиях и дорсопатиях.

2. Выбор схемы применения препаратов Амелотекс и Комплигам В следует проводить с учетом нозологических форм патологии нервной системы. Так, при боли в спине, обусловленной радикулопатиями поясничного отдела позвоночника, в амбулаторных условиях может быть использована следующая схема: Амелотекс —

при выраженном болевом синдроме ежедневно внутримышечно по 15 мг в сутки 5 дней, с 6-го по 15-й день — в таблетках по 15 мг в сутки, Комплигам В — внутримышечно по 2,0 мл в сутки в течение 15 дней. При назначении такой схемы лечения быстро снимается болевой синдром и улучшается состояние больного [5].

После снятия острого болевого синдрома для снижения вероятности хронизации процесса к лечению подключают хондропротекторы. Эти лекарственные средства (хондроитина сульфат) содержат естественные компоненты суставного хряща и повышают резистентность хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов. Хондропротекторы положительно влияют на структуру хрящевой ткани, активируют анаболические процессы в матриксе хряща, снижают активность лизосомальных ферментов, стимулируют хондроциты, т.е. обладают хондростимулирующим, регенерирующим, противовоспалительным действием. Влияя на обменные процессы в гиалиновом и волокнистом хряще, хондроитина сульфат уменьшает дегенеративные изменения в хрящевой ткани суставов, стимулирует биосинтез гликозаминогликанов, замедляет резорбцию костной ткани и снижает потерю кальция, ускоряет процессы восстановления костной ткани. На фоне приема препарата уменьшается болезненность и увеличивается подвижность пораженных суставов.

Схема лечения хондропротекторами подразумевает длительный, непрерывный курс в течение 2–6 месяцев. К настоящему времени имеются исследования об эффективном применении хондропротекторов в терапии дорсопатии, преимущественно при стенозах и артрозах фасеточных суставов.

С целью уменьшения количества пероральных и инъекционных форм введения лекарственных средств возможно местное применение мази хондроитина сульфата, которую наносят на кожу над очагом поражения и втирают до полного впитывания или используют при физиотерапии (магнитофорез или фонофорез №15). Через 6 месяцев курс лечения при необходимости повторяют.

Существует также методика лечения межпозвоночных грыж с помощью электрофореза с карипазимом. В определенной концентрации карипазим, введенный методом электрофореза, влияет на грыжу. За счет ферментов, входящих в состав карипазима (папаин, химопаин и др.), грыжа постепенно уменьшается, становится мягкой, освобождается защемленное нервное окончание, и боль в позвоночнике постепенно проходит. Препарат усиливает регенерацию тканей диска, который восстанавливает свою нормальную форму [6].

Через 5–10 дней после снятия болевого синдрома также подключают немедикаментозные методы лечения.

В нашем медицинском учреждении после консультации врача-физиотерапевта и определения им показаний и противопоказаний у каждого конкретного пациента широко применяются многочисленные физиотерапевтические процедуры, такие как СМТ, токи Дарсонваля, амплипульс, магнитотерапия, лазерная терапия, программируемая электростимуляция, аппликации (грязевые, озокерито-парафиновые) и пр.

Метод ЛФК (лечебная гимнастика) назначается при уменьшении болевого синдрома. Постепенное увеличение нагрузки должно проводиться под контролем болевых



ощущений. Эффективность метода повышается при адекватной состоянию больного физической нагрузке, систематизации и регулярности специальных упражнений.

Мануальная терапия (МТ) является патогенетическим оправданным видом лечения, направленным на устранение блоков позвоночных суставов, мышечного спазма, исправление патологических деформаций позвоночника, и занимает одно из ведущих мест среди методов терапевтического воздействия. Для эффективного применения МТ необходимо квалифицированно и обоснованно использовать ее методы, а также учитывать показания, противопоказания и факторы, влияющие на ее исход.

Противопоказаниями для проведения МТ являются резко выраженный остеопороз, спондилез, чрезмерная подвижность позвоночных сегментов, наличие врожденных аномалий позвоночника и спинного мозга.

Основными причинами развития побочных эффектов и осложнений МТ считаются неполное обследование больного, неточное установление диагноза и недостаточная квалификация мануального терапевта.

Таким образом, несмотря на то, что существует довольно большое количество публикаций по применению МТ при дорсопатии, вопрос об эффективности и целесообразности использования этого метода при рефлекторных и особенно при корешковых синдромах остается дискутируемым и требует дальнейших исследований.

Тракционная терапия (вытяжение позвоночника) оказывает обезболивающее действие, снижает мышечный тонус за счет расслабления мышечного корсета, уменьшает внутривагальное давление, что приводит к декомпрессии нервных структур. Существует ряд современных модификаций тракционной терапии позвоночника: сухое вытяжение (аутотерапия, ручное вытяжение, гравитационное вытяжение, аутовтяжение и др.); подводное (аутоотракция, горизонтальное, вертикальное, полувтикальное и др.). Показан данный метод, как правило, при радикулярных синдромах, обусловленных дегенеративным процессом в МПД со статико-динамическими нарушениями, противопоказан — при острой стадии заболевания, секвестрированной грыже, нарушении спинномозгового кровообращения, воспалительных спинальных синдромах (арахноидит, рубцово-спаечный эпидурит).

Требуется соблюдать последовательность лечения, придерживаться принципов комплексности подхода в терапии. В последнее время заметна тенденция включать в профилактическое лечение в стадии ремиссии те методы, которые применяют в стадии обострения. И это касается, в первую очередь, таких методик, как МТ и тракция. Такая терапия может вызвать нарушение фиксации позвоночно-двигательного сегмента, раздражение окончаний синуввертебрального нерва и как следствие — декомпенсацию и обострение [7].

Массаж включают в комплексное лечение с целью повышения функциональных возможностей нервно-мышечного аппарата, улучшения центральной регуляции мышечного тонуса, активации нейроэндокринной системы, нормализации реактивности организма. Не рекомендуется проводить массаж при грыже МПД в зоне ее проекции.

Известно, что в комплексном лечении дорсопатий и радикулопатий эффективно применяются различные водные процедуры: хлоридные натриевые ванны (рапные), радоновые (при венозной недостаточности), скипидарные (при судорогах, явлениях похолодания, ангиоспазма), йодобромные (при сопутствующем атеросклерозе), гидромассажные, вихревые ванны и др.

Несмотря на наличие эффективных средств консервативного лечения, существование десятков методик, часть больных все-таки нуждается в оперативном лечении. Показания к хирургическому лечению делятся на относительные и абсолютные. Абсолютным показанием к хирургическому лечению являются развитие каудального синдрома, наличие секвестрированной грыжи МПД, выраженный корешковый болевой синдром, не уменьшающийся, несмотря на проводимое лечение.

Относительными показаниями являются неэффективность консервативного лечения, рекуррентный ишиас. Консервативная терапия по продолжительности не должна превышать 3 месяца и длиться как минимум 6 недель. Предполагается, что хирургический подход в случае острого корешкового синдрома и неэффективности консервативного лечения оправдывается в течение первых 3 месяцев после появления боли для предотвращения хронических патологических изменений в корешке. Относительным показанием являются случаи крайне выраженного болевого синдрома, когда происходит смена болевой составляющей возрастающим неврологическим дефицитом.

Сутью операции является декомпрессия спинномозгового корешка. Существует множество различных методик и техник выполнения операции на грыже МПД. В последние годы появились новые, малоинвазивные методики. В связи с этим такие осложнения оперативного лечения, как повторное грыжеобразование, постламинэктомический синдром, довольно часто встречающиеся ранее, сейчас уже не столь актуальны. Операция, проведенная по соответствующим показаниям, приводит к выраженному улучшению или выздоровлению в 80% случаев.

## Список литературы

1. Герасимова М.М., Базанов Г.А. Пояснично-крестцовые радикулопатии (этиология, патогенез, клиника, профилактика и лечение). — Москва-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2003. — 152 с.
2. Путилина М.В., Гайкин А.В., Казакова Т.В. Дорсопатия поясничного отдела. Методическое пособие для врачей. — М., 2007. — С. 32.
3. Манвелов Л.С., Тюриков В.М. Поясничные боли (этиология, клиника, диагностика и лечение) // РМЖ. Неврология, психиатрия. — 2009. — Т. 17, №20. — С. 1290–1294.
4. Сурская Е.В. Современные аспекты лечения дорсопатии // РМЖ. — 2009. — Т. 17, №20. — С. 1312.
5. Гулянский О.Г. Применение препаратов Амелотекс и Комплигам В в поликлинической практике у больных с болевым синдромом в области спины // РМЖ. — 2010. — Т. 18, №8 (372).
6. Ковалева И.Н., Кантур Т.А., Воробьева Г.А. и др. Оценка эффективности консервативного лечения межпозвоноковых грыж. Медицинский центр восстановительного лечения «Физиотерапия и неврология», Владивосток.
7. Попелянский Я.Ю., Веселовский В.П., Попелянский А.А. и др. Пояснично-крестцовые заболевания нервной системы. — Казань, 1983. — С. 35.

*Впервые статья была опубликована в РМЖ, 2013, №9.*

# Передплатний купон

## Для оформлення передплати:

1. Заповніть купон-замовлення.
2. Оплатіть квитанцію в будь-якому банку (найменший комісійний збір в Ощадбанку).
3. Купон-замовлення та квитанцію або їх ксерокопії надішліть на адресу редакції:  
вул. Світлицького, 35а, 2-й пов., редакція журналу «Острые и неотложные состояния в практике врача», м. Київ, 04123, або факсом: (044) 391-31-40

**Увага! Передплата дійсна тільки після надходження до редакції копії квитанції та купона-замовлення!**

## КУПОН

П.І.Б.

Місце роботи (найменування медичної установи, відділення)

Спеціальність

Посада, учений ступінь

Домашня адреса:

вулиця, номер будинку, квартири, місто (село), область, індекс

Телефон / e-mail:

**Прошу оформити передплату на журнал  
«Острые и неотложные состояния в практике врача» на 2014 рік**

## ПОВІДОМЛЕННЯ

Отримувач платежу

ТОВ «Інфомедіа ЛТД»

Рахунок отримувача 26007052613593

Код ЄДРПОУ 38391807

Банк отримувача: філія «Розрахунковий центр  
ПАТ КБ «Приватбанк»» МФО 320649

Платник

Прізвище, ім'я, по-батькові

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Дата	Сума
Передплата журналу «Острые и неотложные состояния в практике врача» на 2014 р.		

Касир

Підпис платника \_\_\_\_\_

## КВИТАНЦІЯ

Отримувач платежу

ТОВ «Інфомедіа ЛТД»

Рахунок отримувача 26007052613593

Код ЄДРПОУ 38391807

Банк отримувача: філія «Розрахунковий центр  
ПАТ КБ «Приватбанк»» МФО 320649

Платник

Прізвище, ім'я, по-батькові

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Дата	Сума
Передплата журналу «Острые и неотложные состояния в практике врача» на 2014 р.		

Касир

Підпис платника \_\_\_\_\_