

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖКТ

ГЭРБ: эффективность скрининга в поликлиническом звене, приверженность лечению и риски, ассоциированные с длительной антисекреторной терапией; терапия функциональной диспепсии с позиций актуальных клинических рекомендаций

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Особенности терапии неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз, стеатогепатит, фиброз/цирроз; ведение больных хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Частота инфицированности *H. pylori* больных ревматическими заболеваниями и оценка эффективности альтернативной схемы эрадикационной терапии; редкое клиническое наблюдение аневризмы воротной вены у молодой женщины



4 602009 279522



РАБЕПРАЗОЛ

РАЗО®



Рег. №ЛП-002666 от 26.01.2017

- pH** Удобный прием 1 раз в день независимо от времени и приема пищи.*
- pH** Низкий риск лекарственного взаимодействия.
- pH** 30 таблеток в упаковке по доступной цене.¹

№1 ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ИПП В РОССИИ²



ИПП – ингибитор протонной помпы.

ДОСТАТОЧНО ОДНОГО РАЗО®*

* Прием 1 раз в день независимо от времени и приема пищи для терапии ГЭРБ, НЭРБ, ЯБЖ и ДК неассоциированных с *Helicobacter pylori*.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения РАЗО®.

2. Компания Dr.Reddy's согласно данным ООО «Ай Эм Эс Хелс» в сегменте розничных продаж, госпитальных закупок и льготного лекарственного обеспечения за период январь-декабрь 2016 года.

Для внимания медицинских работников. Для конференций. Реклама.

ООО «Др. Редди'с Лаботорис», Россия, 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1,
тел./факс: +7 (495) 783-29-01; сайт компании: www.drreddys.ru

РМЖ

№ 17, 2017

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,

ул. Бакунинская, д. 23–41

Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55

Электронная почта:

postmaster@doctormedia.ru

WWW адрес: <http://www.rmj.ru>

для корреспонденции:

п/о 105064, а/я 399

директор

В.П. Смирнов

исполнительный директор

А.М. Шутая

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

А.А. Делендик

Е.В. Каннер

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.Л. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Ю.В. Перевиспа

Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтыпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50000 экз. Заказ № 220821

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства

массовой информации

ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору

в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции
не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Двухлетний импакт-фактор 0,593

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

22.09.2017

Содержание:

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Анализ эффективности скрининга для лечения
гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
в поликлиническом звене*

М.В. Лисина, Л.А. Личман, И.Н. Гребенкина,
О.Е. Лисин, С.Е. Каторкин, И.В. Киселева

1211

*Эффективность стандартной тройной эрадикационной
терапии первой линии на основе эзомепразола и других
ингибиторов протонной помпы у больных
с Helicobacter pylori-ассоциированным гастритом*

А.С. Сарсенбаева, Т.П. Петухова, С.В. Федоренко,
И.В. Уфимцева

1215

*Helicobacter pylori у больных ревматическими
заболеваниями: частота инфицированности
и оценка эффективности альтернативной схемы
эрадикационной терапии*

А.Е. Каратеев, А.В. Цурган, Е.В. Мороз

1220

*Оценка эффективности и безопасности применения
микронизированных полиферментных препаратов
у больных хроническим панкреатитом
с внешнесекреторной недостаточностью
поджелудочной железы*

О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, А.Е. Евсиков

1225

ОБЗОРЫ

*Современные возможности лечения функциональной
диспепсии с позиций актуальных клинических
рекомендаций*

Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев

1232

*Трудности ведения пациентов с гастроэзофагеальной
рефлюксной болезнью: в фокусе – приверженность
лечению и риски, ассоциированные с длительной
антисекреторной терапией*

Ю.В. Евсютина

1238

*Кишечная микробиота: современные представления
о видовом составе, функциях и методах исследования*

А.А. Кожевников, К.В. Раскина, Е.Ю. Мартынова,
А.В. Тяхт, А.В. Перфильев, О.М. Драпкина, Д.А. Сычев,
И.Р. Фатхутдинов, С.В. Мусиенко, Д.А. Никогосов,
И.О. Жегулина, Л.Г. Бавыкина, А.В. Каршиева,
К.С. Селезнева, Д.Г. Алексеев, Ю.Е. Потешкин

1244

*Место урсодезоксихолевой кислоты в терапии
неалкогольной жировой болезни печени
на разных стадиях заболевания: стеатоз,
стеатогепатит, фиброз/цирроз*

А.Н. Казюлин

1248

*Применение ингибиторов протонной помпы
и связанные с этим риски*

О.Е. Кропова, Т.С. Шиндина, М.Л. Максимов

1257

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

*Редкое клиническое наблюдение
аневризмы воротной вены у молодой женщины*

В.А. Ахмедов

1261

Главный редактор

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

Редакционная коллегия

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Древалъ А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, кафедра педиатрии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор каф. факультетской хирургии №1 ЛФ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лешенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург
Логутова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора ГБУЗ МО «МОНИИАГ» по научной работе, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Редакционный совет

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО», главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПиДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарст-

венных средств Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, урологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Пирадов М.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора ФГБУ Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи Минздрава России по научной и координационной работе

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» по научной работе, Москва

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Анализ эффективности скрининга для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в поликлиническом звене

М.В. Лисина, Л.А. Личман, И.Н. Гребенкина, О.Е. Лисин, к.м.н. С.Е. Каторкин,
к.м.н. И.В. Киселева

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Цель: определить роль скринингового обследования в ранней диагностике и эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в условиях поликлиники у пациентов младшей и старшей возрастных групп.

Материал и методы: нами был проведен анализ 189 пациентов, обратившихся в поликлинику Клиник СамГМУ за 2016 г. с жалобами на изжогу, периодическую отрыжку с кислым привкусом после наклонов туловища, появление боли в области мечевидного отростка после приема пищи. Большая часть пациентов изначально были направлены в экстренный хирургический стационар Клиник СамГМУ для исключения экстренной хирургической патологии. При обращении в поликлинику СамГМУ пациенты были направлены на консультацию к терапевту и гастроэнтерологу для определения тактики амбулаторного лечения. Все пациенты были разделены на 2 возрастные группы: от 18 до 45 лет и от 46 до 65 лет. Скрининговое исследование включало опрос пациента, анкетирование (опросник по скринингу ГЭРБ), а также эзофагогастродуоденоскопию (ЭФГДС). Проведен анализ эффективности базисной терапии у пациентов сравниваемых групп через 1, 2, 3, 6 и 12 мес. Статистически доказано, что ранний скрининг ГЭРБ позволяет сократить продолжительность консервативной терапии и добиться стойкой ремиссии за более короткие сроки.

Результаты: у лиц молодого возраста при скрининговом исследовании чаще выявляется ГЭРБ I и II степени, что позволяет назначить адекватную терапию на ранних стадиях заболевания, остановить прогрессирование патологического процесса и избежать тяжелых осложнений. У пациентов старше 45 лет выявлена ГЭРБ более тяжелой степени, сопровождающаяся в 50% случаев эзофагитом, что значительно усложняет и снижает эффективность базисной терапии. Основным скрининговым методом диагностирования ГЭРБ – анкетирование и выявление факторов риска при опросе.

Заключение: скрининг методом анкетирования по опроснику ГЭРБ позволяет заподозрить данное заболевание еще на ранних стадиях, без выраженной эндоскопической картины, своевременно назначить базисную консервативную терапию и добиться стойкой ремиссии за короткие сроки.

Ключевые слова: ГЭРБ, эрозивный эзофагит, изжога, скрининг, ЭФГДС, анкетирование.

Для цитирования: Лисина М.В., Личман Л.А., Гребенкина И.Н. и др. Анализ эффективности скрининга для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в поликлиническом звене // РМЖ. 2017. № 17. С. 1211–1214.

ABSTRACT

Analysis of the effectiveness of screening for the treatment of gastroesophageal reflux disease in the city clinic

Lisina M.V., Lichman L.A., Grebenkina I.N., Lisin O.E., Katorkin S.E., Kiseleva I.V.

Samara State Medical University

Aim: to determine the role of screening examination in the early diagnosis and effectiveness of treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) in a city clinic in patients of younger and older age groups.

Patients and methods: we analyzed 189 patients who applied to the Samara State Medical University Clinic during 2016 with complaints for heartburn, periodic acid reflux after bendover of body, pain in the xiphosternum area after eating. Most of the patients were initially sent to the emergency surgical hospital of the Samara State Medical University Clinic to exclude emergency surgical pathology. When contacting the clinic of Samara State Medical University, patients were referred to a therapist and a gastroenterologist for an outpatient treatment strategy. All patients were divided into 2 age groups: from 18 to 45 years and from 46 to 65 years. The screening study included a patient questionnaire, GERD screening questionnaire, and an esophagogastroduodenoscopy (EGD). The effectiveness of basic therapy in patients of the compared groups was analyzed at 1, 2, 3, 6, and 12 months. It has been statistically proven that early screening of GERD can shorten the duration of conservative therapy and achieve a stable remission in a shorter period of time.

Results: screening of young people more often show GERD of I and II degrees, which makes it possible to prescribe adequate therapy in the early stages of the disease, stop the progression of the pathological process and avoid serious complications. Patients over 45 years of age had GERD of a more severe degree, in 50% of cases accompanied with esophagitis, which significantly complicates and reduces the effectiveness of basic therapy. The main screening method for diagnosing GERD is questioning and identifying risk factors in a survey.

Conclusion: screening by the GERD questionnaire allows to suspect the disease at an early stage, without a pronounced endoscopic picture, to prescribe base conservative and to achieve a stable remission in a short time.

Key words: GERD, erosive esophagitis, heartburn, screening, EGD, questionnaire.

For citation: Lisina M.V., Lichman L.A., Grebenkina I.N. et al. Analysis of the effectiveness of screening for the treatment of gastroesophageal reflux disease in the city clinic//RMJ. 2017. № 17. P. 1211–1214.

Введение

Согласно национальным рекомендациям гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – заболевание, характеризующееся развитием воспалительных изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода и/или характерных клинических симптомов вследствие повторяющегося заброса в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого [1].

В последние десятилетия имеет место тенденция роста числа пациентов с данной патологией, кроме того, отмечается расширение возрастного диапазона. Все чаще с симптомами, характерными для ГЭРБ, к врачам обращаются пациенты молодого возраста. Факторами риска, провоцирующими развитие данного заболевания, являются: стресс, ожирение, беременность, работа, связанная с постоянным наклоном туловища вниз, острая и жирная пища, алкоголь, курение, а также прием некоторых лекарственных препаратов. В мировой практике распространенность ГЭРБ составляет 20–40% [2], в Российской Федерации – 40–60%. Следует отметить, что ведущий симптом данного заболевания – изжога – встречается у 75–85% больных [3]. Отрыжка воздухом или пищей с кислым привкусом, появляющаяся при наклоне туловища у пациентов с ГЭРБ, встречается более чем в 50% случаев. Нарушение глотания (дисфагия), боль при глотании (одинофагия) выявляются в 20% случаев. Довольно часто пациентов беспокоит боль под мечевидным отростком, появляющаяся после приема пищи.

В настоящее время ГЭРБ признана одним из самых распространенных заболеваний среди всех заболеваний верхних отделов ЖКТ. Трудность ранней диагностики данной патологии связана с существованием атипичных форм заболевания и вариабельностью симптомов [4]. Это приводит к выявлению болезни на запущенной стадии, когда появляется множество осложнений, что, в свою очередь, увеличивает затраты на лечение. Длительно существующий гастроэзофагеальный рефлюкс может усугублять течение ишемической болезни сердца, провоцировать приступы бронхиальной астмы, быть причиной тяжелых пневмоний [5]. Грозным осложнением ГЭРБ являются язвы пищевода, сопровождающиеся кровотечением, а также стриктуры пищевода (у 2–7% пациентов с ГЭРБ). У 15% больных язвы осложняются перфорацией. По данным исследований некоторых авторов, рост заболеваемости аденокарциномой нижних отделов пищевода связан с широким распространением ГЭРБ [6].

Большая распространенность заболевания, в частности среди лиц молодого возраста, разнообразие факторов риска [7], грозные осложнения, связанные с несвоевременным выявлением данной патологии, – все это определяет необходимость проведения скрининговых исследований у всех пациентов с жалобами, характерными для ГЭРБ.

Цель исследования: определить роль скринингового обследования в ранней диагностике и эффективности лечения ГЭРБ в условиях поликлиники у пациентов младшей и старшей возрастных групп.

Материал и методы

Нами проведен анализ 189 пациентов, обратившихся в поликлинику Клиник СамГМУ за 2016 г. с жалобами на изжогу, периодическую отрыжку с кислым привкусом после наклонов туловища, появление боли в области мечевидного отростка после приема пищи. Большая часть пациентов

изначально направлялись в экстренный хирургический стационар Клиник СамГМУ для исключения экстренной хирургической патологии. При обращении в поликлинику СамГМУ пациенты направлялись на консультацию к терапевту и гастроэнтерологу для определения тактики амбулаторного лечения. Наблюдение за пациентами велось в течение года начиная от первичного обращения к хирургу или гастроэнтерологу.

Нами продолжено наблюдение за данными пациентами. От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании, которое проводилось в соответствии с утвержденным протоколом, этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008), трехсторонним Соглашением по надлежащей клинической практике (ICH GCP) и действующим законодательством РФ.

Критериями исключения из исследования были: установленная ГЭРБ в анамнезе, осложненные формы заболевания (пептическая язва, пептическая стриктура, пищеводные кровотечения, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода), сопутствующая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ВИЧ-инфекция IV стадии, беременность.

Возраст пациентов колебался от 18 до 65 лет. Все пациенты были разделены на 2 возрастные группы: от 18 до 45 лет – 129 пациентов (68,25%); от 46 до 65 лет – 60 пациентов (31,75%).

В общем числе пациентов было 72 мужчины (36%) и 117 женщин (64%) (табл. 1).

Статистически значимых различий между группами пациентов по полу не выявлено: $\chi^2 = 0,001$; $p = 0,05$.

Скрининговое исследование включало опрос пациента (жалобы и анамнез заболевания), анкетирование (опросник по скринингу ГЭРБ [8]). Далее всем пациентам выполнялась ЭФГДС с помощью эндоскопа Olympus EVIS CV-150, позволяющая оценить состояние слизистой оболочки пищевода.

Таблица 1. Распределение пациентов (n=189) по полу

Группа пациентов	Количество мужчин, абс. (%)	Количество женщин, абс. (%)	Всего, абс. (%)
1-я группа	49 (38%)	80 (62%)	129 (100%)
2-я группа	23 (38,3%)	37 (61,7%)	60 (100%)

Таблица 2. Факторы риска развития ГЭРБ

Фактор риска	Число пациентов 1-й группы, абс. (%)	Число пациентов 2-й группы, абс. (%)	Всего, абс. (%)
Постоянный стресс	57 (30%)	30 (16%)	87 (46%)
Курение	43 (23%)	24 (12,5%)	67 (35,5)
Употребление алкоголя чаще 1 раза в неделю	63 (33%)	18 (10%)	81 (43%)
Употребление острой и жирной пищи	103 (54%)	39 (21%)	142 (75%)
Работа с постоянными наклонами туловища	27 (14%)	13 (7%)	40 (21%)

При установлении диагноза ГЭРБ всем пациентам назначалась базисная консервативная терапия: антациды для снижения кислотности желудочного содержимого, препараты, подавляющие секреторную функцию желудка (ингибиторы протонной помпы), прокинетики, нормализующие моторную функцию ЖКТ. Также были даны необходимые рекомендации по коррекции рациона питания.

Результаты

У всех пациентов присутствовали рефлюкс-синдром (изжога, отрыжка горьким и кислым, тошнота) и диспепсический синдром (вздутие живота, отрыжка воздухом).

У 149 пациентов в обеих группах были выявлены различные факторы риска: постоянный стресс – 87 пациентов (46%), курение – 67 пациентов (35,5%), употребление алкоголя чаще 1 раза в неделю – 81 пациент (43%), употребление острой и жирной пищи – 142 пациента (75%), работа с постоянными наклонами туловища – 40 пациентов (21,2%). Данные представлены в таблице 2.

По результатам анкетирования мы смогли заподозрить ГЭРБ у 172 пациентов (91%), которые были направлены на дальнейшее эндоскопическое исследование. У 15 пациентов (9%) результаты анкетирования были сомнительными, и им было предложено выполнить ЭФГДС для верификации диагноза.

Эндоскопическая картина оценивалась по Лос-Анджелесской классификации, принятой в 1994 г. и имеющей следующую градацию степеней тяжести [7]:

А (I степень) – дефекты слизистой (один или более), ограниченные одной складкой слизистой оболочки пищевода (СОП), размером до 5 мм;

В (II степень) – дефекты слизистой (один или более), ограниченные одной складкой СОП, размером более 5 мм;

С (III степень) – дефекты слизистой (один или более), выходящие за пределы двух складок СОП, но занимающие менее 75% окружности пищевода;

Д (IV степень) – дефекты слизистой, занимающие более 75% окружности СОП.

При эндоскопическом исследовании выявлены следующие патологии:

– недостаточность кардии: в 1-й группе – 26 пациентов (20,15%), во 2-й группе – 29 пациентов (48,3%);

– грыжа пищеводного отверстия диафрагмы: в 1-й группе – 7 пациентов (5,4%), во 2-й группе – 6 пациентов (10%);

– ГЭРБ I степени: в 1-й группе – 3 пациента (50%), во 2-й группе – 3 пациента (10%);

– ГЭРБ II степени: в 1-й группе – 2 пациента (33%), во 2-й группе – 10 пациентов (33%);

– ГЭРБ III степени: в 1-й группе – 1 пациент (17%), во 2-й группе – 14 пациентов (47%);

– ГЭРБ IV степени: в 1-й группе не наблюдалось, во 2-й группе – 3 пациента (10%).

Таблица 3. Сочетание ГЭРБ и эзофагита

Группа пациентов	Число пациентов с эзофагитом, абс. (%)	Число пациентов без эзофагита, абс. (%)	Всего, абс. (%)
1-я группа	6 (5%)	123 (95%)	129 (100%)
2-я группа	30 (50%)	30 (50%)	60 (100%)
Всего	36 (19%)	153 (81%)	189 (100%)

У 36 пациентов (19%) ГЭРБ сопровождалась эзофагитом, у 153 пациентов (81%) при эндоскопии эзофагит не выявлен. Данные представлены в таблице 3.

Отмечаются статистически значимые различия между группами пациентов по наличию эзофагита: $\chi^2=50,8$; $p=0,05$.

У лиц молодого возраста при скрининговом исследовании чаще выявляется ГЭРБ I и II степени, что позволяет назначить адекватную терапию на ранних стадиях заболевания, остановить прогрессирование патологического процесса и избежать тяжелых осложнений. В свою очередь, у пациентов старше 45 лет выявляется ГЭРБ более тяжелой степени, сопровождающаяся в 50% случаев эзофагитом, что значительно усложняет и снижает эффективность базисной терапии.

При проведении базисной консервативной терапии мы оценили результаты лечения пациентов 1-й группы через 1, 2, 3, 6 и 12 мес. Все пациенты обследовались по опроснику ГЭРБ и методом ЭФГДС в указанные сроки. Результаты наблюдения в 1-й группе:

– 122 пациента (95%) отметили улучшение через месяц после начала консервативной терапии и полное исчезновение жалоб по опроснику ГЭРБ;

– 7 пациентов (5%) отметили улучшение через 2 мес. и полное исчезновение жалоб по опроснику ГЭРБ, что вполне соответствовало тяжести ГЭРБ;

– при повторном эндоскопическом исследовании отмечалось исчезновение макроскопической картины эзофагита через месяц у 5 человек (83%), у 1 пациента (7%) – через 2 мес.;

– рецидивов заболевания при контрольном осмотре через 6 и 12 мес. не зарегистрировано. Поддерживающая терапия не проводилась.

Результаты наблюдения во 2-й группе:

– 25 пациентов (42%) отметили улучшение через месяц после начала консервативной терапии и полное исчезновение жалоб по опроснику ГЭРБ;

– 24 пациента (40%) отметили улучшение через 2 мес. и полное исчезновение жалоб по опроснику ГЭРБ;

– 11 пациентов (18%) отметили улучшение и исчезновение симптомов заболевания через 3 мес. по опроснику ГЭРБ;

– у 21 пациента (70%) отмечалась эндоскопическая регрессия эзофагита через 2 мес.;

– у 9 пациентов (30%) исчезновение макроскопической картины эзофагита наблюдалось лишь через 3 мес.;

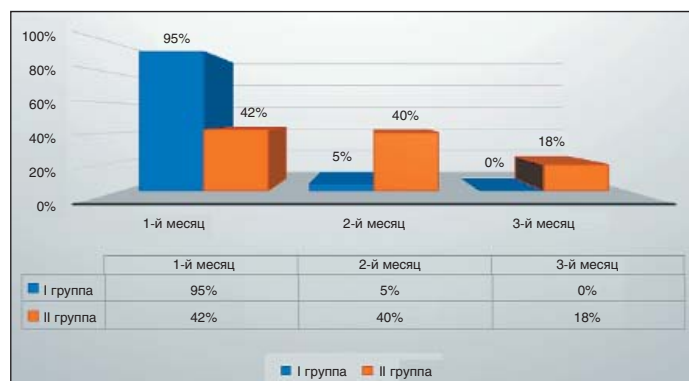


Рис. 1. Длительность базисной терапии у пациентов 1-й и 2-й групп

– рецидивов заболевания во 2-й группе не наблюдалось, но потребовалась поддерживающая терапия в течение 6 мес. Длительность базисной терапии представлена на рисунке 1.

Обсуждение

У лиц молодого возраста при скрининговом исследовании чаще выявляется ГЭРБ I и II степени, что позволяет назначить адекватную терапию на ранних стадиях заболевания, остановить прогрессирование патологического процесса и избежать тяжелых осложнений. У пациентов старше 45 лет выявлена ГЭРБ более тяжелой степени, сопровождающаяся в 50% случаев эзофагитом, что значительно усложняет и снижает эффективность базисной терапии. Основной скрининговый метод диагностики ГЭРБ – анкетирование и выявление факторов риска при опросе. Мы считаем, что у пациентов старшей возрастной группы тяжесть заболевания обусловлена поздней обращаемостью в медучреждение и соответственно поздней диагностикой.

Заключение

Использование скринингового метода с помощью опросника ГЭРБ позволяет заподозрить ГЭРБ на ранних стадиях, без выраженной эндоскопической картины заболевания, что дает возможность своевременно назначить базисную консервативную терапию и добиться стойкой ремиссии за короткие сроки.

Литература

1. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence based consensus // Am. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 101(8). P.1900–1920.
2. Ивашкин В.Т., Рапопорт С.И., Шептулин А.А. Достижения и перспективы клинической гастроэнтерологии // Клиническая медицина. 2010. Т. 88. Вып. 4. С.17–22 [Ivashkin V.T., Rapoport S.I., Sheptulin A.A. Dostizhenija i perspektivy klinicheskoj gastrojenterologii. // Klinicheskaja Medicina. 2010. T. 88. Vyp. 4. S.17–22 (in Russian)].
3. Титгат Г.Н.Дж. Патогенез ГЭРБ // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004. Вып. 5. С.6–11 [Titgat G.N.Dzh. Patogenez GjeRB // Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2004. Vyp. 5. S.6–11 (in Russian)].
4. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Васнев О.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых: эпидемиология, клиника, лечение // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. №12. С.10–16 [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Vasnev O.S. i dr. Gastroezofageal'naja refljuksnaja bolezn' u pozihilyh: jepidemiologija, klinika, lechenie // Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2010. №12. S.10–16 (in Russian)].
5. Бродская О.Н. Бронхиальная астма и ГЭРБ: актуальные вопросы диагностики и лечения // Астма и аллергия. 2016. №2. С.11–14 [Brodskaja O.N. Bronhial'naja astma i GjeRB: Aktual'nye voprosy diagnostiki i lechenija // Astma i allergija. 2016. №2. S.11–14 (in Russian)].
6. Кашин С.В., Иваников И.О. Пищевод Барретта: современные возможности диагностики, лекарственной терапии и снижения риска развития рака // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. №2. С.90–98 [Kashin S.V., Ivanikov I.O. Pishhevod Barretta: sovremennye vozmozhnosti diagnostiki, lekarstvennoj terapii i snizhenija riska razvitija raka // Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2009. №2. S.90–98 (in Russian)].
7. Sonnenberg A. Effects of environment and lifestyle on gastroesophageal reflux disease // Dig Dis. 2011. Vol. 29(2). P.229–234.
8. Фадеенко Г.Д., Кушнир И.Э., Бабак М.О. Эпидемиологические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Сучасна гастроэнтерологія. 2008. Т. 5. Вып. 43. С.12–16 [Fadenko G.D., Kushnir I.E., Babak M.O. Jepidemiologicheskie aspekty gastroezofageal'noj refljuksnoj boleznij // Suchasna gastroenterologija. 2008. T. 5. Vyp. 43. S.12–16 (in Ukrainian)].

Реклама

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА (РОСПОТРЕБНАДЗОР)

XII Всероссийский съезд гигиенистов и санитарных врачей

«Российская гигиена – развивая традиции устремляемся в будущее»

17-18 ноября 2017

Съезд включен в план основных организационных мероприятий Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на 2017 год.

Здание Мэрии г. Москвы,
ул. Новый Арбат, 36

Дополнительная информация и регистрация на сайте: www.expodata.info

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:

ООО «Экспо пресс», моб.: +7(962) 935-70-50 - Львов Михаил Геннадьевич
т/ф.: +7(495) 617-36-43/44, E-mail: lvov.m.g@inbox.ru; vk.com/expodata

ПО ВОПРОСАМ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОГРАММЫ:

+7 (495) 954-70-77 - Кузькина Татьяна Дмитриевна, E-mail: gusen@fcgie.ru

ПО ВОПРОСАМ ПУБЛИКАЦИИ МАТЕРИАЛОВ:

+7 (903) 785-79-15 - Федина Ирина Николаевна, E-mail: pesticidi@yandex.ru



Эффективность стандартной тройной эрадикационной терапии первой линии на основе эзомепразола и других ингибиторов протонной помпы у больных с *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом

Д.м.н. А.С. Сарсенбаева¹, Т.П. Петухова¹, С.В. Федоренко², И.В. Уфимцева³

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

²Клиника «Вся медицина» ЗАО «Медицинский центр ЧТПЗ», Челябинск

³ООО Медицинский центр «Лотос», Челябинск

РЕЗЮМЕ

В России уровень зараженности *Helicobacter pylori* остается довольно высоким. В настоящее время ввиду снижения эффективности традиционных схем эрадикационной терапии (ЭТ) ведется настойчивый поиск новых подходов эрадикации *H. pylori*. Одним из путей преодоления устойчивости *H. pylori* является более эффективное подавление кислотности с помощью ингибиторов протонной помпы (ИПП) в высоких дозах и подбор более мощных препаратов для снижения кислотности.

Цель исследования: изучение эффективности ЭТ на основе различных ИПП у больных с *H. pylori*-ассоциированным гастритом.

Материал и методы: в исследование включены 108 пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом. Методом случайных чисел сформированы 2 группы больных по 54 человека для анализа эффективности ЭТ. Первая группа больных получала стандартную тройную ЭТ на основе эзомепразола (Нексиум) (эзомепразол 40 мг/сут (Нексиум®) + кларитромицин 1 г/сут + амоксициллин 2 г/сут) в течение 14 дней. Вторая группа больных получала стандартную тройную ЭТ на основе других ИПП (омепразол 40 мг/сут, или пантопразол 80 мг/сут, или рабепразол 40 мг/сут, или лансопразол 60 мг/сут + кларитромицин 1 г/сут + амоксициллин 2 г/сут) в течение 14 дней. Контроль эффективности ЭТ проводился через 6 мес. гистологическим методом и определением антигена *H. pylori* в кале методом полимеразной цепной реакции.

Результаты: элиминация *H. pylori* достигнута при применении эзомепразола (Нексиум) у 92,6% больных, тогда как при применении других ИПП – лишь у 77,8% больных. Эзомепразол (Нексиум®) оказывает надежное кислотосупрессивное действие, и его использование выступает залогом эффективной ЭТ даже при гиперацидном варианте гастрита.

Выводы: установлена зависимость эффективности ЭТ от ингибитора протонной помпы. Схемы эрадикации с эзомепразолом (Нексиум®) демонстрировали преимущества у сложных категорий пациентов: с низкой степенью обсемененности, в условиях атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка, а также при любой степени выраженности воспалительного процесса.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, хронический гастрит, эрадикационная терапия, ингибиторы протонной помпы, эзомепразол, Нексиум.

Для цитирования: Сарсенбаева А.С., Петухова Т.П., Федоренко С.В., Уфимцева И.В. Эффективность стандартной тройной эрадикационной терапии первой линии на основе эзомепразола и других ингибиторов протонной помпы у больных с *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом // РМЖ. 2017. № 17. С. 1215–1219.

ABSTRACT

The effectiveness of standard triple eradication first line therapy based on esomeprazole and other proton pump inhibitors in patients with *Helicobacter pylori* gastritis

Sarsenbaeva A.S.¹, Petuhova T.P.¹, Fedorenko S.V.², Ufimtseva I.V.³

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk

²Clinic «All Medicine» of «ChTRP Medical Center», Chelyabinsk

³Medical center «Lotos», Chelyabinsk

In Russia, the level of *Helicobacter pylori* infection remains quite high. Currently, the new approaches to *H. pylori* eradication are being persistently searched for because the effectiveness of traditional methods of eradication therapy (ET) has decreased. One way to overcome the resistance of *H. pylori* is the more effective deacidification with high doses of proton pump inhibitors (PPIs) and the use of stronger acid reducing drugs.

The aim of the research was to study the effectiveness of ET on the basis of various PPIs in patients with *H. pylori* gastritis.

Patients and methods: 108 patients with chronic *H. pylori* gastritis were included into the study. By random number method 2 groups of 54 patients were formed to analyze the effectiveness of ET. The first group of patients received standard triple ET based on esomeprazole (Nexium) (esomeprazole 40 mg/day (Nexium®) + clarithromycin 1 g / day + amoxicillin 2 g / day) for 14 days. The second group of patients received standard triple ET based on other PPI (omeprazole 40 mg/day, or pantoprazole 80 mg / day, or rabeprazole 40 mg / day, or lansoprazole 60 mg / day + clarithromycin 1 g/day + amoxicillin 2 g/day) for 14 days. Efficacy was monitored 6 months later by a histological method and *H. pylori* antigen testing in feces by polymerase chain reaction.

Results: *H. pylori* elimination was achieved with the use of esomeprazole (Nexium) in 92.6% of patients, whereas in the case of other PPIs, only 77.8% of patients had it. Esomeprazole (Nexium®) has a reliable acid-suppressive effect, and its use is the key to effective ET even in the hyperacid gastritis.

Conclusions: the dependence of the ET efficacy on the proton pump inhibitor has been established. The eradication schemes with esomeprazole (Nexium®) showed advantages in the patients of complex categories: with a low degree of contamination, in conditions of atrophy of the mucous membrane of the antrum of the stomach, as well as at any degree of activity of the inflammatory process.

Key words: *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, eradication therapy, proton pump inhibitors, esomeprazole, Nexium.

For citation: Sarsenbaeva A.S., Petuhova T.P., Fedorenko S.V., Ufimtseva I.V. The effectiveness of standard triple eradication first line therapy based on esomeprazole and other proton pump inhibitors in patients with *Helicobacter pylori* gastritis // RMJ. 2017. № 17. P. 1215–1219.

Введение

Инфекция *Helicobacter pylori* – одна из наиболее распространенных во всем мире. К настоящему времени широкое применение эрадикационной терапии (ЭТ) инфекции *H. pylori* с целью элиминации микроорганизма привело в ряде стран Западной Европы, в США, Японии и Австралии к существенному снижению уровня инфицированности, а также заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарциномой желудка [1–3]. Однако в России уровень зараженности *H. pylori* остается довольно высоким. Так, взрослое население Российской Федерации инфицировано *H. pylori* в среднем на 30–90% [4], дети до 7 лет – 20% и старше 10 лет – на 30–40% [5]. В настоящее время ввиду снижения эффективности традиционных схем ЭТ ведется настойчивый поиск новых подходов эрадикации *H. pylori*. В соответствии с рекомендациями Маастрихт IV (2010 г.), V (2016 г.) одним из путей преодоления устойчивости *H. pylori* является более эффективное подавление кислотности с помощью ингибиторов протонной помпы (ИПП) в высоких дозах и более мощных препаратов для снижения кислотности. К примеру, синтезирован новый эффективный блокатор кальциевых каналов вонопрозана фумарат с IC50 17 ммоль в сравнении с IC50 ИПП более 1000 ммоль [6]. Полиморфизм CYP2C19 и MDR ограничивает эффективность ИПП [7].

Эффективность протоколов ЭТ напрямую зависит от нескольких факторов, таких как чувствительность *H. pylori* к антибактериальным препаратам, значение интрагастрального pH в рамках проводимой терапии, а также генетических детерминант макроорганизма, влияющих на фармакокинетику входящих в схемы ЭТ препаратов. В последние годы в мире отмечен рост антибиотикорезистентных штаммов *H. pylori* [8, 9].

Активность различных антибиотиков снижается или полностью нивелируется в условиях *in vivo* при очень низких значениях pH желудочного сока. Наибольшая устойчивость (максимальный период полураспада) амоксициллина и кларитромицина отмечается при значениях pH > 6,0 [10]. Кроме того, значение pH желудочного сока > 6,0 обеспечивает переход бактерии *H. pylori* в репликативное состояние, что делает данный микроорганизм уязвимым в отношении антибактериальных препаратов. Залогом успешной эрадикации *H. pylori* является включение в схему лечения препаратов, обеспечивающих стабильную адекватную кислотосупрессию (pH > 6,0). На сегодняшний момент в этой роли прочно укрепили свои позиции ИПП. Включение в схему лечения препарата группы ИПП значительно повышает эффективность антибиотиков и резко увеличивает процент успешных эрадикаций. Все ИПП являются производными бензимидазола и имеют близкое химическое строение. Механизм действия различных ИПП одинаков, но они различаются фармакокинетикой и фар-

макодинамикой. Эти различия порой играют ключевую роль в эффективности ЭТ. Наиболее прогрессивным направлением в лечении кислотозависимых заболеваний представляется использование оптических моноизомеров ИПП вместо рацематов (смеси оптических изомеров 1:1). В 2001 г. лауреатами Нобелевской премии по химии стали трое ученых – Вильям Ноулз, Бэрри Шарплесс и Риоджи Нойори за создание новых технологий разделения оптических изомеров. Нобелевские лауреаты положили начало совершенно новому направлению в науке и технологии, благодаря которому стал возможен синтез молекул с принципиально новыми свойствами. Примером подобных разработок является эзомепразол – левовращающий моноизомер омепразола, который стал первым блоком протонной помпы париетальных клеток желудка, созданным в виде чистого оптического изомера [11]. При первом прохождении через печень выводится 98% R-изомера, для S-изомера (эзомепразола) эта цифра существенно меньше – 73%, поэтому в организме остается большая часть препарата и обеспечивается его более эффективное кислотоподавляющее действие [11].

При выполнении суточной pH-метрии на фоне перорального приема 40 мг эзомепразола или омепразола через 12 часов доля пациентов с интрагастральным pH > 4 составила 88 и 75% соответственно, а спустя 24 часа – 68,4 и 62,0% соответственно. Сравнительный анализ фармакодинамических параметров пероральных форм эзомепразола 40 мг, пантопразола 40 мг и рабепразола 20 мг позволил заключить, что принципиально лучшим профилем эффективности обладает именно эзомепразол. Суточной pH-метрией на фоне перорального приема препаратов установлено, что на 5-е сутки доля пациентов с интрагастральным pH > 4 составила в группе эзомепразола 69,8%, в группе пантопразола – 44,8% и в группе рабепразола – 44,5% [12].

Цель исследования: изучить эффективность эрадикационной терапии на основе различных ИПП у больных с *H. pylori*-ассоциированным гастритом.

Материал и методы

В исследование включены 108 пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом. Диагностика инфекции *H. pylori* проводилась двумя методами: морфологическим (исследование биоптатов слизистой оболочки желудка) и определением антигена *H. pylori* в кале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Всем больным проводилось эндоскопическое исследование желудка по общепринятой методике с использованием гастроскопов Olympus (Япония). Методом прямой хромоскопии слизистой оболочки желудка (СОЖ) водным раствором конго красного определяли состояние кислотообразующей функции желудка. Во время гастроскопии пациентам выполнялась биопсия в 2-х точках: из антрального отдела же-

НЕКСИУМ®

Эзомепразол



Нексиум® — НАДЕЖНЫЙ ПРЕПАРАТ С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ ИЗЖОГИ ПРИ ГЭРБ*¹



ПРИМЕНЕНИЕ **Нексиума**, в отличие от пантопразола, ПРИ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ СНИЖАЕТ РИСК РЕЦИДИВА ИЗЖОГИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЭРБ* **В 2 РАЗА**¹



ОТСУТСТВИЕ РЕЗУЛЬТАТА В ЛЕЧЕНИИ ГЭРБ* у **36%** ПАЦИЕНТОВ СВЯЗАНО С НЕДОСТАТОЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ НАЗНАЧАЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Регистрационный номер: П N013775/01. Торговое название: Нексиум®. Международное непатентованное название: эзомепразол. Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой. ПОКАЗАНИЯ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита, длительное поддерживающее лечение после заживления эрозивного рефлюкс-эзофагита для предотвращения рецидива, симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; в составе комбинированной терапии: лечение язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с Helicobacter pylori, профилактика рецидивов пептической язвы, ассоциированной с Helicobacter pylori; длительная кислотоподавляющая терапия у пациентов, перенесших кровотечение из пептической язвы (после внутривенного применения препаратов, понижающих секрецию желез желудка, для профилактики рецидива). Пациенты, длительно принимающие НПВП: заживление язвы желудка, связанной с приемом НПВП, профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приемом НПВП у пациентов, относящихся к группе риска; синдром Золлингера-Эллисона или другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией желез желудка, в том числе идиопатической гиперсекрецией. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к эзомепразолу, замещенным бензимидазолам или другим ингредиентам, входящим в состав препарата; наследственная непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или сахарозо-изомальтазная недостаточность; детский возраст до 12 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения препарата у данной группы пациентов) и детский возраст старше 12 лет, по другим показаниям, кроме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; эзомепразол не должен приниматься совместно с атазанавиром и нефинавиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственных взаимодействий»). С осторожностью. Тяжелая почечная недостаточность (опыт применения ограничен). ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Ниже приведены побочные эффекты, не зависящие от режима дозирования препарата, отмеченные при применении Нексиума как в ходе клинических исследований, так и при постмаркетинговом изучении. Часто наблюдаемые побочные эффекты ($\geq 1/100$, $< 1/10$): головная боль, боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота / рвота. Нечастые ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): дерматит, зуд, сыпь, крапивница, головокружение, парестезии, сонливость, бессонница, сухость во рту, повышение активности «печеночных» ферментов, периферические отеки. 1 - Полную редакцию раздела «Побочное действие» смотрите в полном варианте инструкции. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию; 000 «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия 125284 Москва, улица Беговая дом 3, стр. 1. Тел: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения — 16.03.2016

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в 000 АстраЗенка Фармасьютикалз: 125284, г. Москва, ул. Беговая 3, стр. 1. Тел.: +7(495)7995699. Факс: +7(495)7995698, www.astrazeneca.ru

(1) Labenz J., et al. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 1165-1171.

(2) Вялов С.С., Чорбинская С.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) диагностика, лечение и профилактика: Мет. рек., 2011; 21 (№ 338-12/23)

(*) ГЭРБ - Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Реклама

AstraZeneca

NEC_RU-2296_02.06.2017

лудка на расстоянии 2–3 см от привратника и со средней трети тела желудка по большой и малой кривизне. Биоптаты СОЖ исследовались гистологически для определения степени хронизации и активности воспалительного процесса СОЖ, выраженности атрофии СОЖ, интенсивности обсемененности *H. pylori*. Методом случайных чисел были сформированы 2 группы больных по 54 человека для анализа эффективности ЭТ. Первая группа больных получала стандартную тройную ЭТ на основе эзомепразола (Нексиума) (эзомепразол 40 мг/сут (Нексиум®) + кларитромицин 1 г/сут + амоксициллин 2 г/сут) в течение 14 дней. Вторая группа больных получала стандартную тройную ЭТ на основе других ИПП (омепразол 40 мг/сут, или пантопразол 80 мг/сут, или рабепразол 40 мг/сут, или лансопразол 60 мг/сут + кларитромицин 1 г/сут + амоксициллин 2 г/сут) в течение 14 дней. Контроль эффективности ЭТ проводился через 6 мес. гистологическим методом и определением антигена *H. pylori* в кале методом ПЦР. Статистическая компьютерная обработка проводилась с использованием пакетов прикладных программ SPSS Statistic 17.0. Достоверность различий оценивали непараметрическими методами Пирсона (χ^2), Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Элиминация *H. pylori* достигнута при ЭТ на основе эзомепразола (Нексиума) у 92,6% больных, тогда как при ЭТ на основе других ИПП – лишь у 77,8% больных (различия статистически значимы, $\chi^2=4,7$; $p < 0,05$).

Значительные различия получены при анализе эффективности различных схем ЭТ у больных с разной степенью обсемененности *H. pylori* СОЖ (табл. 1). Так, при слабой степени бактериальной обсемененности слизистой антрального отдела желудка эрадикация *H. pylori* прошла успешно у 92,1% больных, получавших ЭТ на основе эзомепразола (Нексиум®), тогда как в группе больных, получавших ЭТ на основе других ИПП, эффективность эрадикации оказалась существенно ниже – 75,0% ($\chi^2=4,11$; $p < 0,05$). Следует отметить, что, по данным нашего исследования, в группе больных со слабой степенью обсемененности значительно преобладал гиперацидный гастрит – у 86,7% больных, нормацидный гастрит выявлен у 10,6% больных, гипоацидный гастрит – у

2,7% больных. У больных с умеренной обсемененностью *H. pylori* выявлены преимущественно нормацидный и гиперацидный варианты гастрита (42,7 и 38,2%), гипоацидный гастрит выявлен у 19,1% больных. У больных с высокой бактериальной обсемененностью *H. pylori* преобладали нормацидный и гипоацидный гастрит (50,3 и 34,8% больных соответственно) и существенно реже встречался гиперацидный гастрит (у 14,9% больных). Гиперсекреция соляной кислоты париетальными клетками в сочетании со слабой степенью обсемененности *H. pylori* СОЖ создает трудности для эффективной работы антибактериальных препаратов, инактивируя часть из них, и является предпосылкой безуспешной ЭТ. Эзомепразол (Нексиум®) оказывает надежное кислотосупрессивное действие, и его использование выступает залогом эффективной ЭТ даже при гиперацидном варианте гастрита.

В таблице 2 отражена эффективность эрадикации в сравниваемых группах в зависимости от воспалительного процесса в СОЖ. В ходе анализа установлено преимущество схемы с эзомепразолом (Нексиум®) у пациентов со слабой и умеренной выраженностью лимфоплазмозитарной инфильтрации. У больных со слабой активностью воспалительного процесса СОЖ при назначении схемы ЭТ с эзомепразолом эрадикация достигнута в 87,5% случаев, тогда как при использовании других ИПП – в 67,4% случаев. При умеренной и высокой активности воспалительного процесса СОЖ эрадикация прошла у всех больных, принимавших эзомепразол, а среди больных, принимавших другие ИПП, – в 33,3 и 75% случаев соответственно.

При СОЖ без явлений атрофии эрадикация *H. pylori* всегда более успешна (Киотское соглашение, 2014 г.) У пациентов со слабой и умеренной атрофией СОЖ получены достоверно лучшие профили по качеству эрадикации при ЭТ, включающей эзомепразол (Нексиум®) в сравнении со схемами, включающими другие ИПП (91,5% против 74,4% и 100% против 54,5% соответственно), что отражает нарушение регуляторных процессов в сложной системе координации кислотопродукции. Данные представлены в таблице 3.

Выводы

1. Установлена зависимость эффективности эрадикационной терапии от выбора ингибитора протонной помпы.
2. Схемы эрадикации с эзомепразолом (Нексиум®) демонстрировали преимущества у сложных категорий паци-

Таблица 1. Анализ эффективности ЭТ в группах больных с различной степенью *H. pylori*-обсемененности СОЖ, получавших ЭТ на основе эзомепразола (Нексиум®) и на основе других ИПП

Параметр	ЭТ на основе эзомепразола (Нексиум®)		ЭТ на основе других ИПП		χ^2	
	Число больных	Эффективность ЭТ (число больных)	Число больных	Эффективность ЭТ (число больных)		
<i>H. pylori</i> -обсемененность СОЖ антрума	слабая	38	92,1% (35)*	40	75,0% (30)*	4,11
	умеренная	10	90% (9)	10	100% (10)	1,05
	высокая	6	100% (6)	4	50% (2)	3,75

* $p < 0,05$

Таблица 2. Анализ эффективности ЭТ в группах больных с различной активностью воспалительного процесса СОЖ, получавших ЭТ на основе эзомепразола (Нексиум®) и на основе других ИПП

Параметр	ЭТ на основе эзомепразола (Нексиум®)		ЭТ на основе других ИПП		χ^2	
	Число больных	Эффективность ЭТ (число больных)	Число больных	Эффективность ЭТ (число больных)		
Активность воспалительного процесса СОЖ антрума	слабая	32	87,5% (28)*	43	67,4% (29)*	4,05
	умеренная	5	100% (5)*	3	33,3% (1)*	4,44
	высокая	17	100% (17)*	8	75% (6)*	4,62

* $p < 0,05$

Таблица 3. Анализ эффективности ЭТ в группах больных с различной выраженностью атрофии СОЖ, получавших ЭТ на основе эзомепразола (Нексиум®) и на основе других ИПП

Параметр		ЭТ на основе эзомепразола (Нексиум®)		ЭТ на основе других ИПП		χ ²
		Число больных	Эффективность ЭТ (число больных)	Число больных	Эффективность ЭТ (число больных)	
Атрофия СОЖ антрума	слабая	47	91,5% (43)*	43	74,4% (32)*	4,71
	умеренная	7	100% (7)*	11	54,5% (6)*	4,41

*p<0,05

ентов: с низкой степенью обсемененности, в условиях атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка, а также при любой степени воспалительного процесса.

Литература

1. Nakajima S., Nishiyama Y., Yamaoka M. et al. Changes in the prevalence of Helicobacter pylori infection and gastrointestinal diseases in the past 17 years // J. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol. 25. P. S.99–110.
 2. Peura D.A., Crowe S.E. Helicobacter pylori / Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J., eds. Sleisenger & Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010: chap 50.

Реклама

3. Wang A.Y., Peura D.A. The prevalence and incidence of Helicobacter pylori-associated peptic ulcer disease and upper gastrointestinal bleeding throughout the world // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. 2011. Vol. 21. P.613–635.
 4. Белова О.Л., Богословская С.И., Белова И.М. Критическая проблема клинической патогенности Helicobacter pylori в гастроэнтерологии // Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. №1. С.96–102 [Belova O. L., Bogoslovskaja S. I., Belova I. M. Kriticheskaja problema klinicheskoi patogennosti Helicobacter pylori v gastrojenterologii // Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal. 2014. №1. S.96–102 (in Russian)].
 5. Сварваль А.В., Ферман Р.С., Жебрун А.Б. Анализ превалентности инфекции Helicobacter pylori среди детей в современный период // ЖМЭИ. 2012. №1. С.83–88 [Svarval’ A.V., Ferman R.S., Zhebrun A.B. Analiz prevalentsii infekcii Helicobacter pylori sredi detej v sovremennij period // ZhMjel. 2012. №1. S.83–88 (in Russian)].
 6. Shin J.M., Nobuhiro I., Munson K., et al. Characterization of a Novel Potassium-Competitive Acid Blocker of the Gastric H,K-ATPase, 1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-yl-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine Monofumarate (TAK-438) // J Pharmacol Exptl Ther. 2011. Vol. 339(2). P.412–420.
 7. Yang J.C., Lin C.J., Wang H.L., et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for Helicobacter pylori infection // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2015. №13. P.895–905.
 8. Castro-Fernandez M., Vargas-Romero J. Infection with Helicobacter pylori. Prevalence, research and impact of antibiotic resistance // Rev. Esp. Enferm. Dig. 2009. №101(11). P.743–756.
 9. De Francesco V., Ierardi E., Hassan C., Zullo A. Helicobacter pylori therapy: Present and future // World J. Gastrointest Pharmacol. Ther. 2012. №3(4). P.68–73.
 10. Erah P.O., Goddard A.F., Barrett D.A. et al. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of Helicobacter pylori infection // J. Antimicrob. Chemother. 1997. Vol. 39. P.5–12.
 11. Лапина Т.Л. Эзомепразол – первый блокатор протонной помпы – моноизомер: новые перспективы в лечении кислотозависимых заболеваний // Клиническая фармакология и терапия. 2002. Т. 11. №2. С.54–57 [Lapina T.L. Jezomeprazol – pervyj blokator protonnoj pompy – monoizomer: novye perspektivy v lechenii kislotozavisimyh zabolevanij // Klinicheskaja farmakologija i terapija. 2002. T. 11. №2. C.54–57 (in Russian)].
 12. Головин Р.А., Гостищев В.К., Евсеев М.А. и др. Антисекреторная терапия в неотложной хирургической гастроэнтерологии: новые горизонты // Медицина неотложных состояний. 2007. №4 (11). С.52–57 [Golovin R.A., Gostishhev V.K., Evseev M.A. i dr. Antisekretornaja terapija v neotlozhnoj hirurgicheskoj gastrojenterologii: novye gorizonty // Medicina neotlozhnyh sostojanij. 2007. №4 (11). C.52–57 (in Russian)].

Гастроэнтерология в решении проблем преждевременной смертности населения Российской Федерации

GASTROHEP.RU

6–8 октября 2017

104 Осенняя Сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА

- Актуальные темы Сессии:
- Алкогольная болезнь печени
- Алкогольный панкреатит
- Микробиом человека
- Ожирение
- Желчнокаменная болезнь
- Clostridium difficile
- Ротавирусные инфекции
- и многие другие

Москва, пл. Европы дом 2, конференц-зал гостиницы Рэдиссон Славянская

Helicobacter pylori у больных ревматическими заболеваниями: частота инфицированности и оценка эффективности альтернативной схемы эрадикационной терапии

Д.м.н. А.Е. Каратеев¹, А.В. Цурган¹, к.м.н. Е.В. Мороз²

¹ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», Москва

²ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва

РЕЗЮМЕ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) – основная причина развития пептической язвы и хронического гастрита, а также серьезный фактор риска осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-гастропатии). Эрадикация *H. pylori* считается важным элементом лечения и профилактики НПВП-гастропатии.

Цель исследования: оценить инфицированность *H. pylori* у больных ревматическими заболеваниями (РЗ), влияние этого микроорганизма на развитие НПВП-гастропатии и возможность его эрадикации с использованием нифуратела.

Материал и методы: с помощью уреазного теста проведена оценка наличия *H. pylori* у пациентов, регулярно принимавших НПВП и прошедших эндоскопическое исследование в клинике ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» за период с 01.02.2017 по 31.03.2017 (2 мес., тотальная выборка). Всего обследовано 109 больных, 72,5% женщин и 27,5% мужчин, средний возраст которых $53,5 \pm 13,6$ года. Проведено сравнение частоты эрозий и язв желудка у больных с наличием или отсутствием *H. pylori*. В дальнейшем 32 больных, инфицированных *H. pylori*, с эрозиями, язвами и/или язвенным анамнезом прошли курс антихеликобактерной терапии (омепразол 20 мг + амоксициллин 1000 мг + нифурател 400 мг 2 р./сут в течение 10 дней). Достижение эрадикации оценивалось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в кале через 6 нед. после завершения курса лечения.

Результаты: *H. pylori* выявлен у 56% обследованных больных. У инфицированных пациентов эрозии и язвы выявлялись значительно чаще, чем у неинфицированных: 47,5% и 23,0% (ОШ 3,68; 95% ДИ 1,56–8,68), $p < 0,001$. Полный курс эрадикационной терапии был закончен у 31 больного, у 1 пациента лечение было прервано из-за развития кожной аллергической реакции. В остальных случаях нежелательных явлений не отмечено. Эрадикация была достигнута у 81,3% больных. У 4-х больных ПЦР оказалась положительной, еще у 2-х – результат лечения остался неизвестным.

Заключение: большинство российских больных с РЗ инфицированы *H. pylori*. Наличие *H. pylori* ассоциируется с большей частотой развития НПВП-гастропатии. Эрадикационная терапия с применением нифуратела эффективна и хорошо переносится.

Ключевые слова: *H. pylori*, НПВП, НПВП-гастропатия, эрадикация, нифурател.

Для цитирования: Каратеев А.Е., Цурган А.В., Мороз Е.В. *Helicobacter pylori* у больных ревматическими заболеваниями: частота инфицированности и оценка эффективности альтернативной схемы эрадикационной терапии // PMJ. 2017. № 17. С. 1220–1224.

ABSTRACT

Helicobacter pylori in patients with rheumatic diseases: the incidence of infection and evaluation of the effectiveness of the alternative scheme of eradication therapy

Каратеев А.Е.¹, Tsurgan A.V.¹, Moroz E.V.²

¹Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

²The main military clinical hospital named after Acad. N.N. Burdenko, Moscow

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is the main cause of peptic ulcer and chronic gastritis, and a serious risk factor for complications in the upper gastrointestinal tract caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Eradication of *H. pylori* is considered to be an important element of treatment and prevention of NSAID-gastropathy.

The aim of the study was to evaluate the infection of *H. pylori* in patients with rheumatic diseases (RDs), the effect of this microorganism on the development of NSAID-gastropathy and the possibility of its eradication by nifuratel.

Patients and methods: the urease test was used to assess the presence of *H. pylori* in patients who regularly took NSAIDs and underwent an endoscopic examination at the Clinic of Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova for the period from 01.02.2017 to 31.03.2017 (2 months, total sampling). A total of 109 patients, 72.5% of women and 27.5% of men with an average age of 53.5 ± 13.6 years were examined. The frequency of erosions and gastric ulcers in patients with or without *H. pylori* was compared. After that, 32 patients infected with *H. pylori* with erosions, ulcers and/or ulcerative anamnesis received anti-*Helicobacter* therapy (omeprazole 20 mg + amoxicillin 1000 mg + nifuratel 400 mg 2 r. / day for 10 days). The achievement of eradication was evaluated by polymerase chain reaction (PCR) in the feces 6 weeks after completion of the course of treatment.

Results: *H. pylori* was detected in 56% of the examined patients. In infected patients erosion and ulcers were detected significantly more often than in uninfected patients: 47,5% and 23,0% (OR 3,68; 95% CI 1,56–8,68), $p < 0,001$. The full course of eradication therapy was completed in 31 patients, in 1 patient the treatment was interrupted due to the development of a skin allergic reaction. In other cases, no adverse events were noted. Eradication was achieved in 81,3% of patients. In 4 patients, PCR appeared to be positive, and in 2 patients the result of treatment remained unknown.

Conclusion: most Russian patients with RDs are infected with *H. pylori*. The presence of *H. pylori* is associated with a greater incidence of NSAID-gastropathy. Eradication therapy with nifuratel is effective and well tolerated.

Key words: *H. pylori*, NSAIDs, NSAID-gastropathy, eradication, nifuratel.

For citation: Karateev A.E., Tsurgan A.V., Moroz E.V. *Helicobacter pylori* in patients with rheumatic diseases: the incidence of infection and evaluation of the effectiveness of the alternative scheme of eradication therapy // RМЖ. 2017. № 17. P. 1220–1224.

Неликобактер *pylori* (*H. pylori*) – самая распространенная инфекция человека: не менее половины жителей Земли являются носителями этой бактерии. Взаимодействие *H. pylori* и иммунной системы формирует широкий спектр биологических реакций, от относительно спокойного сосуществования микро- и макроорганизма до выраженного воспалительного процесса и серьезных аутоиммунных нарушений. Эта бактерия известна как основной этиологический фактор хронического гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а также аденокарциномы желудка [1, 2]. Кроме того, инфекция *H. pylori* ассоциируется с развитием ряда аутоиммунных заболеваний, таких как аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, IgA-нефропатия и др. (всего более 90 наименований). Имеются данные, свидетельствующие о взаимосвязи *H. pylori* и развитии ревматических заболеваний (РЗ) – ревматоидного артрита, прогрессирующего системного склероза, синдрома Шегрена [3]. Однако для ревматологов клиническое значение *H. pylori*, прежде всего, определяется его ролью в развитии лекарственных осложнений противоревматической терапии.

Речь пойдет о НПВП-гастропатии – поражении верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое возникает на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Хотя НПВП и *H. pylori* считаются независимыми факторами развития эрозивно-язвенных изменений ЖКТ, имеется ряд исследований, показывающих их негативный синергизм. Согласно последним международным рекомендациям по диагностике и лечению *H. pylori*-ассоциированной патологии (Маастрихтское соглашение V), выявление и эрадикация этого микроорганизма настоятельно рекомендуется в случае развития НПВП-гастропатии. Тестирование на *H. pylori* и проведение курса антихеликобактерной терапии также показано лицам, нуждающимся в приеме НПВП и имеющим такие факторы риска, как язвенный анамнез, выраженная диспепсия и сопутствующий прием препаратов, влияющих на свертывание крови [4].

К сожалению, российские ревматологи и терапевты не так часто проводят эрадикацию *H. pylori* в своей повседневной практике, передавая решение вопроса о целесообразности данной терапии «узким специалистам» – гастроэнтерологам. В определенной степени это связано с недостаточными знаниями проблемы заболеваний и состояний, ассоциированных с *H. pylori*. С другой стороны, многие российские врачи избегают назначения комбинированной антибактериальной терапии, опасаясь известных нежелательных реакций (НР) – прежде всего, развития дисбиоза кишечника и диареи, связанной с избыточным ростом условно-патогенной флоры.

Решить проблему может альтернативный режим эрадикации *H. pylori*. В частности, большой интерес представляет схема антибактериальной терапии, включающая нифурател и предложенная Научным обществом гастроэнтерологов России в рамках национальных российских рекомендаций по лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* [5].

Нифурател – производное нитрофурана, препарат широкого спектра действия, активный в отношении *H. pylori*; кроме антибактериальной активности, он также обладает противогрибковым и противопротозойным эффектом. Принципиальным достоинством нифуратела является способность подавлять условно-патогенную флору кишечника, не нарушая при этом микробного равновесия. Собственно, этот препарат активно используется в качестве системного кишечного антисептика. Поэтому риск развития НР со стороны кишечника при использовании такой схемы антихеликобактерной терапии может быть существенно меньше в сравнении со стандартными схемами, включающими макролиды. При этом также снижается необходимость в назначении пробиотиков для восстановления биоценоза кишечника [6–8].

С целью изучения влияния *H. pylori* на развитие НПВП-гастропатии и оценки эффективности альтернативной схемы эрадикационной терапии, содержащей нифурател (Макмирор®), нами проведено открытое исследование ГРАНАТ («Геликобактер в Ревматологии: Апробация Нифуратела при Антигеликобактерной Терапии»).

Материал и методы

На первом этапе исследования был проведен скрининг для определения частоты инфекции *H. pylori* у больных РЗ, регулярно принимавших НПВП. С этой целью всем пациентам, находившимся на стационарном лечении в клинике ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» в период с 01.02.2017 по 31.03.2017 (2 календарных месяца) и направленным для проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), было выполнено тестирование на инфицированность данным микроорганизмом. Критериями включения в исследование принимались общие показания к ЭГДС (наиболее часто – регулярный прием НПВП, диспепсия или патология ЖКТ в анамнезе), регулярное, не менее 2-х недель, использование НПВП до момента направления на ЭГДС, а также подписанное информированное согласие.

Всего тестирование на *H. pylori* проведено 109 больным. Характеристика исследуемой группы представлена в таблице 1. В исследуемой группе преобладали женщины среднего возраста, страдающие ревматоидным артритом. Из НПВП пациенты в основном получали нимесулид, диклофенак и мелоксикам; существенная часть из них, кроме того, получали глюкокортикоиды и базисные противовоспалительные препараты (БПВП), в основном метотрексат. Серьезные факторы риска НПВП-гастропатии, такие как наличие язвенного анамнеза и прием низких доз аспирина, имелись менее чем у 10% обследованных.

При выполнении ЭГДС оценивалось наличие эрозий (поверхностные дефекты слизистой, не имеющие видимой глубины) и язв желудка и/или дефекта стенки желудка/двенадцатиперстной кишки с видимой глубиной, ≥ 5 мм в диаметре.

H. pylori выявляли путем «настойного» уреазного теста. Предварительно всем больным во время ЭГДС выполнялась биопсия слизистой антрального отдела и нижней трети тела желудка (по 1 образцу); затем эти образцы по-

мешались на специальную пластинку (ХЕЛПИЛ-бланк). Положительная уреазная реакция проявляется ярко-синей окраской индикатора ХЕЛПИЛ-бланка. Тест считался положительным при явном изменении окраски индикатора после контакта с биоптатом слизистой из любого участка желудка.

На втором этапе исследования оценивали эффективность режима эрадикационной терапии с применением нифуратела: омепразол 20 мг 2 р./сут + амоксициллин 1000 мг р./сут + нифурател (Макмирор®) 400 мг 2 р./сут в течение 10 дней. Это лечение проводилось всем больным, инфицированным *H. pylori*, у которых при выполнении эндоскопического исследования были выявлены эрозии и/или язвы желудка или имелся язвенный анамнез (всего 32 пациента).

Результат лечения оценивался спустя 6 нед. после курса антибактериальной терапии. Для оценки эрадикации (отсутствия) *H. pylori* в организме больных проводилась полимеразная цепная реакция (ПЦР) в кале.

Все данные, полученные в ходе исследования, с согласия больных вносились в анонимные исследовательские карты. Электронная база данных была создана при помощи программы Microsoft Office Excel 2011, статистический анализ проводился с использованием программы SPSS 17.0. Средние значения приведены в формате $M \pm m$. Для оценки статистической значимости от-

личия количественных параметров применен t-тест Стьюдента, качественные параметры оценивались с помощью показателя χ^2 , точного теста Фишера и показателя отношения шансов (ОШ).

Проведение настоящего исследования одобрено комитетом по этике при ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (протокол № 26 от 03.11.2016).

Результаты исследования

Уреазный тест оказался положительным у 61 больного (56,0%). Эрозии и язвы верхних отделов ЖКТ выявлены у 40 пациентов (36,7%), причем единичные эрозии (менее 10) – у 23 (21,1%), множественные эрозии (более 10) – у 8 (7,3%), язвы желудка – у 9 больных (8,3%).

Группы больных, инфицированных и не инфицированных *H. pylori*, достоверно не различались по среднему возрасту и полу ($p < 0,05$). Имелась четкая достоверная разница в частоте эрозий и язв у больных, инфицированных и не инфицированных *H. pylori* (рис. 1). Как видно, эти изменения гораздо чаще отмечались у пациентов с положительным уреазным тестом ($p < 0,001$). В частности, язвы желудка были выявлены у 7 инфицированных больных и лишь у 2-х неинфицированных.

Суммарно риск (ОШ) выявления эрозии и/или язвы желудка у больных, инфицированных *H. pylori*, составил 3,68 (95% ДИ 1,56–8,68). Следует также отметить, что наличие гастралгий существенно чаще отмечалось у больных с *H. pylori* – у 19 (31,1%), чем у больных с отрицательным уреазным тестом – у 7 (14,6%), $p = 0,027$.

Эрадикация *H. pylori* проводилась у 32 больных. Полный курс антибиотиков проведен практически у всех пациентов, лишь у одного из них лечение было прервано из-за развития кожной аллергической реакции. Кроме этого случая, других значимых НР не отмечено.

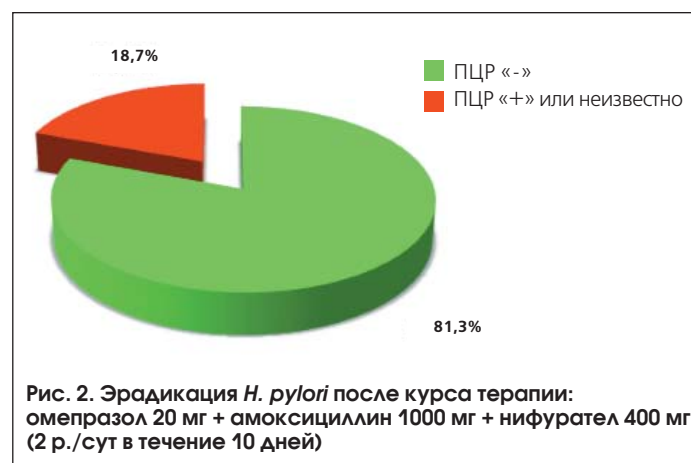
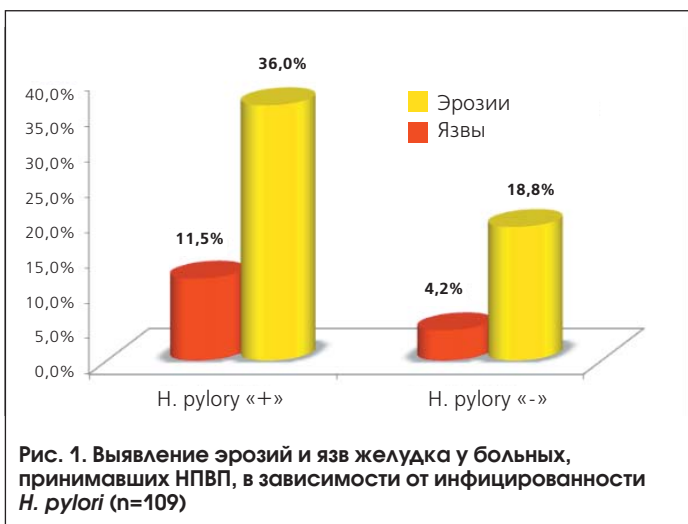
Через 6 нед. после окончания антихеликобактерной терапии эрадикация *H. pylori* (отрицательная ПЦР) была достигнута у подавляющего большинства больных (рис. 2). Инфицированность этим микроорганизмом сохранилась лишь в 4-х случаях. Результаты лечения еще 2-х пациентов остались неизвестными.

Обсуждение

Согласно полученным данным, *H. pylori* выявлен более чем у половины больных РЗ, принимавших НПВП. Надо признать, что небольшие размеры исследуемой группы не позволяют делать какие-либо выводы о реальной распространенности этой инфекции среди российских

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы

Параметр	Значение
Пол (Ж : М, %)	72,5:27,5
Средний возраст, лет	53,5±13,6
Диагнозы, %	Ревматоидный артрит (53,2), спондилоартрит (21,1), остеоартрит (19,3), подагра (6,4)
Язва в анамнезе, %	7,3
НПВП, %	Нимесулид (38,5), диклофенак (25,7), мелоксикам (13,8), эторикоксиб (9,2), кетопрофен (6,4), целекоксиб (6,4)
Глюкокортикоиды, %	29,4
БПВП, %	Метотрексат (33,0), сульфасалазин (5,5), лефлуномид (3,7)
Низкие дозы аспирина, %	8,3



пациентов, тем более что ряд российских исследований демонстрируют существенно более высокий уровень инфицированности *H. pylori* в российской популяции – до 80–90% [9, 10].

Следует принять во внимание особенности контингента больных, включенных в наше исследование. На госпитализацию в клинику ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» направляются пациенты из самых разных регионов нашей страны, причем обычно в состоянии обострения основного заболевания. Многие из них ранее получали антибиотики, а также ингибиторы протонной помпы (ИПП) в качестве гастропротекторов. Хорошо известно, что антибактериальная терапия и прием ИПП способны подавлять уреазную активность *H. pylori*, тем самым определяя ложноотрицательные результаты уреазного теста. Тем не менее обнаружение *H. pylori* более чем у 50% обследованных лиц указывает на серьезность данной проблемы и необходимость ее дальнейшего изучения.

Полученные нами результаты демонстрируют четкую взаимосвязь между наличием *H. pylori* и выявлением эрозий и язв желудка. Эти данные соответствуют литературным. Так, в 2002 г. J. Huang et al. провели метаанализ 16 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (n=1625), в которых изучалась частота развития неосложненных и осложненных язв у пациентов, принимавших НПВП. Суммарно язвы были выявлены у 341 из 817 (41,7%) инфицированных *H. pylori* и у 209 из 808 (25,9%)

неинфицированных (ОШ 2,12; 95% ДИ 1,68–2,67). Расчет показал, что сочетание *H. pylori* и приема НПВП повышало риск развития ЖКТ-кровотечения в 6,13 раза [11].

Похожие данные получены в относительно недавнем исследовании С. Sostres et al., которые исследовали причины развития язвенного кровотечения у 666 пациентов. Соответствующий по полу и возрасту контроль также составил 666 человек. *H. pylori* выявлен у 74,3% и 54,8% (ОШ 2,6; 95% ДИ 2,0–3,3), прием НПВП зарегистрирован у 34,5% и 13,4% (ОШ 4,0; 95% ДИ 3,0–5,4). В случае сочетания *H. pylori* и приема НПВП риск развития кровотечения резко возрастал (ОШ 8,0; 95% ДИ 5,0–12,8) [12].

Как уже отмечено выше, тестирование на *H. pylori* и проведение эрадикации при его выявлении у больных с высоким риском развития НПВП-гастропатии четко рекомендуется Маастрихтским соглашением V [4]. Это обосновано серией исследований, подтвердивших снижение риска серьезных ЖКТ-осложнений у пациентов, которым до назначения НПВП проводилась успешная антихеликобактерная терапия. С другой стороны, у лиц с уже развившейся патологией эрадикация *H. pylori* не снижает риска рецидивов язв и ЖКТ-кровотечения, если терапия НПВП продолжается, а дополнительная профилактика гастропротекторами не проводится.

Такой вывод подтверждают два метаанализа. Первый из них был представлен в 2005 г. М. Vergara et al., которые оценили результаты 5 РКИ (n=939). Согласно полученным дан-

Реклама



МАКМИРОР®

НИФУРАТЕЛ

ТАБЛЕТКИ 200 МГ №20



✓ **Непревзойденный результат терапии гастроинтестинальных инфекций^{1,2,3,4}**

✓ **Нормализация биоценоза кишечника⁵**

✓ **Обладает широким спектром действия: патогенные бактерии, *Helicobacter pylori*, простейшие и грибы¹**

✓ **К Макмироору® не вырабатывается резистентность у бактерий и простейших⁶**

✓ **Способствует росту бифидо- и лактофлоры⁵**

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Макмироор®
2. Кучеря Т.В. Клинико-эпидемиологические аспекты лямблиоза у детей. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 2008.
3. Шадрин О.Г. и др. *Helicobacter pylori* у детей: современные подходы к диагностике и пути оптимизации терапии. Современная педиатрия, 2014, 5 (61)
4. Горелов А.В. Макмироор® в лечении острых кишечных инфекций у детей. Инфекционные болезни, 2006, №2
5. Конаныхина С.Ю., Сердюк О.А. Эффективность применения нифуратела при лечении дисбактериоза у детей. Вопросы современной педиатрии, 2006, т.1, №4
6. Странчунский Л.С., Белоусова Ю.Б. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии.

www.cscpharma.ru



ным, язвы желудка на фоне приема НПВП развились суммарно у 7,4% пациентов, прошедших эрадикацию, и у 13,3% – в группах контроля (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,20–0,93). Необходимо отметить, что эрадикация обеспечила не только снижение частоты язв, но и снижение ЖКТ-кровотечений: их число составило 0 и 4 случая (ОШ 0,13; 95% ДИ 0,02–0,92). Однако анализ эффективности эрадикации *H. pylori* показал четкие различия в подгруппах пациентов, до включения в исследование еще не принимавших НПВП («НПВП-наивных») и уже получавших эти препараты. У первых эрадикация обеспечила значительное снижение риска развития НПВП-гастропатии (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,14–0,49), у вторых же не дала положительного результата (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,53–1,72) [13].

Более поздняя работа С. Tang et al. показала схожие результаты. По данным 7 РКИ, у больных после эрадикации и без нее число язв составило 6,4% и 11,8% соответственно (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,36–0,74). Но также было отмечено существенное отличие между «НПВП-наивными» больными и лицами, длительно принимавшими НПВП. Если у первых эрадикация была однозначно эффективна для снижения частоты НПВП-гастропатии (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,14–0,49), то у вторых достоверного уменьшения риска ЖКТ-осложнений не отмечено (ОШ 0,74; 95% ДИ 0,46–1,20) [14].

Яркими примерами отсутствия влияния эрадикации *H. pylori* на частоту рецидивов НПВП-индуцированных язв (после их успешного заживления) при продолжении НПВП-терапии могут служить классическое РКИ HELPN-NSAID [15] и меньшее по масштабу открытое российское исследование [16].

Поэтому все больные, у которых развилась НПВП-гастропатия, в дальнейшем (после успешного заживления эрозий и язв желудка), при использовании НПВП, должны в качестве профилактики получать эффективный гастропротектор, например ИПП. Это положение четко отмечено в Маастрихтском соглашении V: «Утверждение 8. Тестирование на *H. pylori* следует выполнять у принимающих аспирин и НПВП с язвенным анамнезом... Таким образом, лечение ИПП является обязательным для тех, кто получает НПВП, коксибы или даже низкую дозу аспирина после язвенного кровотечения и эрадикацию *H. pylori* при положительном тесте на эту инфекцию» [4].

Проводить эрадикацию *H. pylori* у больных, у которых на фоне приема НПВП развились язвы или ЖКТ-кровотечение, конечно же, необходимо. Ведь негативное действие инфекции *H. pylori* не исчерпывается только развитием НПВП-гастропатии. Нельзя забывать о хроническом гастрите и риске аденокарциномы, а также возможности заражения других лиц. В частности, до сих пор неизвестно, как протекает инфекция *H. pylori* на фоне снижения иммунитета, вызванного приемом синтетических и биологических БПВП для лечения ревматоидного артрита.

Необходимо отметить, что большинство пациентов с наиболее распространенными РЗ, такими как ревматоидный артрит и остеоартрит, не используют НПВП постоянно. На фоне активной патогенетической терапии основного РЗ потребность в обезболивающих средствах может быть сведена до минимума или вовсе исчезнуть. Если у пациента развилась НПВП-гастропатия и при этом выявлен *H. pylori*, устранение обоих этих факторов (отмена НПВП и эрадикация *H. pylori*) позволит в дальнейшем снизить риск развития патологии верхних отделов ЖКТ до минимума. В том случае, если потребность в НПВП возникнет вновь, от-

сутствие *H. pylori* станет важным фактором предупреждения рецидива поражения ЖКТ.

Наше исследование показало хороший результат применения альтернативной схемы эрадикации *H. pylori* с использованием нифуратела. Позитивный результат достигнут у 80% больных. При этом переносимость терапии оказалась благоприятной: лишь у одного пациента возникла аллергическая реакция, которая потребовала отмены лечения. Конечно, небольшой размер исследуемой группы и открытый характер исследования ограничивают оценку полученных результатов. Тем не менее, полученные данные представляют интерес как первый опыт применения альтернативной схемы антихеликобактерной терапии у пациентов с РЗ.

Наши результаты подтверждают данные о хорошей эффективности эрадикационных схем на основе нифуратела, показанные, в частности, в детской практике [7, 17]. Так, в работе О.Г. Шадрина и соавт. частота эрадикации *H. pylori* при использовании этого препарата достигала почти 90% [18].

Как уже отмечено выше, нифурател имеет серьезное преимущество в сравнении с другими антихеликобактерными средствами – он обладает свойствами кишечного антисептика. Нифурател относится к производным нитрофурана и имеет широкий спектр действия; важно, что к нему очень редко формируется устойчивость микроорганизмов. Подавление условно-патогенной флоры и пробиотическое действие нифуратела позволяют избежать развития дисбиотических нарушений и поддерживать нормальное состояние микробиоты кишки. Это принципиально важно при лечении ЖКТ-осложнений, вызванных НПВП. Дело в том, что негативное действие этих препаратов не ограничивается только верхними отделами ЖКТ. У больных, регулярно принимающих НПВП, нередко развивается поражение тонкой кишки – НПВП-энтеропатия. Данная патология относительно редко проявляет себя в виде манифестных форм – кишечного кровотечения, перфорации или формирования стриктур, но часто становится причиной развития медленно прогрессирующей железодефицитной анемии [19]. Имеются данные, что прием антибиотиков и ИПП – это основные компоненты «стандартной» эрадикационной терапии – существенно повышает риск развития НПВП-энтеропатии [20]. Напротив, кишечные антисептики, подавляющие условно-патогенную флору кишки (контаминация этих микроорганизмов играет ключевую роль в развитии энтеропатии), способны предотвращать развитие НПВП-энтеропатии [21]. Поэтому включение в схему эрадикационной терапии нифуратела представляется ценным элементом комплексной защиты ЖКТ от негативного действия НПВП.

Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении. Однако полученные данные уже сейчас можно рассматривать как серьезное подтверждение целесообразности более широкого применения нифуратела для лечения и профилактики лекарственных осложнений в ревматологической практике.

Литература

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* // Клиническая медицина. 2013. №8. С.4–12 [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D. N. i dr. Klinicheskoe znachenie infekcii *Helicobacter pylori* // Klinicheskaja medicina. 2013. №8. S.4–12 (in Russian)].
2. Pilotto A., Franceschi M. *Helicobacter pylori* infection in older people // World J Gastroenterol. 2014. Jun 7. Vol. 20(21). P.6364–6373. doi: 10.3748/wjg.v20.i21.6364

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Оценка эффективности и безопасности применения микронизированных полиферментных препаратов у больных хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы

Профессор О.Н. Минушкин, д.м.н. Л.В. Масловский, А.Е. Евсиков

ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

РЕЗЮМЕ

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВСНПЖ) является следствием заболеваний поджелудочной железы с утратой функционирующей паренхимы. В последнее время отмечается рост заболеваемости ВСНПЖ. Согласно современным рекомендациям, при установлении ВСНПЖ необходимо проведение диетотерапии, заместительной ферментной терапии и лечения основного заболевания. Авторами было проведено открытое несравнительное исследование эффективности и безопасности современного микронизированного ферментного лекарственного препарата «Эрмиталь®» 36 000.

Цель исследования: оценить эффективность лечения больных с ВСНПЖ препаратом «Эрмиталь®» 36 000 в дозе 1 капсула на прием пищи 3-4 р./сут в зависимости от выраженности ВСНПЖ по клиническим, инструментальным и лабораторным параметрам.

Материал и методы: в исследование включены 20 пациентов хроническим панкреатитом с ВСНПЖ. Препарат «Эрмиталь®» 36 000 назначали в зависимости от данных эластазного теста. Назначение иных ферментных препаратов исключалось. До и после лечения проводили УЗИ брюшной полости, водородный тест, исследовали клинический и биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, холестерин, триглицериды, протромбин), копрограмму, карболеновую пробу.

Результаты: отмечалось исчезновение или существенное уменьшение интенсивности симптомов заболевания, достоверно улучшались лабораторные и антропометрические показатели нутритивного статуса, что закономерно сопровождалось достоверным улучшением качества жизни пациентов. Исползованные дозы препарата зависят от степени ВСНПЖ. Существенных осложнений лечения не зафиксировано.

Выводы: «Эрмиталь®» является препаратом, эффективно купирующим ВСНПЖ, о чем свидетельствуют: положительная динамика показателей клинического (абсолютное число лимфоцитов) и биохимического анализа крови (альбумин, липидный профиль, протромбин), увеличение индекса массы тела. Препарат «Эрмиталь®» безопасен в использовании и хорошо переносится.

Ключевые слова: поджелудочная железа, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, заместительная ферментная терапия, «Эрмиталь®».

Для цитирования: Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Евсиков А.Е. Оценка эффективности и безопасности применения микронизированных полиферментных препаратов у больных хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы // РМЖ. 2017. № 17. С. 1225–1231.

ABSTRACT

Evaluation of the efficacy and safety of micronized polyenzymatic preparations in patients with chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency

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

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow

Pancreatic exocrine insufficiency (PEI) is a consequence of pancreatic diseases associated with the loss of functioning parenchyma. Recently, there has been an increase in the incidence of PEI. According to current guidelines, PEI treatment includes diet, enzyme replacement therapy (ERT) and the treatment of the underlying disease. The authors conducted an open non-comparative study of the efficacy and safety of the modern micronized enzyme drug «Ermitale®» 36 000.

Aim of the study: to evaluate the effectiveness of treatment of PEI patients with the drug «Ermitale®» 36 000 in a dose of 1 capsule during a meal 3-4 times a day, depending on the severity of PEI with the use of clinical, instrumental and laboratory parameters.

Patients and methods: The study included 20 patients with PEI chronic pancreatitis. The drug «Ermitale®» 36000 was administered depending on the data of the elastase test. The appointment of other enzyme preparations was excluded. Before and after the treatment, ultrasound of the abdominal cavity, a hydrogen test, clinical and biochemical blood tests (total protein, albumin, cholesterol, triglycerides, prothrombin), coprogram, carboletic test were performed.

Results: The disappearance or significant decrease in the intensity of the symptoms of the disease was noted, laboratory and anthropometric indicators of nutritional status were significantly improved, which was naturally accompanied by a significant improvement in the quality of life of patients. The used doses of the drug depend on the degree of PEI. There are no significant complications of the treatment.

Conclusions: «Ermitale®» is a drug that effectively suppresses PEI, that is indicated by: a positive dynamics of clinical indicators (absolute number of lymphocytes) and biochemical blood test (albumin, lipid profile, prothrombin), an increase in body mass index. The drug «Ermitale®» is safe to use and well tolerated.

Key words: pancreas, pancreatic exocrine insufficiency, enzyme replacement therapy, «Ermitale®».

For citation: Minushkin O.N., Maslovsky L.V., Evsikov A.E. Evaluation of the efficacy and safety of micronized polyenzymatic preparations in patients with chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency // RMJ. 2017. № 17. P. 1225–1231.

Введение

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВСНПЖ) – расстройство пищеварения, развивающееся при недостаточной активности ферментов поджелудочной железы (ПЖ), секретируемых в кишку в ответ на прием пищи и необходимых для поддержания нормальных пищеварительных процессов.

ВСНПЖ является следствием заболеваний ПЖ с утраченной функционирующей паренхимы (хронический панкреатит, муковисцидоз). Другими причинами могут выступать: обструкция главного панкреатического протока (опухоль, конкременты), инактивация панкреатических ферментов (высокая желудочная секреция, синдром избыточного бактериального роста (СИБР)), снижение эндогенной стимуляции выработки ферментов (целиакия, болезнь Крона), укорочение времени контакта пищеварительных ферментов с пищевым химусом (гастрэктомия, резекция желудка, тонкой кишки, желудочное шунтирование).

Клиническими проявлениями ВСНПЖ служат абдоминальные боли, диспепсический синдром, мальнутриция (дисбаланс между потребностями организма и поступлением питательных веществ), что сопровождается снижением массы тела и уровня циркулирующих макро- и микронутриентов и обуславливает повышение заболеваемости и смертности в результате развития осложнений (анемия, астения, остеопороз и др.) и возрастанием риска кардиоваскулярных событий [1, 2].

Показателями, отражающими состояние нутритивного статуса, являются: индекс массы тела (ИМТ), уровень гемоглобина, абсолютное число лимфоцитов, альбумин, преальбумин, ретинолсвязывающий протеин, трансферрин, жирорастворимые витамины, минеральный обмен (кальций, магний и цинк в периферической крови) [3].

Существующие в настоящее время **методы диагностики** ВСНПЖ подразделяются на прямые (инвазивные) и непрямые (неинвазивные). К прямым методам относятся секретин-панкреозиминный тест, тест с церулеином, тест Лунда, к непрямым – метод Ван-де-Камера (количественное определение нейтрального жира в кале), качественное копрологическое исследование, определение трипсина и химотрипсина в кале, тест с парааминобензойной кислотой, эластазный тест и триглицеридный 13С дыхательный тест. Прямые методы позволяют с наибольшей точностью диагностировать ВСНПЖ, однако являются технически сложными и нагрузочными для пациентов, в связи с чем редко применяются в клинической практике. Из неинвазивных методов в настоящее время наиболее широкое распространение получил эластазный тест вследствие достаточной информативности, доступности и удобства выполнения, выгодно отличающих его от остальных непрямых способов диагностики ВСНПЖ [4, 5].

Согласно **современным рекомендациям**, при установлении ВСНПЖ необходимо проведение диетотерапии, заместительной ферментной терапии и лечение основного заболевания (например, декомпрессия панкреатических

протоков при муковисцидозе). Основными принципами диетического питания при ВСНПЖ являются сбалансированность, калорийность 35 кКал/кг массы тела в день, содержание белка 1–1,5 г/кг массы тела в день, содержание жира 30%, высокое содержание углеводов, низкое содержание клетчатки, частое дробное питание и отказ от алкоголя. Заместительная ферментная терапия должна осуществляться путем назначения микронизированных ферментных препаратов в кислотоустойчивой оболочке в дозе 25 000–40 000 ЕД липазной активности на прием пищи и 10 000–20 000 ЕД липазной активности на перекус. В случае неэффективности доза увеличивается в 2 раза. При дальнейшей неэффективности терапии к лечению следует добавить ингибиторы протонной помпы (ИПП). При отсутствии результата и от этих мер следует пересмотреть диагноз ВСНПЖ, оценить эффективность кислотосупрессивной терапии, удостовериться в отсутствии целиакии и СИБР в тонкой кишке [6, 7].

По данным проведенного сравнительного фармакоэкономического анализа применения современных микронизированных ферментных лекарственных средств, препарат «Эрмиталь®» показал явные экономические преимущества, т. к. имеет наиболее низкий коэффициент «затраты/полезность» по сравнению с аналогичными препаратами [8].

Препарат «Эрмиталь®» 36 000 является микрокапсулированным полиферментным препаратом, в одной капсуле заключены микрокапсулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, содержащие свиной панкреатин с активностью липазы 36 000 ЕД, амилазы 18 000 ЕД, протеазы 1200 ЕД. Входящие в состав препарата панкреатические ферменты облегчают переваривание углеводов, жиров и белков.

Авторами проведено открытое несравнительное исследование эффективности и безопасности препарата «Эрмиталь®» 36 000 в лечении 20 больных с ВСНПЖ, развившейся вследствие хронического панкреатита.

Цель исследования: оценить эффективность лечения больных с ВСНПЖ препаратом «Эрмиталь®» 36 000 в дозе 1 капсула на прием пищи 3–4 раза в день в зависимости от выраженности ВСНПЖ согласно клиническим, инструментальным и лабораторным параметрам.

Задачи исследования

1. Изучить клиническую эффективность по динамике болевого, диспепсического синдрома и синдрома кишечной дисфункции.
2. Установить наличие СИБР (водородным тестом) и оценить его динамику на фоне лечения ферментным препаратом.
3. Изучить динамику общего белка, альбумина, холестерина (общего и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)), триглицеридов, протромбина, лимфоцитов.
4. Изучить динамику ИМТ.
5. Оценить динамику копрограммы (степень стеатореи).

6. Определить динамику ультразвуковой картины ПЖ.
7. Оценить моторику кишечника по данным карболеновой пробы до и после лечения.
8. Оценить качество жизни по опроснику SF-36 до и после лечения.
9. Оценить безопасность и переносимость препарата путем регистрации побочных эффектов.

Материал и методы

В исследование включены 20 пациентов с хроническим панкреатитом и ВСНПЖ.

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) наличие клинических и ультразвуковых критериев хронического панкреатита;

3) уровень эластазы кала менее 200 мкг/мл.

Критерии исключения из исследования:

- 1) нежелание пациентов осуществлять необходимые визиты к врачу;
- 2) гиперчувствительность к препарату или составляющим его компонентам;
- 3) сильная выраженность болевого синдрома, требующая приема анальгетиков;
- 4) неспособность пациента к адекватной оценке эффективности терапии;
- 5) тяжелая сопутствующая патология, осложняющая лечение и требующая проведения активной фармакотерапии;
- 6) период беременности и лактации у женщины, а также неприменение активной контрацепции (гормональных препаратов или внутриматочных средств) и/или желание забеременеть.

Дизайн исследования

Препарат «Эрмиталь»[®] 36 000 назначали в зависимости от данных эластазного теста: при умеренной степени ВСНПЖ (эластаза кала от 100 до 200 мкг/мл) – в дозе 1 капсула 3 р./сут; при выраженной степени (эластаза кала менее 100 мкг/мл) – в дозе 1 капсула 4 р./сут в течение 90 дней. Назначение иных ферментных препаратов исключалось. Допускалось использование блокаторов секреции (H₂-блокаторы, ИПП, даларгин, октреотид), анальгетиков, спазмолитиков, рифаксимина. До и после лечения проводили УЗИ брюшной полости, водородный тест, клинический и биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, холестерин, триглицериды, протромбин), копрограмму, карболеновую пробу.

Исследуемая популяция состояла из 20 больных хроническим панкреатитом с ВСНПЖ, по данным эластазного теста. У 11 больных наблюдалась умеренная степень недо-

статочности (эластаза кала от 100 до 200 мкг/мл), у 9 – тяжелая (эластаза кала менее 100 мкг/мл). Мужчин было 12, женщин – 8, средний возраст пациентов составил 57,6±13,3 года. Хронический алкогольный панкреатит имелся у 11 пациентов, билиарнозависимый – у 3-х, идиопатический – у 4-х, обструктивный – у 2-х. Сопутствующая патология представлена в таблице 1.

Семь больных получали сопутствующую терапию ИПП (омепразол, пантопразол), 1 пациент – антациды, 2 пациента – препараты урсодезоксихолевой кислоты по поводу хронического гепатита различной этиологии слабо выраженной активности.

Оценка клинических симптомов проводилась по 5-балльной шкале:

- 1 балл – симптом отсутствует;
- 2 балла – выраженность симптома слабая (можно не замечать, если не заострять внимания);
- 3 балла – выраженность симптома умеренная (не удаётся не замечать, но не нарушает дневную активность или сон);
- 4 балла – выраженность симптома сильная (нарушает дневную активность или сон);
- 5 баллов – выраженность симптома очень сильная (значительно нарушает дневную активность или сон, требуется отдых).

Оценка переносимости препарата проводилась посредством учета нежелательных явлений. Нежелательным явлением считали любой нежелательный симптом или состояние, возникшие у пациента, при этом причинная связь с исследуемым препаратом была необязательна. Данные обо всех нежелательных явлениях, имевших место во время приема пациентом препарата, а также их оценку, занесли в индивидуальную регистрационную карту.

Методы статистической обработки

Зарегистрированные в рамках исследования данные и измеренные параметры оценивали с использованием классических описательных статистических показателей: среднего значения, стандартного отклонения (для количественных переменных), частотных показателей (для качественных переменных). Результаты исследования анализировали с помощью компьютерной программы Statistica 10 (Statsoft, США) с применением параметрических и непараметрических методов статистического анализа (критерий Стьюдента, критерий Вилкоксона) в зависимости от вида переменной. За статистически значимые принимали отличия на уровне $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

1. Изучение исходного состояния больных

Изучение клинической картины показало наличие у пациентов болевого, диспепсического синдрома и синдрома кишечной дисфункции.

Болевой синдром до начала терапии «Эрмиталем» наблюдался у 7 (35%) пациентов. Боли локализовались в основном в эпигастрии и верхней части живота, чаще всего были слабыми или умеренными, продолжительными, без иррадиации, провоцировались нарушением диеты (жирной пищей, алкоголем, большим объемом пищи). До лечения интенсивность боли по 5-балльной шкале составляла 1,35±0,5 балла. После лечения боли полностью были купированы у 5 (25%) пациентов, у 2-х пациентов сохранились слабо выраженные боли – 1,1±0,3 балла ($p=0,04$, кри-

Таблица 1. Сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта у изученных больных

Вид патологии	Количество больных
Холецистэктомия в анамнезе	3
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	3
Язвенная болезнь желудка	1
Хронический гепатит	2
Дискинезия желчевыводящих путей	1
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	1

терий Вилкоксона для парных сравнений). Данные представлены в таблице 2.

Метеоризм, чувство тяжести после еды и чувство быстрого насыщения встречались наиболее часто (70, 45, 50% случаев соответственно), учащенный (более 2-х раз в день) стул отмечался в 40% случаев. Метеоризм к концу лечения был полностью купирован у 8 человек (57%), сохранялся у 6 (43%), однако стал менее выражен. Аналогичные данные были получены в отношении таких симптомов, как чувство тяжести после еды, чувство быстрого насыщения, учащенный стул. У части больных после лечения отмечалось полное исчезновение симптомов, у остальных – уменьшение их интенсивности до слабых.

2. Определение СИБР (водородным тестом) и оценка его динамики на фоне лечения ферментным препаратом

Для верификации СИБР всем пациентам проводился водородный дыхательный тест с использованием анализатора Gastrolyzer с нагрузкой лактулозой. Тест считался положительным при повышении уровня водорода от исходного более 10 ppm в 1-й час исследования. При исходном обследовании положительный результат теста был выявлен у 6 (30%) пациентов. Клинические проявления у этих больных включали метеоризм, нарушение консистенции и учащение стула до 3-х раз в сутки. Отсутствие положительной динамики клинической картины при лечении «Эрмиталем» в течение 7 дней у 3-х пациентов являлось основанием для назначения Бисептола в дозе 960 мг 2 р./сут в течение 7 дней, что привело к нормализации

клинической картины и результатов водородного теста. У 3-х больных лишь ферментная терапия привела к редукции указанных симптомов.

3. Динамика показателей клинического и биохимического анализа крови

Результаты изучения анализа крови представлены в таблицах 3 и 4.

Как видно из таблицы, отмечается тенденция к росту эритроцитов и гемоглобина, достоверное снижение СОЭ. Известно, что дефицит энергии и питательных веществ сопровождается угнетением клеточного иммунитета, что проявляется снижением абсолютного числа лимфоцитов. Достоверное увеличение абсолютного числа лимфоцитов свидетельствует об улучшении трофологического статуса пациентов.

Как видно из представленных данных, после лечения отмечено достоверное увеличение холестерина, ЛПВП, триглицеридов, ПТИ и альбумина в сыворотке крови, что также отражает улучшение нутритивного статуса пациентов.

4. Оценка ИМТ

До лечения средний ИМТ составлял $22,46 \pm 4,22$ кг/м². При этом все больные отмечали снижение веса от 2 до 25 кг (в среднем $12,95 \pm 8,33$ кг) за период от нескольких месяцев до нескольких лет с начала болезни. После 3-месячного курса терапии «Эрмиталем» наблюдалось достоверное увеличение ИМТ до $23,21 \pm 3,75$ ($p=0,0085$), что свидетельствует о положительном влиянии препарата на нарушенное пищеварение.

Таблица 2. Характеристика диспепсического синдрома у исследуемых больных

Параметр	Количество больных		Баллы	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Чувство горечи во рту	5 (25%)	2 (10%)	1,35±0,7	1,1±0,3
Изжога	1 (5%)	0 (0%)	1,05±0,2	1
Отрыжка	2 (10%)	1 (5%)	1,15±0,5	1,05±0,2
Тяжесть в животе	9 (45%)	5 (25%)	1,8±0,95	1,25±0,55*
Чувство быстрого насыщения	10 (50%)	8 (40%)	1,75±0,85	1,45±0,6
Метеоризм	14 (70%)	6 (30%)	2,15±0,9	1,3±0,5
Учащенный стул	8 (40%)	3 (15%)	1,5±0,7	1,15±0,4**

* Различия достоверны ($p \leq 0,05$, критерий Вилкоксона для парных сравнений).

** Различия достоверны ($p \leq 0,05$, критерий Стьюдента)

Таблица 3. Динамика показателей клинического анализа крови исследуемых больных

Показатель	До лечения	После лечения
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,15±0,75	4,23±0,64
Гемоглобин, г/л	123±24,5	130±15,9
Гематокрит, %	36,8±7,4	38,1±6,4
Тромбоциты, $10^9/л$	303,7±151,3	252,9±96,7
Лейкоциты, $10^9/л$	7,36±4,3	7,27±2,8
Гранулоциты, %	63,3±8,4	61±7,7
Абсолютное число гранулоцитов, $10^9/л$	4,85±3,2	4,49±2,1
Лимфоциты, %	29,6±7,7	33,9±8,2*
Абсолютное число лимфоцитов, $10^9/л$	2,09±1,1	2,4±0,9*
Моноциты, %	6,1±2,4	5,3±1,7*
Абсолютное число моноцитов, $10^9/л$	0,44±0,3	0,39±0,2
СОЭ, мм/час	13,7±7,4	10,3±6,2*

* Различия по сравнению с исходным уровнем достоверны ($p \leq 0,05$, критерий Стьюдента)

Эрмиталь®

панкреатин

Классика легкого пищеварения



- ✓ Производится в Германии по европейским стандартам качества GMP*
- ✓ Общая стоимость терапии препаратом Эрмиталь ниже на 30% по сравнению с таблетированными препаратами**



* № Certificate of GMP compliance of a manufacturer №DE_SH_01_GMP_2012_0031 dated 10.12.2013

** И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый «Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной панкреатической недостаточностью». Фарматека № 13 — 2010

АО «Нижфарм», Россия. 603950, Нижний Новгород,
Бокс-459, ул. Салганская, 7.
Тел.: 8 (495) 648-95-01; факс: 8 (495) 648-95-03
www.stada.ru

Реклама

Дата выпуска рекламного модуля – май 2017 г. РУ-ЛСР-002032/08-220714

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников.

Подлежит размещению только в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

5. Оценка стеатореи по данным копрологического исследования

До лечения при копрологическом исследовании нейтральный жир был выявлен у 14 (70%) больных. Данный метод не является «золотым стандартом» для выявления стеатореи, тем не менее после лечения нейтральный жир в кале был обнаружен лишь у 1 пациента. Полученные данные также отражают эффективность проводимой ферментозаместительной терапии.

6. Изучение динамики ультразвуковой картины ПЖ

В ходе лечения размеры ПЖ существенно не менялись. Исходно зафиксированные изменения (кисты, кальцинаты, расширение вирсунгова протока и т. д.) структуры ПЖ сохранились и после терапии.

7. Оценка моторики кишечника по данным карболеновой пробы

Изучение времени пассажа по кишечнику (карболеновая проба) до и после лечения проводилось с целью оценки моторики кишечника у больных хроническим панкреатитом. До лечения время карболеновой пробы составляло $9,7 \pm 4,9$ часа, после лечения наблюдали достоверное увеличение показателя до $11,8 \pm 4,0$ часа ($p=0,00006$), что свидетельствует о замедлении времени пассажа химуса по кишечнику.

8. Оценка динамики качества жизни по данным визуальной аналоговой шкалы (ВАШ)

Оценка качества жизни проводилась с использованием ВАШ, которая представляет собой 100 мм отрезок прямой. Крайние точки определяют максимально плохое (0 мм) и максимально хорошее (100 мм) качество жизни. До лечения средний показатель ВАШ составлял $60,9 \pm 16,6$ мм, после курса терапии наблюдали достоверное увеличение до $72,2 \pm 15,4$ мм ($p=0,0002$). Таким образом, проводи-

мая терапия сопровождалась достоверным улучшением качества жизни.

9. Оценка динамики качества жизни по данным опросника SF-36

Опросник включает 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где показатель 100 представляет полное здоровье. Все шкалы отражают два показателя: душевное и физическое благополучие.

Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни.

Проведенный курс терапии привел к достоверному улучшению по шкалам (табл. 5): общее здоровье, жизненная активность, социальное функционирование и психологическое здоровье. Наблюдалась отчетливая тенденция к улучшению по шкалам: ролевое, физическое и эмоциональное функционирование, физическая боль. После лечения наблюдали достоверное улучшение интегральных показателей: психологического и физического компонентов здоровья.

10. Оценка безопасности и переносимости препарата «Эрмиталь®»

В ходе исследования 2 пациента отметили нежелательные явления, связанные с приемом препарата: один – ощущение кислоты во рту, другой – ощущение сухости во рту. В обоих случаях побочные реакции не требовали отмены препарата или дополнительного лечения, были слабо выражены и купировались самостоятельно при продолжении курса лечения.

Заключение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о восстановлении нарушенного пищеварения при лечении препаратом «Эрмиталь®» 36 000: отмечается исчезновение или существенное уменьшение интенсивности симптомов заболевания, достоверно улучшаются лабораторные и антропометрические показатели нутритивного статуса, что закономерно сопровождается достоверным улучшением качества жизни пациентов. Используемые дозы препарата зависят от степени выраженности ВСНПЖ. Существенных осложнений лечения не зафиксировано. Препарат «Эрмиталь®» 36 000 может быть рекомендован к использованию у больных с ВСНПЖ.

Таблица 4. Динамика показателей биохимического анализа крови исследуемых больных

Показатель	До лечения	После лечения
Холестерин, ммоль/л	$4,56 \pm 1,66$	$4,97 \pm 1,4^*$
ЛПВП, ммоль/л	$1,07 \pm 0,33$	$1,27 \pm 0,35^*$
Триглицериды, ммоль/л	$1,28 \pm 0,79$	$1,5 \pm 0,8^*$
Общий белок, г/л	$67,2 \pm 10,1$	$71,3 \pm 8,2^*$
Альбумин, г/л	$36,27 \pm 8,4$	$42,5 \pm 6,9^*$
ПТИ, %	$84,25 \pm 22,2$	$93 \pm 17,8^*$

* Различия по сравнению с исходным уровнем достоверны ($p \leq 0,05$, критерий Стьюдента)

Таблица 5. Динамика показателей опросника SF-36 исследуемых больных

№ п/п	Шкалы опросника SF-36	До лечения	После лечения
1	Физическое функционирование (PF)	$54,75 \pm 26,2$	$59,5 \pm 21$
2	Ролевое физическое функционирование (RP)	$25,0 \pm 31,4$	$56,25 \pm 39,6$
3	Физическая боль (BP)	$49,15 \pm 23,4$	$66,65 \pm 23,4$
4	Общее здоровье (GH)	$47,35 \pm 15,4$	$54,25 \pm 14,6^*$
5	Жизненная активность (VT)	$41,75 \pm 15,7$	$49,0 \pm 18,6^*$
6	Социальное функционирование (SF)	$53,3 \pm 23,3$	$69,4 \pm 20,9^*$
7	Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	$45,0 \pm 42,3$	$55,0 \pm 48,7$
8	Психологическое здоровье (MH)	$52,4 \pm 14,8$	$59,3 \pm 14,8^*$
9	Физический компонент здоровья	$43,4 \pm 7,2$	$47,5 \pm 6,2^*$
10	Психологический компонент здоровья	$39,6 \pm 9$	$43,3 \pm 10,7^*$

* Различия достоверны ($p \leq 0,05$, критерий Вилкоксона для парных сравнений)

Выводы

1. «Эрмиталь®» является препаратом, эффективно купирующим ВСНПЖ:

- для купирования умеренной ВСНПЖ эффективная доза – 108 000 ЕД/сут (по липазной активности);
- для купирования тяжелой степени ВСНПЖ эффективная доза – 144 000 ЕД/сут.

2. Об эффективности «Эрмиталя» свидетельствуют: положительная динамика показателей клинического (абсолютное число лимфоцитов) и биохимического анализа крови (альбумин, липидный профиль, протромбин), увеличение ИМТ.

3. Восстановление пищеварения и нутритивного статуса приводит:

- к купированию симптомов кишечной диспепсии;
- купированию СИБР у половины больных с этим осложнением, без проведения антибактериальной терапии;
- восстановлению моторики кишечника с замедлением пассажа химуса;
- улучшению качества жизни.

4. Препарат «Эрмиталь®» безопасен в использовании и хорошо переносится больными.

Литература

1. Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L. et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis // Gastroenterology. 1994. Vol. 107. P. 1481–1487.
2. Montalto G., Zorri M., Carroccio A. et al. Lipoproteins and chronic pancreatitis // Pancreas. 1994. Vol. 9. P. 137–138.
3. Lindkvist B., Dom nguez-Mu oz J.E., Luaces-Regueira M. et al. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis // Pancreatol. 2012. Vol. 12(4). P. 305–310.
4. Саблин О.А. и др. Функциональная диагностика в гастроэнтерологии. СПб: 2002. С. 56–61 [Sablin O.A. i dr. Funkcional'naja diagnostika v gastrojenterologii. SPB: 2002. S. 56–61 (in Russian)].
5. Siegmund E., L hr J.M. Meta-analysis of pancreatic function tests // Z. Gastroenterol. 2004. Vol. 42. P. 1117–1128.
6. Gheorghe C., Seicean A., Saftoiu A. et al. Romanian Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency // J Gastrointestin Liver Dis. 2015, March. Vol. 24 (1). P. 117–123.
7. Dom nguez-Mu oz J.E. Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnosis and treatment // Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2011. Vol. 26. Suppl. 2. P. 12–16.
8. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной панкреатической недостаточностью // Фарматека. 2010. №13. С. 79–80 [Maev I.V., Kucherjavij Ju.A. i dr. Farmakoekonomicheskaja jefektivnost' zamestitel'noj terapii razlichnymi preparatami pankreatina u bol'nyh hronicheskim pankreatitom s jekzokrinnoj pankreaticheskoj nedostatochnost'ju // Farmateka. 2010. №13. С. 79–80 (in Russian)].

Реклама



XII Российский форум

«ЗДОРОВОЕ ПИТАНИЕ С РОЖДЕНИЯ: МЕДИЦИНА, ОБРАЗОВАНИЕ, ПИЩЕВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ»

Посвящается Дню Матери

9-10 НОЯБРЯ 2017**Место проведения:**

Бизнес-центр отеля
«Парк Инн Пулковская»,
Санкт-Петербург, пл. Победы, 1.
Ст. метро «Московская»

Регистрация**участников Форума:**

9 ноября с 8.30
10 ноября с 8.30

В РАМКАХ ФОРУМА ПЛАНИРУЕТСЯ ПРОВЕДЕНИЕ ШКОЛ:

- Школа по вопросам рационального питания детей с пищевой аллергией и пищевой непереносимостью, с алиментарно-зависимыми заболеваниями и функциональными нарушениями ЖКТ
- Школа по вопросам питания детей разных возрастных групп
- Школа по нутрициологии и гастроэнтерологии
- Школа по детской пульмонологии
- Школа по детским инфекционным болезням
- Школа повышения квалификации врача-педиатра

**Участие для специалистов
БЕСПЛАТНОЕ**

В рамках Форума реализуется модель последипломного образования для врачей в формате непрерывного медицинского образования (НМО).

Онлайн-регистрация, заявки на участие в научной программе на сайте www.pediatriya-spb.ru
контакты: +7 (911) 848-66-97, conference@pediatriya-spb.ru

Современные возможности лечения функциональной диспепсии с позиций актуальных клинических рекомендаций

К.м.н. Ю.А. Кучерявый, к.м.н. Д.Н. Андреев

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Функциональная диспепсия (ФД) – одно из наиболее распространенных заболеваний гастроэнтерологического профиля. Этиопатогенез ФД рассматривается как сложный мультифакторный процесс, причинно-следственные связи которого продолжают активно изучаться. Нарушения моторики (замедление эвакуаторной функции, нарушение релаксационной аккомодации) и сенситивность желудка (висцеральная гиперчувствительность к растяжению) считаются основными патофизиологическими механизмами ФД, лежащими в основе генерации симптомов данного заболевания. Современная тактика ведения пациентов с ФД, базирующаяся на Римских критериях IV пересмотра (2016), регламентирует стратегию дифференцированного применения ингибиторов протонной помпы и прокинетики при различных вариантах ФД, а также использования препаратов многоцелевой терапии (Иберогаст®) независимо от клинического варианта заболевания.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, Римские критерии IV пересмотра, ингибиторы протонной помпы, прокинетики, *Helicobacter pylori*, эрадикация, Иберогаст.

Для цитирования: Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Современные возможности лечения функциональной диспепсии с позиций актуальных клинических рекомендаций // РМЖ. 2017. № 17. С. 1232–1237.

ABSTRACT

Modern possibilities of functional dyspepsia treatment in terms of current clinical recommendations

Kucheryavy Yu.A., Andreev D.N.

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Functional dyspepsia (FD) is one of the most common gastroenterological diseases. Etiopathogenesis of FD is considered as a complex multifactorial process, the cause-effect relations of which are still actively studied. Motor disorders (slowing evacuator function, disturbance of relaxation accommodation) and gastric sensitivity (visceral hypersensitivity to stretching) are considered the main pathophysiological mechanisms of FD, underlying the generation of symptoms of this disease. Modern tactics of managing patients with FD, based on the Roman criteria IV (2016), regulates the strategy of differentiated use of proton pump inhibitors and prokinetics in various variants of FD, as well as the use of multipurpose therapy (Iberogast®) regardless of the clinical variant of the disease.

Key words: functional dyspepsia, Roman criteria IV, proton pump inhibitors, prokinetics, *Helicobacter pylori*, eradication, Iberogast.

For citation: Kucheryavy Yu.A., Andreev D.N. Modern possibilities of functional dyspepsia treatment in terms of current clinical recommendations // RMJ. 2017. № 17. P. 1232–1237.

Введение

На сегодняшний день функциональная диспепсия (ФД) является одной из наиболее распространенных патологий верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 2]. Целым рядом эпидемиологических и популяционных исследований показано, что распространенность ФД среди взрослого населения достигает 15–20% с ежегодным показателем заболеваемости 1–6% [3–5]. Согласно последней работе, систематизирующей эпидемиологические данные о ФД в различных регионах мира, показано, что распространенность заболевания в западной популяции составляет 9,8–20,2%, а в восточной – 5,3–12,8% [6]. Высокая распространенность ФД в сочетании с характерным хроническим течением существенно снижают качество жизни больного и оказывают значимый социально-экономический ущерб, определяя актуальность изучения данной проблемы [1, 2, 5, 7].

В 2016 г. международной группой экспертов были пересмотрены критерии диагностики и тактики лечения функциональных заболеваний ЖКТ (Римские критерии IV пересмотра – Римские критерии IV) на основе результатов последних фундаментальных и клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов, посвященных изучению рассматриваемой проблематики [2, 8]. В соответствии с Римскими критериями IV под термином «функциональная диспепсия» понимают наличие у пациента одного и более из следующих симптомов: боль, жжение в эпигастрии, чувство переполнения в эпигастрии, раннее насыщение – при отсутствии данных об органической (вторичной) патологии, способной объяснить эти симптомы¹ [9, 10]. В зависимости

¹ Соответствие критериям имеет место при наличии симптомов в течение 3-х месяцев с момента их появления, по крайней мере за 6 мес. до установления диагноза.

от характера клинической картины диспепсических нарушений в соответствии с Римскими критериями IV выделяют 2 основных клинических варианта ФД: 1) синдром эпигастральной боли (СЭБ); 2) постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС).

СЭБ проявляется периодическими болями (как минимум умеренной интенсивности) в эпигастрии с частотой не менее одного раза в неделю. Боль негенерализованная, имеет четкую локализацию, не изменяется после дефекации и отхождения газов. Признаков нарушения функции желчного пузыря и сфинктера Одди не наблюдается. Дополнительными критериями наличия СЭБ служат: жгучий характер боли без ретростерального компонента, связь абдоминальной боли с приемом пищи или возникновение боли натощак [9, 10]. Диагностическими критериями ПДС являются возникающее чаще 3-х раз в неделю беспокоящее больного чувство тяжести в эпигастрии после приема обычного объема пищи и/или чувство раннего насыщения. Эти симптомы могут сопровождаться тошнотой, отрыжкой, ощущением вздутия в верхней части живота, эпигастриальной болью [9, 10]. К настоящему моменту имеются доказательства прямой или опосредованной связи вышеупомянутых симптомов ФД с конкретными патофизиологическими механизмами, лежащими в основе данного заболевания [11, 12].

Патофизиологические основы

В последние десятилетия изучение функциональных заболеваний ЖКТ в значительной мере проводилось с позиций нейрогастроэнтерологии – науки, позволяющей проанализировать особенности нейральной регуляции деятельности органов ЖКТ [2, 13]. Работы в этой области углубили наши знания о роли центральной и периферической нервной системы в функционировании, регуляции моторики органов ЖКТ и инициации ноцицептивных сигналов [14]. Впервые в Римских критериях IV комитет экспертов акцентировал внимание на том, что функциональные заболевания (ФЗ) ЖКТ – это группа расстройств, характеризующаяся нарушением взаимодействия между ЦНС (головной мозг) и периферическим звеном нервной системы, обеспечивающего деятельность органов ЖКТ (ось «головной мозг – ЖКТ»). По сути в этой характеристике отражена новая дефиниция ФЗ ЖКТ, предложенная экспертным советом обновленного Римского консенсуса [15]. В качестве базовой концепции развития любого ФЗ ЖКТ рассматривается биопсихосоциальная модель, предполагающая мультифакторность генеза [8]. В детском воз-

расте генетические, социокультурные и средовые факторы могут оказывать большое влияние на психосоциальное развитие человека, его личностные качества, восприимчивость к стрессам и навыки преодоления трудностей. Эти факторы также во многом определяют предрасположенность к дисфункциональным расстройствам ЖКТ, включая чувствительность, нарушения моторики, локальных иммунных свойств слизистой оболочки и состава микробиоты [12, 14, 15]. В контексте патогенеза ФД именно нарушения моторики (замедление эвакуаторной функции, нарушение адаптивной релаксации) и чувствительность желудка (висцеральная гиперчувствительность к растяжению и прочим стимулам) считаются одними из основных патофизиологических звеньев развития ФД (табл. 1, рис. 1) [11, 12, 14].

Замедление эвакуаторной функции желудка рассматривается как один из ведущих механизмов генерации симптомов при ФД. Согласно ряду исследований, данный механизм выявляется у 20–50% пациентов с ФД [16–18]. Относительную гетерогенность результатов по идентификации этого явления можно объяснить небольшим объемом выборки пациентов и лиц группы контроля в некоторых работах. В крупных исследованиях, включивших 343, 344 и 392 пациента, замедление эвакуаторной функции желудка регистрировалось у 33,5, 30 и 23% соответственно [17, 19, 20]. В одном из крупнейших метаанализов (868 пациентов с симптомами диспепсии и 397 лиц контрольной группы) продемонстрировано, что функция опорожнения желудка существенно замедлена примерно у 40% пациентов с ФД [18]. В ряде крупномасштабных исследований продемонстрирована высокая распространенность таких симптомов, как тошнота, рвота, постпрандиальное чувство переполнения у пациентов со сниженной эвакуаторной функцией желудка [19–21].

Большое внимание в контексте изучения патогенеза ФД в последнее время уделяется **нарушению релаксационной аккомодации желудка**, при котором не происходит адекватного расслабления проксимального отдела желудка, что приводит к быстрому попаданию пищи в антральный отдел, его растяжению и появлению симптоматики заболевания [22]. У пациентов с ФД при проведении сцинтиграфии и ультрасонографии желудка, как правило, выявляется нарушенное внутрижелудочное распределение пищи, с преобладающим накоплением химуса в дистальном отделе [23, 24]. В целом нарушение релаксационной аккомодации желудка выявляется примерно у 40% пациентов с ФД, однако значение этого механизма в генерации симптоматики заболевания пока обсуждается [25, 26]. В одном из ранних исследований при анализе взаимосвязи нарушения аккомодации желудка и симптома раннего на-

Таблица 1. Основные патофизиологические механизмы, лежащие в основе генерации симптомов при ФД (12)

Механизм	Распространенность у пациентов с ФД	Преимущественная связь с симптоматикой
Замедление эвакуаторной функции желудка	20–50%	Симптомы ПДС
Нарушение релаксационной аккомодации желудка	40%	Чувство раннего насыщения
Висцеральная гиперчувствительность к растяжению желудка	34–66%	Боль в эпигастрии

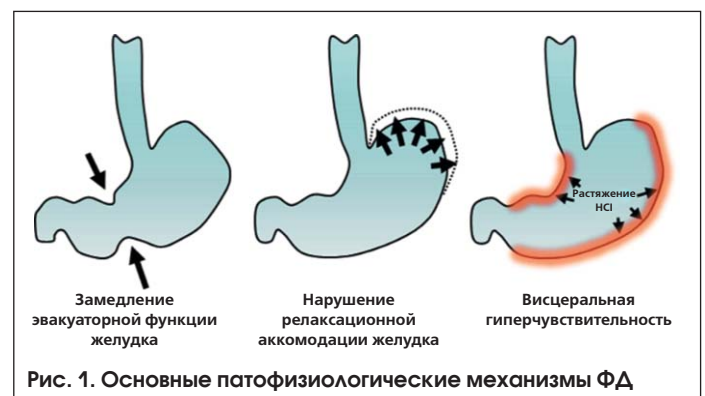


Рис. 1. Основные патофизиологические механизмы ФД

сыщения данный патофизиологический механизм был выявлен более чем у 90% пациентов с диагностированной ФД по сравнению с 40% в группе контроля, хотя в других работах однозначных выводов не получено [25–27].

Помимо нарушений желудочной моторики, ключевую роль в патогенезе ФД играет феномен висцеральной гиперчувствительности [11, 12]. Некоторые исследования наглядно продемонстрировали, что у пациентов с ФД имеется повышенная чувствительность к растяжению проксимального отдела желудка [28, 29]. В ряде исследований висцеральная гиперчувствительность к растяжению желудка выявлялась у 34–66% пациентов, страдающих ФД [27, 29, 30]. Достаточно показательно, что в систематическом анализе 160 пациентов с ФД и 80 лиц группы контроля продемонстрировано, что висцеральная гиперчувствительность к растяжению желудка ассоциирована с такими симптомами, как отрыжка и боли после приема пищи [29].

Лечение

Важно отметить, что в России, в отличие от ряда европейских и азиатских стран, диагноз ФД ставится достаточно редко, что говорит о низком проценте больных, получающих квалифицированную медицинскую помощь [31]. Как правило, практикующие врачи, преимущественно амбулаторно-поликлинического звена, выявляя у больного классическую диспепсическую симптоматику, назначают следующие группы препаратов: ферменты, антациды, сорбенты, пробиотики, спазмолитики и пеногасители. На сегодняшний день применение данных препаратов при ФД оказывается лишенным не только научно обоснованной логики (табл. 2), но и существенной доказательной базы, т. к. проспективных контролируемых исследований высокого методологического качества по их применению при ФД не проводилось. В частности, антациды нейтрализуют соляную кислоту в желудке, однако не оказывают положительного влияния на патогенетические звенья ФД, более того – замедляют эвакуаторную активность желудка. Это же свойство характерно для неселективных спазмолитиков (папаверин, дротаверин и др.). В свою очередь, частичную эффективность данных препаратов можно объяснить тем, что при всех функциональных заболеваниях эффективность плацебо колеблется в пределах 25–47% [32, 33].

В то же время, согласно Римским критериям IV, терапевтическая тактика при ФД базируется на модификации образа жизни, диетических рекомендациях, фармакотерапии и, в случае необходимости, коррекции психоэмоционального статуса [9, 10]. Питание должно быть частое (4–6 раз в день), дробное, небольшими порциями, с

ограничением жирной и острой пищи, красного перца, специй, а также кофеинсодержащих продуктов [9]. Следует также исключить прием биологически активных добавок и препаратов, способных индуцировать возникновение симптомов диспепсии (нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикоидов, препаратов железа и др.) [9, 34].

Согласно рекомендациям Римского консенсуса IV и Российской гастроэнтерологической ассоциации (2017), основанным на принципах доказательной медицины, выделяют 3 основных фармакотерапевтических направления лечения ФД: 1) эрадикацию инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*); 2) антисекреторную терапию с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП); 3) прокинетику терапию [9, 35].

В Римских критериях IV инфекция *H. pylori* рассматривается в качестве одной из возможных причин возникновения ФД [9]. В целом доказательным базисом роли инфекции *H. pylori* в генезе ФД являются данные клинических исследований, демонстрирующие небольшой, но статистически значимый положительный эффект купирования симптоматики ФД после эрадикации микроорганизма. Так, в Кокрановском метаанализе было установлено, что лечебный эффект эрадикации *H. pylori* на 10% (95% ДИ: 6–14) выше, чем при применении плацебо (NNT² 14; 95% ДИ: 10–25). При этом нивелирование симптоматики в конечном счете происходит почти в 40% случаев при успешно проведенной эрадикации *H. pylori* [36]. Недавний метаанализ, включивший более современные исследования (14 исследований, 2993 пациентов), подтвердил, что купирование симптоматики ФД возникает чаще после эрадикации *H. pylori*, чем в группе контроля (ОШ 1,38; 95% ДИ: 1,18–1,62; $p < 0,0001$), без различий между популяциями пациентов Европы, США и Азии [37]. Согласно данным последнего метаанализа, включившего 23 исследования, эрадикация инфекции *H. pylori* достоверно приводит к регрессу симптоматики в долгосрочной перспективе (≥ 1 год) (ОР 1,24; 95% ДИ: 1,12–1,37; $p < 0,0001$), но не при кратковременном наблюдении (ОР 1,26; 95% ДИ: 0,83–1,92; $p = 0,27$) [38].

Дальнейший выбор медикаментозной терапии должен зависеть от клинического варианта ФД [8, 9]. Так, при СЭБ препаратами выбора являются ИПП, а при ПДС – препараты, стимулирующие моторику ЖКТ (прокинетики) [1, 8, 9]. В случае смешанных и недифференцированных клинических вариантов ФД целесообразно использование комбинации прокинетики и ИПП [1, 9, 34].

² NNT – число больных, которых необходимо лечить.

Таблица 2. Классы препаратов, бесосновательно применяемые для лечения ФД в России (31)

Класс препаратов	Причина бесосновательности применения при ФД	Комментарий
Ферменты	Активны в щелочной среде	При замедленной эвакуации могут инактивироваться в желудке
Антациды	Замедляют эвакуацию. Обладают сорбирующим эффектом	Невозможно применять длительно
Сорбенты	Сорбция витаминов	Невозможно применять длительно
Пробиотики	Эффекты реализуются в кишечнике	Могут инактивироваться в желудке
Неселективные спазмолитики	Ухудшают эвакуацию	Могут усугублять симптоматику
Пеногасители	Уменьшают вздутие	Симптоматический дозозависимый эффект

Метаанализ 7 работ, включавших в общей сложности 3725 больных с ФД, продемонстрировал достоверно более высокую результативность применения ИПП по сравнению с плацебо (соответственно 40,3% и 32,7%). При этом показатель NNT составил 14,6 (95% ДИ: 8,7–57,1) [39]. Наиболее успешные результаты достигаются при лечении СЭБ и при сочетании ФД с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, эффективность ИПП при ПДС ниже. Последний метаанализ 16 исследований, опубликованный в 2017 г., также продемонстрировал, что терапия ИПП (курсами от 2 до 8 нед.) эффективнее применения плацебо в целях регресса симптоматики ФД (ОР 0,88; 95% ДИ: 0,82–0,94; NNT=13) [40].

Среди препаратов с прокинетическим действием в настоящее время наиболее широкое распространение получили антагонисты дофаминовых D₂-рецепторов (метоклопрамид, домперидон) и прокинетики с двойным комбинированным механизмом действия (итоприд). Эффективность данной группы препаратов у пациентов с ФД подтверждена рядом исследований. В частности, в метаанализе из Кокрановской библиотеки, обобщившем результаты 24 исследований (3178 пациентов), эффективность проки-

нетиков в лечении ФД составила 57%, что достоверно превышало таковую при приеме плацебо (47%) [41]. В настоящее время с учетом субоптимального профиля безопасности метоклопрамида (экстрапирамидальные эффекты, акатизия, фокальная дистония и пр.) и домперидона (повышение риска внезапной сердечной смерти при длительном приеме или высоких дозах) при лечении пациентов с ФД отдается предпочтение итоприду [42–44]. Недавний метаанализ, включивший 9 контролируемых исследований (2620 пациентов с ФД), подтвердил эффективность итоприда гидрохлорида у пациентов с преобладанием ПДС, с низким риском развития побочных явлений [45].

В обновленных рекомендациях Римского консенсуса IV в перечень препаратов, рекомендуемых для лечения ФД, включен растительный препарат многоцелевого действия – STW-5 (Иберогаст®) [8, 9]. Данное лекарственное средство представляет собой комплекс из гидроэтаноловых экстрактов 9 растений: иберийки горькой, дягиля лекарственного, ромашки аптечной, тмина обыкновенного, расторопши пятнистой, Melissa лекарственной, мяты перечной, чистотела большого, солодки голой. Эффективность Иберогаста в терапии ФД базируется на комплексном действии экстрактивных веществ, входящих в вышеперечисленные растительные компоненты (табл. 3) [46, 47]. Многочисленные доклинические исследования позволили установить различные механизмы действия Иберогаста, положительно влияющие на функционирование желудка (рис. 2) [48]. Препарат улучшает эвакуаторную функцию желудка, нормализует релаксационную аккомодацию, снижает висцеральную гиперчувствительность, уменьшает секрецию соляной кислоты, оказывает гастропротективный эффект, стимулируя образование слизи клетками желудка [47–50]. При нормализации моторики Иберогаст® оказывает двойное действие, заключающееся в спазмолитическом эффекте по отношению к ацетилхолин-индуцированным сокращениям миоцитов и тонизирующем эффекте на интактные по отношению к стимулам мышечные структуры [51]. Этот эффект выражается в снижении тонуса тела и дна желудка, при одновременном повышении фазовой активности и амплитуды сокращений в антральном отделе [52, 53]. В экспериментальном исследовании была показана способность Иберогаста снижать искусственно индуцированную афферентную импульсацию, играющую роль в формировании феномена висцеральной гиперчувствительности [54]. Гастропротективные и противовоспалительные свойства препарата обусловлены содержанием флавоноидов, способных нейтрализовать

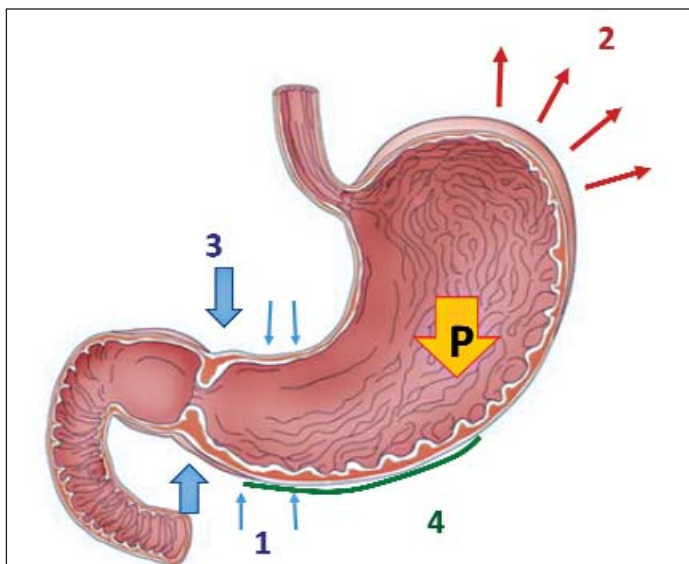


Рис. 2. Механизмы действия Иберогаста: усиление тонуса антрального отдела (1) и пилорического сфинктера (3), нормализация релаксационной аккомодации желудка (2), снижение внутрижелудочного давления (P), антацидное действие (4) [48]

Таблица 3. Фармакологическое действие экстрактов девяти трав, входящих в состав Иберогаста, при различных функциональных нарушениях ЖКТ (47)

Фармакологическое действие при различных функциональных нарушениях ЖКТ	Активация мускулатуры ЖКТ	Расслабление мускулатуры ЖКТ	Ветрогонное действие	Противовоспалительное действие
Иберийка горькая	+	+	-	+
Корень дягиля	-	+	-	+
Плоды тмина	-	+	+	+
Плоды расторопши	-	+	-	+
Чистотел	+	-	+	+
Корень солодки	-	+	-	+
Цветы ромашки	+	+	-	+
Мелисса	-	+	+	+
Перечная мята	-	+	+	+

свободные радикалы [55, 56]. Помимо этого, Иберогаст обладает достоверными антисекреторными свойствами, которые были наглядно продемонстрированы в экспериментальном исследовании на модели индометацин-индуцированной гиперсекреции соляной кислоты [57]. Таким образом, учитывая вышеперечисленные механизмы действия, Иберогаст® можно охарактеризовать как патогенетическое средство для лечения ФД.

Клиническая эффективность препарата в рамках лечения ФД продемонстрирована в ряде рандомизированных исследований, результаты которых свидетельствовали о высокой эффективности препарата у больных с ФД, особенно при ПДС, и его хорошей переносимости [58–59]. Метаанализ 3-х рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировал, что Иберогаст® достоверно более эффективен по сравнению с плацебо в отношении регрессии беспокоящих гастродуоденальных симптомов (ОШ 0,22; 95% ДИ: 0,11–0,47; $p=0,001$) [59]. В рандомизированном исследовании с активным контролем Иберогаст® продемонстрировал эквивалентную эффективность и переносимость по сравнению с прокинетику – цизапридом, при этом по данным опроса пациентов была отмечена тенденция к лучшей переносимости Иберогаста ($p<0,1$) [60]. Отдельно стоит упомянуть, что на сегодняшний день эффективность Иберогаста доказана рядом крупных исследований у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) [61–62]. Ввиду нередкого сочетания этих функциональных заболеваний представляется, что Иберо-

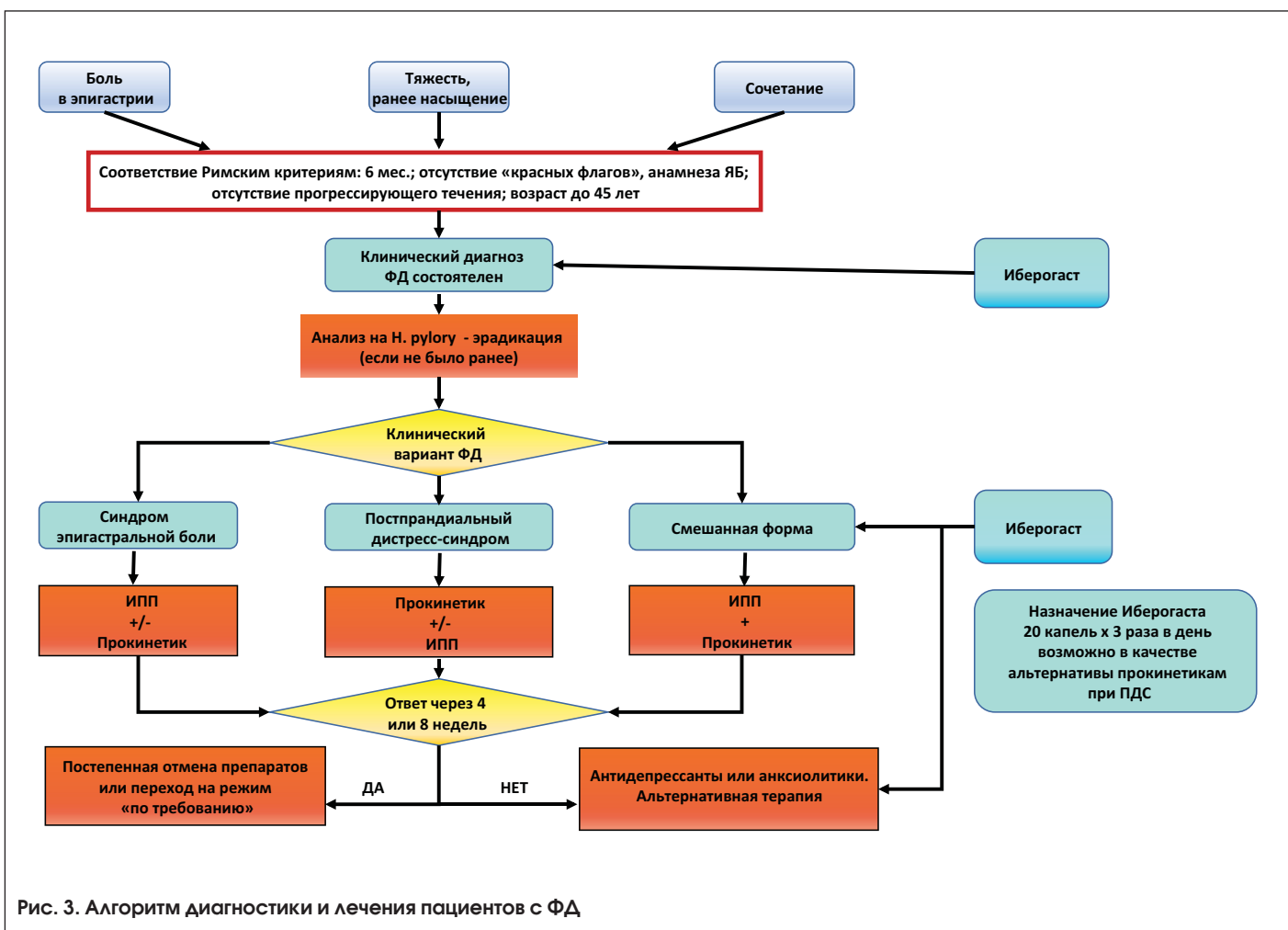
гаст® может иметь особенные терапевтические преимущества у этой категории пациентов в составе комплексной терапии.

Отдельно стоит отметить, что Иберогаст® обладает благоприятным профилем безопасности, что выгодно отличает его от классических прокинетикических препаратов. В 6 рандомизированных контролируемых исследованиях (413 пациентов) суммарная частота развития побочных явлений составила 3,63%, а в 12 открытых исследованиях (5092 пациента) – 0,27% [56].

Согласно резолюции Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации (2016), при определении лечебной тактики предпочтение следует отдавать препаратам, обладающим многоцелевым (мультиадресным) эффектом, т. е. влияющим на несколько звеньев этих заболеваний или же оказывающим благоприятное действие в случае сочетанной патологии. Таким образом, при предположительном диагнозе ФД Иберогаст® может назначаться в качестве симптоматической терапии сразу, до получения результатов полного обследования [63]. В дальнейшем использование препарата можно пролонгировать в сочетании с базисной терапией ИПП или прокинетикиками курсом от 4-х до 8 нед. (рис. 3). В случае успешной терапии рекомендуется постепенная отмена препаратов или переход на режим терапии «по требованию».

Заключение

Таким образом, ФД является одним из наиболее распространенных заболеваний гастроэнтерологического



профиля. Нарушения моторики (замедление эвакуаторной функции, нарушение релаксационной аккомодации) и сенситивность желудка (висцеральная гиперчувствительность к растяжению) считаются одними из основных патофизиологических механизмов ФД, лежащих в основе генерации симптомов данного заболевания. Ввиду вариабельного клинического течения ФД целесообразно применение препаратов, отвечающих принципам многоцелевой терапии. Многоцелевой характер действия Иберогаста и высокий уровень безопасности позволяют назначать его в качестве средства базисной терапии уже при подозрении на ФД. Также положительным аспектом применения препарата является возможность купирования симптомов СРК в случае перекреста заболеваний.

Литература

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: эпидемиология, классификация, этиопатогенез, диагностика и лечение: научное досье. М.: СТ-Принт, 2015 [Maev I.V., Kucherjavij Ju.A., Andreev D.N. Funkcional'naja dispepsija: jepidemiologija, klassifikacija, jetiopatogenez, diagnostika i lechenie: nauchnoe dos'e. M.: ST-Print, 2015 (in Russian)].
2. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) // РЖГТК. 2017. №1. С. 4–11 [Andreev D.N., Zaborovskij A.V., Truhmanov A.S. i dr. Jevolucija predstavlenij o funkcional'nyh zabolovanijah zheludочно-kishechnogo trakta v svete Rimskih kriteriev IV peresmotra (2016 g.) // RZhGGK. 2017. №1. С. 4–11 (in Russian)].
3. Agreus L. Natural history of dyspepsia // Gut. 2002. Vol. 50(Suppl 4), iv2–iv9.
4. El-Serag H.B., Talley N.J. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia // Aliment. Pharmacol. Ther. 2004. Vol. 19. P. 643–654.
5. Tack J. Dyspepsia. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier. 2015: chap 14.
6. Mahadeva S., Ford A.C. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West // Neurogastroenterol Motil. 2016. Vol. 28(2). P. 167–174.
7. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. и др. Функциональная диспепсия: современное состояние проблемы // Медицинский вестник МВД. 2013. №4. С. 38–45 [Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. i dr. Funkcional'naja dispepsija: sovremennoe sostojanie problemy // Medicinskij vestnik MVD. 2013. №4. С. 38–45 (in Russian)].
8. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV // Gastroenterology. 2016. Vol. 150. P. 1262–1279.
9. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L. et al. Gastrointestinal Disorders // Gastroenterology. 2016. Vol. 150(6). P. 1380–1392.
10. Маев И.В., Дичева Д.Т., Щелганова М.П. и др. Функциональная диспепсия в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2016. №2. С. 5–10 [Maev I.V., Dicheva D.T., Shheglanova M.P., i dr. Funkcional'naja dispepsija v svete Rimskih kriteriev IV peresmotra (2016 g.) // Gastroenterologija. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum. 2016. №2. С. 5–10 (in Russian)].
11. Vanheel H., Farr R. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013. Vol. 10(3). P. 142–149.
12. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. и др. Современные представления о патофизиологических основах синдрома функциональной диспепсии // РЖГТК. 2015. №4. С. 15–22 [Maev I.V., Andreev D.N., Kucherjavij Ju.A. i dr. Sovremennye predstavlenija o patofiziologicheskikh osnovah sindroma funkcional'noj dispepsii // RZhGGK. 2015. №4. С. 15–22 (in Russian)].
13. Gaman A., Kuo B. Neuromodulatory processes of the brain-gut axis // Neuromodulation. 2008. Vol. 11. P. 249–259.
14. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction // Gastroenterology. 2016. Vol. 150(6). P. 1257–1261.
15. Levy R.L., Olden K.W., Naliboff B.D. et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders // Gastroenterology. 2006. Vol. 130. P. 1447–1458.
16. Rahim M.K., Durr-e-Sabih, Mateen A. et al. Studies of gastric emptying time in patients with non-ulcer dyspepsia // Nucl Med Commun. 2007. Vol. 28. P. 852–858.
17. Maes B.D., Ghooys Y.F., Hiele M.J., Rutgeerts P.J. Gastric emptying rate of solids in patients with nonulcer dyspepsia // Dig Dis Sci. 1997. Vol. 42(6). P. 1158–1162.
18. Quartero A.O., de Wit N.J., Lodder A.C. et al. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis // Dig Dis Sci. 1998. Vol. 43(9). P. 2028–2033.
19. Stanghellini V., Tosetti C., Paternico A. et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia // Gastroenterology. 1996. Vol. 110(4). P. 1036–1042.
20. Sarnelli G., Caenepeel P., Geypens B. et al. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia // Am J Gastroenterol. 2003. Vol. 98(4). P. 783–788.
21. Perri F., Clemente R., Festa V. et al. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of Helicobacter pylori infection and delayed gastric emptying // Am J Gastroenterol. 1998. Vol. 93(11). P. 2082–2088.
22. Piessevaux H., Tack J., Walrand S. et al. Intra-gastric distribution of a standardized meal in health and functional dyspepsia: correlation with specific symptoms // Neurogastroenterol Motil. 2003. Vol. 15. P. 447–455.
23. Gilja O.H., Hausken T., Wilhelmsen I., Berstad A. Impaired accommodation of proximal stomach to a meal in functional dyspepsia // Dig Dis Sci. 1996. Vol. 41(4). P. 689–696.
24. Troncon L.E., Rosa-e-Silva L., Oliveira R.B. et al. Abnormal intra-gastric distribution of a liquid nutrient meal in patients with diabetes mellitus // Dig Dis Sci. 1998. Vol. 43(7). P. 1421–1429.
25. Tack J., Piessevaux H., Coulie B. et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia // Gastroenterology. 1998. Vol. 115(6). P. 1346–1352.
26. Kim D.Y., Delgado-Aros S., Camilleri M. et al. Noninvasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic nonulcer dyspepsia // Am J Gastroenterol. 2001. Vol. 96(11). P. 3099–3105.
27. Boeckstaens G.E., Hirsch D.P., Kuiken S.D. et al. The proximal stomach and postprandial symptoms in functional dyspepsia // Am J Gastroenterol. 2002. Vol. 97(1). P. 40–48.
28. Vandenberghe J., Vos R., Persoons P. et al. Dyspeptic patients with visceral hypersensitivity: sensitisation of pain specific or multimodal pathways? // Gut. 2005. Vol. 54. P. 914–919.
29. Tack J., Caenepeel P., Fischler B. et al. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia // Gastroenterology. 2001. Vol. 121(3). P. 526–535.
30. Mertz H., Fullerton S., Naliboff B., Mayer E.A. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia // Gut. 1998. Vol. 42(6). P. 814–822.
31. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: современный алгоритм терапии и реалии российской практики // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2014. №1. С. 27–32 [Kucherjavij Ju.A., Andreev D.N. Funkcional'naja dispepsija: sovremennij algoritm terapii i realii rossijskoj praktiki // Gastroenterologija. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum. 2014. №1. С. 27–32 (in Russian)].
32. Benninga M.A., Mayer E.A. The power of placebo in pediatric functional gastrointestinal disease // Gastroenterology. 2009. Vol. 137(4). P. 1207–1210.
33. Enck P., Horing B., Weimer K., Klosterhalfen S. Placebo responses and placebo effects in functional bowel disorders // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 24(1). P. 1–8.
34. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Дифференцированная тактика лечения синдрома функциональной диспепсии // Медицинский совет. 2012. №9. С. 13–20 [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N., Kochetov S.A. Differencirovannaja taktika lechenija sindroma funkcional'noj dispepsii // Medicinskij sovet. 2012. №9. С. 13–20 (in Russian)].
35. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // РЖГТК. 2017. №1. С. 50–61 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A. i dr. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoi assotsiacii po diagnostike i lecheniju funkcional'noj dispepsii // RZhGGK. 2017. №1. С. 50–61 (in Russian)].
36. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia // Cochrane Database Syst Rev. 2005. Vol. 2: CD002096.
37. Zhao B., Zhao J., Cheng W.F. et al. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up // J Clin Gastroenterol. 2014. Vol. 48. P. 241–247.
38. Du L.J., Chen B.R., Kim J.J. et al. Helicobacter pylori eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis // World J Gastroenterol. 2016. Vol. 22(12). P. 3486–3495.
39. Wang W.H., Huang J.Q., Zheng G.F. et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // Clin Gastroenterol Hepatol. 2007. Vol. 5(2). P. 178–185.
40. Pinto-Sanchez M.I., Yuan Y., Bercik P., Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia // Cochrane Database Syst Rev. 2017. Vol. 3: CD011194.
41. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia // Cochrane Database Syst Rev. 2006. Vol. 4: CD001960.
42. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Медицинский совет. 2012. №2. С. 56–60 [Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Vozmozhnosti primeneniya domperidona v kompleksnoj terapii gastroezofageal'noj refljuksnoj bolezni // Medicinskij sovet. 2012. №2. С. 56–60 (in Russian)].
43. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013. №5. С. 17–22 [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Klinicheskoe znachenie sindroma «perekresta» funkcional'noj dispepsii i gastroezofageal'noj refljuksnoj bolezni // Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2013. №5. С. 17–22 (in Russian)].
44. Van Noord C., Dieleman J.P., van Herpen G. et al. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands // Drug Saf. 2010. Vol. 33(11). P. 1003–1014.
45. Huang X., Lv B., Zhang S. et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis // World J Gastroenterol. 2012. Vol. 18(48). P. 7371–7377.
46. Ottillinger B., Storr M., Malfertheiner P., Allescher H.D. STW 5 (Iberogast®) – a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders // Wien Med. Wochenschr. 2013. Vol. 163(3–4). P. 65–72.
47. Wagner H. Multitarget therapy – The future of treatment for more than just functional dyspepsia // Phytomedicine. 2006. Vol. 13. P. 122–129.
48. Madisch A., Vinson B.R., Abdel-Aziz H. et al. Modulation of gastrointestinal motility beyond metoclopramide and domperidone: Pharmacological and clinical evidence for phytotherapy in functional gastrointestinal disorders // Wien Med Wochenschr. 2017. Vol. 167(7–8). P. 160–168.

Трудности ведения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: в фокусе – приверженность лечению и риски, ассоциированные с длительной антисекреторной терапией

К.м.н. Ю.В. Евсютина

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлен современный взгляд на факторы риска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), приверженность антисекреторной терапии и пути ее повышения, диагностику и лечение внепищеводных проявлений ГЭРБ и риски, ассоциированные с долгосрочной терапией ингибиторами протонной помпы (ИПП).

Факторами риска ГЭРБ являются снижение давления и повышение числа переходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, употребление некоторых продуктов и лекарственных препаратов, повышение индекса массы тела. Вклад инфекции *Helicobacter pylori* в патогенез ГЭРБ и пищевода Барретта носит противоречивый характер.

Одной из причин неэффективности лечения ГЭРБ считается низкая приверженность пациентов терапии. Справиться с этой проблемой позволяют ИПП с двойным отсроченным высвобождением, которые принимаются независимо от приема пищи.

Большую сложность для клиницистов представляют внепищеводные проявления ГЭРБ – бронхиальная астма, кашель и ларингофарингеальный рефлюкс. Такие пациенты нуждаются в длительной терапии ИПП, безопасность которой (без повышения риска инфекций, снижения минеральной плотности костей, гипомagneмии) является темой для обсуждения.

Ключевые слова: ГЭРБ, ингибиторы протонной помпы, приверженность терапии, внепищеводные проявления ГЭРБ.

Для цитирования: Евсютина Ю.В. Трудности ведения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: в фокусе – приверженность лечению и риски, ассоциированные с длительной антисекреторной терапией // PMJ. 2017. № 17. С. 1238–1242.

ABSTRACT

Difficulties in managing patients with gastroesophageal reflux disease - focus on the treatment compliance and the risks associated with prolonged antisecretory therapy

Evsyutina Yu.V.

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

The review presents a modern view of the risk factors for gastroesophageal reflux disease (GERD), compliance to antisecretory therapy and ways to increase it, the diagnosis and treatment of extra-esophageal manifestations of GERD, and the risks associated with long-term therapy with proton pump inhibitors (PPIs). Risk factors for GERD are lowering the pressure of the lower esophageal sphincter, increasing the number of transient relaxations of the lower esophageal sphincter, eating certain products and taking medications, increasing the body mass index. The contribution of *Helicobacter pylori* infection to the pathogenesis of GERD and Barrett's esophagus is controversial.

One of the reasons for the treatment failure in patients with GERD is a low treatment compliance. This problem can be solved by the appointment of PPIs with double delayed release, which can be used regardless of mealtime.

A great difficulty for clinicians are extra-esophageal manifestations of GERD - bronchial asthma, cough and laryngopharyngeal reflux. Such patients need a long-term therapy with PPIs, whose safety (increased risk of infection, reduced bone mineral density, hypomagnesemia) is an open question for discussion.

Key words: GERD, proton pump inhibitors, therapy compliance, extra-esophageal manifestations of GERD.

For citation: Evsyutina Yu.V. Difficulties in managing patients with gastroesophageal reflux disease - focus on the treatment compliance and the risks associated with prolonged antisecretory therapy // RMJ. 2017. № 17. P. 1238–1242.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) вышла на одно из первых мест по распространенности среди хронических заболеваний за последние десятилетия. Симптомы рефлюкс-эзофагита отмечаются у 25,9% лиц, проживающих в европейских странах, однако истинный показатель превышает статистические данные, что обусловлено вариативностью

симптомов и низкой обращаемостью за медицинской помощью [1, 2].

К факторам риска заболевания относят снижение давления нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и повышение количества переходящих расслаблений НПС (ПРНПС). Этому могут способствовать некоторые лекарственные препараты – бета-агонисты, антихолинергические сред-

ства, нитраты, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил, тадалафил), теофиллин, блокаторы кальциевых каналов и бензодиазепины [3]. Хорошо известно, что употребление шоколада и газированных напитков, курение ассоциированы со снижением давления НПС, однако отказ от этих привычек не всегда приводит к повышению давления, снижению числа ПРНПС и улучшению симптомов ГЭРБ [4]. У пациентов с ГЭРБ отмечается индивидуальная реакция на кофеин, цитрусовые, острую пищу и алкоголь, поэтому однозначно сказать, что данные продукты и напитки повышают риск заболевания, не представляется возможным. Одним из доказанных факторов риска ГЭРБ является ожирение; повышение индекса массы тела сопряжено со снижением давления НПС и повышением экспозиции кислоты, обусловленным учащением ПРНПС [5]. Результаты исследований демонстрируют повышение частоты и тяжести ГЭРБ с увеличением гестационного возраста, однако важно помнить, что симптомы могут манифестировать в любом триместре беременности.

Связь инфекции *H. pylori* и ГЭРБ

Существует противоречивое мнение о связи между эрадикацией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и ГЭРБ. Согласно результатам метаанализа, опубликованного в сентябре 2016 г. и включавшего 20 рандомизированных клинических исследований, эрадикация *H. pylori* представляет собой фактор риска ГЭРБ, особенно в азиатской популяции, у лиц 40–50 лет и пациентов с пептическими язвами. В то же время эрадикация *H. pylori* не коррелирует с тяжестью симптомов рефлюкс-эзофагита [6].

В американских клинических рекомендациях по лечению инфекции *H. pylori* (2017) говорится об отсутствии доказанной связи между инфекцией хеликобактера и ГЭРБ, а также о негативной ассоциации между распространенностью *H. pylori* и встречаемостью и тяжестью ГЭРБ [7]. При этом пищевода Барретта чаще встречается у лиц, которые не инфицированы *H. pylori* [8], и риск аденокарциномы у больных с пищеводом Барретта ниже у лиц с хеликобактерной инфекцией [9].

В развитых странах у пациентов с инфекцией *H. pylori* наиболее часто развиваются антральный гастрит, гипергастринемия, гиперплазия париетальных клеток, повышается секреция соляной кислоты. У некоторых пациентов с ГЭРБ отмечается улучшение симптомов рефлюкс-эзофагита после эрадикации *H. pylori*, что может объясняться снижением продукции соляной кислоты в ответ на разрешение антрального гастрита и гипергастринемии [9]. Интересны результаты *post hoc* анализа 8 рандомизированных клинических исследований, показавшего, что после эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки частота развития эрозивного эзофагита или рефлюкс-симптомов у больных не зависела от эффективности или неэффективности терапии [10]. При этом среди больных с уже имевшейся ГЭРБ отмечено ухудшение симптомов у 7% с успешно проведенной эрадикацией и у 15% – с персистирующей инфекцией *H. pylori* (отношение шансов (ОШ) 0,47; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,24–0,91; $p=0,02$). Теоретически возможно, что у больных с гастритом тела желудка ГЭРБ может манифестировать или ухудшаться после эрадикации вследствие восстановления париетальных клеток и повышения продукции соляной кислоты, но такой сценарий не типичен для жителей Северной Америки и европейских стран.

Большой интерес представляют результаты систематического обзора 27 исследований, продемонстрировавшие, что эрадикация *H. pylori* у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки не предрасполагает к развитию ГЭРБ и не ухудшает клинической картины уже имеющейся ГЭРБ [11]. Результаты двух мультицентровых плацебо-контролируемых исследований говорят об отсутствии влияния успешно проведенной ранее эрадикационной терапии на заживление слизистой оболочки у больных эрозивным эзофагитом, которым начато лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП) [12, 13].

В контексте всего вышесказанного в международных клинических рекомендациях нет указания на исследование пилорического хеликобактера у пациентов с типичными ГЭРБ-симптомами, если только речь не идет о пептических заболеваниях в анамнезе или наличии диспептических симптомов. Необходимо обратить внимание, что в случае выявления *H. pylori* у больных ГЭРБ им должна быть предложена антихеликобактерная терапия. Важно отметить, что долгосрочная ИПП-терапия у лиц с пилорическим хеликобактером и гастритом тела желудка может потенцировать развитие атрофического гастрита [14]. Несмотря на то что проведение эрадикационной терапии без приема ИПП может оказывать профилактический эффект в отношении атрофического гастрита, клиническая значимость такой терапии не до конца ясна [15].

Приверженность больных терапии ГЭРБ и пути ее повышения

Основными препаратами для лечения пациентов с ГЭРБ являются ИПП. При наличии неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) рекомендован 4-недельный курс терапии, при выявлении эрозий пищевода, а также осложненный ГЭРБ курс лечения любым препаратом из группы ИПП должен составлять не менее 8 нед., т. к. при такой продолжительности можно добиться 90–95% эффективности. При 4-недельном курсе лечения частота заживления множественных эрозий пищевода оказывается значительно ниже. Кроме того, такое необоснованное сокращение сроков лечения эрозивных форм ГЭРБ может стать причиной быстрого рецидивирования и развития осложнений [16].

Результаты большого числа исследований свидетельствуют о том, что у 35–50% больных, принимающих ИПП в стандартной дозе в течение 4–8 нед., частично или полностью сохраняются симптомы [16, 17]. Одной из стратегий повышения ответа на терапию является переход на двукратный прием ИПП, что позволяет снизить частоту рефрактерных форм ГЭРБ до 5–15%. Однако при этом может снижаться приверженность лечению, возрастет частота нежелательных явлений [18]. Поиск причин неэффективного лечения надо начинать с уточнения диагноза и оценки приверженности терапии [19].

Результаты проведенных ранее исследований показывают, что назначение 30-дневного курса ИПП 1 р./сут соблюдают только 55% больных ГЭРБ, при этом 30–70% пациентов не принимают рекомендованную терапию в отсутствие симптомов заболевания [20]. Почему же так низка приверженность пациентов терапии ИПП, если данный класс лекарственных препаратов имеет хороший профиль безопасности? Большинство ИПП следует принимать строго за 30–60 мин до первого приема пищи (ИПП связывается только с активно секреторными протонными помпами, активирующимися постпрандиально) [21]. Это

обстоятельство становится причиной снижения комплаентности, т. к. 10–14% больных время от времени пропускают завтрак, а 19–26% взрослых завтракают не чаще одного раза в неделю [22]. Соответственно только 46% больных ГЭРБ соблюдают требование принимать ИПП за 30–60 мин до еды [1, 23]. В этой связи клиницисты нуждаются в ИПП, которые можно принимать независимо от приема пищи. Таким препаратом является декслансопразол – молекула с инновационной технологией двойного высвобождения, – который успешно применяется в России, США и европейских странах.

Декслансопразол представляет собой правовращающий энантиомер (оптический изомер) лансопразола. Отличительной особенностью препарата является форма выпуска – капсулы двойного отсроченного высвобождения (dual delayed release – DDR). Капсула декслансопразола (Дексилант®) содержит 2 типа гранул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, которые высвобождают активное вещество на разных уровнях pH. 25% всей дозы высвобождается в течение 2 ч в проксимальном отделе тонкой кишки при pH=5,5 и 75% – спустя 4–5 ч в дистальном отделе тонкой кишки при pH=6,75 [24]. Такое действие обуславливает два пика T_{max} – 1–2 ч и 4–5 ч и устойчивую концентрацию препарата в крови до 6,4 ч (к примеру, концентрация в крови лансопразола – препарата с однократным высвобождением – составляет 2,8–3,2 ч) [24].

Уникальное свойство декслансопразола заключается в том, что однократный прием препарата позволяет поддерживать pH>4 в пищеводе у большинства пациентов в течение 24 ч. Это наглядно демонстрируют результаты исследования M. Kukulka et al., в котором проводилось сравнение процента времени, в течение которого эзомепразол и декслансопразол способны поддерживать внутрипищеводный pH>4. Анализ данных показал, что средний процент времени поддержания pH>4 составил 58% для 60 мг декслансопразола и 48% – для 40 мг эзомепразола (p=0,003), а средний pH в пищеводе в течение суток был равен 4,3 и 3,7 при приеме декслансопразола и эзомепразола соответственно (p<0,001) [25].

Дексилант® (декслансопразол) имеет следующие показания к применению у взрослых пациентов: эрозивный эзофагит (рекомендуемая доза 60 мг 1 р./сут в течение 8 нед.); поддерживающая терапия после лечения эрозивного эзофагита (рекомендуемая доза 30 мг 1 р./сут, пациентам с эрозивным эзофагитом средней и тяжелой степени рекомендуется доза 60 мг 1 р./сут длительностью до 6 мес.); симптоматическое лечение ГЭРБ (т. е. НЭРБ; рекомендуемая доза 30 мг 1 р./сут в течение 4-х нед.) [26]. Капсулу препарата принимают целиком, запивая водой, независимо от приема пищи. При необходимости капсулу можно открыть, гранулы высыпать в столовую ложку и смешать с яблочным пюре [26].

Эффективность декслансопразола при лечении эрозивного эзофагита, НЭРБ, а также при длительной поддерживающей терапии продемонстрирована в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [27–29]. Препарат имеет хороший профиль переносимости, частота побочных эффектов в исследованиях была сопоставима с плацебо [30].

Риски, ассоциированные с длительной терапией ИПП

Долгосрочная терапия ИПП нередко используется у больных ГЭРБ и с пищеводом Барретта, при этом, соглас-

но эпидемиологическим исследованиям, количество таких назначений во всем мире увеличилось в 2 раза с 1999 по 2012 г. Клиницисты и пациенты часто задаются вопросом о безопасности долгосрочной антисекреторной терапии и эффективности стратегий по снижению частоты побочных эффектов. В апреле 2017 г. в журнале *Gastroenterology* были опубликованы практические рекомендации, разработанные под эгидой Американской гастроэнтерологической ассоциации, по ведению пациентов, длительно получающих ИПП [31]. Рекомендации были сформулированы на основании анализа публикаций, найденных в PubMed, EMBase и Cochrane library. Три ключевых положения заключаются в отсутствии необходимости: 1) рутинного назначения пробиотиков для профилактики инфекций; 2) регулярного повышения употребления кальция, витамина B₁₂ или магния; 3) регулярного скрининга или мониторинга минеральной плотности костей, сывороточного уровня креатинина, магния и витамина B₁₂. Остановимся на каждом положении более подробно.

Результаты исследований случай-контроль и контролируемых рандомизированных исследований свидетельствуют о нарушении абсорбции кальция у пациентов, длительно принимающих ИПП [32, 33]. Однако этот эффект не распространяется на соли кальция, растворимые в воде, и кальций, содержащийся в молоке и сыре [34, 35]. Помимо этого, мальабсорбция нерастворимых солей кальция в случае ахлоргидрии может быть полностью устранена, если кальций поступает из слабощелочной пищи [34].

В нескольких исследованиях оценивали потенциальную ассоциацию между приемом ИПП и дефицитом железа. В одном из исследований продемонстрировано, что у пациентов с синдромом Золлингера – Эллисона, получающих на протяжении 6 лет ИПП, не развивается дефицит железа [36]. С другой стороны, у больных наследственным гемохроматозом применение ИПП ассоциировано с достоверным снижением всасывания негемового железа в краткосрочном периоде и значимым снижением уровня железа, а также долгосрочной отменой ежегодной флеботомии (кровопускания) [37].

Случай гипомagneмии, опосредованные длительным приемом ИПП, известны в литературе [38]. Однако их количество очень незначительно относительно числа пациентов, получающих антисекреторные препараты, и носит форму идиосинкразической реакции. Тем не менее в нескольких обсервационных работах сообщается об умеренно позитивной связи между приемом ИПП и гипомagneмией (относительный риск 1,43; 95% ДИ 1,08–1,88) [39].

Результаты обсервационных анализов, изучавших связь между длительной ИПП-терапией и риском дефицита витамина B₁₂, носят противоречивый характер [40, 41]. В одной из таких работ отмечено увеличение дефицита витамина B₁₂ (ОШ 1,65; 95% ДИ, 1,58–1,73) при терапии длительностью более двух лет [41]. При этом прием 1,5 дозы ИПП в сутки более строго ассоциирован с повышением риска гиповитаминоза (ОШ 1,95) по сравнению с 0,75 стандартной суточной дозы (ОШ 1,63; p=0,007).

В 1992 г. впервые появились сообщения о развитии острого интерстициального нефрита и острого повреждения почек у больных, получающих ИПП. Особое внимание клиницистов привлекли два исследования, опубликованных в 2016 г., в которых повышение риска хронической болезни почек (ХБП) происходило без предшествующего развития острого почечного повреждения [42, 43]. В пер-

вое исследование В. Lazarus et al. включили 10 482 пациента, за которыми активно наблюдали, и 249 751 больного, которые были включены в ретроспективный анализ. Оказалось, что применение ИППП сопровождается повышением риска ХБП в малой когорте на 50%, в большой когорте – на 17% [42]. Во втором исследовании, выполненном У. Xie et al., сравнивался риск ХБП у 129 596 пациентов, впервые начавших прием ИППП, и 18 436 пациентов, начавших получать H₂-блокаторы (у всех скорость клубочковой фильтрации была нормальной перед началом терапии). Наблюдение за больными продолжалось на протяжении 5 лет, ХБП определялась по скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м². Исследователи обнаружили 1,8% абсолютное различие в ежегодном риске ХБП на фоне приема ИППП и на фоне приема H₂-блокаторов. Обращало на себя внимание то, что взаимосвязь ИППП и ХБП сохранялась, несмотря на исключение из мультивариантного анализа пациентов с острым повреждением почек, и что использование ИППП на протяжении 2-х лет и более обладает протективным действием в отношении развития ХБП [43]. Результаты анализов дают пищу для размышлений, но необходимо обратить внимание на то, что исследования являются наблюдательными и ретроспективными и не могут установить точную причинно-следственную связь. В частности, повышение риска ХБП может быть объяснено различиями в базовых характеристиках пациентов (наличие коморбидных патологий, к примеру сахарного диабета).

Связь между приемом ИППП и повышением частоты переломов потенциально может быть объяснена гипохлоридрией, ассоциированной с мальабсорбцией кальция и витамина В₁₂, гастрин-индуцированной гиперплазией паразитовидных желез и подавлением вакуолярных протонных помп остеокластов [31]. Результаты исследований, изучавших связь снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с приемом ИППП, носят противоречивый характер. В одном недавно опубликованном анализе продемонстрировано, что прием ИППП ассоциирован со снижением трабекулярной, но не кортикальной МПКТ [44]. В противовес этому Л. Targownik et al. показали, что ИППП не оказывают влияния на объемную МПКТ бедра, измеряемую при помощи трехмерной периферической количественной компьютерной томографии (pQCT) [45]. Учитывая противоречивые результаты и наблюдательный характер большинства исследований, в настоящее время не рекомендуется рутинный мониторинг МПКТ у лиц, находящихся на терапии ИППП. Подтверждением этому служат и результаты исследования, представленного в рамках Американской гастроэнтерологической недели (2017). К.Е. Hansen et al. сравнивали у женщин в постменопаузе влияние декслансопразола и эзомепразола в течение 26 нед. с влиянием плацебо на костный метаболизм. Анализ показателей МПКТ, выполненный через 26 и 52 нед. от начала терапии, не выявил достоверных различий между группами [46].

Еще одной проблемой, часто обсуждаемой в контексте длительной антисекреторной терапии, является инфекция *Clostridium difficile*. Несмотря на то что ИППП не оказывают прямого эффекта на pH в кишке, они могут иметь отрицательное воздействие на кишечный микробиом [47]. Так, установлено, что количество *Clostridium difficile* повышается в кале здоровых добровольцев после 4–8 нед. терапии ИППП в высокой дозе [48]. Необходимо отметить, что в об-

сервационных исследованиях показано примерно 50% повышение относительного риска клостридиальной инфекции [49], при этом повышение абсолютного риска составляет 0–0,09% на пациента в год [50]. Говоря о риске инфекции, ассоциированной с приемом ИППП, необходимо помнить, что он уступает риску, связанному с антибиотиками. Однако результаты некоторых исследований свидетельствуют о более значимом вкладе ИППП в развитие клостридиальной инфекции у детей [51].

Внепищеводные проявления ГЭРБ, диагностика и лечение

Большую сложность для клиницистов представляют внепищеводные проявления ГЭРБ – бронхиальная астма, кашель и ларингофарингеальный рефлюкс. На настоящий момент не существует критериев диагностики кашля, ассоциированного с рефлюксом. У пациентов с кашлем, персистирующим более 8 нед., которые не курят и не принимают ингибиторы АПФ, рекомендуется оценить наличие постназального синдрома, астмы, неастматического эозинофильного бронхита и ГЭРБ. При этом говорится о назначении эмпирической антисекреторной терапии на протяжении 8–16 нед., и если после отмены препаратов кашель возобновляется, это может говорить о его ГЭРБ-ассоциированном происхождении [52]. Более достоверными методами установления причины кашля являются 24-часовая pH-метрия, 24-часовая pH-импедансометрия и манометрия пищевода. При помощи первых двух методик можно оценить вероятность ассоциации симптома (SAP) с кислыми (pH-метрия и pH-импедансометрия) и некислыми (pH-импедансометрия) рефлюксами. Результаты одного исследования демонстрируют, что положительная SAP с кислыми рефлюксами может считаться предиктором ответа на антисекреторную терапию [53]. В другом исследовании с применением 24-часовой pH-импедансометрии отмечено, что у больных с хроническим кашлем без типичных симптомов ГЭРБ и с нормальными показателями внутрипищеводного pH SAP была позитивной в 44% случаев рефлюксов, при этом 75% были слабокислыми или слабощелочными [54]. Большим с кашлем, ассоциированным с рефлюкс-эзофагитом, показаны длительная ИППП-терапия (до 6 мес.) и прокинетики. Альтернативой лекарственной терапии является хирургическое лечение, эффективность которого достигает 65–74% [52], однако рецидивы симптомов отмечаются у больных с сопутствующими типичными рефлюкс-симптомами или наличием кислых рефлюксов, по данным pH-импедансометрии [55].

Согласно клиническим рекомендациям Американской академии оториноларингологии, пациентов с предполагаемым ларингофарингеальным рефлюксом необходимо обследовать при помощи опросников Reflux Symptom Index и Reflux Finding Score и при наличии суммы баллов более 13 и 7 соответственно назначить антисекреторную терапию ИППП в двойной дозе на 3–6 мес. [56]. В более поздних рекомендациях говорится о назначении двойной терапии ИППП на протяжении 8–12 нед. с последующей оценкой симптомов и проведением при необходимости pH-импедансометрии пищевода. Изучению эффективности антисекреторной терапии (преимущественно ИППП в двойной дозе) посвящены 9 рандомизированных клинических исследований, включающих небольшие выборки пациентов – от 14 до 145. Результаты 6 исследований [57–62] свидетельствуют об одинаковом эффекте лечения антисекре-

торными препаратами и приема плацебо, тогда как в 3-х работах выявлены достоверные преимущества лекарственной терапии [63–65]. На настоящий момент известно, что рандомизированные исследования по изучению эффективности лекарственного и хирургического лечения ларингофарингеального рефлюкса не проводились. Опубликованы результаты нескольких небольших обсервационных анализов, в которых отмечается, что частота разрешения ларингофарингеального рефлюкса после хирургического вмешательства значительно выше у больных с сопутствующими типичными симптомами ГЭРБ и наличием изменений по данным мониторинга рН [66, 67].

В клинических рекомендациях по диагностике и лечению бронхиальной астмы говорится о необходимости исключения ГЭРБ при плохом контроле за симптомами на фоне максимальной лекарственной терапии. При этом пациенты с сопутствующими ГЭРБ-симптомами должны получать антисекреторную терапию. Обращают на себя внимание результаты исследований, свидетельствующие о целесообразности назначения антисекреторных препаратов в качестве эмпирической терапии больным с неконтролируемой астмой, в т. ч. без доказанных патологических рефлюксов. Такой вывод обусловлен в первую очередь повышением заболеваемости и смертности от неконтролируемой астмы. При отсутствии ответа на максимальную антисекреторную и правильно подобранную противоастматическую терапию целесообразно провести внутрипищеводную рН-импедансометрию [52]. Эффективность ИПП у больных с астмой и рефлюкс-симптомами продемонстрирована в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Так, в исследовании Т.О. Kiljander et al. показано улучшение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, максимальной объемной скорости выдоха и качества жизни у больных, получающих 40 мг эзомепразола 1–2 р./сут, по сравнению с получающими плацебо. При этом различий в частоте тяжелых осложнений астмы, числе дней, свободных от астмы, частоте использования ингалятора и во времени до первого обострения не выявлено [68]. В противоположность этим результатам в анализе M.R. Littner et al. отмечено статистически значимое снижение частоты обострений астмы на фоне 24-недельной терапии лансопризолом, в то время как различий в показателях жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду не получено [69]. Различия в результатах исследований могут быть связаны со степенью тяжести бронхиальной астмы и ГЭРБ. Интересны результаты рандомизированного исследования, в котором проводилось сравнение медикаментозного и хирургического лечения астмы и ГЭРБ [70]. Наблюдение за больными в течение 2-х лет показало, что тяжесть симптомов астмы снизилась в большей степени после хирургического вмешательства, однако достоверных различий в показателях максимальной объемной скорости выдоха и потребности в лекарственной терапии не обнаружено. Клиницистам необходимо обратить внимание на целесообразность выполнения манометрии, рН-импедансометрии перед планируемой операцией, что позволит оценить факторы успешного лечения.

Таким образом, в диагностике внепищеводных проявлений ГЭРБ важная роль отводится рН-импедансометрии, которая позволяет не только установить связь между симптомами и патологическими рефлюксами, но и выявить факторы, предопределяющие ответ на лекарственную терапию и хирургическое вмешательство.

Литература

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Перспективы применения ингибитора протонной помпы нового поколения – декслансопризола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фарматека. 2015. №2. С. 6–11 [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Perspektivy primeneniya ingibitora pompy novogo pokoleniya – dekslansoprazola v terapii gastroezhofageal'noj refluksnoj bolezni // Farmateka. 2015. №2. S. 6–11 (in Russian)].
2. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C. et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // Gut. 2014. Vol. 63. P. 871–880.
3. Nwokediuko S.C. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease: a review. ISRN // Gastroenterol. 2012;391631.
4. Zeid Y., Confer J. Standards of Care for GERD // US Pharm. 2016. Vol. 41(12). P. 24–29.
5. Nam S.Y., Choi I.J., Ryu K.H. et al. Abdominal visceral adipose tissue volume is associated with increased risk of erosive esophagitis in men and women // Gastroenterology. 2010. Vol. 139(6). P. 1902–1911.
6. Wang X.T., Zhang M., Chen C.Y. et al. Helicobacter pylori eradication and gastroesophageal reflux disease: a Meta-analysis // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2016. Vol. 55(9). P. 710–716.
7. Hong S.J., Kim S.W. Helicobacter pylori infection in gastroesophageal reflux disease in the Asian Countries // Gastroenterol Res Pract. 2015;985249.
8. Gatenby P., Soon Y., Barrett's. Esophagus: evidence from the current meta-analyses // World J Gastrointest Pathophysiol. 2014. Vol. 5. P. 178–187.
9. Chey W.D., MD, Leontiadis G.I., Howden C.W. et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection // Am J Gastroenterol. 2017. Vol. 112. P. 212–238.
10. Laine L., Sugg J. Effect of Helicobacter pylori eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies // Am J Gastroenterol. 2002. Vol. 97. P. 2992–2997.
11. Raghunath A.S., Hungin A.P., Wooff D. et al. Systematic review: the effect of Helicobacter pylori and its eradication on gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis // Aliment Pharmacol Ther. 2004. Vol. 20. P. 733–744.
12. Schwizer W., Menne D., Schutze K. et al. The effect of Helicobacter pylori infection and eradication in patients with gastro-oesophageal reflux disease: A parallel-group, double-blind, placebo-controlled multicentre study // United European Gastroenterol J. 2013. Vol. 1. P. 226–235.
13. Xue Y., Zhou L.Y., Lin S.R. et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on reflux esophagitis therapy: a multicenter randomized control study // Chin Med J. 2015. Vol. 128. P. 995–999.
14. Moayyedi P., Watson C., Peacock R. et al. Changing patterns of Helicobacter pylori gastritis in long-standing acid suppression // Helicobacter. 2000. Vol. 5. P. 206–214.
15. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. 2016. Vol. 66(1). P. 6–30.
16. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. М. 2014. 31 с. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Truhmanov A.S. i dr. Gastroezhofageal'naya refluksnaya bolezni. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu. M. 2014. 31 s. (in Russian)].
17. Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P. et al. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease // World J Gastroenterol. 2013. Vol. 19(39). P. 6529–6535.
18. Ивашкин В.Т., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П. и др. Декслансопризол для расширения возможностей терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // РЖГТК. 2015. №6. С. 120–123 [Ivashkin V.T., Abdulhakov R.A., Alekseeva O.P. i dr. Dekslansoprazol dlya rasshireniya vozmozhnostej terapii gastroezhofageal'noj refluksnoj bolezni // RZHGGK. 2015. №6. S. 120–123 (in Russian)].
19. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Ведение пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ // РМЖ. 2015. №28. С. 1684–1688 [Evsyutina Yu.V., Truhmanov A.S. Vedenie pacientov s refrakternoj formoj GEHRB // RMZh. 2015. №28. S. 1684–1688 (in Russian)].
20. Hungin A.P., Hill C., Molloy-Bland M. et al. Systematic review: Patterns of proton pump inhibitor use and adherence in gastroesophageal reflux disease // Clin Gastroenterol Hepatol. 2012. Vol. 10(2). P. 109–116.
21. Sachs G., Shin J.M., Briving C. et al. The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺, K⁺ ATPase // Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1995. Vol. 35. P. 277–305.
22. Keski-Rahkonen A., Kaprio J., Rissanen A. et al. Breakfast skipping and health-compromising behaviors in adolescents and adults // Eur J Clin Nutr. 2003. Vol. 57. P. 842–853.
23. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Новые возможности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни путем повышения приверженности пациентов к лечению // РЖГТК. 2015. №2. С. 4–9 [Evsyutina Yu.V., Truhmanov A.S. Novye vozmozhnosti terapii gastroezhofageal'noj refluksnoj bolezni putem povysheniya priverzhennosti pacientov k lecheniyu // RZHGGK. 2015. №2. S. 4–9 (in Russian)].
24. Metz D.C., Vakil M., Dixit T. et al. Review article: dual delayed release formulation of dexlansoprazole MR, a novel approach to overcome the limitations of conventional single release proton pump inhibitor therapy // Aliment Pharmacol Ther. 2009. Vol. 29. P. 928–993.
25. Kulkulka M., Eisenberg C., Nudurupati S. Comparator pH study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg // Clin Exp Gastroenterol. 2011. Vol. 4. P. 213–220.
26. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дексилант®. Пер. уд. ЛП 002477-260514 [Instrukciya po primeniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Deksilant®. Reg. ud. LP 002477-260514 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

ИННОВАЦИОННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ДВОЙНОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ – ДЛИТЕЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ СИМПТОМОВ ГЭРБ¹⁻⁴


ДЕКСИЛАНТ®
декслансопразол



- Контроль симптомов до 24 часов³
- Одна капсула в сутки²
- Не зависит от приёма пищи²



Информация для специалистов здравоохранения. Подробнее о применении и противопоказаниях читайте в инструкции.



ООО «Такеда Фармасьютикалс»
119048, г. Москва,
ул. Усачёва, дом 2, стр. 1
Тел.: +7 (495) 933 55 11
Факс: +7 (495) 502 16 25
www.takeda.com.ru

1. Vakily M., et al. Curr Med Res Opin 2009; 25: 627–38.

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дексилант®. Рег. уд. ЛП 002477 от 26.05.2014.

3. Wittbrodt E. T., Baum C., Peura D. A. Clin Exp Gastroenterol. 2009; 2: 117–28.

4. Номера патентов: 6, 664, 276 – 15 December 2020; 6,939,971 – 15 December 2020.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Дексилант®.

Торговое название: Дексилант®. **Активное действующее вещество:** декслансопразол. **Лекарственная форма и дозировка:** капсулы с модифицированным высвобождением 30 мг; 60 мг. **Показания к применению:** лечение эрозивного эзофагита любой степени тяжести; поддерживающая терапия после лечения эрозивного эзофагита и облегчение проявлений изжоги; симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ГЭРБ. **Способ применения и дозы:** внутрь, капсулу принимать целиком вне зависимости от приёма пищи. Также можно капсулу открыть, высыпать из неё гранулы в столовую ложку и смешать их с яблочным пюре; затем немедленно, не разжевывая, проглотить. **Лечение эрозивного эзофагита любой степени тяжести.** Рекомендованной дозой является 60 мг 1 раз в сутки. Курс лечения — 8 недель. **Поддерживающая терапия после лечения эрозивного эзофагита и облегчение проявлений изжоги.** Рекомендованной дозой является 30 мг 1 раз в сутки. Пациентам с эрозивным эзофагитом средней и тяжелой степени рекомендованной дозой является 60 мг 1 раз в сутки. Курс лечения — 4 недели. **Полная информация по способу применения и дозам представлена в инструкции по медицинскому применению.** **Противопоказания к применению:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, совместное применение с ингибиторами протазы ВИЧ (атазанавир, нефинавир), возраст до 18 лет, беременность, период лактации. Препарат содержит сахарозу, поэтому его применение не рекомендовано пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или сахарозо-изомальтазной недостаточностью. **Побочное действие:** наиболее частыми нежелательными побочными реакциями являются диарея, метеоризм, боли в животе, тошнота, рвота, инфекции верхних дыхательных путей. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Особые указания:** перед началом лечения декслансопразолом следует исключить возможность злокачественного новообразования, поскольку препарат может маскировать симптомы и отсрочить правильную постановку диагноза. **Перечень всех особых указаний представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Дата выхода рекламного материала: апрель, 2016.

6150736 RU/DEXDR/0216/0005

Реклама

Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования

А.А. Кожевников¹, К.В. Раскина², Е.Ю. Мартынова², к.б.н. А.В. Тяхт³, А.В. Перфильев⁴, член-корр. РАН О.М. Драпкина⁵, член-корр. РАН Д.А. Сычев⁶, И.Р. Фатхутдинов⁴, С.В. Мусиенко³, Д.А. Никогосов³, И.О. Жегулина⁴, Л.Г. Бавыкина⁴, к.м.н. А.В. Каршиева⁴, к.м.н. К.С. Селезнева⁴, к.б.н. Д.Г. Алексеев^{3,7}, к.м.н. Ю.Е. Потешкин^{1,4}

¹ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

³Биомедицинский холдинг «Атлас», Москва

⁴ООО «Медицинский центр Атлас», Москва

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва

⁶ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

⁷ФГАУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

РЕЗЮМЕ

Кишечная микробиота – это совокупность различных видов микроорганизмов, населяющих кишечник человека. По последним данным, число ее представителей не меньше, чем клеток в человеческом организме, а число родов и видов, по оценкам, превышает 50 и 500 соответственно. В ходе обширного исследования европейской (MetaHIT) и американской (HMP) популяций было выяснено, что доминируют в составе микробиоты микроорганизмы типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. В настоящее время активно обсуждается концепция энтеротипов кишечной микробиоты, которая постулирует существование устойчивых кластеров ключевых родов бактерий в организме человека, не являющихся континент- и популяционно-специфичными – это энтеротипы с преобладанием *Bacteroides*, *Prevotella* и *Ruminococcus*. Доминирование тех или иных видов зависит во многом от возраста макроорганизма. Имеются данные о том, что микроорганизмы могут заселять пищеварительный тракт плода еще до рождения. Микробиота кишечника выполняет защитную функцию, участвует в регуляции иммунной, нервной и эндокринной систем, является важным участником пищеварительных процессов, синтезирует витамины групп В и К, местные антибиотики, короткоцепочечные жирные кислоты, играет важную роль в нейтрализации лекарств и ксенобиотиков. В статье приводятся краткое описание и сравнение особенностей традиционных и современных методов исследования микробиоты.

Ключевые слова: микробиота, точная медицина, энтеротип, культуральный метод, секвенирование, полимеразная цепная реакция, ПЦР, ПЦР в реальном времени, масс-спектрометрия, 16s рРНК, shotgun-sequencing, RT-Q-PCR.

Для цитирования: Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю. и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования // РМЖ. 2017. № 17. С. 1244–1247.

ABSTRACT

Intestinal microbiota: modern concepts of the species composition, functions and diagnostic techniques

Kozhevnikov A.A.¹, Raskina K.V.², Martynova E.Yu.², Tyakht A.V.³, Perfiliev A.V.⁴, Drapkina O.M.⁵, Sychev D.A.⁶, Fatkhutdinov I.R.⁴, Musienko S.V.³, Nikogosov D.A.³, Zhegulina I.O.⁴, Bavykina L.G.⁴, Karshieva A.V.⁴, Selezneva K.S.⁴, Alekseev D.G.^{3,7}, Poteshkin Yu.E.^{1,4}

¹Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow; ²First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov;

³Biomedical Holding «Atlas», Moscow; ⁴«Atlas Medical Center», Moscow; ⁵National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow; ⁶Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow; ⁷Novosibirsk State National Research University

Intestinal microbiota is a community of different types of microorganisms inhabiting the human intestine. According to the latest data, the number of its representatives is not less than the number of cells in the human body, and the number of genera and species is estimated to exceed 50 and 500, respectively. In the course of an extensive study of the European (MetaHIT) and American (HMP) populations, it was found that *Bacteroidetes* and *Firmicutes* are the dominant types of microorganisms in microbiota. Currently, the concept of the intestinal microbiota enterotypes is actively discussed. It postulates the existence of stable clusters of key bacterial genera in the human body that are not continent-specific and population-specific: they are enterotypes with the predominance of *Bacteroides*, *Prevotella* and *Ruminococcus*. The dominance of these or other species depends largely on the age of the individual. There is evidence that microorganisms can colonize the digestive tract of the fetus even before birth. The intestinal microbiota performs a protective function, participates in the regulation of the immune, nervous and endocrine systems, is an important participant in the digestive processes, synthesizes B and K vitamins, local antibiotics, short-chain fatty acids, plays an important role in neutralizing drugs and xenobiotics. The article briefly describes and compares the features of traditional and modern methods of microbiota research.

Key words: microbiota, precision medicine, enterotype, culture method, sequencing, polymerase chain reaction, PCR, real-time PCR, mass spectrometry, 16s rRNA, shotgun-sequencing, RT-Q-PCR.

For citation: Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.Yu. et al. Intestinal microbiota: modern concepts of the species composition, functions and diagnostic techniques // RMJ. 2017. № 17. P. 1244–1247.

Введение

Актуальность данного обзора обусловлена появлением в настоящее время новых сообщений, касающихся взаимосвязи кишечной микробиоты и заболеваний человека, а также распространением более точных методов диагностики и формированием открытых баз данных, в которых регистрируется информация о генетическом составе и функциях микробиоты. Возрастающий интерес к обитателям кишечника находит отражение в динамике числа публикаций на информационном ресурсе PubMed: по запросу «gut microbiota» можно найти всего 8 статей, датированных 2000 годом, 531 статью – 2011-м, и уже 3189 статей – 2016-м. Открываются новые перспективы использования

микробиоты в клинической практике в качестве точки приложения терапевтического вмешательства. Принимая во внимание тот факт, что состав микробиоты является индивидуальным для каждого человека, ее исследование как нельзя лучше вписывается в набирающую силу концепцию точного медицинского подхода. Данная статья – первая из цикла обзоров, посвященных наиболее актуальным особенностям микробиоты кишечника – знакомит читателей с составом микробиоты, ее основными функциями, а также представляет традиционные и инновационные методы исследования.

Кишечная микробиота (далее – микробиота) представляет собой множество различных видов микроорганизмов, населяющих кишечник человека. Это более 50 родов и более 500 видов бактерий, количество которых в ЖКТ человека превышает 10^{14} , что на один порядок больше числа клеток человеческого организма [1]. Данные некоторых молекулярно-филогенетических исследований свидетельствуют о наличии в человеческом кишечнике от 15 до 36 (!) тысяч видов бактерий [2]. Тем не менее дискуссии о количестве микробов в организме человека не утихают до сих пор. В 2016 г. были опубликованы результаты исследования израильских и канадских ученых, согласно которым микроорганизмов в человеческом теле примерно столько же, сколько и клеток ($3,9 \times 10^{13}$ и $3,0 \times 10^{13}$ соответственно) [3].

Численность микробиоты постепенно увеличивается по ходу кишечника, составляя в тонкой кишке $10^2 - 10^7$ КОЕ/г [4] и достигая максимального значения в толстой кишке – до 10^{11} КОЕ/г [5]. Такая разница может объясняться нали-

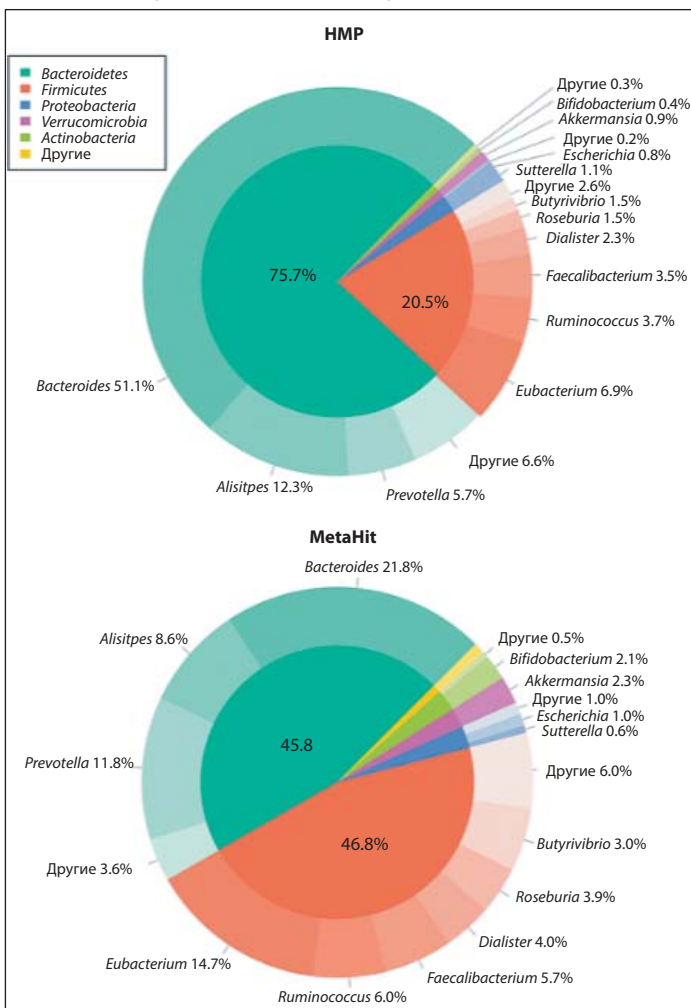


Рис. 1. Сравнение качественного состава кишечной микробиоты по данным проектов исследования микробиоты здоровой американской (HMP) и европейской (MetaHit) популяции. По Arora T. & VKckhed F. (12)

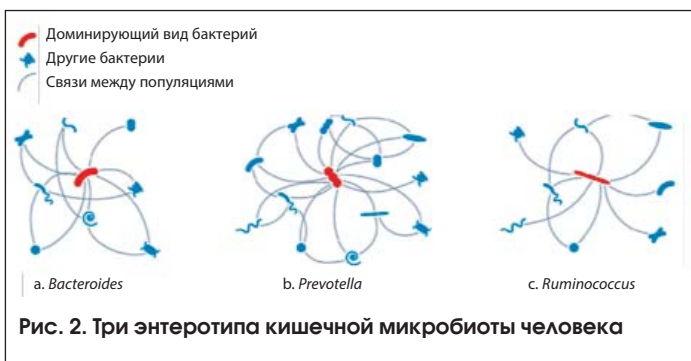


Рис. 2. Три энтеротипа кишечной микробиоты человека

Таблица 1. Функции кишечной микробиоты

Основные функции	Описание
Пищеварение	Расщепление пищевых волокон и синтез КЦЖК, участие в обмене желчных кислот и синтезе пищеварительных ферментов
Защитная функция	Синтез колоницинами иммуноглобулина А и интерферонов, фагоцитарная активность моноцитов, пролиферация плазматических клеток, формирование колонизационной резистентности кишечника, стимуляция развития лимфоидного аппарата кишки у новорожденных и пр.
Синтетическая функция	Синтез витаминов: группы К (участвует в синтезе факторов свертывания крови); В ₁ (катализирует реакцию декарбоксилирования кетокислот, является переносчиком альдегидных групп); В ₂ (переносчик электронов с НАДН); В ₃ (перенос электронов к O ₂); В ₅ (предшественник коэнзима А, участвует в обмене липидов); В ₆ (переносчик аминокислот в реакциях с участием аминокислот); В ₁₂ (участие в синтезе дезоксирибозы и нуклеотидов); синтез аминокислот (аргинина, глутамина), КЦЖК (ацетат, бутират, пропионат и др.), антибиотиков
Дезинтоксикационная функция	в т.ч. нейтрализация некоторых видов лекарств и ксенобиотиков: ацетаминофена [16], азотсодержащих веществ, билирубина, холестерина и пр.
Регуляторная функция	Регуляция иммунной, эндокринной и нервной систем (последней – через так называемую «gut-brain axis» – кишечно-мозговую ось)

чем в верхних отделах кишечника более агрессивной среды из-за поступающего кислого содержимого желудка, действия пищеварительных ферментов, быстрого продвижения химуса. Преобладающих в тонкой кишке аэробов по мере движения вниз по ЖКТ сменяют факультативные, а затем облигатные анаэробы. Это связано со снижением парциального давления кислорода в дистальных отделах ЖКТ.

Микробиота включает облигатных представителей (постоянно присутствующих в организме хозяина) и транзитных (поступающих из внешней среды и неспособных к длительному существованию в здоровом организме). Находиться микробы могут в просвете кишечника (полостная микрофлора) и в пристеночной слизи (пристеночная, мукозная микрофлора).

По типу метаболизма различают протеолитические бактерии, осуществляющие гидролиз белков (кишечная палочка, бактероиды, протей, клостридии), и сахаролитические (бифидобактерии, лактобактерии, энтерококки), получающие энергию из углеводов [6].

Считается, что бактерии начинают заселять кишечник человека сразу после рождения. В основном это обитатели вагинального тракта матери [7]. Тем не менее имеются данные о возможности более раннего попадания микробов в ЖКТ человека: исследование М. Mshvildadze показало наличие бактериальной ДНК в меконии здоровых новорожденных [8]. По мере развития ребенка увеличивается разнообразие и стабильность его микробиоты: если с первых дней жизни преобладают *B. bifidum* и *Lactobacillus*, то

Таблица 2. Методы исследования кишечной микробиоты

Метод исследования	Описание	Преимущества	Недостатки
Культуральные методы	Используются различные среды для селективного выращивания бактерий. В качестве источника бактерий могут выступать кал, аспират и биоптаты слизистой тонкой или толстой кишки	Высокая распространенность, опыт работы с ними лабораторных работников, возможность диагностировать наличие основных патогенных микроорганизмов	Трудоемкость, дороговизна, исключительная долговременность: до 10 сут для получения результата [6], лишь небольшая фракция бактерий может быть культивирована [17]
Молекулярно-генетические методы идентификации видовых представителей микробиоты по определению последовательности ДНК или РНК в образце, взятом из кишечника			
ПЦР	Репликация ДНК-полимеразой нуклеотидной последовательности, характерной для определенного вида микроорганизмов → ↑ количества фрагментов ДНК с такой последовательностью	Высокая чувствительность и специфичность, возможность автоматизации и быстрого получения результата	Вероятность ложноположительных результатов (из-за высокой чувствительности), ложноотрицательных результатов (амплификация погибшего микроорганизма), констатация лишь присутствия/отсутствия микробных тел, поэтому трудно однозначно рассматривать с точки зрения клинической практики [18]
RT-Q-PCR	Интеркалирующие красители/ДНК-зонды → соединение с цепочкой НК флуоресцентное свечение, интенсивность которого прямо пропорциональна концентрации продукта ПЦР → количественная оценка микрофлоры	Высокая точность (<2% стандартного отклонения) [19], высокая скорость метода (менее 10 мин [20]) ↓ вероятность ложноположительных результатов (проводится одновременно с амплификацией → исключение пост-ПЦР этапов)	—
Секвенирование генов 16S рРНК рибосомальной РНК (от англ. <i>sequence</i> – последовательность)	Метод определения последовательности азотистых оснований в генах 16S рРНК (встречаются в геномах всех прокариот и мало подвержены мутациям). Считается «золотым стандартом» определения видовой принадлежности бактерий [21]	Дешевизна и простота в исполнении [22], использование универсальных праймеров для ПЦР-амплификации, 16S рРНК последовательности описаны для многих видов культивированных бактерий и природных изолятов, по переменным участкам можно проследить пути эволюции, наличие компьютерных баз данных для сравнения полученного результата	Ошибки, свойственные ПЦР, широкий разброс оценок разнообразия видов (феномен передачи генов 16S рРНК «по горизонтали» между родственными видами), неспособность оценить биологические функции изучаемых микроорганизмов [23]
Полногеномное секвенирование (<i>shotgun-sequencing</i> , полный шот-ган сиквенс генома, метод «дробовика»)	Изучение последовательности отдельно разрезанных «кусочков» (ридов) всех ДНК, выделенных от некультивированной микрофлоры	Возможность не только идентифицировать микроб за счет считывания таксономических генов (включая 16S рРНК гены), но и определить биологические функции, закодированные в геноме, что формирует более полную картину представления о виде	Высокая стоимость, объем и относительная сложность анализа полученной информации, отсутствие полных баз данных по некоторым таксонам микробиоты ограничивает широкое применение метода в клинической практике [23]
Исследования, основанные на метаболомике – дисциплине, которая анализирует низкомолекулярные метаболитические соединения в определенной системе (клетка, организм и т. п.) в определенный момент времени			
Масс-спектрометрия	Оценивает время пролета частицы вещества через матрицу анализатора и создает спектр масс специфических белков («метаболический отпечаток»), по которому происходит идентификация видов микроорганизмов	Универсальность подготовки материала для спектрометра, высокая чувствительность и быстрота выполнения анализа	Идентификация микроорганизмов ограничивается только теми белками, которые были определены у ранее секвенированных микробов [24]

затем наблюдается относительное снижение представительства молочнокислой флоры, а среди *Bifidobacterium* начинают преобладать *longum*, *breve*, *adolescentis* [9]. Ко второму году жизни ребенка его микробиота напоминает микробиоту взрослого организма [10].

Рождение путем кесарева сечения негативно влияет на состав кишечной микробиоты у младенцев: ее разнообразие снижено, редуцировано представительство *Bacteroidetes*, а также ослаблен иммунный ответ, связанный с Т-хелперами 1-го типа [11]. Эти изменения сохраняются на протяжении первых двух лет жизни.

По данным исследования американской Human Microbiome Project (HMP) и европейской Metagenomics of human intestinal tract (MetaHIT) популяции, у взрослых кишечная микрофлора представлена двумя преобладающими типами бактерий: *Bacteroidetes* и *Firmicutes* (рис. 1) [12]. При этом был введен термин «энтеротипы» – это устойчивые кластеры на основе микробного состава в образцах из кишечника человека, которые определяются преобладанием тех или иных ключевых родов бактерий [13] и не являются популяционно- и континент-специфичными [14]. В энтеротипе-1 доминируют представители рода *Bacteroides*, в энтеротипе-2 – *Prevotella*, в энтеротипе-3 – *Ruminococcus* (рис. 2). Однако четкие критерии определения энтеротипов отсутствуют; кроме того, результаты ряда исследований указывают на незначительное преобладание в биотопах организма ключевых бактериальных родов, а не отдельных кластеров, в связи с чем требуется проведение дальнейших наблюдений, касающихся данного феномена [13]. Наличие четко опреде-

ленных энтеротипов не было доказано и при метагеномном исследовании кишечной микробиоты добровольцев из городской и сельской местности России: в основном в микробных сообществах не отмечалось доминирования *Prevotella* или *Bacteroides*, а в 50% случаев наблюдалось преобладание большого набора троек микроорганизмов (в основном *Firmicutes*, компанию которым составляли *Bacteroidetes*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Tenericutes* и *Archaea*) [15].

В таблице 1 представлены функции кишечной микробиоты, в таблице 2 – методы ее исследования.

Заключение

Изучение интестинального микромира представляет собой важный научный и практический интерес. Имеющиеся данные предполагают, что состав микробиоты кишечника у каждого человека индивидуален. Это может стать ключом к разгадке причины различий, наблюдающихся в метаболических процессах у людей со сходными физиологическими данными. Более широкое внедрение в клиническую практику рассмотренных современных методов исследования, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью, а также отвечающих требованиям концепции точной медицины, может снизить стоимость проведения подобных обследований, а также получить большой массив данных для изучения и решения насущных научно-клинических проблем.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Реклама

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

ФБУН Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Роспотребнадзора (ФБУН ГНЦПМБ Роспотребнадзора)

III НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС БАКТЕРИОЛОГОВ

16-17 ноября 2017



Место проведения конгресса: Москва, здание Мэрии г. Москвы (ул. Новый Арбат, 36).
Проезд: до ст. метро «Арбатская», «Смоленская», «Краснопресненская».



Конгресс организован в рамках XI Съезда Общероссийской общественной организации «Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов» (ВНПОЭМП).



Мероприятие подано на аккредитацию в системе НМО.
Дополнительная информация и регистрация на сайте: www.expodata.info



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:

ООО «Экспо пресс», т/ф.: +7(495) 617-36-43/44, моб.: +7(962) 935-70-50 - Львов Михаил Геннадьевич
E-mail: lvov.m.g@inbox.ru; vk.com/expodata; www.expodata.info

ПО ВОПРОСАМ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОГРАММЫ:

+7 (916) 334-55-26 - Домотенко Любовь Викторовна, E-mail: domotenko@obolensk.org



Место урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз, стеатогепатит, фиброз/цирроз

Профессор А.Н. Казюлин

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД, Москва

РЕЗЮМЕ

В последние четверть века данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о неуклонном росте частоты развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) во всех странах мира среди различных групп населения, включая подростков и детей. НАЖБП описывается как патологическое состояние, которое характеризуется значительным отложением липидов в гепатоцитах или паренхиме печени у пациентов, в анамнезе которых нет упоминаний о злоупотреблении алкоголем.

В обзоре приводятся последние актуальные данные по развитию, течению, диагностике НАЖБП. Большое внимание уделяется методам первичной и вторичной профилактики заболевания. Цель терапевтических мероприятий при НАЖБП состоит в том, чтобы, воздействуя на модифицируемые факторы риска, препятствовать развитию стеатоза, а при его наличии методами вторичной профилактики предотвратить исход стеатоза в неалкогольный стеатогепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному.

Особое внимание уделяется применению препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Накопленные на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что УДХК представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия, что выражается в многофакторном воздействии на состояние печени. В свою очередь, препаратом выбора становится Урдокса (АО ФП «Оболенское», Россия), которая производится в соответствии с критериями GMP, характеризуется доказанной фармацевтической эквивалентностью и биоэквивалентностью с ведущими препаратами УДХК.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, профилактика, урсодезоксихолевая кислота, Урдокса.

Для цитирования: Казюлин А.Н. Место урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз, стеатогепатит, фиброз/цирроз // РМЖ. 2017. № 17. С. 1248–1257.

ABSTRACT

Place of ursodeoxycholic acid in the therapy of non-alcoholic fatty liver disease at different stages: steatosis, steatohepatitis, fibrosis / cirrhosis
Kazyulin A.N.

Moscow State Medical Stomatological University named after A.I. Evdokimov
Central Clinical Hospital No.2 named after N.A. Semashko of Russian Railways, Moscow

In the last quarter of a century, epidemiological studies have shown a steady increase in the incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in all countries of the world among various population groups, including adolescents and children. NAFLD is described as a pathological condition characterized by a significant lipid deposition in hepatocytes or liver parenchyma in patients who have no history of alcohol abuse.

The review provides the latest relevant data on the development, course and diagnostics of NAFLD. Much attention is paid to the methods of primary and secondary prevention of the disease. The purpose of therapeutic measures in NAFLD is to prevent the development of steatosis, by affecting the modifiable risk factors, and in case of its presence to prevent the outcome of steatosis in non-alcoholic steatohepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma by using the secondary prevention methods.

Particular attention is paid to the use of preparations of ursodeoxycholic acid (UDCA). The accumulated experimental and clinical data show that UDCA is a drug of pleiotropic action, which is expressed in its multifactorial effect on the liver. In turn, the drug of choice is Urdoksa (AF Obolenskoe, Russia), which is produced in accordance with GMP criteria, and has a proven pharmaceutical equivalence and bioequivalence with leading UDCA drugs.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatosis of the liver, non-alcoholic steatohepatitis, preventive measures, ursodeoxycholic acid, Urdoksa.

For citation: Kazyulin A.N. Place of ursodeoxycholic acid in the therapy of non-alcoholic fatty liver disease at different stages: steatosis, steatohepatitis, fibrosis / cirrhosis // RMJ. 2017. № 17. P. 1248–1257.

Введение

Актуальность вопроса. В последние четверть века возрастающее внимание медицинской общественности к проблеме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) обусловлено, прежде всего, данными эпидемиологических исследований, свидетельствующими о

неуклонном росте ее частоты во всех странах среди различных групп населения, включая подростков и детей, что делает изучение патогенетических механизмов НАЖБП, выработку тактики диагностики и лечения данной патологии не только медицинской, но и социальной проблемой.

НАЖБП описывается как патологическое состояние, которое характеризуется значительным отложением липидов в гепатоцитах или паренхиме печени у пациентов, в анамнезе которых нет упоминаний о злоупотреблении алкоголем. Спектр проявлений НАЖБП – от простого стеатоза, некротическо-воспалительных нарушений неалкогольного стеатогепатита до фиброза, цирроза и рака печени [1, 2]. Неалкогольный стеатоз печени (НАСП) характеризуется избыточным накоплением жира в ткани печени (>3% от массы органа) с развитием жировой дистрофии гепатоцитов. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) отличается наличием воспалительной инфильтрации, очагов повреждения гепатоцитов (некроза, апоптоза) и фиброза в окружении стеатоза. Цирроз печени – финальная стадия заболевания с выраженным фиброзом, наличием узлов регенерации и нарушением архитектоники печени.

Этиология и патогенез НАЖБП. Патогенез НАЖБП является сложным, многофакторным процессом. Он наиболее тесно связан с висцеральным ожирением, сахарным диабетом (СД) 2-го типа, метаболическим синдромом (МС). В 1998 г. британские исследователи С.Р. Day и О.Ф. James для объяснения патогенеза НАЖБП предложили теорию «двух ударов», рассматривая в качестве «первого удара» стеатоз, а «второго удара» – стеатогепатит [3]. В настоящее время накопленные данные позволили разработать теорию «множественных параллельных ударов», в соответствии с которой патогенез НАЖБП является результатом воздействия на ткань печени разнообразных факторов (свободных жирных кислот, цитокинов, адипокинов, липополисахарида бактерий) на фоне оксидативного стресса [4, 5].

В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах вследствие нарушения баланса между их синтезом и утилизацией [6]. Потенциальные патофизиологические механизмы развития НАЖБП включают следующие процессы: повреждение митохондрий продуктами бета-пероксисомного окисления жирных кислот; повышение синтеза эндогенных жирных кислот или снижение высвобождения и утилизации их из печени; нарушение высвобождения триглицеридов из клеток печени в форме липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [7].

В качестве главного звена механизма развития НАЖБП рассматриваются инсулинорезистентность и изменение профиля гормонов – регуляторов жирового обмена: лептина, адипонектина и др. [8]. Периферическая инсулинорезистентность сопровождается развитием гипергликемии и/или гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия и часто наблюдающаяся при ожирении активация симпатоадреналовой системы приводят к усилению липолиза в жировой ткани с высвобождением повышенного количества свободных жирных кислот, повышенный приток которых к печени и недостаточное их окисление ведут к избыточному накоплению триглицеридов в гепатоцитах и секреции повышенного количества липопротеинов очень низкой плотности. В условиях повышенного притока свободных жирных кислот к печени возрастает роль β -пероксисомного и Ω -микросомального окисления, протекающего с участием субъединиц цитохрома P450 (CYP2E1, CYP4A), что сопровождается накоплением активных форм кислорода. Роль митохондриального окисления снижается, что способствует дефициту АТФ в клетке [9, 10–15]. На фоне имеющегося стеатоза это создает предпосылки к активации

перекисного окисления липидов, с накоплением высококислотного малонового диальдегида и развитием окислительного стресса. Существенный дефицит АТФ, активация перекисного окисления, выработка Fas-лиганда, избыточная продукция фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) в печени и жировой ткани, высокая активность трансформирующего фактора роста бета- и интерлейкина-8 сопровождаются гибелью гепатоцитов по механизму апоптоза или некроза, развитием нейтрофильной воспалительной инфильтрации и фиброза печени. Представленные процессы лежат в основе развития НАСГ и прогрессирования фиброза печени [7, 12, 14–16].

Существенную роль в формировании и прогрессировании НАЖБП играют генетические факторы, полиморфизм генов. Так, выявлена ассоциация полиморфизма I148M (Panatin-Like Phospholipase) с НАЖБП – это фактор риска стеатоза и цирроза печени, особенно при наличии инсулинорезистентности и ожирения [17]. Варианты полиморфизма PNPLA3I148M и NCAN rs 2228603 ассоциированы с увеличенным риском гепатоцеллюлярной карциномы [18].

Микробиота ЖКТ участвует в деконъюгации желчных кислот и расщепляет пищеварительные ферменты (стероиды и стероиды, включая холестерин, андрогены и эстрогены). Кишечная эндотоксемия при синдроме избыточного бактериального роста и/или дисбактериоз кишечника играют одну из ведущих ролей в патогенезе и прогрессии НАЖБП вплоть до цирроза печени, печеночной энцефалопатии и почечной недостаточности [19, 20]. Доказана роль кишечной микрофлоры, которая опосредованно, за счет попадания липополисахаридов грамотрицательных бактерий в порталный кровоток, активирует через TLR4-рецепторы иннатный иммунный ответ и приводит к развитию воспаления и активации продукции фиброзного матрикса [21].

Диагноз НАЖБП подразумевает наличие 4-х критериев [22].

1. Стеатоз печени по данным методов визуализации: ультразвукового исследования брюшной полости, магнитно-резонансной томографии, магнитно-резонансной спектроскопии, ультразвуковой эластометрии и т. д. или гистологического исследования.

2. Отсутствие в анамнезе злоупотребления алкоголем. Диагноз НАЖБП устанавливается по результатам сбора анамнеза и при исключении злоупотребления алкоголем (более 21 порции в неделю для мужчин и более 14 порций в неделю для женщин) в течение длительного времени (2-летнего периода до гистологического исследования печени).

3. Исключение конкурирующих этиологических заболеваний, которые могут приводить к развитию стеатоза печени.

4. Отсутствие других сопутствующих хронических заболеваний печени (вирусные гепатиты В и С, аутоиммунные заболевания, α_1 -антитрипсиновая недостаточность, болезни накопления, лекарственные поражения печени).

Эпидемиология НАЖБП. Распространенность НАЖБП в развитых странах составляет 10–45% [23–26]. При этом количество пациентов с подозрением на НАЖБП за последние 20 лет возросло более чем в 2 раза [27, 28]. В рамках исследовательской программы National Health and Nutrition Examination Surveys изучена распространенность хронических болезней печени в США за 1988–2008 гг. Распространенность гепатитов В и С и алкогольного гепатита

практически не изменилась, в то время как доля НАЖБП среди хронических болезней печени выросла с 46,8 до 75,1% [29]. В России первое эпидемиологическое исследование НАЖБП (DIREG L 01903) проведено в 2007 г. Это было открытое многоцентровое проспективное исследование-наблюдение на базе 208 клинических центров. Общая продолжительность исследования составила 8 мес. (с марта по ноябрь 2007 г.) с включением в анализ 30 754 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в муниципальные поликлиники с субъективными признаками заболевания печени или отсутствием таковых. Средний возраст участников исследования – 47,8±16,4 года. Распространенность НАЖБП среди лиц, включенных в исследование, составляла 27,0%, среди которых у 2,9% пациентов имелось заболевание на цирротической стадии, у 80,3% – на стадии стеатоза, у 16,8% – на стадии стеатогепатита. Распространенность НАЖБП в разных возрастных группах была следующей: 18–29 лет – 287 (3,5%), 30–39 лет – 691 (8,3%), 40–49 лет – 1960 (23,6%), 50–59 лет – 2582 (31,1%), 60–69 лет – 1508 (18,1%), 70–80 лет – 1014 (12,2%). Наиболее распространенными факторами риска в популяции больных с НАЖБП были дислипидемия (2-го типа по Фридриксену) – у 75,9% пациентов, артериальная гипертензия – у 69,9% и гиперхолестеринемия – у 68,8% [7, 30]. В ходе исследования был обнаружен крайне печальный факт: лишь у 3,6% больных с НАЖБП заболевание было выявлено по данным анамнеза, у остальной части больных «болезнь-невидимка», как ее назвали авторы, никак не проявляла себя [30].

В 2013–2014 гг. в 16 городах РФ было проведено более масштабное эпидемиологическое наблюдательное одномоментное многоцентровое исследование с оценкой распространенности НАЖБП и определением факторов риска развития заболевания среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена. В исследование были включены 50 145 человек, из них 18 846 мужчин (средний возраст 48,2±17,2 года) и 31 299 женщин (средний возраст 54,7±15,7 года). Полученные результаты свидетельствуют о крайне неблагоприятной тенденции по сравнению с результатами семилетней давности. Так, численность пациентов с установленным диагнозом НАЖБП увеличилась с 27 до 37,3%, доля НАСГ в структуре НАЖБП возросла с 16,8 до 24,4% [31].

В 2014 г. были опубликованы результаты проспективного популяционного исследования с включением 5000 жителей Москвы в возрасте от 18 до 75 лет, выбранные случайным образом в рамках проекта «Проверь свою печень». По результатам исследования отклонения в печеночных функциональных тестах встречались в 30,6% случаев – 1461 из 4768. Распространенность диффузных заболеваний печени в исследованной выборке (n=4768) была следующей: на первом месте НАЖБ – 7,4%; затем алкогольная болезнь печени – 6,9%, гепатит С – 6,7%; гепатит В – 1,9%, лекарственное поражение печени – 0,82%, аутоиммунный гепатит – 0,78%, холестатические заболевания печени – 0,69%, другие заболевания печени – 5,4% [32].

Прогноз НАЖБ. В 10% случаев стеатоз печени прогрессирует в НАСГ, при НАСГ у 20 (37%) больных заболевание прогрессирует до выраженного фиброза, у 5 (25%) – трансформируется в цирроз печени, причем развитие гепатоцеллюлярной карциномы наблюдается приблизительно у 10% пациентов с цирротической стадией НАСГ в течение 10 лет [17, 33]. Фиброгенез – широко распространен-

ный и универсальный процесс, представляющий конечный путь хронического воспаления и повреждения различных тканей (в т. ч. в гепатобилиарной системе и сердечно-сосудистой системе). Терапевтические подходы к лечению больных с фиброзом ограничены воздействием на этиологические факторы, иммуносупрессивной терапией и трансплантацией органов. Поэтому так важна своевременная диагностика начальных клинических проявлений НАЖБП, когда состояние потенциально обратимо (в т. ч. фиброз) [22]. Серьезность проблемы профилактики канцерогенеза подтверждают результаты эпидемиологических исследований, свидетельствующие, что по частоте встречаемости гепатоцеллюлярная карцинома занимает сегодня 5-е место среди злокачественных опухолей и является 3-й по частоте причиной летального исхода среди всех злокачественных новообразований в мире [31, 34].

Первичная и вторичная профилактика НАЖБП

Цель терапевтических мероприятий при НАЖБП состоит в том, чтобы путем воздействия на модифицируемые факторы риска препятствовать развитию стеатоза, при его наличии проводить вторичную профилактику исхода стеатоза в НАСГ, цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному. Данный подход имеет существенное не только медицинское, фармакоэкономическое, но и социальное значение, учитывая широкую распространенность патологии и неблагоприятные прогнозы при ее прогрессировании. В связи с этим основными методами первичной профилактики являются контроль массы тела, соблюдение диетических рекомендаций, активный образ жизни, отказ от вредных привычек, контроль уровня глюкозы в крови и липидного профиля, кишечного микробиоценоза, отмена гепатотоксичных препаратов и адекватная терапия сопутствующих заболеваний [31, 34].

В разнообразных региональных и международных рекомендациях по медикаментозному лечению отсутствует единое мнение об эффективности и безопасности тех или иных лекарственных препаратов при НАЖБП. Возможно, это объясняется региональными особенностями с преобладанием в патогенезе НАЖБП различных факторов, влияющих множественные «параллельные удары», различиями в дизайне рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые ложатся в основу рекомендаций.

Интересным с точки зрения лечения НАЖБП является вопрос о применении препаратов с цитопротективной активностью. Для определения актуальности проблемы был проведен поиск в системе PubMed за период с 01.01.13 по 25.07.14 и обнаружено: 364 публикации с ключевым словом *hepatoprotective effect*, 444 – с ключевым словом *cytoprotective effect*, 137 – с ключевыми словами *Phosphatidylcholine + liver*, 95 – с ключевыми словами *Ademetionine + liver*, 55 – с ключевыми словами *Silibinin + liver* и наибольшее число статей – 181 – содержали ключевые слова *Ursodeoxycholic acid + liver* [35].

Упоминания об использовании высушенной желчи бурого медведя в лечении болезней органов пищеварения уходят корнями в глубь веков китайской медицины. Считается, что современному взгляду на влияние желчных кислот на органы пищеварения положил начало в 1902 г. немецкий исследователь О. Hammarsten, когда выделил «урсохолиновую кислоту», которая, по всей видимости, была представлена хенодезоксихолевой кислотой. В 1927 г. Shoda выделил из медвежьей желчи урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в чистом виде и дал ей современное название. В 1954 г. Т. Ка-

nasawa представил метод синтеза УДХК, а в 1975 г. 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 [36–38].

Известно, что желчь человека содержит соли хенодезоксихолевой, холевой и дезоксихолевой кислот. Также она содержит УДХК, но в норме ее содержание не превышает 5% от общего пула желчных кислот [36, 37, 39, 40]. УДХК – третичная нетоксичная желчная кислота, которая синтезируется в печени из 7-кетолитохолевой кислоты – продукта бактериального окисления хенодезоксихолевой кислоты. УДХК более полярна и гидрофильна по сравнению с другими желчными кислотами, что исключает образование токсичных для печени мицелл [36]. В эксперименте на моделях животных показано, что при использовании УДХК в дозе 10–15 мг/кг/сут содержание токсичных желчных кислот снижается, благодаря чему УДХК становится основным компонентом желчи [36, 37, 40].

При приеме внутрь УДХК всасывается в тощей кишке за счет пассивной диффузии, а в подвздошной кишке – посредством активного транспорта. В печени происходит конъюгация УДХК с глицином, таурином, N-ацетилглюкозаминном, глюкуроновой кислотой и сульфатом, она попадает в желчь и включается в систему печеночно-кишечной циркуляции. Конъюгаты всасываются в терминальном отделе тонкой кишки, вновь попадают в печень и вступают в новый цикл. Невсосавшиеся конъюгаты в толстой кишке метаболизируются бактериями и выводятся преимущественно с калом. При систематическом приеме УДХК становится основной желчной кислотой в сыворотке крови и составляет около 48% общего количества желчных кислот в крови, происходит дозозависимое увеличение ее доли в пуле желчных кислот до 50–75%. Около 50–70% препарата выводится с желчью [16, 36, 41].

УДХК не оказывает негативного влияния на клетки, т. к. не действует на их мембраны (мицеллы УДХК практически не растворяют мембраны). УДХК вытесняет желчные кислоты, обладающие повреждающим действием на слизистые оболочки. Это происходит, например, вследствие конкурентного захвата рецепторами желчных кислот в подвздошной кишке или за счет индукции холереза, богатого бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и повышенному выведению токсичных желчных кислот через кишечник [16].

Накопленные на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что УДХК представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия, что выражается в множественных эффектах на состояние печени [1, 4, 16, 30, 31, 36–52].

Антиапоптотический эффект включает: снижение концентрации ионизированного кальция в клетках, активацию рецепторов эпидермального фактора роста, что предотвращает высвобождение митохондриального цитохрома С с блокадой активации каскада и апоптоза гепатоцитов и холангиоцитов; ингибирование повреждения клеток токсичными желчными кислотами, алкоголем, вирусами; препятствование увеличению экспрессии ФНО- α ; регуляцию проницаемости митохондриальной мембраны;

ингибирование перекисного окисления липидов и стимуляцию антиоксидантной активности; изменение метаболизма простагландинов и жирных кислот; прямое связывание УДХК с глюкокортикоидными рецепторами и транслокацию указанного комплекса в ядро клетки; взаимодействие УДХК с другими факторами транскрипции, а также непосредственное связывание УДХК с ДНК.

Антифибротический эффект включает: уменьшение высвобождения митохондриального цитохрома С, щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы; ингибирование пролиферативной активности фибробластов, стимулированной фактором роста тромбоцитарного происхождения; уменьшение функциональной активности звездчатых клеток, связанной с поглощением апоптозных телец; уменьшение дегенерации гепатоцитов и пролиферации холангиоцитов; непосредственное угнетение перисинусоидаального коллагенообразования.

Антихолестатический эффект с разрешением внутريدолькового (паренхиматозно-каналикулярного) и протокового (дуктулярного) холестаза включает: транскрипционную регуляцию каналикулярных транспортных белков; стимуляцию везикулярного экзоцитоза посредством сложной передачи сигналов и включения белков – переносчиков в апикальную мембрану гепатоцитов, что вызывает уменьшение концентрации гидрофобных желчных кислот; модуляцию апикальной секреции гепатоцитов путем регуляции фосфорилирования и дефосфорилирования транспортных белков в местах их действия; стимуляцию холегепатического шунта (возвращение из канальцев к синусоидальной мембране через перибиллиарные сплетения); индуцирование холереза, богатого бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи рецепторами в подвздошной кишке; модуляцию структуры и состава богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи; подавление секреции токсических желчных кислот в желчь за счет конкурентного захвата.

Холеретический эффект включает: вытеснение пула токсичных гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторов в подвздошной кишке; стимуляцию экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой L-протеинкиназы, что уменьшает концентрацию гидрофобных желчных кислот; индуцирование бикарбонатного холереза, что усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник; стимуляцию различных белков холеретического транспорта (активирует экспрессию и интеграцию MRP2 и BSEP в канальцевых мембранах, стимулируя, таким образом, экскрецию желчных кислот с желчью; стимулирует базолатеральный MRP3, что повышает дисперсию солей желчных кислот в систему энтерогепатической циркуляции; активирует сложную сеть внутриклеточных сигнальных молекул).

Литолитический эффект включает: уменьшение содержания холестерина в желчи и снижение ее литогенности; стимуляцию выхода холестерина из конкрементов в желчь; модуляцию структуры и состава богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи; уменьшение кишечной абсорбции холестерина; снижение синтеза холестерина в печени с ингибированием 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы; увеличение постпрандиальной сократимости желчного пузыря.

Цитопротективный эффект с защитой клеток желчных протоков и эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и кишечника от агрессивных факторов включает:

образование двойных молекул, взаимодействующих с липофильными мембранными структурами, встраивающихся в клеточную мембрану, повышающих устойчивость к токсическим воздействиям гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов ЖКТ; уменьшение концентрации токсичных для печеночной клетки желчных кислот путем активации Са-зависимой α -протеинкиназы и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах; образование смешанных мицелл с токсичными желчными кислотами (хенодезоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой) и предупреждение их повреждающего действия на клетки за счет уменьшения их секреции и уменьшения пула путем снижения их всасывания в подвздошной кишке; предполагаемое влияние УДХК на индукцию цитохрома СYP3A4, что должно иметь значение для метаболизма желчных кислот и многих ксенобиотиков; активацию рецепторов эпидермального фактора роста и за счет этого образование в гепатоцитах сигналов, направленных на выживание клетки, обуславливая, таким образом, антиапоптотический эффект.

Гипохолестеринемический эффект включает: снижение всасывания холестерина в кишечнике; уменьшение синтеза холестерина в печени; снижение экскреции холестерина в желчь; снижение токсичности и уменьшение частоты побочных реакций при использовании статинов за счет индукции СYP3A4; умеренное подавляющее действие на синтез холестерина в печени и торможение активности ГМК-КоА-редуктазы.

Иммуномодулирующий эффект с уменьшением аутоиммунных реакций против клеток печени и желчных путей и подавлением аутоиммунного воспаления включает: снижение пула токсичных желчных кислот, которые при холестазах индуцируют экспрессию антигенов гистосовместимости HLA I на гепатоцитах и HLA II на холангиоцитах, что способствует их распознаванию с последующей деструкцией цитотоксическими Т-лимфоцитами; уменьшение образования сенсибилизированных к печеночной ткани цитотоксичных Т-лимфоцитов и снижение атаки иммунокомпетентных иммуноглобулинов (Ig), в первую очередь IgM, на клетки печени, что уменьшает продукцию аутоантител – оба механизма ведут к снижению иммунопатологических реакций; снижение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ 1, 2, 6, ФНО- α , ВУА- γ); коррекцию естественной активности клеток-киллеров; влияние на экспрессию дипептидилпептидазы-4, уменьшение повышенного содержания эозинофилов; модулирование активации ядерного рецептора стероидов за счет структурного сходства УДХК со стероидными гормонами.

Антиоксидантный эффект включает: защиту клеток печени от повреждения токсичными желчными кислотами; увеличение уровня глутатиона в плазме; связывание свободных радикалов, уменьшение патологической активности перекисного окисления липидов; активацию репарации биологических мембран посредством встраивания в них УДХК. Эти механизмы цитопротекции не являются избирательными исключительно для клеток печени: увеличение мембранной резистентности возможно у всех клеток организма, что и служит обоснованием применения препаратов УДХК в комплексном лечении других заболеваний, например сердечно-сосудистой системы. Кроме того, оксид азота является одним из производных УДХК, таким образом, можно предположить, что препарат имеет дополнительный кардиопротективный эффект.

Дифференцированный эффект на регенерацию гепатоцитов включает: стимуляцию митоза гепатоцитов и регенерации печени после резекции печени у экспериментальных животных; торможение пролиферации клеток гепатомы человека.

Противовоспалительный эффект включает: снижение продукции провоспалительных цитокинов, фагоцитоза, перекисного окисления; снижение патологической активации циклооксигеназы-2 под влиянием литогенности желчи, уменьшающейся за счет литолитического и холеретического эффектов.

Антитоксический эффект в отношении печени и центральной нервной системы включает: торможение индуцированного гипербилирубинемией апоптоза астроцитов; мобилизацию транспортных систем нейронов центральной нервной системы, ответственных за элиминацию из нее токсических желчных кислот; нейропротективное действие; индукцию СYP3A4 в печени; проникновение через гематоэнцефалический барьер и непосредственное ингибирование синтеза оксида азота клетками микроглии.

Противоопухолевой эффект: блокирование «диких» типов Ras; подавление на раковых клетках циклооксигеназы-2.

Эффект уменьшения инсулинорезистентности включает: активирование рецептора клеточной поверхности для желчных кислот TGR5, который стимулирует выработку инкретинов (пептидных гормонов, секретлируемых L-клетками кишечника в ответ на прием пищи), а также фарнезоидного X-рецептора. УДХК, служит сигнальной молекулой с системными эндокринными функциями. Она активирует протеинкиназные пути, представляя собой лиганды для TGR5, и таким образом регулирует собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, триглицеридов и энергии.

Клинические эффекты УДХК делятся на краткосрочные (уменьшение клинических синдромов уже через 2–3 нед.) и долгосрочные (при длительном применении) [48]. Краткосрочные эффекты: холеретического, литолитического и гипохолестеринемического механизмов – снижение уровня маркеров холестаза: щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), билирубина, сывороточного холестерина, триглицеридов, уменьшение кожного зуда; цитопротективного и антиапоптотического механизмов – снижение маркеров цитолиза: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), некрозов по данным гистологического исследования; иммуномодулирующего механизма – снижение уровня маркеров мезенхимально-воспалительного синдрома: γ -глобулинов, С-реактивного белка, активности воспаления по данным гистологического исследования; антифибротического механизма – снижение маркеров фиброза, замедление перехода в следующую гистологическую стадию фиброза. Все эти эффекты в долгосрочном плане приводят к замедлению прогрессирования заболевания, существенному увеличению продолжительности жизни, улучшению субъективного статуса и качества жизни. На специальном симпозиуме, посвященном стеатогепатиту, проведенном в рамках Digestive Disease Week в мае 2011 г. в Чикаго, С.К. Argo [53] в качестве ведущих гепатопротекторов для лечения НАСГ назвал эссенциальные фосфолипиды и УДХК.

Применение УДХК при НАСГ в дозе 10–15 мг/кг/сут длительностью 6 мес. и более оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведет к снижению активности АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ и выраженности стеатоза и

воспаления, по данным гистологического исследования печени. В плацебо-контролируемом исследовании 126 пациентов с морфологически подтвержденным НАСГ принимали высокие дозы препарата УДХК (28–35 мг/кг/сут) или плацебо в течение одного года. В группе получавших УДХК выявлено отчетливое и достоверное снижение уровней АЛТ, γ -глутамилтранспептидазы, содержания глюкозы; с помощью методики ФиброТест установлено уменьшение степени выраженности фиброза при практическом отсутствии изменений в плацебо-группе [54].

В проспективном исследовании 30 пациентов без СД, гипертонии или гиперлипидемии с подтвержденным НАСГ методом биопсии получали препарат УДХК 15 мг/кг/день в течение 6 мес. Отмечено снижение уровней трансаминаз, повышение значений липопротеинов высокой плотности ($42,9 \pm 7,1$ против $45,5 \pm 9,8$; $P=0,037$) и Апо А₁ ($127,6 \pm 17,7$ и $135,9 \pm 22,2$; $P=0,02$). Соотношение Апо В/А₁ имело тенденцию к снижению, значительно уменьшилась толщина интимы сонных артерий ($0,56 \pm 0,15$ и $0,47 \pm 0,12$; $p=0,001$) [55].

В другом РКИ УДХК увеличивала утилизацию печеночного холестерина, противодействовала липотоксичности, приводила к достоверному снижению уровней АСТ, γ -глутаматтрансферазы, общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов, токсичных жирных кислот в ткани печени и белой жировой ткани [56]. По данным отечественного исследования, применение препарата УДХК при НАСГ в дозе 10–15 мг/кг/сут длительностью 6 мес. и более оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведет к снижению активности АСТ, АЛТ, ЩФ, γ -глутаматтрансферазы и уменьшению выраженности стеатоза печени и воспаления [30].

На кафедре пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова в исследовании было включено 30 пациентов с НАСГ (1-я группа), которые получали препарат УДХК в дозе 20 мг/кг/сут в течение 90 дней, и 30 больных (2-я группа), которые получали препарат УДХК в той же дозе в комбинации с лактулозой (25 мг/кг/сут). В обеих группах был получен достоверный клинический и биохимический ответ, выражавшийся в снижении уровня трансаминаз, общего холестерина и триглицеридов. Результаты лечения не различались в группах монотерапии УДХК и комбинированного лечения (УДХК + лактулоза) [57].

Соответственно в обзоре литературы, посвященном анализу гайдлайнов разных стран по ведению пациентов с НАЖБП, была положительно оценена возможность применения УДХК для лечения больных НАСГ [58].

Таким образом, у пациентов с НАЖБП УДХК приводит к уменьшению выраженности стеатоза, эффектов липотоксичности и, согласно некоторым данным, фиброза печени, дает метаболический эффект, способствуя нормализации липидного спектра, уменьшает инсулинорезистентность и приводит к уменьшению толщины комплекса интима-медиа [31], что является фактором первичной и вторичной профилактики не только НАЖБП, но и сердечно-сосудистой патологии.

Как было показано выше, имеется отчетливая связь прогрессии НАЖБП и гепатоцеллюлярной карциномы. Ряд работ свидетельствуют, что УДХК и ее производные вызывают апоптоз в клетках гепатоцеллюлярной карциномы [59]. Японские авторы рассчитали приблизительную эквивалентную дозу УДХК для профилактики рака печени у че-

ловека. Хемопротективный эффект УДХК в модели на крысах развивался при концентрации данного вещества в ткани печени примерно 50 нмоль/г. Для достижения подобной концентрации в ткани печени человека доза при пероральном приеме должна, по мнению авторов, составлять около 600 мг/сут [60]. Получены данные, что УДХК способна подавлять развитие гепатоцеллюлярной карциномы в фазу инициации или на стадии опухоли небольших размеров [59].

Комбинация УДХК и статинов. Наиболее важным с точки зрения перспективы использования УДХК при НАЖБП является то, что она улучшает течение ассоциированных с НАЖБП состояний, таких как ожирение и дислипидемия: способствует коррекции дислипидемии и снижению дозы статинов, а в комбинации со статинами улучшает течение НАЖБП, способствует профилактике гепатоцеллюлярной карциномы [30, 49, 61–64]. В связи с этим в недавних российских рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП обсуждается возможность применения УДХК в комплексной терапии [7].

Изофермент СУР3А4 предположительно метаболизирует около 60% всех лекарственных препаратов. Это основной цитохром печени и кишечника, на его долю приходится до 60% от общего количества цитохромов. Активность этого изофермента может изменяться под влиянием ряда препаратов, в т. ч. статинов – аторвастатина и симвастатина. Побочные эффекты на фоне приема статинов могут быть обусловлены взаимодействием с другими лекарственными препаратами, метаболизирующимися с помощью данной системы. УДХК является индуктором СУР3А4, т. е. повышения токсичности и частоты побочных реакций на фоне комбинированной терапии статинами и УДХК не может произойти [47].

В российском мультицентровом исследовании РАКУРС «Изучение влияния УДХК на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с использованием препарата УДХК» показало, что сочетание УДХК и статинов приводит к более существенному снижению уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП, чем монотерапия статинами. Вторичный анализ результатов исследования выявил, что достоверное снижение этих показателей происходит у пациентов с НАЖБП как на стадии стеатоза, так и на стадии стеатогепатита. Также выявлено, что прием УДХК в дозе 15 мг/кг/сут и статинов обуславливает статистически значимое снижение активности АСТ, АЛТ, ЩФ и ГГТ у пациентов, нуждающихся в терапии статинами, у которых исходно были выявлены отклонения функциональных печеночных тестов ($p<0,005$). Вторичный анализ результатов исследования показал, что у пациентов с НАСГ комбинация препарата УДХК в дозе 15 мг/кг/сут и статинов приводила к достоверному снижению активности печеночных ферментов [65–67].

На кафедре пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было проведено исследование, в которое вошли 60 пациентов с доказанным МС. НАЖБП выявлялась у 100% включенных в исследование пациентов, что подтверждает предположение о том, что жирная печень является обязательным критерием МС. У половины пациентов выявлялся НАСГ, т. е. повышенный уровень печеночных трансаминаз. Если было трехкратное превышение верхней границы нормы, назначался препарат УДХК в рекомендуемой дозировке (15 мг на 1 кг массы тела). Че-

рез 3 мес. уровень трансаминаз «прятался» в рамки дозванных значений, т. е. не превышал трехкратной верхней границы нормы, что давало возможность присоединения статинов к терапии, причем в дозе меньше рекомендуемой. Соответственно совместное применение статинов и препарата УДХК приводило к улучшению показателей липидного спектра без повышения уровня трансаминаз [1].

В другом отечественном РКИ наблюдалось 87 больных с МС и НАСГ, 66 пациентам назначался препарат УДХК в суточной дозе 15 мг/кг в течение 8 нед., контрольную группу составил 21 пациент, которые не получали препарат УДХК, все больные получали лекарственные средства, не оказывающие влияния на углеводный и липидный обмен. Под контролем липидного спектра назначали статины (симвастатин 20 мг/сут). По сравнению с контрольной группой в основной группе отмечено более выраженное снижение гиперинсулинемии, уровня лептина, количества атерогенных фракций липидов и коэффициента атерогенности путем снижения уровней трансаминаз, ГГТ, ЩФ [68].

В Методических рекомендациях Минздрава России «Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» предложена схема совместного назначения УДХК и статинов пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, дислипидемией и сопутствующей патологией печени. Если у пациента уровень трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, рекомендуется начинать лечение с назначения препарата УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела в течение 3-х месяцев. После снижения уровня трансаминаз рекомендуется включить в терапию статины. При этом доза статинов может быть меньше рекомендуемой. Если же уровень трансаминаз не превышает 3-х норм, то пациентам с патологией печени (в т. ч. НАЖБП) с высоким уровнем общего холестерина и холестерина ЛПНП можно сразу назначить комбинированную терапию: статинами и препаратами УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела курсом от 3-х до 6 мес. или до нормализации уровня трансаминаз. При необходимости могут проводиться повторные курсы гепатопротективной терапии УДХК в стандартной дозе в течение 3–6 мес. [69].

Препараты УДХК. В течение длительного времени в РФ препараты с международным непатентованным наименованием (МНН) урсодезоксихолевая кислота были представлены двумя европейскими дженерическими препаратами Урсофальк и Урсосан, конкуренции с которыми не выдержал оригинальный препарат УДХК Урсо (Токуо Тапаве Со., Япония), появившийся в РФ позже дженериков и ушедший с российского рынка в 2002 г., в настоящее время Urso присутствует только на фармрынках Японии и Канады. Надо отметить, что не все препараты УДХК соответствуют требованиям, предъявляемым к качественным дженерикам, они не демонстрируют в клинической практике сопоставимого терапевтического эффекта [38, 70–73].

Существенное влияние на качество препарата оказывает качество субстанции. Стоимость субстанции составляет примерно половину себестоимости производства не только дженериков, но и оригинальных препаратов, поэтому производители все чаще стали закупать для производства лекарственных препаратов более дешевые субстанции в Китае, Индии, Вьетнаме – странах, которые, по данным ВОЗ, являются основными поставщиками контрафактной

фармацевтической продукции в мире. Качество этих субстанций часто бывает невысоким вследствие изменения методов синтеза, приводящего к появлению токсичных примесей и продуктов деградации [74].

Соответственно появление новых дженериков УДХК на российском фармацевтическом рынке вызывает необходимость оценки их клинико-фармакологических характеристик. В нашей стране (как и в большинстве других стран мира) регистрация нового дженерика не требует изучения его терапевтической эквивалентности с оригинальным препаратом или с наиболее известным в данной стране дженериком. В связи с этим мотивация к проведению прямых сравнительных исследований лекарственных средств, имеющих одно и то же МНН, у производителей новых дженериков отсутствует [75]. Причем, несмотря на показанную биоэквивалентность, не все препараты УДХК демонстрируют в клинической практике сопоставимый фармакоэкономический эффект [49, 76]. Поэтому вполне оправданными являются пострегистрационные исследования, посвященные изучению отдельных клинико-фармакологических эффектов новых дженериков. Естественно, такие работы не позволяют дать клинические рекомендации класса А или В [75], но имеют существенное значение для практических врачей, создавая ориентиры для правильного выбора препарата с позиций терапевтической эффективности.

Исходя из вышеизложенного, внимание клиницистов должен привлечь отечественный лекарственный препарат Урдокса (АО ФП «Оболенское»), обладающий характеристиками, позволяющими считать его препаратом выбора на любом этапе медицинской помощи больным с НАЖБП и другими заболеваниями печени. Урдокса производится из европейской субстанции (Industria Chimica Emiliana, Италия) по стандартам GMP, применяемым в РФ. Благодаря доступной цене препарат может с успехом заменять более дорогие аналоги в рамках МНН УДХК [38, 73, 75]. Урдокса входит в перечень жизненно важных лекарственных препаратов. Высокий профиль безопасности позволяет применять препарат у детей старше 3-х лет.

Препарат успешно прошел все предусмотренные законодательством регистрационные процедуры, что позволяет говорить о его биоэквивалентности с ведущими лекарственными средствами, содержащими УДХК [75, 77]. Так, при изучении биоэквивалентности препаратов у 18 здоровых добровольцев исследовалась относительная биодоступность препарата Урдокса (действующее вещество – УДХК) производства АО ФП «Оболенское» (Россия) после перорального приема 1 капсулы, содержащей 250 мг УДХК; в качестве препарата сравнения использовали препарат производства «Д-р Фальк Фарм ГмбХ» (Германия) в той же дозе. Концентрацию УДХК в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Установлено, что полнота и скорость всасывания УДХК из препаратов производства АО ФП «Оболенское» (Россия) и «Д-р Фальк Фарм ГмбХ» (Германия) практически одинаковы, это позволило сделать вывод о биоэквивалентности сравниваемых лекарственных форм [75]. Подтверждением фармацевтической эквивалентности препаратов Урдокса, Урсофальк и Урсосан является не только одинаковое количество активного вещества в одной капсуле, но и наличие идентичных инфракрасных спектров, полученных при инфракрасной спектроскопии готовых лекарственных форм сравниваемых препаратов [46].

Урдокса®

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)

Восьмилетний опыт применения препарата Урдокса пациентами с различной патологией гепатобилиарной системы продемонстрировал его высокую терапевтическую эффективность и безопасность. Так, исследователи из Санкт-Петербурга наблюдали за 53 больными с НАЖБП. Группа из 15 пациентов с жировым гепатозом получала монотерапию метформином в суточной дозировке 1000 мг в течение 6 мес. Вторая группа из 16 больных НАСГ получала метформин в комбинации с эссенциальными фосфолипидами в общепринятых дозах в течение 6 мес. Третья группа из 16 пациентов с НАСГ наряду с метформином получала Урдоксу в дозе 5 мг/кг, распределенной на 3 приема в течение 6 мес. К окончанию лечения в 3-й группе было выявлено достоверное увеличение диаметра плечевой артерии ($p < 0,005$) за счет улучшения эндотелийзависимой вазодилатации. По данным Фибро/АктивТеста отмечалась достоверная регрессия показателей фиброза и активности процесса, причем у лиц со стадией фиброза F₁ и минимальной активностью некрОВОспалительного процесса в ткани печени наблюдалась нормализация показателей. У пациентов с НАСГ с портальным фиброзом, наличием септ и умеренной степенью активности процесса отмечалась достоверная положительная динамика в виде улучшения функции эндотелия, уменьшение признаков воспаления и фиброзных изменений по данным Фибро/АктивТеста. У больных с формированием фиброза F₃ и высокой степенью активности процесса отмечено достоверное улучшение показателей Фибро/АктивТеста. У больных, получавших метформин и эссенциальные фосфолипиды, существенного улучшения показателей не выявлено [78].

В дальнейшем были опубликованы результаты исследования, включившего 196 пациентов с МС, НАЖБП, дислипидемией и повышенным уровнем общего холестерина и триглицеридов, не корригируемым гиполлипидемической диетой на протяжении 3-х месяцев. Все обследованные были разделены на 2 группы: 1-я группа с НАЖБП на стадии жирового гепатоза (100 человек), 2-я группа с НАЖБП на стадии НАСГ (96 человек), которые были разделены, в свою очередь, на подгруппы: а – исследовательские и б – сравнения. Все получали 6-месячный курс лечения. В подгруппе 1а назначался аторвастатин в дозе 10 мг/сут совместно с эссенциальными фосфолипидами в стандартной дозировке в комбинации с препаратом Урдокса из расчета 15 мг/кг, в подгруппе 1б (подгруппа сравнения) проводилась терапия аторвастатином и эссенциальными фосфолипидами. В подгруппу 2а вошли больные с уровнем АСТ и АЛТ, не превышающим 3-х норм, получавшие статины, эссенциальные фосфолипиды и препарат Урдокса из расчета 17 мг/кг, в подгруппе 2б (подгруппа сравнения) назначали комплекс аторвастатина в комбинации с эссенциальными фосфолипидами. Наиболее выраженный положительный результат – отсутствие формирования синдрома цитолиза и более быстрая и значимая нормализация показателей липидного спектра – достигался при сочетанном применении аторвастатина, эссенциальных фосфолипидов и препарата Урдокса. У 15% пациентов подгруппы 1б выявлялось нарастание активности трансаминаз, имевшее преходящий характер. Во 2-й группе выявлено, что для поддержания продолжительного гиполлипидемического эффекта действенной оказалась только комбинированная терапия, включавшая препарат Урдокса и способствовавшая достоверному уменьшению активности гепатита и



Лечение заболеваний печени и желчевыводящих путей

- Первичный билиарный цирроз при отсутствии признаков декомпенсации (*симптоматическое лечение*)
- Растворение холестериновых камней желчного пузыря
- Билиарный рефлюкс-гастрит
- Первичный склерозирующий холангит
- Алкогольная болезнь печени
- Неалкогольный стеатогепатит
- Кистозный фиброз (*муковисцидоз*)
- Дискинезия желчевыводящих путей
- Хронические гепатиты различного генеза

Субстанция ICE (Италия)

Производство в соответствии с Европейским стандартом GMP

Регистрационный номер: ЛСП-001873/09.

www.obolenskoe.ru

obc pharm

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

улучшению показателей липидограммы. В данной подгруппе отмечено достоверное увеличение диаметра плечевой артерии, что отражало не только опосредованное вазодилатирующее действие Урдоксы, но и улучшение дилатирующей функции сосудов за счет нормализации эндотелийзависимой вазодилатации [79].

Еще в одном исследовании наблюдались 36 пациентов со стеатозом печени, ассоциированным с МС: пациенты основной группы (n=21) получали препарат Урдокса в дозировке 15 мг/кг/сут в 2 приема в течение 2-х мес.; пациенты контрольной группы (n=15) получали гепатопротектор на основе экстракта листьев артишока в дозировке 0,380 г/сут в течение 2-х месяцев. У пациентов основной группы после проведенного курса лечения выявлено снижение уровня АЛТ (с $63,1 \pm 9,7$ ЕД/л до $42,7 \pm 10,6$ ЕД/л, $p < 0,05$), АСТ (с $57,1 \pm 12,5$ ЕД/л до $49,4 \pm 11,4$ ЕД/л, $p < 0,05$) с тенденцией к нормализации массы тела и статистически значимым снижением количества жировой ткани в организме. В контрольной группе динамика показателей была небольшой и статистически недостоверной. По результатам бактериологического анализа фекалий у пациентов отмечалось снижение количества представителей облигатной составляющей микрофлоры. После курса лечения у пациентов основной группы наблюдалось статистически значимое повышение уровня бифидобактерий, лактобактерий и энтерококков, тенденция к повышению количества бактериоидов и кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью. В контрольной группе пациентов статистически значимых различий между показателями до и после лечения не выявлено [80].

Выявлена высокая клиническая эффективность и безопасность препарата Урдокса при ряде других патологий: функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди [75, 81, 82]; билиарный сладж [73, 83–90]; желчнокаменная болезнь у детей [91]; хронический вирусный гепатит [92]; хронический гепатит в стадии цирроза [93]; холестатические заболевания печени [50]; кардиальная патология [94]. Препарат эффективен как средство профилактики послеоперационного гепаторенального синдрома [95] и нутриционной поддержки при постколорекционном синдроме [96].

Заключение

УДХК представляет собой лекарственное средство плейотропного действия с хорошим профилем безопасности. У нее безупречная репутация по цитопротекции. Гепатопротективные свойства УДХК при НАЖБП заключаются в способности: противостоять патологическим процессам, приводящим к жировой дистрофии и прогрессированию в стеатогепатит, фиброз и, в дальнейшем, цирроз печени; подавлять развитие гепатоцеллюлярной карциномы в фазу инициации или на стадии опухоли небольших размеров. Соответственно УДХК является средством первичной и вторичной профилактики НАЖБП. Причем совместное назначения УДХК и статинов пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, дислипидемией и НАЖБП способствует более выраженному клиническому эффекту, позволяет назначать меньшие дозы статинов и купирует либо предотвращает проявления гепатотоксичности.

В свою очередь, препаратом выбора становится Урдокса, которая производится в соответствии с критериями GMP, характеризуется доказанной фармацевтиче-

ской эквивалентностью и биоэквивалентностью с ведущими препаратами УДХК. Клиническая эффективность препарата Урдокса в качестве средства профилактики и лечения НАЖБП и других заболеваний органов пищеварения, кардиальной патологии, в хирургической практике доказана в большом числе РКИ.

Литература

1. Драпкина О.М., Костюкевич М.В. Метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени и статины: кому, когда и как? // *Consilium Medicum*. 2012. № 8. С. 5–9 [Drapkina O.M., Kostjukovich M.V. Metabolicheskij sindrom, nealkogol'naja zhirovaja bolezn' pečeni i statiny: komu, kogda i kak? // *Consilium Medicum*. 2012. № 8. С. 5–9 (in Russian)].
2. Hae Jin Kim, Hyeong Jin Kim, Kwang Eun Lee et al. Metabolic Significance of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Nonobese, Nondiabetic Adults // *Arch Intern Med*. 2004. Vol. 164 (19). P. 2169–2175.
3. Day C.P., James O.F. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? // *Gastroenterology*. 1998. Vol. 114. P. 842–845.
4. Буверова Е.Л., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени у больных с атерогенной дислипидемией: терапевтические возможности врача-интерниста // *Российские медицинские вести*. 2014. XIX (3). С. 28–36 [Buverova E.L., Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Nealkogol'naja zhirovaja bolezn' pečeni u bol'nyh s aterogennoj dislipidemiej: terapevticheskie vozmozhnosti vracha-internista // *Rossijskie medicinskie vesti*. 2014. XIX (3). С. 28–36 (in Russian)].
5. Tilg H., Moschen A.R. Evolution of inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis // *Hepatology*. 2010. Vol. 52 (5). P. 1836–1846.
6. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: М-Вести. 2005. С. 205 [Ivashkin V.T. Bolezni pečeni i zhelchevyvodjashhih putej. Rukovodstvo dlja vrachej. 2-e izd. M.: M-Vesti. 2005. S. 205 (in Russian)].
7. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *РЖГТК*. 2016. № 2. С. 24–42 [Ivashkin V.T., Maevskaja M. V., Pavlov Ch.S. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju nealkogol'noj zhirovaj bolezni pečeni Rossijskogo obščestva po izučeniu pečeni i Rossijskoj gastroenterologičeskoj asociacii // *RZhGTK*. 2016. № 2. С. 24–42 (in Russian)].
8. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и другие метаболические нарушения при ожирении // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2010. №1. С. 4–13 [Ivashkin V.T., Maevskaja M.V. Lipotoksichnost' i drugie metabolicheskie narusheni pri ozhirenii // *Ros. zhurn. gastrojenterol. gepatol. i koloproktol.* 2010. №1. С. 4–13 (in Russian)].
9. Маммаев С.Н., Багомедова Н.В., Богомолов П.О. и др. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* 2007. Т. 17. №4. С. 30–35 [Mammaev S.N., Bagomedova N.V., Bogomolov P.O., A. I Mazhidov i dr. Citokinovaja sistema pri nealkogol'nom steatogepatite // *Ros. zhurn. gastrojenterol. gepatol., koloproktol.* 2007. T. 17. №4. С. 30–35 (in Russian)].
10. Adams L.A., Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease // *Diabet Med*. 2005. Vol. 22(9). P. 1129–1133.
11. Loria P., Lonardo A., Carulli L. et al. Review article: the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease // *Aliment Pharmacol Ther.* 2005. Vol. 22 (Suppl. 2). P. 31–36.
12. Begriche K., Igoudjil A., Pessayre D., Fromenty D. Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it // *Mitochondrion*. 2006. Vol. 6(1). P. 1–8.
13. Raszeja-Wyszomirska J., Lawniczak M., Marlicz W. et al. Nonalcoholic fatty liver disease – new view // *Pol Merkuri Lekarski*. 2008. Vol. 24 (144). P. 568–571.
14. Serviddio G., Bellanti F., Tamborra R. et al. Alterations of hepatic ATP homeostasis and respiratory chain during development of non-alcoholic steatohepatitis in a rodent model // *Eur J Clin Invest*. 2008. Vol. 38(4). P. 245–252.
15. Younossi Z.M. Review Article: Current Management of Non-Alcoholic Fatty Liver // *Aliment Pharmacol Ther.* 2008. Vol. 28(1). P. 2–12.
16. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.С., Гвинтовкина Т.О. Патогенетическая терапия хронических заболеваний печени, индуцированных метаболическими нарушениями // *Фарматека*. 2012. №2. С. 91–95 [Maev I.V., Vjuchnova E.S., Lebedeva E.S., Gvintovkina T.O. Patogeneticheskaja terapija hroničeskijh zabojevanij pečeni, inducirovannyh metabolicheskimi narushenijami // *Farmateka*. 2012. № 2.S. 91–95 (in Russian)].
17. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Беляева Е.Л. Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему // *Эффективная фармакотерапия*. 2016. № 37. С. 26–35 [Ermolova T.V., Ermolov S.Ju., Beljaeva E.L. Nealkogol'naja zhirovaja bolezn' pečeni: sovremennij vzgljad na problemu // *Jeffektivnaja farmakoterapija*. 2016. № 37. С. 26–35 (in Russian)].
18. Shen J.H., Li Y.L., Li D. et al. The rs738409 (I148M) variant of the PNPLA3 gene and cirrhosis: a meta-analysis // *J. Lipid Res*. 2015. Vol. 56(1). P. 167–175.
19. Буверова А. О., Богомолов П. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2009. №1. С.3–9 [Bueverov A.O., Bogomolov P.O. Nealkogol'naja zhirovaja bolezn' pečeni: obosnovanie patogenetičeskoj terapij // *Klin perspektivy gastrojenterol., gepatol.* 2009. №1. С.3–9 (in Russian)].
20. Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Бабина С.М. Роль эндотоксемии в патогенезе неалкогольного стеатогепатита // *Поликлиника*. 2014. Спецвыпуск №1. С. 18–21 [Kazjulin A.N., Shestakov V.A., Babina S.M. Rol' jendotoksemii v patogeneze nealkogol'nogo steatogepatita // *Poliklinika*. 2014. Specvyпуск №1. С. 18–21 (in Russian)].

21. Karpen S.J., Arrese M. Nuclear receptors, inflammation and liver disease: insights for cholestatic and fatty liver diseases // *Clin Pharmacol Ther.* 2010. Vol. 87(4). P. 473–478.
22. Драпкина О.М., Деева Т.А., Волкова Н.П., Ивашкин В.Т. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // *Терапевтический архив.* 2014. №10. С. 116–123 [Drapkina O.M., Deeva T.A., Volkova N.P., Ivashkin V.T. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniju nealkogol'noj zhirovoy bolezni pečeni // *Terapevtičeskij arhiv.* 2014. №10. S. 116–123 (in Russian)].
23. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: терапевтические возможности // *Consilium Medicum.* 2016. 18(8). С. 54–60 [Truhan D.I., Ivanova D.S. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pečeni, associirovannaja s ozhireniem: terapevtičeskije vozmožnosti // *Consilium Medicum.* 2016. 18(8). S. 54–60 (in Russian)].
24. Мехтиева С.Н., Мехтиева О.А. Современный взгляд на перспективы терапии неалкогольной жировой болезни печени // *Эффективная фармакотерапия.* 2011. №2. С. 50–7 [Mehtieva S.N., Mehtieva O.A. Sovremennij vzgljad na perspektivy terapii nealkogol'noj zhirovoy bolezni pečeni // *Jeftektivnaja farmakoterapija.* 2011. №2. S. 50–7 (in Russian)].
25. Балукова Е.В., Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы // *Фарматека.* 2016. №2. С. 63–68 [Balukova E.V., Baryshnikova N.V., Belousova L.N. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pečeni: sovremennoe sostojanie problemy // *Farmateka.* 2016. №2. S. 63–68 (in Russian)].
26. Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults // *J Clin Gastroenterol.* 2006. Vol. 40. P. 5–10.
27. Mishra A., Younossi Z.M. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease // *J Clin Exp Hepatol.* 2012. №2. P. 135–144.
28. Welsh J.A., Karpen S., Vos M.B. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988 1994 to 2007 2010 // *J Pediatrics.* 2013. Vol. 162(3). P. 496–500.
29. Younossi Z.M., Stepanova M., Affendy M. et al. Изменение распространенности основных хронических болезней печени в США с 1998 по 2008 год // *Клин. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* Рус. изд. 2011. №5. С. 261–267 [Younossi Z.M., Stepanova M., Affendy M. et al. Izmenenie rasprostranennosti osnovnyh hroničeskix boleznij pečeni v SShA s 1998 po 2008 god // *Klin. gastrojenterol., gepatol. Rus. izd.* 2011. №5. S. 261–267. (in Russian)].
30. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREGL 01903) // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2014. Т. 24. №4. С. 32–38 [Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Jepidemiologičeskije osobennosti nealkogol'noj zhirovoy bolezni pečeni v Rossii (rezul'taty otкрытого mnogocentrovogo prospektivnogo issledovanija nabljudenija DIREGL 01903) // *Ros zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol.* 2014. T. 24. №4. S. 32–38 (in Russian)].
31. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2015. №6. С. 31–41 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. i dr. Rasprostranennost' nealkogol'noj zhirovoy bolezni pečeni u pacientov ambulatorno-polikliničeskij praktiki v Rossijskij Federacii: rezul'taty issledovanija DIREG 2 // *Ros. Zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol.* 2015. №6. S. 31–41 (in Russian)].
32. Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2014. №24 (5). С. 36–41 [Komova A.G., Maevskaja M.V., Ivashkin V.T. Principy jeftektivnoj diagnostiki diffuznyh zabolovanij pečeni na ambulatornom jetape // *Ros. zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol.* 2014. №24 (5). S. 36–41 (in Russian)].
33. Niederau C. NAFLD and NASH // *Hepatology: clinical textbook/ ed. S. Mauss, T. Berg, J. Rockstroh et al.* 2015.
34. Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Ахтаева М.Л. Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома – звенья одной цепи // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2012. №5. С. 3–11 [Kucherjavij Ju.A., Stukova N.Ju., Ahtaeva M.L. Hroničeskij gepatit, cirroz pečeni i gepatocelljuljarnaja karcinoma – zvenja odnoj cepi // *Klin. perspektivy gastrojenterol., gepatol.* 2012. № 5. S. 3–11 (in Russian)].
35. Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Тонких Ю.Л., Васютин А.В. Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени // *РЖГТК.* 2015. №4. С. 34–38 [Cukanov V.V., Kasparov Je.V., Tonkih Ju.L., Vasjutin A.V. Novyje aspekty nealkogol'noj zhirovoy bolezni pečeni // *RZhGGK.* 2015. №4. S. 34–38 (in Russian)].
36. Минущин О.Н. Урсодеооксиголевая кислота в гастроэнтерологии // *Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии.* 2008. №2. С. 18–24 [Minushkin O.N. Ursodeoksiholevaja kislota v gastrojenterologii // *Jeftektivnaja farmakoterapija v gastrojenterologii.* 2008. №2. S. 18–24 (in Russian)].
37. Гендлин Г.Е., Стародубова А.В., Туршева М.Э. Возможности применения урсодеооксиголевой кислоты у пациентов с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний // *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2012. №3. С. 35–41 [Gendlin G.E., Starodubova A.V., Turshева M.E. Vozmožnosti primeneniya ursodeoksiholevoj kisloty u pacientov s povыshennym riskom vozniknovenija serdecno-sosudistyh zabolovanij // *Atmosfera. Novosti kardiologii.* 2012. №3. S. 35–41 (in Russian)].
38. Шульпекова Ю.О., Шульпекова Н.В., Семенистая М.Ч. и др. Клиническое и патогенетическое обоснование применения урсодеооксиголевой кислоты в лечении желчнокаменной болезни // *PMJ.* 2017. №10. С. 745–749 [Shul'pekova Ju.O., Shul'pekova N.V., Semenistaja M.Ch. i dr. Kliničeskoe i patogenetičeskoe obosnovanie primeneniya ursodeoksiholevoj kisloty v lechenii zhelchnokamennoj bolezni // *RMZh.* 2017. №10. S. 745–749 (in Russian)].
39. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодеооксиголевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах // *Consilium medicum.* 2003. №5(6). С. 318–322 [Nadinskaja M.Ju. Issledovanie primeneniya ursodeoksiholevoj kisloty v gepatologii s pozicii mediciny, osnovannoj na nauchnyh dokazatel'stvah // *Consilium medicum.* 2003. №5(6). S. 318–322 (in Russian)].
40. Бугеев А.О. Возможности клинического применения урсодеооксиголевой кислоты // *Consilium Medicum.* 2005. Т. 7(6). С. 460–463 [Bueverov A.O. Vozmožnosti kliničeskogo primeneniya ursodeoksiholevoj kisloty // *Consilium Medicum.* 2005. T. 7(6). S. 460–463 (in Russian)].
41. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis // *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006. Vol. 3(6). P. 318–328.
42. Маевская М.В., Бугеев А.О. Клинические варианты алкогольной болезни печени // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2006. № 2. С. 9–13 [Maevskaja M.V., Bueverov A.O. Kliničeskije varianty alkogol'noj bolezni pečeni // *Klin. perspektivy gastrojenterol., gepatol.* 2006. № 2. S. 9–13 (in Russian)].
43. Маевская М.В. Алкогольный гепатит тяжелого течения: роль цитокинов, терапевтические подходы // *Consilium medicum.* 2008. №10. С. 63–66 [Maevskaja M.V. Alkogol'nyj gepatit tjaželogo tečenija: rol' citokinov, terapevtičeskije podhody // *Consilium medicum.* 2008. №10. S. 63–66 (in Russian)].
44. Полунина Т.Е., Маев И.В. Место гепатопротекторов в практике интерниста // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология.* 2010. №1. С. 95–101 [Polunina T.E., Maev I.V. Mesto gepatoprotektorov v praktike internista // *Consilium Medicum. Gastrojenterologija.* 2010. №1. S. 95–101 (in Russian)].
45. Полунина Т.Е., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение // *Consilium Medicum.* 2012. №1. С. 35–40 [Polunina T.E., Maev I.V. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pečeni: jepidemiologija, patogenez, diagnostika, lečenie // *Consilium Medicum.* 2012. №1. S. 35–40 (in Russian)].
46. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Урсодеооксиголевая кислота вчера и сегодня // *Терапевт.* 2012. №7. С. 23–32 [Plotnikova E. Ju., Suhij A. S. Ursodeoksiholevaja kislota včera i segodnja // *Terapevt.* 2012. №7. S. 23–32 (in Russian)].
47. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Комбинация урсодеооксиголевой кислоты и аторвастатина: вопросы межклеточного взаимодействия в лечении пациентов с ожирением и сопутствующей патологией печени // *Российские медицинские вести.* 2012. Т. XVII (1). С. 29–34 [Korneeva O.N., Drapkina O.M. Kombinacija ursodeoksiholevoj kisloty i atorvastatina: voprosy mezhkлетočnogo vzaimodejstvija v lechenii pacientov s ozhireniem i soputstvujushhej patologii pečeni // *Rossijskie medicinskie vesti.* 2012. T. XVII (1). S. 29–34 (in Russian)].
48. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4TE Арт. 2011. 28 с. [Morozov S.V., Kucherjavij Ju.A. Gepatoprotektory v kliničeskijj praktike: racional'nye aspekty ispol'zovanija. Posobie dlja vrachej. M.: 4TE Art. 2011. 28 s. (in Russian)].
49. Райхельсон К.Л., Прашнова М.К. Урсодеооксиголевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения // *Доктор.Ру. Гастроэнтерология.* 2015. № 12 (113). С. 50–56 [Rajhel'son K. L., Prashnova M. K. Ursodeoksiholevaja kislota: sušhestvujushhie rekomendacii i perspektivy primeneniya // *Doktor.Ru. Gastrojenterologija.* 2015. №12 (113). S. 50–56 (in Russian)].
50. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Семенов Н.В., Солоницын Е.Г. Принципы лечения холестатических заболеваний печени // *Лечащий врач.* 2012. №7. С. 43–49 [Baranovskij A.Ju., Rajhel'son K.L., Semenov N.V., Solonicyн E.G. Principy lečeniya holestatičeskix zabolovanij pečeni // *Lečashij vrach.* 2012. № 7. S. 43–49 (in Russian)].
51. Sol S., Aranha M.M., Steer C.J., Rodrigues C.M. Game and players: mitochondrial apoptosis and the therapeutic potential of ursodeoxycholic acid // *Curr. Issues Mol. Biol.* 2007. Vol. 9. №2. P. 123–138.
52. Kotb M.A. Molecular mechanisms of ursodeoxycholic acid toxicity & side effects: ursodeoxycholic acid freezes regeneration & induces hibernation mode // *Int. J. Mol. Sci.* 2012. Vol. 13. №7. P. 8882–8914.
53. Della Corte C., Alisi A., Iorio R. et al. Expert opinion on current therapies for nonalcoholic fatty liver disease // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2011. Vol. 12. P. 1901–1911.
54. Ratzui 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(5). P. 1011–1019.
55. Ozel Coskin B.D., Yucesov M., Gursoy S. et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis // *J Gastroenterol Hepatol.* 2015. Vol. 27(2). P. 142–149.
56. Mueller M., Thorrel A., Claudel T. et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor antagonist effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity // *J Hepatol.* 2015. Vol. 62(6). P. 1398–1404.
57. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. и др. Влияние урсодеооксиголевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом // *РЖГТК.* 2013. №1. С. 37–51 [Maev I.V., Kucherjavij Ju.A., Morozov S.V. i dr. Vlijanie ursodeoksiholevoj kisloty v kachestve monoterapii i v kombinacii s laktulozoi na biohimičeskije pokazateli krovi bol'nyh nealkogol'nyh steatogepatitom // *RZhGGK.* 2013. №1. S. 37–51 (in Russian)].
58. Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S. et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines // *J. Hepatol.* 2013. Vol. 59(4). P. 859–871.
59. Секачева М.И. Урсодеооксиголевая кислота в профилактике онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта // *Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2007. №2. С. 25–30 [Sekacheva M.I. Ursodeoksiholevaja kislota v profilaktike onkologičeskix zabolovanij zheludочно-kishechnogo trakta // *Kliničeskije perspektivy gastrojenterol., gepatol.* 2007. №2. S. 25–30 (in Russian)].
60. Oyama K., Shiota G., Ito H. et al. Reduction of hepatocarcinogenesis by ursodeoxycholic acid in rats // *Carcinogenesis.* 2002. Vol. 23(5). P. 885–892.
61. Anstee Q.M., Targher G., Day C.P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 10(6). P. 330–344.

Применение ингибиторов протонной помпы и связанные с этим риски

О.Е. Кропова¹, к.м.н. Т.С. Шиндина¹, д.м.н. М.Л. Максимов²

¹ФГБУ «Поликлиника № 5» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

²Казанская ГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

РЕЗЮМЕ

В настоящее время широко распространены заболевания, при которых используются ингибиторы протонной помпы (ИПП). В данной статье показана история развития применения препаратов, блокирующих кислотную продукцию, с описанием механизма действия. Рассмотрены основные принципы работы ИПП и связь приема препаратов с класс-специфическими побочными эффектами (В₁₂ и железодефицитная анемия, остеопороз, нарушение абсорбции кальция и магния, риски развития клостридиальной инфекции, повышение риска сердечно-сосудистой патологии при лекарственной полипрагмазии ИПП и клопидогрела). Представлены данные ретроспективных исследований по влиянию ИПП на риск развития ишемического инсульта. Данные исследования показали связь ИПП (наиболее выражена у омепразола, пантопрозола, лансопрозола, эзомепразола и не установлена у рабепразола) с риском развития ишемического инсульта. Показан дозозависимый эффект влияния ИПП на развитие ишемического инсульта (чем выше доза, тем выше риск). При этом авторы рекомендуют продолжить исследования для уточнения механизмов развития данной связи и ее достоверности.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, класс-специфические побочные эффекты, инсульт на фоне приема ингибиторов протонной помпы, омепразол, пантопрозол, лансопрозол, эзомепразол, рабепразол.

Для цитирования: Кропова О.Е., Шиндина Т.С., Максимов М.Л. Применение ингибиторов протонной помпы и связанные с этим риски // РМЖ. 2017. № 17. С. 1258–1261.

ABSTRACT

Proton pump inhibitors and risks associated with their using

Kropova O.E.¹, Shindina T.S.¹, Maksimov M.L.²

¹Clinic No.5 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow

²Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

At present, there are many diseases in which proton pump inhibitors (PPIs) are used. This article shows the history of the use of the drugs blocking acid products, with a description of the mechanisms of action. The article also presents the basic principles of using PPIs and the connection between the administration of these drugs and class-specific side effects (B₁₂ and iron deficiency anemia, osteoporosis, calcium and magnesium malabsorption, the risk of developing clostridial infection, increased risk of cardiovascular pathology in PPI and clopidogrel polypharmacy). The data of retrospective studies on the effect of proton pump inhibitors on the risk of ischemic stroke are given. These studies showed a correlation between the use of PPIs (most pronounced in omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, esomeprazole and not established in rabeprazole) and the risk of developing ischemic stroke. The authors show a dose-dependent effect that causes the development of ischemic stroke (the higher the dose, the higher the risk). Thus authors recommend to continue studying the mechanisms of development of this correlation and its reliability.

Key words: proton pump inhibitors, class-specific side effects, PPIs stroke, omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, esomeprazole, rabeprazole.

For citation: Kropova O.E., Shindina T.S., Maksimov M.L. Proton pump inhibitors and risks associated with their using // RMJ. 2017. № 17. P. 1258–1261.

История применения антисекреторных средств для лечения и контроля желудочного кислотообразования насчитывает не одно столетие. В 1979 г. впервые был синтезирован ингибитор протонной помпы (ИПП). В настоящее время ИПП занимают центральное место среди противоязвенных лекарственных средств. ИПП, как правило, хорошо переносятся и при наступлении неблагоприятных событий, как сообщается, сопоставимы с плацебо в рандомизированных исследованиях [1].

Различают 2 группы ИПП.

I группа ИПП на основе рацематов: омепразол (вышел на рынок в 1988 г.), лансопрозол (1991 г.), пантопрозол (1994 г.), рабепразол (1998 г.), тенатопрозол (проходит клинические испытания), иллапрозол (проходит клинические испытания).

II группа ИПП на основе энантиомеров: эзомепразол (S-омепразол; вышел на рынок в 2001 г.), декслансопрозол (R-лансопрозол; 2009 г.), S-рабепразол (проходит клинические испытания), S-тенатопрозол (проходит клинические испытания) [2].

В Российской Федерации зарегистрировано 6 наименований ИПП: омепразол, лансопрозол, пантопрозол, рабепразол, эзомепразол и декслансопрозол.

Фармакодинамика

Все соединения ИПП быстро активируются в сильно кислой среде (рН менее 3,0). Препараты снижают базальную и стимулированную желудочную секрецию независимо от природы раздражителя. Их клиническая эффективность – самая высокая среди противоязвенных средств. Все ИПП в различной степени подвергаются биотрансформации в

печени, что повышает их гидрофильность и тем самым способствует выведению из организма. Окислительный метаболизм ИПП проходит с участием субстрат-специфичных изоферментов 2-го и 3-го семейств цитохрома P450. В ходе метаболизма с участием изоформы CYP2C19 образуются гидроксиметилированные и деметилированные метаболиты, а через окисление CYP3A4 – сульфон. Максимальной аффинностью к CYP2C19 обладают омепразол (тестовый субстрат) и эзомепразол, что объясняет их высокий потенциал действия. При одновременном применении омепразола и эзомепразола с препаратами, в метаболизме которых участвует изофермент CYP2C19 (циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин), может увеличиться концентрация этих препаратов в плазме крови и соответственно потребоваться уменьшение их дозы [3, 4].

Рабепразол (Разо®) имеет преимущественно неэнзиматический нецитохромовый метаболизм. Основным метаболитом рабепразола является тиоэфир. Около 90% рабепразола выводится с мочой главным образом в виде двух метаболитов: конъюгатов меркаптуровой кислоты и карбоновой кислоты. Оставшаяся часть рабепразола натрия выводится с калом. Суммарное выведение препарата из организма составляет 99,8%.

Несмотря на то что ИПП относятся к пролекарствам и, взаимодействуя только с протонными помпами в желудке, относительно безопасны (отпускаются без рецепта), накапливаются данные о возможных неблагоприятных последствиях длительного их применения [5]. Опубликовано множество рандомизированных контролируемых исследований, метаанализов в целях изучения эффектов длительного приема антисекреторных препаратов [6].

Эффекты ИПП

В ходе клинических исследований зафиксированы неспецифические неблагоприятные, нежелательные эффекты, слабо или умеренно выраженные, преходящего характера. Наиболее часто (по разным данным, у 1 пациента из 100 или 1 из 10) возникали жалобы на головную боль, боль в животе, запор, диарею, метеоризм и тошноту [3, 4].

Широко обсуждались в литературе класс-специфические побочные эффекты препаратов: снижение pH-зависимой абсорбции кальция, магния, железа и витамина B₁₂ [7, 8]. Значительно реже ИПП приводят к развитию клостридиальной кишечной инфекции, некоторых заболеваний почек, деменции [9]. Регистрируются также и случаи непереносимости ИПП, требующие отмены препарата. Врач должен рационально комбинировать лекарственные средства в соответствии с их фармакологическими особенностями и характером заболевания.

Наиболее разноречивы данные о влиянии ИПП на сердечно-сосудистые заболевания с риском неблагоприятного исхода [10]. В основном это связано с особенностями межлекарственных взаимодействий. Кардиологи рекомендуют использовать ИПП на фоне двойной (ацетилсалициловая кислота + ингибитор P2Y₁₂ рецептора) и тройной (ацетилсалициловая кислота + ингибитор P2Y₁₂ рецептора + антикоагулянт) антитромботической терапии у пациентов высокого риска желудочно-кишечного кровотечения [11]. Однако, как было показано, некоторые ИПП могут приводить к снижению антитромботического эффекта клопидогрела при одновременном их применении, за счет чего повышается риск сердечно-сосудистых осложнений.

В опубликованном в 2016 г. метаанализе [12], посвя-

щенном взаимодействию ИПП и клопидогрела, авторы провели системный поиск в базах данных MEDLINE, EMBASE и в Кохрановской библиотеке исследований, в которых регистрировалась частота возникновения тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациентов, одновременно принимавших клопидогрел и ИПП в период до февраля 2015 г.

Всего в анализ включены результаты 21 исследования: омепразол изучался в 7, лансопразол – в 4-х, эзомепразол – в 2-х, пантопразол – в 6, рабепразол – в 3-х. Общее число пациентов – 97 696, из них 60 326 составили группу монотерапии клопидогрелом, 37 310 – группу комбинированной терапии клопидогрелом и ИПП. Проведена оценка риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациентов, принимавших и не принимавших ИПП. Основное внимание авторы уделили влиянию ИПП на эффективность клопидогрела у пациентов с вариантами аллели CYP2C19 и без таковых (определяется тип метаболитов, у быстрых метаболитов риски осложнений при комбинированной терапии с клопидогрелом возрастают).

В 7 исследованиях омепразола продемонстрирован значительно увеличенный риск тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (ОШ: 1,40; 95% ДИ: 1,15–1,70) с умеренной неоднородностью ($I_2=33\%$). В 2-х из 4-х исследований лансопразола продемонстрировано значимое взаимодействие между лансопразолом и клопидогрелом. В среднем в исследованиях лансопразола демонстрируется значительное увеличение общего риска (ОШ: 1,51; 95% ДИ: 1,29–1,77) без значительной неоднородности ($I_2=0\%$).

В 2-х исследованиях эзомепразола сообщалось о повышении риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (ОШ: 1,59; 95% ДИ: 1,29–1,95) без значительной неоднородности ($I_2=23\%$). Кроме того, обобщенные данные 6 исследований применения пантопразола указывают на значительное увеличение риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (ОШ: 1,52; 95% ДИ: 1,13–2,05), хотя ценность полученного результата ограничена ввиду значительной неоднородности исследований ($I_2=70\%$).

Анализ 3-х исследований рабепразола показал, что повышение риска было незначимым (ОШ: 1,03; 95% ДИ: 0,55–1,95) при отсутствии существенной неоднородности ($I_2=0\%$).

Таким образом, показано, что рабепразол в сравнении с другими ИПП с меньшей вероятностью приводит к увеличению риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений при комбинированной терапии с клопидогрелом и рассматривается в качестве препарата выбора из группы ИПП при комбинированной терапии с клопидогрелом [12, 13].

Еще в ряде исследований и обзоров, не вошедших в рассмотренный метаанализ, были получены сходные данные о минимальных рисках сердечно-сосудистых осложнений при комбинированной терапии рабепразолом и клопидогрелом [14–16].

В последние годы постепенно накапливается информация о связи ИПП не только с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и с повышенным риском развития ишемического инсульта.

В исследовательской работе, спонсированной Датским кардиологическим фондом, использовались датские национальные регистры, с помощью которых были идентифици-

рованы все жители страны в возрасте старше 30 лет, которым в период с 1997 по 2012 г. была выполнена плановая гастроскопия. Пациенты с исходным наличием сердечно-сосудистых заболеваний исключались. Эта база данных была связана с Датским регистром лекарственных препаратов, что позволило идентифицировать пациентов, которые принимали различные препараты, в т. ч. ИПП и H₂-блокаторы. [17].

В общей сложности в исследование были включены 244 679 человек (средний возраст – 57 лет). Приблизительно 44% из них получали по рецепту ИПП. В течение периода наблюдения произошло 9489 (3,9%) случаев первого в жизни инсульта. Результаты исследования показали, что без учета поправок заболеваемость инсультом на 10 000 человеко-лет составила 88,9 на фоне применения ИПП и 55,7 – без применения ИПП.

После коррекции по возрасту, полу, наличию фибрилляции предсердий, артериальной гипертензии, сахарного диабета, сердечной недостаточности, пептической язвы, злокачественных новообразований, хронической болезни почек и применению нестероидных противовоспалительных препаратов оказалось, что продолжающееся применение ИПП ассоциировалось с увеличением риска инсульта на 20%, чему соответствовало отношение частоты заболеваемости 1,19 (95% ДИ: 1,14–1,24; $p < 0,0001$). Причем риск возрастал только при использовании максимальных доз ИПП (до 94% при приеме пантопразола в максимальной дозе) и оставался практически неизменным при приеме ИПП в минимальных дозировках [18].

На фоне низких доз увеличение риска не обнаруживалось; этот эффект появлялся только на фоне средних доз, но большинство пациентов в данном исследовании принимали средние или высокие дозы. Авторы считают, что, хотя наблюдательные исследования не подходят для формулирования выводов о причинно-следственной связи, обнаруженная дозозависимость должна быть принята во внимание. Отсутствие повышенного риска на фоне H₂-блокаторов также подтверждает, что обнаруженные при приеме ИПП сердечно-сосудистые риски не могут быть лишь следствием того, что ИПП назначались пациентам с уже имеющимся высоким риском инсульта. Если бы это было так, то риск, скорее всего, был бы повышен и на фоне H₂-блокаторов.

Интересное ретроспективное общенациональное исследование приведено из базы данных Тайваньского национального медицинского страхования (с участием лиц в возрасте от 20 лет). Результаты исследования опубликованы в Американском гастроэнтерологическом журнале [19].

В течение периода исследования (10 лет), было проанализировано 198 148 курсов лечения ИПП и столько же контрольных периодов без применения данной группы препаратов. Из рисунка 1 видно, что риск ишемического инсульта повышался у пациентов, получавших омепразол,

пантопразол, лансопразол, эзомепразол. В абсолютных числах это эквивалентно 379 дополнительным госпитализациям в связи с развившимся ишемическим инсультом на один миллион курсов терапии ИПП.

В резюме авторы делают выводы, что использование ИПП в общей популяции связано с повышенным риском впервые возникшего ишемического инсульта, при этом риск не зависит от антиромботической терапии. Однако указывают, что этот риск, на самом деле, скромен по сравнению с хорошо документированными положительными эффектами ИПП, снижающими риск расстройств ЖКТ. Кроме того, механизмы, лежащие в основе указанной ассоциации, не ясны и требуют, по мнению авторов, дальнейшего исследования.

Касательно ИПП актуальна проблема выбора между оригинальным препаратом и генериком. Целью генериковых лекарственных препаратов является повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения.

Общепризнанные критерии выбора генерических препаратов: соответствие производства критериям надлежащей производственной практики, биоэквивалентность оригинальному препарату, включение препарата в «Оранжевую книгу» Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств США, репутация компании-производителя, ценовая доступность. Всем перечисленным критериям соответствует новый рабепразол компании «Д-р Редди'с» – Разо® [20, 21], появившийся в 2016 г. на российском фармацевтическом рынке. Препарат имеет благоприятное сочетание свойств: высокое качество (эффективность и безопасность) при доступной цене.

Заключение

Обобщая все вышесказанное, можно сделать следующие выводы:

- ИПП являются наиболее эффективными антисекреторными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний;
- врачу при назначении ИПП следует оценивать и контролировать риски развития класс-специфических нежелательных явлений;
- короткие курсы лечения кислотосупрессивными препаратами практически не сопровождаются клинически значимыми нежелательными эффектами;
- использование нескольких лекарственных средств повышает вероятность их действия;
- рабепразол (Разо®) является наиболее изученным и безопасным ИПП у коморбидных пациентов, требующих клинически оправданной полипрагмазии;
- связь ИПП с повышенным риском ишемического инсульта требует дальнейшего исследования.

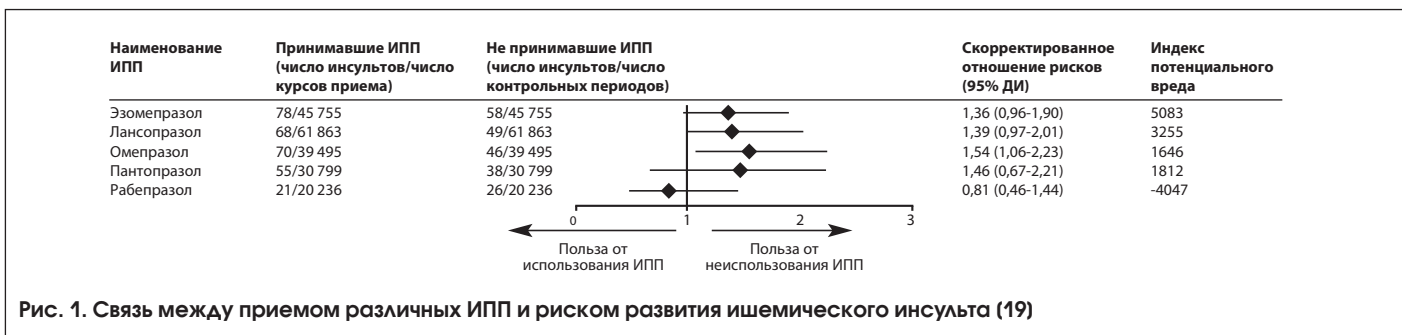


Рис. 1. Связь между приемом различных ИПП и риском развития ишемического инсульта (19)

Литература

- Moayyedi P., Leontiadis G.I. The risks of PPI therapy // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012. №9. P.132–139.
- Конорев М.Р., Тябут Г.Д. Ингибиторы протонной помпы: свойства и применение // Медицинские новости. 2011. №9. С.58–62 [Konorev M.R., Tjabut G.D. Ingibitory protonnoj pompy: svojstva i primenenie // Medicinskie novosti. 2011. №9. S.58–62 (in Russian)].
- Интернет-ресурсы: grls.rosminzdrav.ru (Нексиум пер. №: П N013775/01 от 31.05.07, Эманера пер. №: ЛП-002047 от 11.04.13, Лосек МАПС пер. №: П N013848/01 от 29.09.11, Ортанол пер. №: ЛСР-007825/08 от 06.10.08, Нольпаза пер. №: ЛСР-009049/08 от 19.11.08, Контролок пер. №: П N011341/01 от 28.04.08, Париет пер. №: П N011880/01 от 15.09.11) [Internet-resursy: grls.rosminzdrav.ru (Neksium reg. №: P N013775/01 от 31.05.07, Jemanera reg. №: LP-002047 от 11.04.13, Losek MAPS reg. №: P N013848/01 от 29.09.11, Ortanol reg. №: LSR-007825/08 от 06.10.08, Nol'paza reg. №: LSR-009049/08 от 19.11.08, Kontrolok reg. №: P N011341/01 от 28.04.08, Pariet reg. №: P N011880/01 от 15.09.11) (in Russian)].
- Захарова Н.В. Ингибиторы протонной помпы с позиции эффективности и безопасности // Врач. 2013. Т.10. С.10–13 [Zaharova N.V. Ingibitory protonnoj pompy s pozicii jeffektivnosti i bezopasnosti // Vrach. 2013. T.10. S.10–13 (in Russian)].
- Alshamsi F., Belley-Cote E., Cook D. et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // Critical Care. 2016. №20. P.120.
- Scarpignato C., Gatta L., Zullo A. et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression // BMC Medicine. 2016. №14. P.179.
- Захарова Н.В. Подводные камни длительной кислотосупрессии ингибиторами протонной помпы // Лечащий Врач. 2014. №8. С.21–26 [Zaharova N. V. Podvodnye kamni dlitel'noj kislotosupressii ingibitorami protonnoj pompy // Lechashhij vrach. 2014. №8. S.21–26 (in Russian)].
- Осипенко М.Ф., Скалинская М.И., Ливзан М.А. Вопросы безопасности ингибиторов протонной помпы // Лечащий врач. 2016. №8. С.30–34 [Osipenko M.F., Skalinskaja M.I., Livzan M.A. Voprosy bezopasnosti ingibitorov protonnoj pompy // Lechashhij vrach. 2016. №8. S.30–34 (in Russian)].
- Schnoll-Sussman F., Katz P.O. Clinical Implications of Emerging Data on the Safety of Proton Pump Inhibitors // Curr Treat Options Gastroenterol. 2017. Vol. 15 (1). P.1–9.
- Бакулина Н.В., Симаненков В.И. Ингибиторы протонного насоса и сердечно-сосудистые риски // Спецвыпуск. Гастроэнтерология. 2017. №4. С. 8–12 [Bakulina N.V., Simanenkova V.I. Ingibitory protonnogo nasosa i serdechno-sosudistyje riski // Specvypusk. Gastrojenterologija. 2017. №4. S.8–12 (in Russian)].
- Abraham N.S., Hlatky M.A., Antman E.M. et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridi-
- nes: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents // J Am Coll Cardiol. 2010. №56. P.2051–2066.
- Niu Q., Wang Z., Zhang Y. et al. Combination use of clopidogrel and proton pump inhibitors increases major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis // J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2016. Vol. 10. pii: 1074248416663647.
- Трухан Д.И. Актуальные лекарственные взаимодействия: в фокусе – ингибиторы протонной помпы и клопидогрел // Consilium Medicum. 2017. №19. С.49–52 [Truhan D.I. Aktual'nye lekarstvennye vzaimodejstvija: v fokuse – ingibitory protonnoj pompy i klopidogrel // Consilium Medicum. 2017. №19. S.49–52 (in Russian)].
- Liu L.P., Wang Y., Si R. et al. Esomeprazole and rabeprazole did not reduce antiplatelet effects of aspirin/clopidogrel dual therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a prospective, randomized, case-control study // Exp Opin Pharmacother. 2016. Vol. 17(1). P.7–16. doi: 10.1517 / 14656566.2016.1110145
- Zou D., Goh K.L. East Asian Perspective on the Interaction between Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel // J Gastroenterol Hepatol. 2017. Vol. 32(6). P.1152–1159. doi: 10.1111/jgh.13712
- Furuta T., Sugimoto M., Kodaira C. et al. Influence of low-dose proton pump inhibitors administered concomitantly or separately on the anti-platelet function of clopidogrel // J Thromb Thrombolysis. 2017. Vol. 43(3). P. 333–342. doi: 10.1007/s11239-016-1460-2
- Sehested T.S., Fosbøl E.L., Hansen P.W. et al. Proton Pump Inhibitor Use Increases the Associated Risk of First-Time Ischemic Stroke. A Nationwide Cohort Study // Circulation. 2016. Vol. 134. Abstract 18462.
- Sehested T.S. Popular heartburn medication may increase ischemic stroke risk // American Heart Association Meeting Report. Presentation: 391. Session: EP.AOS.765
- Wang Y.F., Chen Y.T., Luo J.C. et al. Proton-Pump Inhibitor Use and the Risk of First-Time Ischemic Stroke in the General Population: A Nationwide Population-Based Study // Am J Gastroenterol. 2017. Vol. 112(7). P. 1084–1093.
- Карева Е.Н. Рабепразол через призму «метаболизм-эффективность» // PMJ. 2016. №17. С.1172–1176 [Kareva E.N. Rabeprazol cherez prizmu «metabolizm-jeffektivnost'» // RMZh. 2016. №17. S.1172–1176 (in Russian)].
- Дорофеев А.Э., Афанасьев М.В., Рассохина О.А., Сибилев О.В. Некоторые механизмы эзофагопротекции у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и их коррекция // Соврем. гастроэнтерология. 2011. №1. С.78–83 [A.Je.Dorofeev, M.V.Afanasyev, O.A.Rassohina, O.V.Sibilev. Nekotorye mehanizmy jezofagoprotekcii u bol'nyh gastrojezofageal'noj refljuksnoj bolez'n'ju i ih korrekcija // Sovrem. gastrojenterologija. 2011. №1. S.78–83 (in Russian)].

Редкое клиническое наблюдение аневризмы воротной вены у молодой женщины

Профессор В.А. Ахмедов, к.м.н. О.В. Гаус

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Представленное клиническое наблюдение характеризует редкий клинический случай аневризмы воротной вены у молодой женщины, впервые клинически проявившийся во время беременности, протекавший под маской декомпенсированного цирроза печени, который был исключен по результатам пункционной трепан-биопсии печени. Заболевание дебютировало с рвоты «кофейной гущей», которая возникла на 7-й неделе беременности. При обследовании были выявлены спленомегалия (70 см²), аневризма воротной вены, кавернозная трансформация воротной вены. Несмотря на удовлетворительное самочувствие на фоне консервативного лечения, по результатам УЗИ отмечалась отрицательная динамика – расширение ствола воротной вены до 30 мм, по результатам фиброгастродуоденоскопии – варикозное расширение вен пищевода III степени, варикозное расширение вен желудка I–II степени, признаки портальной гастропатии. В апреле 2014 г., учитывая отрицательную динамику, пациентка была направлена на оперативное лечение в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (Москва), где при дообследовании установлено наличие аневризмы воротной вены с редкой особенностью – сдавлением гепатикохоледоха, формированием подпеченочного портального блока и развитием кавернозной трансформации сегментарных ветвей воротной вены, что потребовало проведения высокотехнологичного оперативного лечения.

Ключевые слова: клинический случай, аневризма воротной вены, молодой возраст.

Для цитирования: Ахмедов В.А., Гаус О.В. Редкое клиническое наблюдение аневризмы воротной вены у молодой женщины // PMJ. 2017. № 17. С. 1261–1263.

ABSTRACT

Rare clinical observation of an aneurysm of the portal vein in a young woman

Akhmedov V.A., Gaus O.V.

Omsk State Medical University

The presented clinical observation characterizes a rare clinical case of an aneurysm of the portal vein in a young woman, first clinically manifested during pregnancy, under the guise of decompensated liver cirrhosis, which was excluded by the results of liver needle core biopsy. The disease started with coffee-ground vomiting, which happened on the 7th week of pregnancy. The examination revealed a splenomegaly (70 cm²), an aneurysm of the portal vein, and a cavernous transformation of the portal vein. Despite the satisfactory state of health on the background of conservative treatment, according to the results of ultrasound, there was a negative dynamics - expansion of the portal vein to 30 mm, according to the results of fibrogastroduodenoscopy - esophageal varices of the III degree, gastric varices of the I-II degree, signs of portal gastropathy. In April 2014, taking into account the negative dynamics, the patient was sent for surgical treatment to the State Scientific Center of the Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan (Moscow), where the follow-up study revealed an aneurysm of the portal vein with a rare feature - compression of hepaticocholedochus, formation of a hepatoportal block and development of cavernous transformation of segmental branches of the portal vein, which required a high-tech surgical treatment.

Key words: clinical case, an aneurysm of the portal vein, young age.

For citation: Akhmedov V.A., Gaus O.V. Rare clinical observation of an aneurysm of the portal vein in a young woman // RMJ. 2017. № 17. P. 1261–1263.

Введение

Еще совсем недавно, до активного внедрения в клиническую практику современных лучевых и гистологических методов исследования случаи прижизненного выявления аневризмы воротной вены считались казуистическими. Стремительное развитие лучевых методов исследования – ультразвуковой диагностики, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), а также прижизненной пункционной биопсии в последние годы позволили улучшить возможность диагностики этой редкой клинической патологии [1]. Аневризма воротной вены наблюдается с вовлечением как внепеченочной, так и внутripеченочной части вены. Наиболее часто аневризмы встречаются у лиц старшей возрастной группы, развиваясь на фоне хронических заболеваний печени и синдрома портальной гипертензии, с одинаковой частотой у мужчин и женщин [2]. Аневризмы системы воротной вены встречаются крайне редко, с распространенностью 0,6 на 1000 человек и составляют 3% всех венозных аневризм [3, 4]. В известной нам литературе имеются единичные сообщения о клинических особенностях аневризм воротной вены у лиц зрелого возраста, а случаи выявления данной патологии у лиц молодого возраста представляют большую редкость. Именно поэтому описываемый клинический случай может иметь определенный научный и практический интерес.

Наблюдение

С 2009 г. регулярно на амбулаторном приеме у гастроэнтеролога в Омской городской поликлинике № 12 наблюдается пациентка К., 30 лет, с жалобами на снижение аппетита, ощущение горечи во рту после погрешности в диете, эпизоды носовых кровотечений на фоне повышенной физической нагрузки, боли в правом подреберье давящего характера без четкой связи с приемом пищи, усиливающиеся в положении на правом боку, вздутие и урчание по ходу кишечника.

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка считает себя больной с лета 2009 г., когда на сроке беременности 6–7 нед. впервые случился эпизод рвоты содержимым в виде «кофейной гущи» и по неотложной помощи она была доставлена в больницу скорой медицинской помощи № 1 города Омска. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) выявлена спленомегалия, по данным фиброгастроэнтероскопии (ФГДС) – эрозивный гастрит, проведен эндоскопический гемостаз, выписана в удовлетворительном состоянии. В течение всей беременности сохранялась ане-

мия, курсами принимала препараты железа. В январе 2010 г. произошли самостоятельные роды. В 2011 г. эпизодически беспокоили приступы острых болей в животе, неоднократно госпитализировалась в срочном порядке в стационар для исключения острой хирургической патологии. В конце 2011 г. вновь отмечен эпизод рвоты с примесью крови, тогда же методом ФГДС впервые выявлено варикозное расширение вен III степени, при УЗИ выявлены спленомегалия (70 см²), аневризма воротной вены, а по результатам мультиспиральной компьютерной томографии с болюсным усилением – кавернозная трансформация воротной вены (рис. 1). Выставлен диагноз: цирроз печени неуточненной этиологии. Проведено комплексное дообследование для выявления причины поражения печени (маркеры вирусных гепатитов HBsAg отр., anti-HBsAg отр., HBeAg отр., anti-HBeAg отр., anti-HCV сумм отр.; ПЦР РНК HCV отр., ДНК HBV отр., РНК HDV отр.; аутоиммунный печеночный профиль – без особенностей; МСКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным усилением от 19.11.2011: печень однородной эхоструктуры, селезенка 117×65×173 мм, резкое расширение портальной вены). В

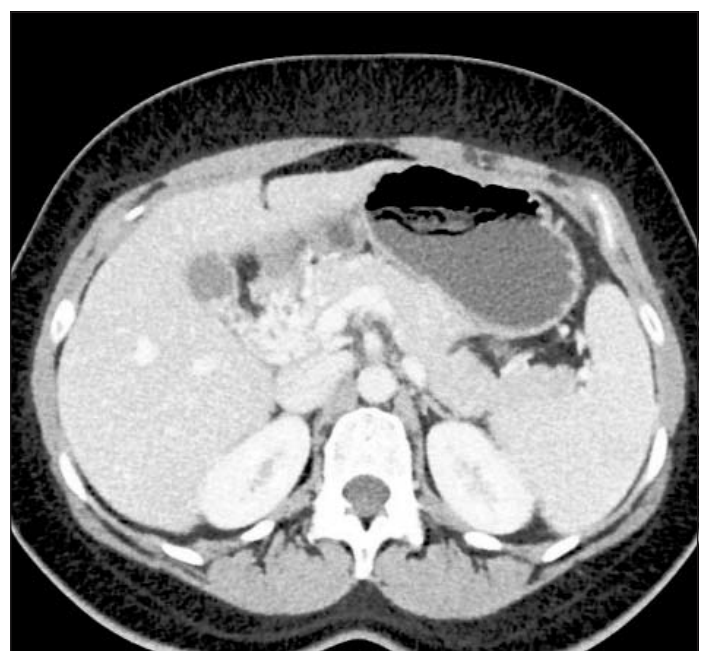


Рис. 1. Пациентка К. Мультиспиральная компьютерная томография с болюсным усилением

декабре 2011 г. обследована в отделении портальной гипертензии Западно-Сибирского медицинского центра ФМБА России города Омска: лейкопения, тромбоцитопения, повышение аминотрансфераз до 4-х норм. 15.12.2011. выполнено эндоскопическое лигирование вен пищевода (осложнилось кровотечением, остановлено консервативно). В марте 2012 г. при обследовании в терапевтическом отделении ГКБ № 1 Омска: гемоглобин 114 г/л, лейкоциты $2,9 \times 10^9$ /л, тромбоциты 83×10^9 /л, АлАТ 140 U/L, АсАТ 220 U/L, щелочная фосфатаза (ЩФ) 430 U/L, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) 480 U/L; по УЗИ – портальная вена 17 мм, признаки кавернозной трансформации воротной вены, спленомегалия (100 см^2); лечение (лактоза, пропранолол, спиринолактон, урсодезоксихолевая кислота) без должного эффекта. В апреле 2012 г. консультирована в отделении портальной гипертензии ГКБ № 20 (Москва), решено продолжить консервативную терапию. В течение 2013 г. чувствовала себя удовлетворительно, эпизодов кровотечения не было, в лабораторных тестах сохранялись анемия (гемоглобин до 111 г/л), повышение АлАТ до 3-х норм, повышение ЩФ до 2-х норм. Несмотря на удовлетворительное самочувствие в этот период, по результатам УЗИ отмечалась отрицательная динамика – расширение ствола воротной вены до 30 мм, по результатам ФГДС – варикозное расширение вен пищевода III степени, варикозное расширение вен желудка I-II степени, признаки портальной гастропатии. В апреле 2014 г., учитывая отрицательную динамику по данным инструментальных методов обследования, пациентка была направлена на оперативное лечение в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (Москва), где при дообследовании установлено наличие аневризмы воротной вены со сдавлением гепатикохоледоха и формированием подпеченочного портального блока, подтверждена кавернозная трансформация сегментарных ветвей воротной вены, данных за цирроз печени при пункционной биопсии печени не получено. 07.05.2014 пациентке было проведено оперативное вмешательство – парциальное спленоренальное шунтирование, лигирование левой желудочной вены, холецистэктомия, формирование бигепатикоэнтероанастомоза на выключенной по Ру петле. Выписана в удовлетворительном состоянии. Последняя явка на прием 16.06.2017. При обследовании в биохимическом анализе крови: АлАТ 133 U/L, АсАТ 92 U/L, ЩФ 468 U/L, ГГТП 166 U/L. На фоне лечения (диуретики, антикоагулянты, ингибиторы протонной помпы, гепатопротекторы разных групп, ферменты) сохраняются общая слабость, периодические эпизоды болей в эпигастрии. Обратилась для определения дальнейшей тактики лечения.

Из анамнеза жизни: туберкулез, вирусный гепатит, венерические инфекции отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Гемотрансфузии отрицает. Инвалидность II группы.

При общем осмотре: состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. Иктеричность склер. Периферические лимфоузлы не увеличены. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии. Печень +3 см от края реберной дуги. Край плотный, болезненный при пальпации. Селезенка не пальпируется. Симптом раздражения брюшины отрицательные. Перистальтика кишечника сохранена. Симптом поколачивания в поясничной области отрицательный. Отеков нет.

На основании анамнеза, данных комплексного инструментального обследования был выставлен **диагноз:** аневризма воротной вены (45×40 мм) со сдавлением гепатикохоледоха и формированием подпеченочного портального блока, кавернозная трансформация сегментарных ветвей воротной вены. К 76.6. Состояние после оперативного лечения (парциальное Н-образное сплено-ренальное аРТФЕ шунтирование, лигирование левой желудочной вены, резекция аневризмы и линейное РТФЕ протезирование воротной вены и ее правой ветви, резекция холедоха, холецистэктомия, формирование бигепатикоэнтероанастомоза на выключенной по Ру петле тонкой кишки, дренирование желчных протоков через подвешную энтеростому, энтеро-энтероанастомоз) от 07.05.2014. Синдром портальной гипертензии. Варикозное расширение вен пищевода III степени, желудка – II степени, с эпизодами состоявшегося кровотечения (2009, 2011 гг.). Портальная гастропатия. Эндоскопическое лигирование вен пищевода (12. 2011 г.). Спленомегалия с синдромом гиперспленизма (тромбоцитопения, лейкопения, эритропения).

Пациентке было назначено **лечение:** диета с ограничением животных жиров, копченостей, маринованных продуктов, ограничение физической нагрузки, исключение гепатотоксичных лекарственных препаратов; ограничение употребления поваренной соли до 1–3 г/сут, жидкости до 1–1,5 л/сут. Контроль суточного диуреза, массы тела, измерение окружности живота.

Медикаментозное лечение: спиринолактон 50 мг по 1 таблетке в 08:00, 11:00 длительно (под контролем суточного диуреза), клопидогрел 75 мг 1 р./сут постоянно по жизненным показаниям, рабепразол 10 мг утром за 30 мин до приема пищи для защиты слизистой оболочки желудка на фоне приема антикоагулянтов, адеметионин 400 мг по 1 таблетке 2 р./сут между приемами пищи в первой половине дня в течение месяца, панкреатин 25 000 по 1 капсуле во время приема пищи по требованию.

Заключение

Таким образом, представленное клиническое наблюдение характеризует редкий клинический случай аневризмы воротной вены у пациентки молодого возраста, впервые клинически проявившийся во время беременности, протекавший под маской декомпенсированного цирроза печени, который был исключен по результатам пункционной трепан-биопсии печени. Редкой особенностью представленного клинического случая явилось сдавление аневризмой гепатикохоледоха с формированием подпеченочного блока и развитием кавернозной трансформации сегментарных ветвей воротной вены.

Литература

1. Пасенов В.Г. Врожденная аневризма воротной вены: пренатальная и постнатальная характеристика эхографической картины // Пренатальная диагностика. 2012. Т. 11. №3. С. 264–265 [Pasenov V. G. Congenital aneurism of a portal vein: prenatal and post-natal characteristic of an ekhografic picture // Prenatalnaya diagnostica. 2012. Т. 11. №3. С. 264–265 (in Russian)].
2. Ванькович А.Н., Вишневецкий В.А. Аневризма воротной вены // Анналы хирургической гепатологии. 2013. Т. 18. №4. С. 115–117 [Vankovich A.N., Vishnevsky of V.A. Aneurizm of a portal vein // Annals surgical hepatology. 2013. Т. 18. №4. С. 115–117 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Правила оформления статей, представляемых к публикации в ГМЖ

Журнал «ГМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщения о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте www.regmed.ru. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

Во **введении** следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы и обосновать необходимость проведения исследования или наблюдения.

При описании **материала и методов** исследования следует изложить, каким образом был осуществлен набор пациентов (в т. ч. в контрольные группы), указать их возраст, пол и другие характеристики, влияющие на результат, описать методы, аппаратуру (в скобках указать ее производителя и страну или город), а также все процедуры в деталях. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках после его международного непатентованного наименования.

Необходимо изложить **результаты** исследования в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности, не повторять в тексте данные из таблиц или рисунков. На все приводимые рисунки и таблицы должна быть ссылка в тексте статьи. Следует указывать статистическую достоверность различных полученных результатов.

При **обсуждении** результатов выделяют новые и важные аспекты данного исследования, возможность применения полученных результатов, в т. ч. в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Результаты исследования критически сравниваются с другими исследованиями в данной области.

Заключение и/или выводы работы нужно связать с целями исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений, не подтвержденных фактами.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке

оригинала (русском), но и быть транслитерированы. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Статью из журнала следует оформлять по образцу:

Фамилия, инициалы автора. Название статьи // Название журнала. 2001. Т. 5, № 7. С. 11–23.

Authors Name. Article Title // Journal Title. 2007. Vol. 5(7). P. 21–54.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), ее следует помещать в список литературы по фамилии первого автора, при этом указывают еще двух авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов всего 4, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на **книгу** следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания, количество страниц.

Для коллективных монографий и сборников добавляется имя редактора (имена редакторов). Монографию, написанную коллективом авторов (более 4 человек), помещают в списке по заглавию книги. Через косую черту после заглавия указывают фамилии трех авторов, а дальше ставят «и др.»

Если описывается фрагмент более крупного документа и имеется указание на конкретный выпуск, том, часть и т. п., то они следуют после года издания. В конце описания – диапазон страниц.

Вид документа (дис., материалы конф., энцикл., сб. ст., избр. тр. и т. п.) помещается после названия, отделяясь двоеточием. Пробела перед двоеточием нет. Одно слово не сокращается («справочник», но «справ. пособие»; «учебник», но «учеб. для вузов»).

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или doi), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием doi без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку doi позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Например:

D'Addato A.V. Secular trends in twinning rates // J Biosocial Sci. 2007. Vol. 39 (1). P. 147–151. doi:10.1017/s0021932006001337.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов [Электронный ресурс].

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Например:

Белосуд Н.А. Прагматическая реализация коммуникативных стратегий в конформном дискурсе [Электронный ресурс] // Мир лингвистики и коммуникации: электрон. научн. журн. 2006. № 4. URL: http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5_3_1.htm (дата обращения: 15.12.2007).

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней – короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариативности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточными для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение – не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка – от 70 до 140 мм, высота – не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т. п.), в графиках – использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru



свежий подход

сайт для практикующих
врачей

www.RMJ.ru

Полные тексты статей по всем разделам
гастроэнтерологии.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!


Иберогаст®



Уникальный¹ растительный нормокинети́к с клинически доказанной эффективностью² (класс 1A)³ для многоцелевой терапии функциональной диспепсии и СРК⁴



 Расслабляет и/или тонизирует участки ЖКТ с нарушенной моторикой

 Уменьшает основные симптомы СРК и функциональной диспепсии (боль, нарушения стула, жжение в эпигастрии, раннее насыщение, чувство переполнения, тошнота)⁴

 Снижает висцеральную гиперчувствительность⁵

 Начинает действовать с первых минут⁶



L.RU.MKT.CC.04.2017.1733

1. Уникальность комбинации 9 лекарственных подтверждается патентом Евразийского патентного ведомства № 019477 от 30.04.2014, дата подачи заявки 25.06.2009.
2. При исследовании 315 пациентов с функциональной диспепсией на 56 дней наблюдалось достоверное улучшение симптомов со стороны ЖКТ (в том числе эпигастральной и спастической боли в животе) при приеме Иберогаста (на 6,9 ± 4,8 балла) по сравнению с группой плацебо (на 5,9 ± 4,3 балла, p < 0,05), von Amim U., Peitz U., Winson B., Gundermann K.J., Maffertheimer P. STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. Am J Gastroenterol. 2007 Jun;102(6):1268-75.
3. Functional Gastrointestinal Diseases – Effective Treatment Using Multi-Target Therapy // G-TELEX 02.2011.
4. Ottlinger B., Storr M., Maffertheimer P. „Iberogast®“ (STW 5) – a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. Wien Med Wochenschr. 2013 Feb;163(3-4):65-72.
5. Liu CY, Müller MH, Gatzke J, Weiser D, Keller O, Enck P, Grundy D, Kreis ME. The herbal preparation STW 5 (Iberogast®) desensitizes intestinal afferents in the rat small intestine. Neurogastroenterol Motil. 2004; 16: 759 – 64.
6. По данным исследования 272 пациентов самое раннее значимое улучшение симптомов определялось через 5 минут, а клинически значимое улучшение симптомов происходило в среднем через 15-30 минут. Vinson BR., Holtmann G. Onset of Action and Efficiency of STW 5 in the Clinical Setting in Patients With Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome // Gastroenterology. 2013. - V.144, Issue 5, S.1, S682.
Иберогаст®. Капли для приема внутрь. **Показания к применению:** для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (в том числе синдрома раздраженного кишечника), проявляющихся тяжестью в эпигастральной области, спазмами желудка или кишечника, отрыжкой, тошнотой, метеоризмом, запором, диареей или их чередованием, а также в составе комплексной терапии гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. **Способ применения и дозы:** внутрь, по 20 капель 3 раза в день, перед или во время еды, с небольшим количеством воды. Длительность терапии составляет 4 недели. Увеличение продолжительности и проведение повторных курсов лечения возможно по рекомендации врача. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, калькулезный холецистит. Возраст до 18 лет из-за недостаточности клинических данных. **С осторожностью:** заболевания печени, алкоголизм, черепно-мозговая травма, заболевания головного мозга - из-за содержания этанола в препарате. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** не рекомендовано. **Побочное действие:** возможны аллергические кожные реакции, одышка, а также тошнота, рвота, диарея. **Особые указания:** следует учитывать возможность взаимодействия с лекарственными средствами, метаболизм которых осуществляется с участием системы цитохрома P450 (корни солодки, плоды расторопши, цветы ромашки могут оказывать ингибирующее действие на ряд изоферментов цитохрома P450). В случае ухудшения состояния или при сохранении симптомов свыше 14 дней необходима консультация врача. Следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций (в том числе, управление транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера и оператора). **Рег. номер:** ПП-000094, **инструкция по применению** от 13.01.2016. Полную информацию смотрите в инструкции по применению. Держатель регистрационного удостоверения: Байер Консьюмер Кэр АГ, Петер Мериян Штрассе 84, 4052 Базель, Швейцария.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс 8 (495) 231-12-02
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.