

ТОЧНО В ЦЕЛЬ

Первый и единственный селективный препарат для таргетной терапии ВЗК^{1,2}



- Энтивио® обеспечивает длительную ремиссию у каждого второго пациента с язвенным колитом или болезнью Крона не получавшего ранее ингибиторы ФНО-α³⁻⁶
- Энтивио® обеспечивает длительную ремиссию у каждого третьего пациента с язвенным колитом или болезнью Крона и предшествовавшей неэффективностью терапии ингибиторами ФНО-α^{1,3-6}
- Энтивио® – инновационный биологический препарат для лечения ВЗК, селективно блокирующий воспаление в кишечнике^{2,7}

Торговое наименование: Энтивио®. Рег. уд. №ЛП-003697. Действующее вещество: ведолизумаб – 300,0 мг. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий. Показания к применению: Язвенный колит. Пациенты со среднетяжелым или тяжелым активным язвенным колитом с неадекватным ответом, неэффективностью лечения или непереносимостью одного или нескольких препаратов стандартной терапии; с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа. Болезнь Крона. Пациенты со среднетяжелой или тяжелой активной болезнью Крона с неадекватным ответом, неэффективностью лечения или непереносимостью одного или нескольких препаратов стандартной терапии; с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа. Способ применения и дозы: схема лечения одинакова для язвенного колита и болезни Крона. Препарат Энтивио® 300 мг вводится пациентам в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут, затем в той же дозе через 2 недели и через 6 недель после первого введения, и далее каждые 8 недель. В случае отсутствия терапевтического эффекта к 14-ой неделе у пациентов с язвенным колитом следует рассмотреть вопрос о целесообразности дальнейшего лечения. У пациентов с болезнью Крона с отсутствием клинического ответа на терапию, терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения препарата Энтивио® 300 мг на 10-ой неделе. Пациентам, у которых отмечается клинический ответ на лечение, после 14-ой недели продолжают вводить препарат с интервалом в 8 недель. При отсутствии признаков клинического ответа к 14-ой неделе у пациентов с болезнью Крона курс лечения следует прекратить. У пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, у которых наблюдается снижение клинического ответа на лечение, терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения препарата Энтивио® 300 мг каждую 4-ую неделю. Следует тщательно оценить целесообразность продолжения лечения у пациентов без признаков улучшения после коррекции дозы. Пациентам, у которых наблюдается клинический ответ, можно уменьшить дозу и/или отменить кортикостероиды в соответствии со стандартами лечения. Если поддерживающая терапия прервана и возникает необходимость возобновить лечение, следует использовать режим дозирования с интервалом каждые 4 недели. Полная информация по способу применения и дозам представлена в инструкции по медицинскому применению. Противопоказания: детский возраст до 18 лет; гиперчувствительность к ведолизумабу или другим компонентам препарата; активная форма тяжелых инфекционных заболеваний, таких как туберкулез, сепсис, цитомегаловирусная инфекция, листериоз, и оппортунистические инфекции, такие как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Побочное действие. Наиболее частые нежелательные реакции (≥1/10): назофарингит, головная боль, артралгия. Частые нежелательные реакции (≥1/100, <1/10): бронхит, гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, синусит, фарингит, парестезия, гипертония, боль в области ротоглотки, заложенность носа, кашель, анальный абсцесс, анальная трещина, тошнота, диспепсия, запор, вздутие живота, метеоризм, геморрой, сыпь, зуд, экзема, эритема, ночная потливость, акне, мышечные спазмы, боль в спине, мышечная слабость, утомляемость, боль в конечностях, пирексия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. Особые указания. Перед началом лечения препаратом Энтивио® рекомендуется проведение вакцинации всех пациентов в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации. Препарат следует применять под строгим наблюдением квалифицированного медицинского персонала, способного осуществлять контроль реакций гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию. Пациенты должны находиться под строгим наблюдением во время инфузии и после ее завершения в течение двух часов для первых двух инфузий, и примерно одного часа для последующих инфузий. Перечень всех особых указаний представлен в инструкции по медицинскому применению. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Entyvio® Summary of Product Characteristics. Takeda Pharma A/S. 2014. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Энтивио®, Рег. уд. № ЛП-003697. 3. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013;369(8):699-710. 4. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013;369(8):711-21. 5. Клиническая ремиссия на 52 неделе в группе ведолизумаб 300 мг каждые 8 недель в исследовании поддерживающей терапии была у 46% пациентов (n=72) с язвенным колитом, не получавших ранее ингибиторы ФНО-α, у 37% (n=43) пациентов с язвенным колитом и с предшествовавшей неэффективностью терапии ингибиторами ФНО-α. Feagan et al. Am J Gastroenterol. 2012; 107:S609-S610. 6. Клиническая ремиссия на 52 неделе в группе ведолизумаб 300 мг каждые 8 недель в исследовании поддерживающей терапии была у 52% пациентов (n=66) с болезнью Крона, не получавших ранее ингибиторы ФНО-α, у 28% пациентов (n=82) болезнью Крона и предшествовавшей неэффективностью терапии ингибиторами ФНО-α. Hanauer et al. Am J Gastroenterol. 2012; 107:S620-S621. 7. Soler D, et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-α4β7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. J Pharmacol Exp Ther. 2009;330(3):864-875. ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; ФНО – фактор некроза опухоли

Дата выпуска рекламы: сентябрь 2017 г.



ООО «Такеда Фармасьютикалс»
ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625;
www.takeda.com.ru

ЭНТИВИО®
ВЕДОЛИЗУМАБ



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2017 | № 15

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №15 (2017) • ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2018 ГОД

Медицинский совет

2015 | № 4

научно-практический журнал для врачей

Т Е Р А П И Я

Медицинский совет

2015 | № 16

научно-практический журнал для врачей

П У Л М О Н О Л О Г И Я

Медицинский совет

2015 | № 1

научно-практический журнал для врачей

П Е Д И А Т Р И Я

Медицинский совет

РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей.

Периодичность выхода – 18 номеров в год.

Годовая подписка на 2018 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2018 года – 3 630 руб.

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Пресса России»

индекс 88144

«Подписные издания»,

Официальный каталог ФГУП «Почта России»

индекс П5802

у официального дилера:

RMBC-Поволжье
тел. в г. Н. Новгороде:
(8312) 30-22-63

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

ООО «Информнаука»,
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,
www.informnauka.com

ООО «Деловая пресса», г.
Киров, тел. (8332) 37-72-11

ЗАО «МК-Периодика»,
тел. (495) 672-70-89

ООО «Урал-пресс»,
(филиалы в 52
регионах России),
тел. (495) 789-86-36,
www.ural-press.ru

ООО «Руспресса»,
тел. (495) 369-11-22

ЗАО «Прессинформ»,
тел. (812) 786-58-29

ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ

(495) 780-34-25 (495) 780-34-26 podpiska@remedium.ru

Льготная подписка со скидкой

На наших сайтах: www.remedium.ru, www.med-sovet.pro,
на выставках и семинарах,
e-mail: podpiska@remedium.ru

СЧЕТ № МС/900-18				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1–18 (январь – декабрь) 2018 год	комплект	1	6 534,00
	Итого			6 534,00
	В том числе НДС			594,00
	Всего к оплате			6 534,00
К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.				
Руководитель предприятия		(Макарова Е.Н.)		

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН 7701669956\770101001	р/счет	40702810438000059976
Банк получателя: ПАО СБЕРБАНК г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225



Алгоритм восстановления печени

- Комплексное восстановление клеток печени ¹
- Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита ²
- Достоверное снижение показателей цитолиза и внутрипеченочного холестаза на 28 день терапии ³
- Защита от лекарственного поражения печени ⁴

veropharm

Гептор®

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин)
Таблетки 400 мг № 20, лиофилизат 400 мг № 5



Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата Гептор®. МНН: Адеметионин. **Показания:** Хронический некалькулезный холецистит. Холангит. Внутрипеченочный холестаз (таблетированная форма); внутрипеченочный холестаз, в том числе у беременных (лиофильная форма). Гепатиты различного генеза: вирусные, токсические, в т.ч. алкогольного и лекарственного происхождения (антибиотики, противоопухолевые, противотуберкулезные и противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы). Жировая дистрофия печени. Цирроз печени. Энцефалопатия, в т. ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.). Алкогольная болезнь печени (лиофильная форма). Депрессия (в том числе вторичная). Абстинентный синдром (алкогольный и др.). **Противопоказания:** Таблетированная форма: Гиперчувствительность. Детский возраст до 18 лет. Беременность 1–2 триместр, период лактации. **Лиофильная форма:** Повышенная чувствительность к адеметионину и/или компонентам растворителя, возраст до 18 лет. **С осторожностью:** Лиофильная форма: беременность (1 триместр), период лактации. Биоплярные расстройства. **Способ применения и дозы:** Таблетированная форма: в период поддерживающей терапии рекомендуется суточная доза 800–1600 мг (2–4 таблетки). Длительность поддерживающей терапии в среднем 2–4 недели. **Лиофильная форма:** внутримышечно (в/м), внутривенно (в/в). При интенсивной терапии — в первые 2–3 недели лечения Гептор® назначают в дозе 400–800 мг/сутки в/в капельно (очень медленно) или в/м. **Побочные действия:** Таблетированная форма: головная боль, бессонница, боль в животе, диарея, сухость слизистой оболочки рта, диспепсия, метеоризм, тошнота. **Лиофильная форма:** наиболее часто: тревога, бессонница, головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, кожный зуд. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка:** Клинических случаев передозировки не отмечалось. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Взаимодействие с другими лекарственными препаратами не наблюдалось. **Особые указания:** Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется его применение перед сном. При лечении пациентов с циррозом печени, ассоциированным с гиперазотемией, необходим систематический контроль азотемии. Не рекомендуется назначать адеметионин пациентам с биоплярными расстройствами. **Лиофильная форма:** во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови. У пациентов с депрессией имеется повышенный риск суицида и других серьезных нежелательных явлений, поэтому во время лечения адеметионином такие пациенты должны находиться под постоянным наблюдением врача для оценки и лечения симптомов депрессии. **Полная информация представлена в инструкциях по медицинскому применению от 17.09.2015 (таблетки) и 27.07.2016 (лиофильная форма).**

1. Полную информацию о механизме действия, показаниях, противопоказаниях и безопасности препарата см. инструкции по медицинскому применению препарата Гептор® (лиофилизат) от 20.07.2016 и Гептор® (таблетки) от 17.09.2015.
2. Ткач С.М. Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: распространенность, естественное течение, современные подходы к диагностике и лечению. Здоровье Украины. Тематический номер. 2012; 4–6.
3. Серикова С.Н. Применение препарата «Гептор» (адеметионин) у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. Практическая медицина. 2012; 3: 171–175. Достоверное снижение активности сывороточных ферментов через 28 дней.
4. Sergio Neri, S. S. Signorelli, D. Ierna, B. Mauceri, G. Abate, F. Bordonaro, D. Cilio, M. Malaguarnera, Role of Ademetionine (S-Adenosylmethionine) in Cyclosporin-Induced Cholestasis. Clinical Drug Investigation, 2002; 22 (3): 191–195. <http://link.springer.com/article/10.2165/00044011-200222030-00006>



№15 2017

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 4

■ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА

С.И. ПИМАНОВ, Е.В. МАКАРЕНКО

Оптимизированные эрадикационные протоколы: рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов, Маастрихт V/Флорентийского и торонтского консенсусов 10

О.Н. МИНУШКИН, Т.Б. ТОПЧИЙ, А.М. ЧЕБОТАРЕВА

Использование препаратов висмута в лечении гастроэнтерологических больных и эрадикационных схемах с учетом рекомендаций Маастрихт V 18

Д.В. ДАНИЛОВ, А.Г. ШУЛЕШОВА, И.В. ЗВЕРКОВ, К.А. БОНДАРЕВА

Комбинированная терапия эрозивной формы ГЭРБ у пациентов, имеющих смешанный характер рефлюктата 23

Д.И. ТРУХАН, И.А. ГРИШЕЧКИНА

Актуальные аспекты антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 28

■ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Печень – важный орган. Как сохранить ее здоровой? .. 36

Беседа с профессором Олегом Николаевичем Минушкиным, заведующим кафедрой гастроэнтерологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ

Р.Г. МЯЗИН

Современные аспекты лечения неалкогольной жировой болезни печени. 39

■ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

М.В. ШАПИНА, И.Л. ХАЛИФ

Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования 44

Е.Ю. ПЛОТНИКОВА, Т.Ю. ГРАЧЕВА

Прукалоприд в лечении хронических запоров 51

О.Н. МИНУШКИН, Ю.С. СКИБИНА, Т.Б. ТОПЧИЙ, Н.В. ЛЬВОВА

СИБР и язвенная болезнь: эпидемиология, патогенез, влияние на клинические проявления и лечебные подходы 56

С.М. ЗАХАРЕНКО

Роль микробиоты в жизни человека и перспективы профилактического применения пробиотиков. 61

М.Д. АРДАТСКАЯ

Дивертикулярная болезнь толстой кишки. Решенные и нерешенные вопросы 68

И.Г. БАКУЛИН, М.И. СКАЛИНСКАЯ, Е.В. СКАЗЫВАЕВА

Место месалазина в терапии язвенного колита. 76

Ю.О. ШУЛЬПЕКОВА

Качественная подготовка к колоноскопии – залог точной диагностики. 82

■ ПРАКТИКА/ИССЛЕДОВАНИЕ

А.М. РЮМИН, О.Л. СОБОЛЕВСКАЯ, О.В. КОРОЧКИНА

Побочные эффекты разных схем интерферонотерапии хронического гепатита С и их коррекция 89

М.А. КРУЧИНИНА, К.В. ПЮРВЕЕВА, О.Н. МИНУШКИН, Н.В. ЛЬВОВА

Опыт применения минеральной воды «Донат МГ» в гастроэнтерологической практике 92

Л.А. ТЕТЕРИНА, Д.Б. ЦУРЦУМИЯ, П.В. СЕЛИВЕРСТОВ, С.И. СИТКИН, Л.С. ОРЕШКО, В.Г. РАДЧЕНКО

Возможности использования L-орнитина-L-аспартата в лечении больных неалкогольной жировой болезнью печени 98

А.В. ПОЛУХИНА, Е.В. ВИННИЦКАЯ, Ю.Г. САНДЛЕР, Т.Ю. ХАЙМЕНОВА

Адеметионин в лечении неалкогольной жировой болезни печени 104

В.М. МАХОВ, Л.Н. УГРЮМОВА, А.А. БАЛАХОНОВ, З.А. МАМИЕВА

Урсодезоксихолевая кислота: взгляд терапевта. 112

А.А. ЯКОВЕНКО, А.Г. БОРИСКИН, А.Ш. РУМЯНЦЕВ, М.В. СТЕПИНА, В.М. СОМОВА

Роль эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* в коррекции белково-энергетической недостаточности у пациентов на гемодиализе. 118

П.А. БАЛУНОВ

Фармакоэкономическая оценка применения 5-АСК при легком и среднетяжелом распространенном (рецидивирующем) язвенном колите 122

Е.А. БЕЛОУСОВА, Н.В. НИКИТИНА

Диарея: правильный алгоритм действий врача 130

■ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

А.Г. ШУЛЕШОВА, О.Н. МИНУШКИН, Е.В. ПОТЕХИНА, Д.В. ДАНИЛОВ, З.Н. ГОЛИКОВА

Подготовка к колоноскопии, дополненной современными уточняющими методиками, у пациентов с эпителиальными образованиями толстой кишки. 140

■ ДИССЕРТАНТ

Т.Г. МОРОЗОВА, А.В. БОРСУКОВ, А.О. БУЕВЕРОВ

Мультипараметрическая эластография. Принципы индивидуального подбора при диффузных заболеваниях печени 148



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: О.Н. МИНУШКИН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой
Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации
Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» МЗ РФ
Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института
Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФУП «Предприятия по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО
Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии
Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ФБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ
Маев И.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ
Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Центральной государственной медицинской академии (ЦГМА) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)
Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург
Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ
Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии
Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ
Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ
Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии
Серов В.Н., президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последипломного образования
Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ
Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова
Явелов И.С., д.м.н., ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» МЗ РФ

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»
Генеральный директор: Татьяна Косарева
Шеф-редактор: Александр Хитров
Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко
Редакционная коллегия: Людмила Головина, Ксения Кириллова, Наталия Марченко, Ирина Филиппова
Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова
Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).
Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.
Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.
ISSN 2079-701X
Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.
Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.
Номер подписан в печать 22 сентября 2017 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2017

Автор обложки: Владимир Цеслер ©

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАНПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующего

вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес filippova@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.



Уважаемые коллеги!

Вышел очередной номер журнала «Медицинский совет», посвященный актуальным вопросам гастроэнтерологии.

Темы статей охватывают все патологии в области гастроэнтерологии – заболевания пищевода, желудка, печени, поджелудочной железы и кишечника. Освещаются вопросы диагностики, дифференциальной диагностики и дифференциального лечения заболеваний. Авторы представили результаты собственных клинических исследований и алгоритмы лечения современными препаратами, в т. ч. новыми отечественными препаратами, которые появились в последний период времени.

Надеемся, что читатель найдет много полезного и интересного для своей практической деятельности.

**Олег Николаевич МИНУШКИН, д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой гастроэнтерологии ЦГМА УД Президента РФ**

ПАЦИЕНТЫ С ВНУТРИЖЕЛУДОЧНЫМ БАЛЛОНОМ ТЕРЯЮТ ДО 15% МАССЫ ТЕЛА

Исследование показало эффективность баллона, который вводится в желудок без эндоскопии и самопроизвольно выводится через ЖКТ спустя 16 недель.

Продолжаются исследования эффективности внутрижелудочного баллона Elipse, производимого компанией Allurion Technologies. Этот «баллон-таблетку» пациент просто глотает, без необходимости выполнения эндоскопического вмешательства. Несмотря на обнадеживающий процент потери веса, вопрос о долгосрочных перспективах остается открытым.

Устройство для интрагастрального введения Elipse представляет собой упакованный в капсулу баллон с прикрепленным тонким катетером.

Пациент глотает его, а, когда капсула достигает желудка под контролем рентгеноскопии, баллон заполняют жидкостью (550 мл) через катетер, который затем удаляют. Через 16 недель баллон самопроизвольно открывается, опорожняется и выводится через желудочно-кишечный тракт. Этим Elipse отличается от других представленных на рынке внутрижелудочных баллонов, которые нужно эндоскопически вводить и удалять с использованием седативных средств.

Полтора года назад клинические испытания баллона Elipse показали, что его использование помогло снизить массу тела 34 пациентов в среднем на 10 кг. В течение последних 4 недель нынешнего исследования пациентам в дополнение к баллону назначалась низкокалорийная диета (700 ккал/день). Средний индекс массы тела участников в начале исследования составлял 38,6 кг/м². За 16 недель 42 участника исследования избавились в среднем от 15,6 кг избыточного веса, что составляет более 14% от их массы тела. С целью поддержания достигнутых показателей всем пациентам была рекомендована средиземноморская диета. Период последующего наблюдения продолжался около года.



ДЛЯ ПОБЕДЫ НАД CLOSTRIDIUM DIFFICILE НУЖНО ЛИШИТЬ ЕЕ КАЛЬЦИЯ

Этот нутриент играет определяющую роль в прорастании спор бактерии, попавших в кишечник. Важное открытие, касающееся распространенного возбудителя устойчивых инфекционных колитов, в том числе госпитальных, Clostridium difficile, сделали ученые медицинской школы Университета Мичигана (University of Michigan Medical School) и Центра биологических исследований и оценки Администрации по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (Center for Biologics Evaluation and Research, US Food and Drug Administration). Результаты, полученные на экспериментальной мышиной модели, позволяют утверждать, что для прорастания бактерий из спор критически необходим кальций. Находка могла бы объяснить, почему возникают вспышки C.difficile у пожилых пациентов в стационарах и домах престарелых: не исключено, что концентрация кальция в их кишечниках может быть повышенной, так как они принимают лекарства или биодобавки с микронутриентом, при этом у них же недостаточно высокий уровень витамина D3 в крови, который способствует усвоению кальция из ЖКТ.



ПРИ РЕФЛЮКСЕ ДИЕТА ЭФФЕКТИВНЕЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Ингибиторы протонной помпы не улучшают результаты лечения ларингофарингеального рефлюкса (ЛФР) при соблюдении пациентами средиземноморской диеты и употреблении щелочной воды. Как показало ретроспективное исследование американских ученых, применение ИПП (ингибиторов протонной помпы) в дополнение к преимущественно растительной средиземноморской диете и употреблению щелочной воды не дает никаких преимуществ при лечении (ЛФР). В группе, пациенты которой не принимали ИПП, но соблюдали диету, даже наблюдалось более частое уменьшение выраженности симптомов рефлюкса.

Авторы работы изучили данные о двух группах пациентов, которые получали различное лечение по поводу ЛФР. Пациенты первой группы (85 участников, средний возраст составлял 60 лет) получали два раза в день эзомепразол или декслансопразол. Они также соблюдали традиционную диету при рефлюксе: избегали употребления кофе, чая, шоколада, газированных напитков, алкоголя, а также жирной, жареной и острой пищи.

Во второй группе 99 пациентов (средний возраст составлял 57 лет) получали щелочную воду (с pH около 8,0) и соблюдали средиземноморскую диету, на 90% состоящую из растительной пищи. Также они избегали употреблять продукты, не рекомендуемые при наличии рефлюкса. Из исследования исключались пациенты с такой сопутствующей патологией, как кашель, дисфония или нейропатические боли в анамнезе. Исследователи проанализировали показатели индекса рефлюксных симптомов (RSI – Reflux Symptom Index) через 6 недель лечения в обеих группах. Уменьшение выраженности симптомов по меньшей мере на 6 баллов было выявлено у 54,1% пациентов, принимавших ИПП. Среднее сокращение RSI по группе составило 27,2%. В группе, где не принимали ИПП, а соблюдали диету и употребляли щелочную воду, эти показатели были равны 62,6 и 39,8% соответственно.

Авторы признают, что сравнение результатов исследования затрудняет отсутствие стандарта диагностики ЛФР. Также непонятно, связано ли улучшение с диетой или только употреблением щелочной воды. И все же исследование показало, что для эффективного лечения ЛФР пациентам нет необходимости принимать ИПП. «Мы видим, что пациентам достаточно соблюдать средиземноморскую диету с употреблением щелочной воды», – отмечает доктор Крейг Залван (Craig H. Zavan) из Медицинского колледжа Нью-Йорка (York Medical College). – К другим преимуществам такого подхода относится снижение риска развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, сахарного диабета и инсульта, а также нежелательных явлений при приеме ИПП и осложнений, связанных с взаимодействием ИПП и других лекарственных средств». Ларингофарингеальный рефлюкс относится к внепищеводным синдромам гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). При этом наблюдается заброс содержимого желудка (кислоты, пепсина, желчных кислот) в гортань и глотку. У пациентов чаще всего отсутствуют классические симптомы ГЭРБ, а на первый план выходят жалобы респираторного характера: боль и/или жжение в горле, хронический кашель, дисфония, дисфагия и т. п. Считается, что до 50% пациентов с гортанными и голосовыми расстройствами имеют рефлюкс.



Преимущества комбинированного действия антацида, содержащего магалдрат и симетикон

Кислотозависимые заболевания (КЗЗ) являются наиболее распространенными среди болезней органов пищеварения. Современный образ жизни приводит к нарушению режима питания, погрешностям диеты, психологическим переживаниям и стрессу, которые в конечном итоге могут спровоцировать возникновение и прогрессирование данных расстройств. К более серьезным факторам необходимо отнести бесконтрольный прием лекарственных препаратов, например глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных средств, повышающих риск эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Самыми распространенными кислотозависимыми заболеваниями ЖКТ считаются: язвенная болезнь желудка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и функциональная диспепсия (хронический гастрит). Обращаясь к данным мировой статистики, около 7–14% взрослого населения страдают язвенной болезнью желудка. В России насчитывается более 3 млн пациентов с этим заболеванием [1]. Гораздо чаще фиксируются случаи гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, достигая 50% среди взрослого населения. В странах Западной Европы и США широкие эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что от 40 до 81% лиц постоянно испытывают изжогу, которая является одним из основных симптомов ГЭРБ, а показатели заболеваемости язвенной болезнью колеблются от 8,5 до 24% [2–4]. По некоторым данным российских эпидемиологических исследований, в нашей стране от изжоги страдает от 20 до 60% жителей [2]. Необходимо отметить, что, по оценкам экспертов, случаи заболеваемости кислотозависимыми расстройствами ЖКТ с каждым годом возрастают, кроме того, эти заболевания часто имеют рецидивирующие формы, что определяет социальную значимость данной проблемы.

Основные симптомы, беспокоящие пациента при заболеваниях ЖКТ с повышенной кислотностью, – изжога (жжение), боль за грудиной и/или в эпигастральной области, заброс кислого содержимого в пищевод (по мере прогрессирования заболевания возможно появление дисфагии, рвоты) и симптомы, связанные с нарушением моторики верхних отделов ЖКТ и/или с повышенной чувствительностью желудка к растяжению: чувство быстрого насыщения, переполнения, вздутия, тяжести в эпигастральной области, возникающие во время или после приема пищи.

Основная задача и цель врача-гастроэнтеролога улучшить самочувствие пациента, повысить его трудоспособность и качество жизни, остановить и предотвратить развитие заболевания. Известно, что причиной возникновения кислотозависимых заболеваний ЖКТ является соляная кислота (HCl), соответственно, в основе терапии ключевое зна-

чение имеет связывание HCl и блокада ее продукции, а также рекомендации по соблюдению диеты [5]. К основным группам лекарственных средств при лечении кислотозависимых заболеваний ЖКТ относят ингибиторы протонной помпы, блокаторы H₂-рецепторов гистамина, холиноблокаторы и антациды. В настоящее время наибольший интерес вызывают антацидные препараты [6–9], особенно комбинированные антациды, к числу которых принадлежит современный препарат Антареит. Антареит – антацид с уникальным составом: магалдрат и симетикон (800 + 40 мг) [11], оказывает кислотонейтрализующий, обволакивающий, адсорбирующий, цитопротективный и ветрогонный эффект. Причем симетикон в данной комбинации не только уменьшает вздутие живота, но и усиливает обволакивающий эффект антацида. Антареит быстро купирует симптомы изжоги, боли в эпигастральной области, чувство тяжести и вздутия, обладая

продолжительным действием – до 2,5–3 часов [10]. Препарат выпускается в форме жевательных таблеток с карамельным вкусом, не требует запивания водой, что повышает комплаентность пациентов назначенной терапии. Отсутствие сахара в составе препарата расширяет группу пациентов, приверженных к его использованию, включая людей, страдающих сахарным диабетом или соблюдающих строгую диету. Препарат разрешен к применению с 12 лет. Антареит рекомендуется принимать через короткое время после еды по 1–2 таблетки (до 8 таблеток в сутки), тщательно разжевывая, или держать во рту до полного рассасывания [11].



РУ №ЛП 001887-241012

Литература

1. Канарейцева Т.Д., Чернуцкая С.П., Гервасиева В.Б. и др. Морфоиммунологические критерии диагностики гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2010, 2: 22–26.
2. Исаков В.А. Эпидемиология ГЭРБ: восток и запад. *Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология*, 2004, 5: 34–37.
3. Рапопорт С.И. Гастриты: пособие для врачей. М.: Медпрактика-М, 2010, 20.
4. Бутов М., Юневич Д., Кузнецов П. Антациды в лечении хронического гастрита. *Врач*, 2010, 11: 30–36.
5. Иванова О.И., Минушкин О.Н. Антациды в современной терапии кислотозависимых заболеваний. *Медицинский совет*, 2015, 13: 30–37.
6. Шептулин А.А. Современные принципы фармакотерапии язвенной болезни. *Клиническая медицина*, 1996, 8: 17–8.
7. Рысс Е.С., Звартау Э.Э. Фармакотерапия язвенной болезни. М., 1998.
8. Ивашкин В.Т. и др. Место антацидов в современной терапии язвенной болезни. *РМЖ, приложение*, 2002; 4 (2): 42–6.
9. Охлобыстин А.В. Современные возможности применения антацидных препаратов. *РМЖ, приложение*, 2002, 4 (2): 51–4.
10. Бельмер С.В., Коваленко А.А., Гасилина Т.В. Антацидные препараты в современной клинической практике. *Доктор.ру*. 2004. 4. 19–22.
11. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=антареит>.

ЖИРНАЯ ПИЩА УМЕНЬШАЕТ КОЛИЧЕСТВО КИШЕЧНЫХ БАКТЕРИЙ

Результаты исследования могут привести к появлению новых противовоспалительных пробиотиков.

Диета с высоким содержанием жиров может привести к определенным изменениям в кишечных бактериях, сообщают исследователи из медицинской школы Университета Кейс Вестерн Резерв Case Western Reserve University School of Medicine. Это открытие поможет бороться с болезнью Крона – аутоиммунным воспалительным заболеванием кишечника.

Исследование впервые идентифицирует специфические изменения в кишечном микробиоме, связанном с болезнью Крона, и показывает, как диеты с высоким содержанием жиров могут модифицировать качественно-количественный состав бактерий кишечника для борьбы с воспалением.

Эксперимент на мышах показал, что бактериальное разнообразие у грызунов с болезнью Крона резко уменьшилось благодаря рациону, состоящему из растительных «хороших» жиров, включая кокосовое масло или масло какао. Водов кишечных бактерий стало на 30% меньше. И даже у тех мышей, которые получали небольшое количество кокосового или какао-масла, воспа-

ление тонкого кишечника было меньше выражено. «Наша находка замечательна тем, что дает возможность пациентам с болезнью Крона управлять кишечными бактериями и воспалением, – говорит первый автор исследования Александр Родригес-Паласиос (Alexander Rodriguez-Palacios). – Необходимо заменить «плохой» жир на «хороший» и потреблять его в достаточных количествах».

Результаты исследования могут помочь врачам идентифицировать бактерии для использования в пробиотических средствах для лечения пациентов, страдающих воспалительными синдромами кишечника.

Но не все «хорошие» жиры одинаково полезны, предупреждают исследователи. «Наши исследования показывают, что каждый человек может по-разному реагировать на разные «хорошие» жиры, – объясняет Родригес-Паласиос. – Но мы надеемся, что диета сможет помочь хотя бы некоторым пациентам избежать побочных эффектов и рисков, связанных с лекарствами. Фокус заключается в том, чтобы понять, что действительно делает жир «хорошим» или «плохим» для болезни Крона».



ВЕГАНСКАЯ ДИЕТА МОЖЕТ БЫТЬ ПОЛЕЗНОЙ ЛИШЬ ЛЮДЯМ С ОПРЕДЕЛЕННОЙ МИКРОФЛОРОЙ

Эффективность растительной диеты можно предсказать по наличию определенных бактерий в кишечной микробиоте человека. К такому выводу пришли датские ученые, которые проверили эффективность двух разных диет в течение полугода. Они выяснили, что диета, богатая клетчаткой, подходит только тем людям, в кишечнике которых преобладает превотелла – род бактерий, характерный для кишечника человека, в пище которого много продуктов растительного происхождения.

Смена привычного питания в пользу употребления более здоровой пищи (низкокалорийной пищи, пищи растительного происхождения или богатой белком) является одним из самых эффективных способов похудения и профилактики ожирения.

Подобрать индивидуальную диету, однако, очень сложно: некоторые типы питания полезны в плане снижения веса для одних людей, в то время как другие люди, наоборот, могут набрать вес, питаясь точно так же. Анализ кишечной микробиоты грызунов показал, что индивидуальные различия в уровне содержания кишечных бактерий играют важную роль в получении энергии из пищи и, как следствие, в скорости набора веса.

Предполагается, что человеческая микрофлора кишечника также может играть важную роль в определении нужного питания, однако систематически это еще не изучалось.

Авторы новой работы провели исследование, в ходе которого 118 добровольцев с лишним весом получили рекомендации по питанию в течение 26 недель. Участники эксперимента были разделены на две равные группы: первая группа придерживалась «новой скандинавской диеты» (New Nordic Diet), состоящей в основном из растительной пищи и круп с высоким содержанием клетчатки, а второй группе было прописано питание в соответствии со стандартными привычками питания датчан. Новая скандинавская диета отличалась от стандартной датской диеты высоким содержанием клетчатки (на 40% больше), а также боль-

шим содержанием белка (на 2%) и меньшим содержанием жира (на 3%).

У 62 участников также собрали образцы стула. В качестве основного показателя различий в кишечной микробиоте участников ученые взяли отношение содержания двух кишечных бактерий: превотеллы (Prevotella spp.), высокое содержание которой связано с преобладанием растительной пищи в диете, и бактероидов, преобладающих в кишечнике при питании в основном животными белками.

После шести месяцев диеты ученые обнаружили, что участники эксперимента, в микрофлоре кишечника которых до начала эксперимента отношение количества превотеллы к бактероидам было выше, в среднем теряли на 3,15 кг больше на диете с преобладанием пищи растительного происхождения (новой скандинавской), чем на стандартном датском плане питания. Участники с низким отношением содержания бактерий не отличались ($p > 0,25$) по количеству потерянных килограммов на двух диетах. Таким образом, результаты исследования показывают, что биологические образцы, говорящие о состоянии здоровья людей, являются необходимой частью индивидуального подхода к выбору их питания. Авторы работы убеждены, что подход к питанию, основанный на индивидуальных особенностях организма человека, будет более эффективен в вопросе похудения и профилактики ожирения, чем популярные диеты, создатели которых обещают результаты каждому.

Ученые часто занимаются активным поиском эффективных способов борьбы с лишним весом и ожирением, основываясь на различных индивидуальных особенностях людей. Например, недавно ученые выяснили, что последний прием пищи ближе к наступлению «внутренней» ночи ведет к появлению лишнего веса, а грецкие орехи могут быть полезны в профилактике ожирения, снижая аппетит.



СИЛИМАР® – гепатопротектор растительного происхождения

Заболевания печени очень опасны и коварны. Согласно статистическим данным, с 1998 г. отмечается ежегодный рост смертности населения от этих заболеваний [1]. Печень – единственный орган, который не имеет нервных окончаний и, соответственно, не может сигнализировать о начале заболевания болевым синдромом, что усложняет процесс диагностики, затягивает момент обращения к специалистам. Только в случае тяжелого поражения печени, при существенном ее увеличении в размерах, возникают сильные боли из-за давления на фиброзную оболочку. Характерными жалобами пациента с подозрением на заболевание печени являются: общее недомогание, слабость, ощущение тяжести в правом подреберье, изменение цвета мочи, расстройства стула, изменение консистенции и окраски кала, горечь во рту по утрам, неприятный запах изо рта, появление налета на языке, кожные высыпания, зуд, ощущение жжения, резкое похудение и др. Но ведущую роль в диагностике играют лабораторные и инструментальные методы обследования пациента (биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная или компьютерная томография).

Причин, приводящих к повреждению печени, достаточно много: чрезмерное употребление алкогольных напитков, лекарственных препаратов или токсических веществ, вирусные инфекции (гепатиты) и наследственные заболевания. Кроме этого, нарушения иммунитета или обменных процессов организма могут отразиться на состоянии печени. Особые опасения специалистов вызывают лекарственные поражения печени. Современный фармацевтический рынок перегружен гепатотоксичными препаратами. Соответственно, устраняя одно заболевание, пациенты подвергаются риску развития другого заболевания – лекарственного гепатита (ЛГ). В первую очередь страдают больные, которым проводится противотуберкулезная или химиотерапия [2], а также лица, бесконтрольно принимающие лекарственные препараты, занимающиеся самолечением или не соблюдающие предписания лечащего врача. Лекарства, поражающие печень, можно подразделить на 2 группы: гепатотоксины, вызывающие облигатные реакции, и гепатотоксины, зависящие от идиосинкразии, с факультативными реакциями. Реакции, вызываемые препаратами первой группы, определяются дозой и временем приема лекарства. Лекарственные реакции, вызываемые препаратами второй группы, зависят от его дозы и развиваются у лиц, чувствительных к данному препарату [3].

В настоящее время для лечения и профилактики ЛГ патогенетически оправданным считается назначение препаратов, обладающих гепатопротективным эффектом, особенно в ситуациях, когда нет возможности исключить лекарственный препарат, вызывающий осложнение, из терапевтической схемы. Гепатопротективные препараты должны обладать достаточно полной абсорбцией, эффектом «первого прохождения» через печень; выраженной способно-

стью связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений, уменьшать чрезмерно выраженное воспаление, подавлять фиброгенез, стимулировать регенерацию печени; отсутствием токсичности [4].

К основным группам гепатопротекторов, применяемых для лечения ЛГ, относят производные S-аденозилметионина, урсодезоксихолевую кислоту и препараты растительного происхождения. Среди растительных препаратов необходимо выделить Силимар® производства отечественной компании «Фармцентр Вилар». Это препарат с выраженным антитоксическим действием на основе плодов расторопши пятнистой. Результаты исследования продемонстрировали его эффективность и безопасность при лечении пациентов, страдающих ЛГ с синдромом холестаза [5]. В течение 1 месяца пациенты, получавшие химиотерапию при онкологических заболеваниях, принимали препарат Силимар®. Результаты биохимического анализа крови подтвердили достоверное снижение уровней АЛТ у 63% больных с их нормализацией в 79% случаев и АСТ у 56% пациентов с их нормализацией в 88% случаев. Также фиксировалась тенденция к уменьшению уровней ГГТ у 40% больных с нормализацией в 50% случаев и ЩФ у 30% пациентов с их нормализацией в 55% случаев [5].

Препарат Силимар® влияет на метаболизм гепатоцитов, оказывает стабилизирующее воздействие на мембрану гепатоцитов, тормозит проникновение токсинов в клетки печени и способствует регенеративным процессам. Благодаря этим свойствам Силимар® рекомендован не только для лечения и профилактики ЛГ, но

и при хроническом гепатите, состояниях

после перенесенного гепатита, в профилактических целях при хронических интоксикациях, алкогольной болезни печени и в составе комплексной терапии при лечении цирроза печени. Препарат назначают курсовым приемом в течение 25–30 дней по 1–2 таб. 3 р/сут (для взрослых) за 30 мин до еды. При необходимости по рекомендации врача курс повторяют через 1–3 месяца [6]. 



ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). https://yadi.sk/i/Z_f-Shtedvds4.
2. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М., 2015: 15–24.
3. Подымова С.Д. Болезни печени. М., 1993.
4. Preisig R. Supplements to the editorial. Liver protection therapy. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 1970, 59(45): 1559–1560.
5. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Островская А.И. *Медицинский совет*, 2016, 14: 48–51.
6. Медицинская инструкция https://www.vida.ru/drugs/silimar_16501.

ПОКАЗАН МЕХАНИЗМ ПРОТИВОСТОЯНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ВИРУСУ ГРИППА

Микрофлора превращает флавоноиды из пищи в интерфероны первого типа. Сотрудники медицинской школы Университета Вашингтона (Washington University School of Medicine) в Сент-Луисе показали, каким образом кишечная микробиота может снижать воспаление в легких при инфекции вирусом гриппа. Метаболит, образующийся при участии бактерии *Clostridium orbiscindens*, стимулирует интерферон-зависимый иммунный ответ, который защищает хозяина от осложнений инфекции. Возможно, усилить выработку метаболита микробами поможет диета, обогащенная флавоноидами. Интерфероны первого типа – сигнальные молекулы, выработка которых активируется при вирусной инфекции и приводит к подавлению синтеза вирусных белков. В частности, интерфероновый ответ запускается при заражении вирусом гриппа. Предварительные исследования на мышах показали, что кишечная микробиота может регулировать тяжесть протекания инфекции, в том числе через интерфероновый путь. Стерильные мыши, то есть лишенные микроорганизмов, населяющих кишечник, чаще погибают от гриппа в результате осложнений, в том числе воспаления легких. Исследователи предположили, что микробное сообщество кишечника вырабатывает метаболиты, которые могут стимулировать интерфероновый ответ в организме. Чтобы идентифицировать эти вещества, авторы работы проверили библиотеку из 84 известных молекул, которые вырабатывают микробы, в репортерной системе на клетках. Наиболее подходящим кандидатом оказался дезаминотирозин (ДАТ) – продукт обмена аминокислот и флавоноидов. Кишечные бактерии могут метаболизировать эти компоненты, встречающиеся в пище, с образованием ДАТ.

Авторы убедились, что фекалии здоровых мышей действительно содержат значительные количества ДАТ. Если мышей кормили антибиотиками, уничтожающими кишечную микрофлору, выработка ДАТ прекращалась. Если мышам давали ДАТ вместе с пищей и заражали вирусом гриппа, в легких у них действительно стимулировался интерфероновый ответ, а выживаемость была выше, чем в контрольной группе. Исследование легких больных мышей показало, что усиление интерфероновой реакции приводит к подавлению вирусной транскрипции и усилению фагоцитарной активности в тканях. Поиск микроорганизма, эффективно продуцирующего ДАТ, в человеческой микробиоте, указал на микроба *Clostridium orbiscindens*. Заражение им стерильных мышей спасло животных от осложнений при гриппе. Таким образом, авторы работы установили, что один из микроорганизмов кишечного сообщества способен метаболизировать компоненты пищи с образованием вещества, стимулирующего противовирусный ответ. Исследование продемонстрировало, что это вещество (дезаминотирозин) при приеме внутрь эффективно защищает животных от осложнений гриппа. Ученые не проверяли, какие именно флавоноиды сильнее всего стимулируют образование ДАТ, так как это очень обширный класс соединений. Помимо косвенной противовирусной активности, флавоноиды (полифенолы) обладают свойствами антиоксидантов. Также работа объясняет, почему при гриппе некоторые антибиотики (в частности, ванкомицин, неомицин и ампициллин) приводят к ухудшению состояния больных. По всей видимости, они подавляют естественную противовирусную защиту, которая осуществляется микробиотой кишечника.



АНАЛИЗ КРОВИ ЗАМЕНИТ КОЛОНОСКОПИЮ В КАЧЕСТВЕ СКРИНИНГА

Инфракрасная спектроскопия образцов крови по сравнению с колоноскопией является более быстрым, недорогим и простым способом обследования на язвенный колит.

Сотрудники факультета физики и астрономии (Department of Physics and Astronomy) и Института биомедицинских наук при Университете штата Джорджия (Institute for Biomedical Sciences at Georgia State University) предложили менее инвазивную альтернативу колоноскопии для скрининга на язвенный колит.

ИК-спектроскопия нарушенного полного внутреннего отражения с Фурье-преобразованием (Attenuated Total Reflectance Fourier Transform Infrared – ATR-FTIR) была использована для выявления заболевания по образцу крови.

Профессор физики, доктор Юнила Перера (A. G. Unil Perera) и профессор Дидье Мерлин (Didier Merlin) из Института биомедицинских наук наблюдали две группы мышей с различными типами колитов – хроническим и острым. У мышей из группы хронического колита развитию заболевания способствовала модификация гена. Мыши из группы острого колита в течение семи дней получали воду с добавлением декстрансульфата натрия (ДСН), и со временем у них развивался колит. Контрольной группой являлись мыши до получения ДСН. После сбора образцов крови была выполнена ATR-FTIR в широком диапазоне для определения пиков поглощения. Затем исследователи сравнили результаты, полученные при анализе образцов мышей из контрольной группы и мышей с колитом. При этом было выявлено девять различий, которые указывают на наличие заболевания. «Мы не предлагаем заменять колоноскопию

анализом крови, – подчеркивает доктор Перера. – Тем не менее ATR-FTIR можно использовать в качестве скрининга. Если анализ крови укажет на наличие колита, тогда стоит выполнить колоноскопию, чтобы выяснить распространенность процесса и проверить, нет ли признаков рака. Анализ крови с использованием инфракрасной спектроскопии намного дешевле, быстрее и является менее инвазивным вмешательством, чем колоноскопия. В дальнейшем мы планируем увеличить количество исследуемых образцов, чтобы повысить точность данных. Возможно, для выявления колита не понадобится определять все девять пиков поглощения».

Только в США более 1,6 млн человек страдают воспалительными заболеваниями кишечника, в том числе язвенным колитом и болезнью Крона. Людям старше 50 лет рекомендуется каждые пять лет подвергаться процедуре колоноскопии для своевременного выявления воспаления, язв и полипов в толстой кишке. Однако многие избегают колоноскопии, поскольку она доставляет неприятные ощущения и требует, чтобы пациенты воздерживались от приема пищи в течение всего дня, а также очищали кишечник путем употребления внутрь специального раствора. Кроме того, колоноскопия является дорогостоящей процедурой с привлечением нескольких медицинских сотрудников. При ее проведении необходима седация, также возможны осложнения. Разработка скринингового обследования по анализу крови могла бы решить эти проблемы и снизить необходимость в проведении колоноскопии. По словам авторов работы, их методику также можно было бы адаптировать для выявления рака и других заболеваний.



14–15 сентября 2017 г. в Москве состоялась X юбилейная научно-практическая школа с международным участием «ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА В XXI ВЕКЕ»

В ходе двухдневного научного форума обсуждались актуальные вопросы диагностики и терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). ВЗК на сегодняшний день представляют одну из важных проблем в гастроэнтерологии, что обусловлено неуклонным ростом распространенности и социальной значимостью этих заболеваний.

В России, по данным на 2015 г., число пациентов с ВЗК составляет около 30 000 человек [1]. Это наиболее социально активные люди: средний возраст пациентов составляет от 20 до 40 лет. Однако в силу тяжести симптомов они часто оказываются исключенными из активной жизни.

Научная программа школы включала многообразные вопросы – от обсуждения генетики и патогенеза до практических аспектов и сложных задач в ведении пациента с ВЗК.

Особое внимание экспертов было уделено инновациям и новым возможностям в лечении ВЗК. Так, в рамках школы состоялась научная сессия «Новые мишени воспаления – новые молекулы в лечении» под председательством профессоров И.Л. Халифа, А.В. Молочкова, А.И. Парфенова и Сильвио Данезе (Италия).

Основной терапевтической целью при ведении пациентов с ВЗК является достижение долговременной клинико-эндоскопической бесстероидной ремиссии. Одна из проблем при назначении ингибиторов ФНО- α , иммунодепрессантов, стероидов или комбинации этих препаратов заключается в системном иммуносупрессивном эффекте, что может привести к повышению риска онкологических заболеваний, инфекций, в том числе, например, реактивации туберкулеза. Таким образом, достижение, наряду с эффективным контролем симптомов заболевания, долговременной безопасности терапии среднетяжелых и тяжелых форм ВЗК является важной практической задачей, стоящей перед врачом.

Принципиально новым решением проблемы лечения ВЗК явилось появление класса биологических препаратов – блокаторов $\alpha 4\beta 7$ -интегрина. Профессор Сильвио Данезе в своем докладе детально представил информацию о патогенезе развития воспаления в кишечнике и возможных терапевтических мишенях: $\alpha 4\beta 7$ -интегрин играет ведущую роль в миграции лимфоцитов в кишечник, вызывающих хронический воспалительный процесс при ВЗК. Единственным представителем класса антагонистов интегрин, зарегистрированных в РФ для лечения ВЗК, является ведолизумаб. Он представляет собой моноклональные антитела, которые специфически связываются с $\alpha 4\beta 7$ -интегрином, таким образом, блокируется миграция лимфоцитов из сосудистого русла в стенку кишечника.

Ведолизумаб – первый и единственный биологический препарат для терапии ВЗК с селективным блокированием воспаления в кишечнике [2, 3].

Показано, что Энтивии® (ведолизумаб) обеспечивает клиническую ремиссию у каждого второго пациента с ВЗК и неэффективностью стандартной терапии к году терапии [4, 5]. Важным клиническим преимуществом Энтивии® является достижение долговременной ремиссии ВЗК и отсутствие системной иммуносупрессии [6]. Кроме того, зарубежным специалистом были освещены результаты опыта применения Энтивии® в реальной клинической практике в странах Европы и США для лечения пациентов с язвенным колитом и болез-

нью Крона, продемонстрировавшие эффективность и благоприятный профиль безопасности антиинтегриновой терапии.

Впервые был представлен обобщенный опыт применения Энтивии® в реальной клинической практике в России. Профессор Белоусова Е.А. (МОНИКИ, Москва) от лица группы авторов представила данные по популяции пациентов, получавших Энтивии®, и результатам индукционной терапии к 14-й неделе. Важно, что терапевтический эффект наблюдался у всех пролеченных пациентов с ВЗК, причем у каждого третьего была достигнута клиническая ремиссия уже к 6-й неделе. Докладчик обратил внимание аудитории на то, что почти у половины пациентов (44%) Энтивии® был первым назначенным биологическим препаратом, и в этой подгруппе результат индукционной терапии был более выраженным, чем в группе пациентов, ранее получавших биологическую терапию ингибиторами ФНО- α : клиническая ремиссия отмечалась у 38% пациентов.

Профессор Чашкова Е.Ю. (Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН) выступила с подробным разбором клинического случая сложного пациента с ВЗК, у которого была достигнута клинико-эндоскопическая ремиссия на терапии Энтивии®.

Таким образом, подводя итог обсуждения вопроса о месте ведолизумаба в лечении ВЗК, с учетом оптимального соотношения долговременной эффективности и благоприятного профиля безопасности, Энтивии® рассматривается в качестве первого биологического препарата для терапии пациентов со среднетяжелым и тяжелым активным язвенным колитом/болезнью Крона с неэффективностью стандартной терапии.

В результате оживленной научной дискуссии эксперты и аудитория пришли к выводу о важности и необходимости своевременного начала терапии инновационными препаратами для изменения прогноза заболевания, улучшения качества жизни пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Сборник материалов заседания экспертного совета по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике на тему: «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с воспалительными заболеваниями кишечника». М., 2016.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Энтивии® РУ №ЛП-003697.
3. Soler D, et al. The Binding Specificity and Selective Antagonism of Vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 330 (3): 864-875.
4. Feagan BG et al. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(2): 229-239.e5.
5. Sands BE et al. Efficacy of Vedolizumab Induction Therapy in Patients With Crohn's Disease Who Have Experienced Tumor Necrosis Factor Antagonist Failure or Are Tumor Necrosis Factor Antagonist Naïve. *Inflamm Bowel Dis*, 2017:23:97-106.
6. Colombel JF et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*, 2017, 66(5): 839-851.

ОПТИМИЗИРОВАННЫЕ ЭРАДИКАЦИОННЫЕ ПРОТОКОЛЫ:

РЕКОМЕНДАЦИИ АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ, МААСТРИХТ V/ФЛОРЕНТИЙСКОГО И ТОРОНТСКОГО КОНСЕНСУСОВ

Цель работы – анализ согласительных документов, касающихся лечения инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) для формулировки наиболее существенных для практического врача положений. Выбор варианта эрадикационного лечения должен учитывать популяционную антибиотикорезистентность и индивидуальный анамнез применения антибиотиков. Если резистентность *H. pylori* к кларитромицину в популяции менее 15% или имеются данные об эффективности стандартной тройной терапии в регионе, в качестве первой линии эрадикационного лечения следует использовать оптимизированную тройную терапию. В случае резистентности *H. pylori* к кларитромицину в популяции более 15% или при использовании пациентом макролидов в анамнезе, а также если ситуация по антибиотикорезистентности в регионе неизвестна, в качестве первой линии эрадикационного лечения следует применить висмутовую квадротерапию. Если применялась тройная терапия с кларитромицином, наилучшим вариантом второй линии является квадротерапия с препаратами висмута. Оптимальным вариантом третьей линии терапии после тройной терапии, включающей кларитромицин, и последующего висмут-содержащего лечения является схема с левофлоксацином. Последней линией лечения, которая используется после безуспешности 3–4 схем эрадикации, является протокол с рифабутином.

Ключевые слова: инфекция *Helicobacter pylori*, ингибиторы протонной помпы, кларитромицин, амоксициллин, метронидазол, висмут-содержащая квадротерапия.

S.I. PIMANOV, MD, Prof., E.V. MAKARENKO, MD, Prof.

Vitebsk State Medical University

OPTIMIZED ERADICATION PROTOCOLS: RECOMMENDATIONS OF THE AMERICAN GASTROENTEROLOGIST BOARD, MASSTRIKHT V/FLORENTINE AND TORONTO CONSENSUSES

The work objective is the analysis of approval documents concerning therapy of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection to formulate the most significant provisions for the practicing physician. The choice of the eradication therapy option must take into account the population antibiotic resistance and individual anamnesis of the antibiotics application. If resistance of *H. pylori* to clarithromycin in the population is lower than 15% or there are data of effectiveness of the standard triple therapy in the region, the optimized triple therapy must be used as first line therapy. If the resistance of *H. pylori* to clarithromycin in the population is higher than 15% or the anamnesis shows previous use by the patient of macrolides and if the situation by the antibiotic resistance in the region is unknown, bismuth quadrotherapy must be used as the first line eradication therapy. If triple therapy with clarithromycin was used the best second line treatment protocol is quadrotherapy with bismuth preparations. The optimum option of the third line therapy after the triple clarithromycin containing therapy and subsequent bismuth-containing therapy is the scheme with levofloxacin. The last line of therapy used after unsuccessfulness of 3–4 eradication schemes is protocol with rifabutin.

Keywords: *Helicobacter pylori* infection, proton pump inhibitors, clarithromycin, metronidazole, amoxicillin, bismuth-containing quadrotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность совершенствования лечения хеликобактерной инфекции сохраняется

Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) остается в фокусе внимания мировых экспертов, а также ежедневной потребностью практических гастроэнтерологов и терапевтов. Середина текущего десятилетия ознаменовалась выходом ряда международных согласительных документов, существенно уточнивших правила лечения инфекции *H. pylori* с позиций доказательной медицины [1–7]. Это касается, прежде всего, Маастрихт V/Флорентийского консенсуса, который традиционно собирает наибольшее количество специалистов, определяю-

щих мировую стратегию и тактику диагностики, лечения и профилактики патологии, ассоциированной с *H. pylori* [1]. Также весьма существенным оказался вклад в лечение инфекции *H. pylori* Торонтского консенсуса [2] и рекомендаций Американской коллегии гастроэнтерологов [4]. Кроме того, важное значение в констатации современных взглядов на проблему лечения *H. pylori*-ассоциированного хронического гастрита и функциональной диспепсии имели Киотский консенсус [5], а также 4-е Римские рекомендации (консенсус) [6]. Кроме того, Американской коллегией гастроэнтерологов и Канадской ассоциацией гастроэнтерологов в 2017 г. подготовлено руководство по диагностике и лечению диспепсии, где лечению хеликобактерной диспепсии уделено значительное внимание [7].

Целью анализа вышеприведенных согласительных документов была формулировка наиболее существенных для практического врача положений, касающихся лечения инфекции *H. pylori*. При этом следует учитывать, что в США и Западной Европе ситуация по инфицированию популяции микроорганизмом *H. pylori* и его антибиотико-резистентности значительно отличается от Восточно-Европейского региона, однако ряд закономерностей являются едиными, их необходимо соблюдать.

КОГО ЛЕЧИТЬ?

Показания к эрадикационной терапии были сформулированы еще консенсусом «Маастрихт II» (2000) и включали следующие позиции: гастродуоденальную язву (уровень доказательности – 1a, степень рекомендаций – A); MALT-лимфому желудка (1c, A); атрофический гастрит (1c, A); после эндоскопической резекции по поводу рака желудка (3b, B); наличие ближайшего родственника, больного раком желудка (3b, B); по желанию пациента после консультации врача (5, A). Руководство Американской коллегии гастроэнтерологов 2007 г. по ведению инфекции *H. pylori* предлагало схожие показания, но с некоторой детализацией: гастродуоденальная язва в фазе ремиссии или обострения; MALT-лимфома желудка низкой степени злокачественности; необследованная диспепсия.

В последующих согласительных документах указывались некоторые дополнительные ситуации, когда требуется эрадикационная терапия – железодефицитная анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, дефицит витамина B₁₂ и *H. pylori*-позитивная функциональная диспепсия. Вместе с тем эксперты последних Маастрихтских консенсусов избегали формулировки полного перечня показаний к эрадикации *H. pylori*.

Последние годы формировалось понимание того, что при наличии экономических возможностей в популяции стратегически выгодно провести эрадикацию хеликобактерной инфекции среди *H. pylori*-позитивного контингента населения для существенного снижения заболеваемости раком желудка, а также уменьшения частоты рецидивов гастродуоденальных язв и их осложнений. Итогом такого подхода стала формулировка одного из важнейших положений Киотского консенсуса: «Должны ли *H. pylori*-позитивные лица подвергаться эрадикационной терапии? Положение 17, IV раздел. *H. pylori*-позитивным лицам должна быть предложена эрадикационная терапия, если нет препятствующих этому обстоятельств (в оригинале: «*H. pylori* infected individuals should be offered eradication therapy, unless there are competing considerations»). Степень рекомендаций: сильная. Уровень доказательности: высокий. Уровень консенсуса: 100%». В комментариях к данному положению эксперты Киотского консенсуса указали: «*H. pylori*-инфицированным пациентам должна быть предложена эрадикационная терапия, если ее проведение не затрудняют какие-либо другие факторы, например сопутствующие заболевания, высокая частота реинфекции в обществе, другие приоритеты здравоохранения в данном обществе либо финансовые

аспекты. Однако следует помнить, что существует и озбоченность в отношении негативного влияния эрадикационной терапии на здоровье человека, такого как увеличение частоты аллергии или ожирения, а также нарушение кишечной микрофлоры» [5]. Таким образом, тщательная оценка обсуждаемого положения Киотского консенсуса и комментарии позволяют понять, что императивный тон в этой фразе отсутствует и нет категорического требования осуществлять эрадикацию всем индивидуумам, имеющим инфекцию *H. pylori*. Иначе вместо фразы «должна быть предложена» в положении имелись бы слова «должна быть осуществлена».

В Маастрихт V/Флорентийском консенсусе при обсуждении лечения хеликобактерной инфекции впервые указывается на необходимость учета сердечно-сосудистых эффектов кларитромицина [1, 8]. Речь идет о том, что макролидные антибиотики повышают смертность от острой кардиологической патологии. Механизм кардиотоксического эффекта макролидов связан с блокированием специфических калиевых каналов (IKr) в сердце. Эти каналы кодируются геном человека hERG (human ether a-gogo related gene), что наблюдается при исходном синдроме удлинения интервала QT и увеличивает риск желудочковой тахикардии.

В разделе консенсуса, посвященном превенции и общественному здоровью, указывается также на развитие резистентности к макролидам после курса эрадикационного лечения. Это касается *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus*. Поэтому при развитии инфекций нижних дыхательных путей это гипотетично может сыграть негативную роль, однако такие исследования не проводились. Аналогичные рассуждения логичны для фторхинолонов.

Из вышеприведенных рассуждений и замечаний по повышению сердечно-сосудистой смертности в результате применения кларитромицина и гипотетичному повышению смертности из-за развития резистентности к антибиотикам патогенной микрофлоры вытекает ряд важных положений, касающихся стратегических рекомендаций по применению эрадикационной терапии. Если ранее отношение к тотальной эрадикации в регионах с высокой инфицированностью *H. pylori* и высокой заболеваемостью/смертностью от рака желудка было оптимистичным и ограничивалось только экономическими возможностями страны, то в настоящее время эта проблема приобретает более сложную интерпретацию. В то же время имеющиеся на сегодняшний день доказательства свидетельствуют о бесспорном влиянии при оценке «вред – польза» эрадикации *H. pylori* на снижение случаев язвенных кровотечений, перфораций и возникновения рака желудка [8, 11].

В рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов 2017 г. в отношении показаний к эрадикации указывается, что проблеме «кого лечить?» предшествует вопрос «кого обследовать?», т.к. «всем пациентам с положительным тестом на активную инфекцию с *H. pylori* должно быть предложено лечение» [4]. В качестве показаний для диагностики микроорганизма *H. pylori* перечислены прежде всего классические: язвенная болезнь (как актив-

ная, так и в анамнезе, а также после эрадикации), MALT-лимфома желудка низкой степени злокачественности, эндоскопическая резекция по поводу раннего рака желудка в анамнезе. Больных с необследованной диспепсией и функциональной диспепсией также следует обследовать на наличие инфекции *H. pylori*. Если пациенту с диспепсией проводится верхняя эндоскопия, рекомендуется осуществить биопсию и определить наличие *H. pylori*. Больные функциональной диспепсией также должны обследоваться на эту инфекцию. Если пациент с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) не имеет язвенного анамнеза, необходимости в определении микроорганизма *H. pylori* нет. В то же время, если предполагается длительное лечение ГЭРБ ингибиторами протонной помпы (ИПП), обычно до начала многолетней кислотосупрессивной терапии рекомендуется провести эрадикацию микроорганизма *H. pylori* для профилактики прогрессирования атрофического гастрита, хотя в американских рекомендациях необходимость такого подхода названа неясной. Перед началом приема ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–325 мг/сут или других антиагрегантов для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуется осуществить тестирование на наличие *H. pylori* и при положительном результате предложить эрадикационную терапию. Аналогичный подход предлагается для больных, начинающих длительный прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Что касается пациентов, уже принимающих НПВС, следует учитывать, что *H. pylori* – независимый фактор риска ulcerогенеза, но польза или вред диагностики и лечения хеликобактерной инфекции в этом случае остается неясным (условная рекомендация с низким качеством доказательности). Хотя аналогичный уровень доказательности имеется при железодефицитной анемии без выясненной этиологической причины, рекомендации по определению микроорганизма *H. pylori* и последующей эрадикации у таких больных считаются целесообразными. Необходимость обследования на *H. pylori* и последующего эрадикационного лечения взрослых больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой подтверждается как условная рекомендация с очень низким качеством доказательности. В отношении бессимптомных пациентов с семейным анамнезом по раку желудка, больных с лимфоцитарным гастритом, гиперпластическими полипами желудка и неукротимой рвотой беременных в американском документе отмечено, что недостаточно информации, чтобы рекомендовать в таких случаях повсеместную диагностику и последующую эрадикацию. В связи с очень низким уровнем заболеваемости раком желудка в США количество больных, которым нужно провести эрадикацию *H. pylori* для предупреждения одного случая заболеваемости этой злокачественной опухолью, составляет 95 для мужчин и 163 для женщин. В Китае аналогичный показатель среди мужчин составляет 15 [4]. Можно предполагать, что в России и Беларуси аналогичный показатель близок к приведенному китайскому. Считается, что скрининг на *H. pylori* и последующая эрадикация микроорганизма целесообразны в регионах с высокой заболеваемостью раком желудка. Американские экс-

перты указали, что в Северной Америке нет никаких оснований для всеобщего или популяционного скрининга.

Не следует забывать, что на фоне приема ИПП или антибиотиков (и в ближайшие 1–2 недели после отмены этих ЛС) все методы диагностики микроорганизма *H. pylori*, кроме серологического, могут дать ложноотрицательный результат. Для оценки эффективности эрадикации серологический метод диагностики неприемлем [1, 11].

Таким образом, в настоящее время считается, что при наличии инфекции *H. pylori* каждому пациенту следует предложить эрадикационную терапию, однако перед ее проведением врачу следует оценить ряд потенциальных негативных последствий. Логично считать, что, если предполагается использовать эрадикационный протокол с кларитромицином, следует исключить у пациента синдром удлинения QT по данным ЭКГ.

КЛЮЧЕВАЯ ПРОБЛЕМА – ПОВЫШЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ *H. PYLORI* К АНТИБИОТИКАМ

В разделе «Лечение» Маастрихт V/Флорентийского консенсуса в положении №1 указывается, что «резистентность *H. pylori* к антибиотикам растет в большинстве регионов мира» [1]. Эффективность эрадикационной классической тройной терапии в целом в популяции составляла 20 лет назад более 90%, в настоящее время не всегда достигает 70% [1, 9]. Отсюда довольно жесткая формулировка в положении №2 того же согласительного документа: «следует отказаться от стандартной кларитромицин-содержащей тройной терапии без предварительного определения резистентности, если таковая к кларитромицину в регионе превышает 15%» [1].

В связи с повсеместным ростом антибиотикорезистентности *H. pylori* эксперты в обсуждаемых международных согласительных документах предложили ряд новых положений, которые определяют алгоритм выбора лечения, состав протоколов, дозировку лекарственных средств (ЛС) и действия практического врача.

Прежде всего, требуется принять к сведению, что среди ЛС с антибактериальной активностью, используемых при эрадикации *H. pylori*, есть таковые, к которым резистентность не формируется или наблюдается крайне редко: соли висмута, тетрациклин, амоксициллин. Проблемными антибиотиками для эрадикации, т.е. к которым часто наблюдается резистентность микроорганизма *H. pylori*, являются кларитромицин, фторхинолоны, а также нитроимидазолы (метронидазол, тинидазол, орнидазол).

Эксперты обсуждаемых консенсусов сформулировали ряд новых и уточнили несколько известных положений, касающихся эрадикационной терапии.

■ Если в предыдущем Маастрихтском консенсусе граничное значение высокой популяционной антибиотикорезистентности определено как 15–20%, в настоящее время для кларитромицина, фторхинолонов и метронидазола этот предел составляет 15% в соответствии с указаниями всех обсуждаемых согласительных документов. Таким образом, тактика выбора режимов эрадикации *H. pylori* должна определяться региональной (популяцион-

Таблица. Основные эрадикационные протоколы, упоминаемые и рекомендованные для использования в положениях Маастрихт V/Флорентийского (2016) и/или Торонтского (2016) консенсусов и/или рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов

№ п/п	Название протокола	Содержание (компоненты протокола)	Длительность лечения (дни)	Основные показания и характеристика
1	Оптимизированная тройная терапия	ИПП в удвоенной дозе (например, омепразол 40 мг) 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг (или метронидазол 500 мг) 2 раза в день ¹	14	Первая линия лечения в регионах с низкой (<15%) резистентностью <i>H. pylori</i> к кларитромицину
2	Стандартная висмут-содержащая квадротерапия	ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + коллоидный субцитрат висмута 120 мг 4 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день ²	10 или 14 ³	Вторая линия лечения в регионах с низкой (<15%) резистентностью <i>H. pylori</i> к кларитромицину или один из вариантов первой линии эрадикации в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину
3	Оптимизированная висмут-содержащая квадротерапия	ИПП в удвоенной дозе (например, омепразол 40 мг) 2 раза в день + коллоидный субцитрат висмута 120 мг 4 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 4 раза в день	14	Те же
4	Сопутствующая (concomitant) терапия – квадротерапия без препаратов висмута	ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + метронидазол 500 мг 2 раза в день	10 ⁴	Один из вариантов первой линии эрадикации или второй-третьей линии при неэффективности предшествующих схем. Не рекомендуется Торонтским консенсусом (2016) как терапия «спасения» в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину
5	Оптимизированная сопутствующая терапия	Эзомепразол 40 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + метронидазол 500 мг 2 раза в день	14	Те же
6	Последовательная (sequential) терапия – квадротерапия без препаратов висмута	1-й этап (5 дней): ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день. 2-й этап (5 дней): ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + метронидазол 500 мг 2 раза в день	5 + 5 ⁵	Может использоваться в качестве первой линии эрадикации при низкой резистентности к кларитромицину и метронидазолу. Не рекомендуется Торонтским консенсусом (2016) как первая линия лечения и как терапия «спасения»
7	Оптимизированная последовательная (sequential) терапия	1-й этап (7 дней): эзомепразол 40 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день. 2-й этап (7 дней): эзомепразол 40 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + метронидазол 500 мг 2 раза в день	7 + 7	Те же
8	Новый вариант последовательной (sequential) терапии с левофлоксацином	1-й этап (5 дней): эзомепразол 40 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день. 2-й этап (5 дней): эзомепразол 40 мг 2 раза в день + левофлоксацин 500 мг 2 раза в день + тинидазол 500 мг 2 раза в день	5 + 5	Как вторая или третья линия эрадикации
9	Гибридная (hybrid) терапия	1-й этап (7 дней): ИПП в удвоенной дозе (например, омепразол 40 мг) 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день (7 дней). 2-й этап (7 дней): ИПП в удвоенной дозе (например, омепразол 40 мг) 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + нитроимидазол 500 мг 2 раза в день (7 дней)	7 + 7	Как вторая или третья линия эрадикации
10	Левофлоксацин-содержащая тройная терапия	ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + левофлоксацин 500 мг 1 или 2 раза в день ⁶ + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день	10–14	Как вторая или третья линия эрадикации. В США предлагается как вариант первой линии лечения

Таблица (окончание)

№ п/п	Название протокола	Содержание (компоненты протокола)	Длительность лечения (дни)	Основные показания и характеристика
11	Квадротерапия с левофлоксацином	эзомеразол 40 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + левофлоксацин 500 мг один раз в день (или 250 мг 2 раза в день) + висмута субцитрат 240 мг 2 раза в день	14	Показания соответствуют протоколу с левофлоксацином (вторая-третья линия эрадикации)
12	Последовательная квадротерапия с левофлоксацином ⁷	1-й этап (5–7 дней): ИПП в стандартной дозе (например, омепразол 20 мг) или в удвоенной дозе (например, омепразол 40 мг) 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день. 2-й этап (5–7 дней): ИПП + амоксициллин 2 раза в день + левофлоксацин 500 мг один раз в день + нитроимидазол 500 мг 2 раза в день	5–7 + 5–7	Рассматривается американскими рекомендациями как альтернатива стандартной тройной терапии и возможный вариант первой линии лечения
13	Висмут-содержащая квадротерапия с фуразолидоном и амоксициллином	ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + коллоидный субцитрат висмута 240 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + фуразолидон 200 мг 2 раза в день или: ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + висмута калия цитрат 220 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 3 раза в день + фуразолидон 100 мг 3 раза в день	14 14	Как первая, вторая или третья линия эрадикации
14	Висмут-содержащая квадротерапия с фуразолидоном и тетрациклином	ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + препарат висмута в стандартной дозе 2 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день + фуразолидон 100 мг 4 раза в день	14	Использована в единичных исследованиях
15	Висмут-содержащая квадротерапия с амоксициллином и тетрациклином	ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + препарат висмута в стандартной дозе 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 3 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день	14	Использована в единичных исследованиях
16	Тройная терапия с рифабутином	ИПП в стандартной или удвоенной дозе + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + рифабутин 300 мг 1 раз в день (или рифабутин 150 мг 2 раза в день)	10	Финишный вариант при безуспешности предшествующих линий эрадикации (хотя бы трех)

Примечание. Прием всех препаратов, кроме метронидазола и фуразолидона, традиционно осуществляется за 30–60 мин до еды. Метронидазол и фуразолидон принимают во время или после еды. Рифабутин принимается независимо от приема пищи. Возможна замена метронидазола тинидазолом. Нитроимидазолы – общее название группы, куда входят метронидазол, тинидазол и орнидазол, т.е. можно использовать любой из этих препаратов.

¹ В американских рекомендациях метронидазол в указанной дозировке используется 3 раза в день. – ² В американских рекомендациях для висмусовой квадротерапии предусмотрено назначение субцитрата висмута в дозе 120–300 мг 4 раза в день, метронидазола в дозе 250 мг 4 раза в день, а метронидазола в дозе 500 мг – 3 или 4 раза в день. – ³ В американских рекомендациях предусмотрена продолжительность висмусовой квадротерапии составляет 10–14 дней. – ⁴ В американских рекомендациях предусмотрена продолжительность сопутствующей терапии составляет 10–14 дней. – ⁵ В американских рекомендациях предусмотрена продолжительность каждого этапа последовательной терапии составляет 5–7 дней. – ⁶ В американских рекомендациях при тройной терапии с левофлоксацином предусмотрена дозировка левофлоксацина составляет 500 мг один раз в день. – ⁷ Приводится в американских рекомендациях.

Если резистентность *H. pylori* к кларитромицину в популяции менее 15% или имеются данные об эффективности стандартной тройной терапии в регионе, в качестве первой линии эрадикационного лечения следует использовать оптимизированную тройную терапию.

Если резистентность *H. pylori* к кларитромицину в популяции более 15%, или пациент использовал макролиды в анамнезе, или ситуация по антибиотикорезистентности в регионе неизвестна, то в качестве первой линии эрадикационного лечения следует применить висмусовую квадротерапию. Допускается также применение невисмусовой квадротерапии, однако это актуально прежде всего для стран, где не используются препараты висмута. В случае низкого уровня резистентности *H. pylori* к фторхинолонам, но высокой резистентности к макролидам имеются рекомендации американских экспертов по применению в качестве первой линии лечения схемы с левофлоксацином. Перед назначением этого препарата также нужно учесть соответствующий индивидуальный анамнез по антибиотикам.

В России ситуация по антибиотикорезистентности достаточно разнообразная, но в целом в крупных городах наблюдается высокая резистентность *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу [11]. В то же время можно предполагать, что в малых городах и в сельской местности резервы оптимизированной тройной терапии не исчерпаны [8, 11, 12]. Новые исследования позволяют прояснить ситуацию по антибиотикорезистентности *H. pylori* и воспользоваться предложенными консенсусами алгоритмами в полном объеме. В США еще в 2009–2011 г. резистентность *H. pylori* к фторхинолонам превысила 30% [4].

В соответствии с Маастрихт V/Флорентийским консенсусом в регионах с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину (15–40%), но низкой или промежуточной резистентностью к метронидазолу (<40%), т.е. при варианте, наиболее часто встречающемся в Центральной и Южной Европе и в США, невисмусовая «сопутствующая» (concomitant) квадротерапия в течение 14 дней может быть эффективной альтернативой, если распространен-

ность штаммов с двойной резистентностью <15%. В регионах с высокой (>15%) двойной резистентностью *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу висмут-содержащая квадротерапия является лечением выбора [1].

Вторая линия эрадикационной терапии используется при неэффективности первой попытки лечения *H. pylori*. Если применялась тройная терапия с кларитромицином, оптимальным вариантом второй линии будет квадротерапия с препаратами висмута. Также допустим любой протокол с левофлоксацином, но лучше его назначить, если лечение квадротерапией с препаратами висмута оказалось безуспешным.

Оптимальным вариантом третьей линии терапии после неудачи с тройной терапией, включающей кларитромицин, и последующего висмут-содержащего лечения является схема с левофлоксацином. Если она уже использовалась, а применение протокола с кларитромицином нецелесообразно по какой-либо из вышеописанных причин, желательно в качестве третьей линии использовать еще раз какой-либо прочий, не идентичный вариант оптимизированной терапии с висмутом. Возможны другие варианты третьей и даже четвертой линии лечения без рифабутина (табл.) при учете приведенного ранее факта, что к препаратам висмута резистентность микроорганизма *H. pylori* не формируется, а к тетрациклину, амоксициллину и фуразолидону наблюдается реже чем в 2% случаев. Таким образом, протоколы с этими антибактериальными препаратами можно повторять в более длительном или измененном вариантах, но в рамках стандартных протоколов. Обязательным правилом эрадикационной терапии остается строгое соблюдение стандартных, апробированных в РКИ протоколов эрадикации (табл.). В практической работе не допускается «рационализация» с составом компонентов схемы лечения, дозировкой ЛС и продолжительностью терапии. Разумеется, при проведении РКИ применяется новый вариант лечения, который сравнивается со стандартным.

Последней линией лечения, которая используется после безуспешности 3–4 схем эрадикации, является протокол с рифабутином. Резистентность *H. pylori* к рифабутину в настоящее время практически отсутствует. Рифабутин применяется внутрь независимо от приема пищи. Для лечения туберкулеза используется в комбинации с другими средствами. Хотя резистентность к *Mycobacterium tuberculosis* является актуальной проблемой, эпизодическое применение рифабутина не может существенно повлиять на развитие этой устойчивости. Следует учитывать возможный миелотоксический эффект рифабутина.

Оценивать результаты лечения следует не раньше чем через месяц после окончания эрадикационной терапии. С нашей точки зрения, лучше это сделать через два месяца. Это позволит уменьшить количество ложноотрицательных случаев диагностики микроорганизма *H. pylori*.

КАК УЛУЧШИТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ?

Первый и самый простой, а также фармакоэкономически оправданный путь повышения эффективности лечения – увеличение дозы ИПП. На сегодняшний день убе-

дительно доказано, в том числе метаанализами, что снижение кислотопродукции желудка (подъем внутрижелудочной pH) повышает эффективность эрадикационной терапии, особенно при использовании амоксициллина и кларитромицина [1, 8, 12].

Таким образом, в состав эрадикационной терапии должен входить ИПП в двойной дозе, например омепразол 40 мг (2 капсулы по 20 мг) два раза в день. В соответствии с проведенными исследованиями надежным ИПП является препарат Омитокс (омепразол). Он показал высокую эффективность в лечении кислотозависимых заболеваний и эрадикации микроорганизма *H. pylori* [13, 14]. В эрадикационных протоколах Омитокс можно использовать в дозе 40 мг (2 капсулы по 20 мг) два раза в день. По данным О.Н. Минушкина и соавт., эффективность эрадикации при использовании последовательной терапии с Омитоксом (Омитокс 20 мг 2 раза в день + Азитрал 500 мг 2 раза в день в течение 5 дней, затем Омитокс 20 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день в течение последующих 5 дней) достигает 90% [15]. Отмечено также уменьшение активности воспаления слизистой оболочки желудка после проведения эрадикации с протоколом, включающей Омитокс.

Для улучшения результатов лечения хеликобактерной инфекции предпочтение следует отдавать оптимизированным вариантам. Такой выбор, кроме использования высокой дозы ИПП, предполагает максимальную длительность лечения. Последовательная и гибридная терапия, судя по ряду исследований, обладает более мощным эрадикационным потенциалом, чем простые тройные варианты лечения.

Что касается дополнительной терапии пробиотиками для снижения побочных эффектов эрадикации *H. pylori*, то эксперты Торонтского консенсуса высказались против ее рутинного применения, поскольку его эффективность не имеет убедительных доказательств. В американских рекомендациях указывается, что использование пробиотиков в качестве адъювантной терапии при эрадикации вызывает растущий интерес в США. Показано, что штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* оказывают угнетающий эффект на *H. pylori*. Хотя появился метаанализ, показывающий повышение частоты успешной эрадикации при использовании пробиотиков, снижение числа случаев побочных эффектов и повышение приверженности лечению [16], авторы рекомендаций отмечают, что многие вопросы в этой области (дозировка, время, длительность приема) остаются неясными и рекомендации по их использованию отсутствуют. Эксперты Маастрихт V/Флорентийского консенсуса отметили положительный эффект отдельных пробиотиков (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus*) на снижение побочных эффектов во время проведения эрадикационного лечения, однако в заключении этого раздела указывается на необходимость дальнейших исследований для более определенного понимания проблемы. В то же время снижение частоты антибиотико-ассоциированной диареи предрасполагает к повышению приверженности лечению. Нередко при использовании макролидов наблюдается неопасная диарея, связанная с прокинети́ческим эффектом этой группы антибиотиков.

Повышение приверженности эрадикационному лечению имеет ключевое значение в качестве резерва эффективности лечения. Терапия любых кислотозависимых заболеваний зависит от этого фактора [17]. С пациентом следует оговорить ряд позиций, включая экономические затраты на лечение. Если назначается схема, содержащая метронидазол или фуразолидон, следует получить согласие больного, что на время лечения он не будет употреблять алкоголь. Вместе с тем метронидазол можно заменить орнидазолом, который совместим с алкоголем [8]. Объяснение пациенту объективной пользы и возможных побочных

эффектов эрадикационной терапии – обязательное условие успешного лечения.

Таким образом, последние международные согласительные документы по эрадикации *H. pylori* предполагают учет региональной антибиотикорезистентности микроорганизма и индивидуального анамнеза по антибактериальной терапии. Разработан достаточно обоснованный алгоритм выбора протоколов эрадикации. Важное значение для успешного лечения имеет применение высоких доз ИПП.А в соответствии с исследованиями, проведенными в России, надежным ИПП является Омитокус, выпускаемый в дозировке по 20 мг (№30).



ЛИТЕРАТУРА

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus. *Report. Gut* 2017; 66(1): 6–30.
2. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 2016; 151(1): 51–69.
3. Graham D, Laine L, Toronto H. *pylori* Consensus Recommendations in Context. *Gastroenterology* 2016; 151(1): 9–12.
4. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(2): 212–239.
5. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353–67.
6. Stanghellini V, Chan F, Hasler WL, et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1380–1392.
7. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, et al. American College of Gastroenterology and Canadian Association of Gastroenterology guidelines on the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 988–1013.
8. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: положения Мaaстрихт V/Флорентийского консенсуса и комментарии: пособие для врачей. Минск: Четыре четверти, 2017, 90 с.
9. Cheng Y-J, Nie X-Y, Chen X-M. The Role of Macrolide Antibiotics in Increasing Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2173–84.
10. Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Функциональные желудочно-кишечные расстройства: Римский IV консенсус: пособие для врачей. Витебск: ВГМУ, 2016, 190 с.
11. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Рекомендации Мaaстрихт V/Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции. *Consilium Medicum* 2017; 19–27 (8.1. Гастроэнтерология).
12. Makarenko AV, Pimanov SI. Eradication Rate After Randomized Treatment in a Population with High Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2005; 10: 535.
13. Топчий Н.В., Топорков А.С. Применение Омитокса в лечении эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки. *РМЖ* 2011; 12: 748–752.
14. Топчий Н.В., Девятова Ю.М. Оптимизация приема Омитокса при диспепсии. *РМЖ* 2012; 11: 542–548.
15. Минускин О.Н., Зверков И.В., Баркалова Ю.Б. Опыт проведения эрадикационного лечения (последовательная схема) язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Медицинский алфавит* 2016; 34(297): 50–52.
16. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 25–32.
17. Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Дикарева Е.А. Соблюдение схемы терапии ингибиторами протонного насоса при постоянном приеме нестероидных противовоспалительных средств. *Терапевт. арх.* 2015; 87(4): 58–61.

ОМИТОКС ОМЕПРАЗОЛ капсулы 20 мг №30

-  Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки
-  Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
-  НПВП-гастропатия
-  Синдром Золлингера-Эллисона
-  Эрадикация *H.pylori* (в составе комбинированной терапии)

Доказанная биоэквивалентность оригинальному препарату*
Производство по GMP**



ОМИТОКС – ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР В ЛЕЧЕНИИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

За дополнительной информацией обращаться в ООО «Шрея Лайф Саенсиз»:
Тел./факс: +7 (495) 646-22-25



* Внутренние данные компании ООО «Шрея Лайф Саенсиз»

** Сертификат № NEW-WHO-GMP/CERT/AD/3613/2013/11/2347 от 03.04.2013

Подробную информацию смотрите в инструкции к медицинскому применению препарата. Информация предназначена для специалистов здравоохранения

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ ВИСМУТА

В ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ И ЭРАДИКАЦИОННЫХ СХЕМАХ С УЧЕТОМ РЕКОМЕНДАЦИЙ МААСТРИХТ V

В статье использованы рекомендации Маастрихт V по ведению пациентов, страдающих язвенной болезнью. Освещаются возможности использования препаратов висмута в новых рекомендациях в лечении патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Приводятся материалы отечественных исследований по препарату Новобисмол в лечении хронического гастрита, язвенной болезни, по результатам которых препарат характеризуют эффективным.

Ключевые слова: хронический гастрит, язвенная болезнь желудка, *Helicobacter pylori*-гастрит, Маастрихт V, висмута трикалия дицитрат, Новобисмол.

O.N. MINUSHKIN, PhD in medicine, Prof., T.B. TOPCHYI, PhD in medicine, A.M. CHEBOTAREVA

Central State Medical Academy of the Academy of Management of Affairs of the President of the Russian Federation, Moscow
Use of bismuth drugs in therapy of gastroenterologic patients and in eradication schemes taking into account Maastricht V recommendations. The article provides Maastricht V recommendations on management of ulcer disease patients. Possibilities of use of bismuth preparations in new recommendations in therapy of pathologies of upper departments of the gastrointestinal tract are considered. Materials of Russian studies on Novobismol drug in therapy of chronic gastritis, ulcer disease are provided by results of which the drug is characterized as effective.

Keywords: chronic gastritis, ulcer gastric disease, *Helicobacter pylori*-gastritis, Maastricht V, bismuth tricalcium dicitrate, Novobismol.

Стандарты (протоколы) диагностики и лечения болезней органов пищеварения утверждены приказом Министерства здравоохранения РФ от 1998 г. №125 и 9.11.2012 г. №773 нс. Они предназначены для обеспечения современного уровня диагностики и лечения заболеваний, позволяют сопоставить результаты ведения больных в разных лечебных учреждениях страны и мира, т. к. в стандартах используется и международная классификация (МКБ-10), введенная в Российской Федерации с 01.01.1998 г., другие международные рекомендации для стран, входящих в ВОЗ.

Если говорить о язвенной болезни, то согласно МКБ-10 выделяют:

1. Язву (язвенную болезнь) желудка (шифр [K-25]).
2. Язву (язвенную болезнь) двенадцатиперстной кишки (шифр [K-26]).
3. Гастроэюнальную язву, включая пептическую язву анастомоза, приводящей и отводящей петель тонкой кишки (шифр [K-28]).

Важным при этом является то, что в одну и ту же группу попадают язвы как ассоциированные, так и не ассоциированные с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), хотя и диагностика, и лечение таких язв разные. Язва (язвенная болезнь), ассоциированная с *H. pylori*, диагностируется и лечится согласно рекомендациям Маастрихт (I–V, 1996, 2000, 2005, 2010, 2016 гг.).

Согласно рекомендациям Маастрихт V 2016 г. [1, 4]:

■ *H. pylori*-гастрит признан инфекционным заболеванием, и диагностика *H. pylori*, так же как и у больных язвенной бо-

лезнью, локализованной MALT-лимфомой, обязательна. Важным моментом этой части рекомендаций является и то, что в определении *H. pylori* нуждаются больные с функциональной желудочной диспепсией, больные, которые длительно получают НПВП (провокация язвы), и больные, нуждающиеся в длительном приеме ИПП (т. к. это приводит к миграции *H. pylori* и распространению гастрита на тело желудка).

Положения Маастрихт V являются важными, т. к. они уже вошли в стандарты диагностики и лечения наиболее частой гастроэнтерологической патологии Российской Федерации, и знакомство с ними широкого круга врачей является задачей общества гастроэнтерологов

■ Диагностическим стандартом является морфологическое исследование биоптатов из антрума и тела желудка.

■ При установлении *H. pylori* больные подлежат эрадикационному лечению, причем в зонах с высокой резистентностью к кларитромицину и нечувствительностью к метронидазолу необходимо использовать висмутсодержащую квадротерапию (которая в этой клинической ситуации является терапией 1-й линии).

■ Длительность терапии должна составлять не менее 14 дней.

■ При неэффективности висмутсодержащей квадротерапии возможно использование препаратов висмута с другими антибиотиками (например, рифабутин).

■ После неудачного лечения невисмутсодержащей квадротерапией рекомендовано использование висмутсодержащей (или фторхинолонсодержащей) 3- или 4-компонентной терапии.

■ После неудачного лечения 1-й, 2-й линий и неэффективности фторхинолонов показана висмутсодержащая квадротерапия, в т. ч. с использованием антибиотиков, не применяемых ранее.

■ У больных с аллергией на пенициллин показана терапия с кларитромицином и метронидазолом или квадротерапия с висмутом.

■ Говоря о профилактических аспектах эрадикации, рекомендации Маастрихт V фиксируют, что эрадикация:

- снижает риск развития проксимального рака желудка на 34%;
- предотвращает прогрессирование предраковых поражений;
- сводит на «нет» атрофию желудка (при отсутствии кишечной метаплазии);
- является выгодным методом с клинической и экономической точек зрения;
- а также что эффективная вакцинация против *H. pylori* будет хорошей медико-санитарной мерой против инфекции.

Приведенные выше положения Маастрихт V являются важными, т. к. они уже вошли в стандарты диагностики и лечения наиболее частой гастроэнтерологической патологии Российской Федерации, и знакомство с ними широкого круга врачей является задачей общества гастроэнтерологов.

Вторым аспектом настоящего сообщения является то, что отечественная фармакологическая компания «Оболенское» предлагает российскому фармакологическому рынку отечественный бренд – дженерик висмута трикалия дицитрат Новобисмол, и задача клинической науки заключается в том, чтобы установить эффективность и место препарата в клинической практике и познакомить с этими данными врачей, занимающихся гастроэнтерологической практикой.

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ И МЕХАНИЗМАХ ЕГО ДЕЙСТВИЯ

■ Новобисмол – торговое название.

■ Висмута трикалия дицитрат – международное непатентованное название.

■ Активное вещество – висмута трикалия дицитрат – 304,6 мг, в пересчете на оксид висмута – 120 мг.

■ Фармакологическая группа – антисептическое кишечное и вяжущее средство.

■ Фармакодинамика: в кислой среде желудка осаждаются нерастворимые висмута оксихлорид и цитрат, образуя хелатные соединения с белковым субстратом в виде защитной пленки на поверхности язв и эрозий (язва, эрозивный гастрит, трофические расстройства). Стимулирует синтез простагландина Е (фактор защиты). Участвует в «накоплении», «осаждении» эпидермального фактора роста в зоне повреждения, стимулируя регенерацию слизистой.

■ Фармакокинетика:

- практически не всасывается из ЖКТ,
- выводится преимущественно с калом (использование при патологии всех отделов ЖКТ),
- незначительное количество попадает в плазму крови и выводится почками.

■ Показания:

- Язвенная болезнь, ассоциированная и не ассоциированная с *H. pylori*.
- Хронический гастрит и гастродуоденит, ассоциированный и не ассоциированный с *H. pylori*.
- Функциональная диспепсия, не связанная с органическими заболеваниями ЖКТ.
- СРК, протекающий преимущественно с диареей.

■ Противопоказания:

- Почечная недостаточность.
- Беременность, лактация.
- Индивидуальная непереносимость.

H. pylori-гастрит признан инфекционным заболеванием, и диагностика H. pylori, так же как и у больных язвенной болезнью, локализованной MALT-лимфомой, обязательна

■ Способ применения:

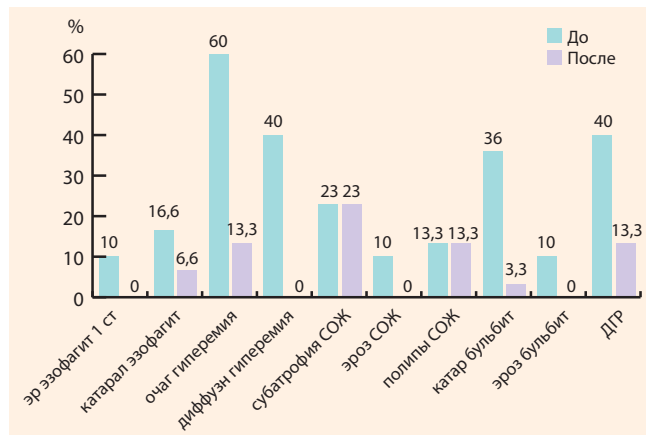
- Взрослым и детям старше 12 лет 1 таблетка 3 раза за 30 мин до еды и 1 таблетка на ночь или 2 таблетки 2 раза в день.
- Детям от 8 до 12 лет – 1 таблетка 2 раза в день за 30 мин до еды.
- Детям 4–8 лет в дозе 8 мг/кг/сут суточную дозу разделяют на 2 приема за 30 мин до еды.
- Продолжительность курса 4–8 недель.
- Эрадикация – в схемах, рекомендованных Маастрихтскими соглашениями.
- Эффектов взаимодействия не установлено.
- Токсичности (местной) и общей в Институте токсикологии, в т. ч. и сравнительно с препаратом Де-Нол, не установлено (2010).

По индексу безопасности относится к III классу – малотоксичных, малоопасных препаратов.

В 2014 г. Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия значительных различий Новобисмола и Де-Нола не обнаружила. Инструкция №001879, утвержден 12.11.2014.

Переносимость лечения. Со стороны системы пищеварения – возможно появление тошноты, рвоты, черного стула или запоров. Эти проявления носят временный характер и не требуют отмены препарата. Возможны аллергические реакции (кожный зуд, кожная сыпь), которые встречаются редко и не носят тяжелого характера. При длительном применении и в высоких дозах возможно развитие энцефалопатии и функциональных почечных расстройств. Изменений действия (усиление, ослабление, прекращение) при сочетанных формах лечения не установлено [2, 3].

Рисунок. Динамика эндоскопической картины у больных основными типами ХГ на фоне терапии препаратом Новобисмол



РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А. Оценка эффективности, безопасности и переносимости монотерапии препаратом Новобисмол больных хроническим гастритом.

(Исследование проводили на кафедре гастроэнтерологии ЦГМА УД Президента РФ).

Изучено 50 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 80 лет, страдавших основными формами хронического гастрита в фазе обострения. Из них:

- 15 больных аутоиммунным ХГ,
- 27 больных ХГ, ассоциированным с НР,
- 8 больных ХГ, не ассоциированным с НР.

Клинический диагноз хронического гастрита подтвержден эндоскопически, морфологически и серологически (АТ к ПК и АТ к НР).

Лечение: Новобисмол 240 мг 2 раза в сутки за 30 мин до еды в течение месяца.

Новобисмол обладает выраженным положительным влиянием на больных хроническим гастритом. Эти влияния связаны с выраженным противовоспалительным эффектом и в какой-то мере с влиянием на степень обсемененности слизистой желудка *H. pylori*. Констатирована безопасность препарата при лечении больных в течение месяца

Результаты лечения

- Влияние на клинические проявления: боли в эпигастрии были купированы у всех больных в течение недели лечения, чувство тяжести, быстрого насыщения купированы у 64,7% больных, сохранялись у 11,7% больных, изжога сохранялась у больных хроническим аутоиммунным гастритом. Максимально быстро (5–6 дней) были купированы все проявления у больных антральным гастритом, не ассоциированным с *H. pylori*.
- Влияние лечения на эндоскопические признаки:

- Заметно уменьшилась гиперемия (диффузная и очаговая) не только в желудке, но и в луковице двенадцатиперстной кишки.
- Уменьшилась интенсивность дуоденогастрального рефлюкса (по количеству и присутствию желчи в желудке).
- Эпителизовались эрозии в желудке (которые исходно фиксировались у 10% больных).
- Динамика эндоскопических и морфологических изменений (по степени воспалительной инфильтрации слизистой оболочки) представлена на рисунке и в таблице, из которых видна существенная разница по степени воспалительной активности на фоне терапии Новобисмолем.

■ Влияние на кислотную продукцию:

- Существенной (достоверной) разницы не установлено.
- Отмечена незначительная тенденция к нормализации продукции соляной кислоты.

■ Влияние на степень обсемененности слизистой *H. pylori*:

Существенного влияния лечения Новобисмолем не отмечено, была установлена тенденция снижения степени обсемененности у 10% (3) больных.

Эти результаты позволили нам сделать выводы, что Новобисмол обладает выраженным положительным влиянием на больных хроническим гастритом. Эти влияния связаны с выраженным противовоспалительным эффектом и в какой-то мере с влиянием на степень обсемененности слизистой желудка *H. pylori*. Констатирована безопасность препарата при лечении больных в течение месяца [2].

Б. Оценка эффективности использования препарата Новобисмол в схемах эрадикации пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями.

Больные, страдавшие язвенной болезнью, согласно рекомендациям всех Маастрихтских соглашений, подлежат эрадикационному лечению. При этом, согласно Маастрихт V, у больных в зонах с высокой резистентно-

Таблица. Динамика морфологических изменений СОЖ ТЖ больных основными типами ХГ до и после лечения препаратом Новобисмол

	АХГ (N = 15)		ХГ, НР + (N = 27)		ХГ, НР – (N = 8)	
	До	После	До	После	До	После
Норма	0	0	5,8%	5,8%	37,5%	37,5%
ХНГ	0	0	82,3%	82,3%	62,5%	62,5%
ХАГ	100%	100%	17,6%	17,6%	0	0
СВА 1	0	0	35,3%	82,3%*	37,5%	62,5%*
СВА 2	40%	60%	41%	0	25%*	0
СВА 3	60%	40%	0	0	0	0

* Различия достоверны, $p < 0,05$.

стью к кларитромицину и нечувствительностью к метронидазолу необходимо использовать висмутсодержащую квадротерапию, которая в этой ситуации является терапией 1-й линии. Это связано с тем, что:

- Висмут в кислой среде образует нерастворимые соединения (оксихлорид- и цитрат висмута).
- С белком образует хелатные соединения (защищающие эпителиоциты от соляной кислоты и желчных кислот).
- Стимулирует синтез простагландинов.
- Увеличивает секрецию бикарбонатов и слизи.
- Аккумулирует фактор роста в зоне повреждения слизистой.
- Улучшает регенерацию эпителия, участвует в восстановлении кровеносных сосудов.
- Оказывает бактерицидное действие на НР.

Первое отечественное исследование с использованием Новобисмола было проведено В. Симаненковым, Н. Захаровой и И. Савиной [5].

Обследовано 40 пациентов, страдавших язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, в возрасте от 40 до 65 лет. Инфицирование *H. pylori* подтвердилось двумя методами (быстрым уреазным тестом и бактериологическим исследованием). Пациенты были рандомизированы методом случайной выборки в две группы (по 20 человек).

Все пациенты получали ИПП (40 мг × 2 раза в день), кларитромицин 500 мг × 2 раза в день, амоксициллин

1 000 мг × 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат (ВТД) 240 мг × 2 раза в день 10 дней. Первая группа получала Де-Нол, вторая – Новобисмол. Контроль эрадикации проводился 13С-мочевинным дыхательным тестом и иммунохроматографическим анализом качественного определения антигена НР в фекальных образцах через 6–8 недель после окончания лечения. Группы были равнозначными. В исходной позиции клинические проявления в виде болей были у 30% в 1-й группе и у 40% – в 2-й группе: преобладали женщины, диспепсические проявления имели 85% больных.

Согласно Маастрихт V, у больных в зонах с высокой резистентностью к кларитромицину и нечувствительностью к метронидазолу необходимо использовать висмутсодержащую квадротерапию, которая в этой ситуации является терапией 1-й линии

Проведенное лечение купировало клиническую симптоматику практически у всех больных. На фоне лечения все больные отметили потемнение кала; 27,5% больных отметили диарею, 25% – горечь во рту. Выраженность этих проявлений небольшая, проявления прошли в среднем к 5-м дню после прекращения лечения; у одного пациента из группы Де-Нола развилась крапивница (локтевые сгибы). Эффективность эрадикации составила 86,8% (Де-Нол –

ЖЕЛУДОК



ГАСТРИТ

Новобисмол®

Висмута трикалия дицитрат



РЕКЛАМА

Рег. Уд. ЛП-001879

ВОССТАНОВИТЕЛЬ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА

www.novobismol.ru

obl pharm

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ У СПЕЦИАЛИСТА

89,5%; Новобисмол – 84,2%). Статистических различий по этому показателю по группам не выявлено.

Предпосылкой к включению препаратов висмута в эрадикационные схемы является высокая резистентность к кларитромицину, а висмут способен уничтожить как вегетативные, так и кокковые формы *HP* (бактерицидное действие), а также обладает цитопротективным действием на слизистую оболочку. В целом авторы заключают, что предлагаемая схема лечения хорошо переносится, оба препарата висмута эффективны и безопасны, а процент эрадикации хороший – 86,8%.

Сотрудники кафедры гастроэнтерологии (О.Н. Минушкин, Т.Б. Топчий, О.И. Иванова) также оценивали эффективность эрадикационного лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с персистенцией *H. pylori*.

Изучено 20 больных (13 мужчин, 7 женщин), средний возраст $42,6 \pm 12,7$ года (от 18 до 76 лет): у 10 язвенная болезнь впервые установлена, а остальные 10 человек страдали язвенной болезнью от 5 до 11 лет. Эрадикационное лечение не проводилось. В диагностике *H. pylori* использован морфологический метод и быстрый уреазный тест. В качестве контроля за эффективностью лечения использованы неинвазивные методы (изучение антигена *H. pylori* в кале и C-13-мочевинный уреазный дыхательный тест, который проводили через 6 недель после окончания лечения). Необходимым условием отбора больных в группу исследования явилась отмена ИПП не менее чем за 2 недели до диагностики. Эрадикационное лечение: рабепразол 20 мг × 2 раза в сутки, клацид – 500 мг × 2 раза в сутки, амоксициллин 1 000 мг × 2 раза в сутки, в качестве препарата висмута использован Новобисмол 240 мг × 2 раза. Эрадикационное лечение проводилось 14 дней. Язвенная болезнь у изученных больных находилась в стадии обострения. Все больные имели клинические проявления: боли – у 100% больных (у 60% – умеренные, у 40% – слабые); у всех больных имелся симптомокомплекс желудочно-кишечной диспепсии (кишечная диспепсия была представлена преимущественно запорами).

Висмутосодержащие схемы эрадикации, согласно последним рекомендациям, являются основными (схемы 1-й линии) еще и потому, что висмут действует не только на вегетативные формы *H. pylori*, но и на кокковые, что заметно усиливает его эффективность

Исходная диагностика *H. pylori* была морфологической – оценивалась степень обсемененности слизистой *H. pylori* (при этом у 60% больных обсемененность была высокой (+++) и у 40% – умеренной (++)).

Клинические проявления были купированы у всех больных к 10-му дню лечения; у всех больных фиксировалась темная окраска стула; у 6 больных (30%) фиксировалось учащение стула, у 50% больных усилился астенический симптомокомплекс.

Эрадикация была достигнута у 90% (18 больных) больных. Ответить на вопрос: «Была ли какая-либо динамика в степени обсемененности слизистой у двух больных (у которых эрадикация не была достигнута)?» – нельзя, т. к. тесты эрадикации (неинвазивные) не позволяют это сделать.

Закljučая раздел, посвященный оценке эрадикации больных язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, следует отметить высокую эффективность (86 и 90%) эрадикационной схемы, включающей препараты висмута. В указанный срок использования препарата каких-либо побочных эффектов, заставляющих изменить характер лечения, не встретилось. Субъективная переносимость лечения хорошая.

Предпосылкой к включению препаратов висмута в эрадикационные схемы является высокая резистентность к кларитромицину, а висмут способен уничтожить как вегетативные, так и кокковые формы *HP* (бактерицидное действие), а также обладает цитопротективным действием на слизистую оболочку

Таким образом, на российском фармакологическом рынке появился новый отечественный препарат Новобисмол (висмута трикалия дицитрат) – препарат, оказывающий протективные эффекты на слизистую желудка: стимулирует синтез простагландинов и осаждаёт эпидермальный фактор роста в зоне повреждения.

Кроме того, являясь препаратом висмута, Новобисмол оказывает эффект участия в избавлении от *H. pylori* – это свойство выступает основным в эрадикационных схемах, рекомендованных Маастрихт V. Висмутосодержащие схемы эрадикации, согласно последним рекомендациям, являются основными (схемы 1-й линии) еще и потому, что висмут действует не только на вегетативные формы *H. pylori*, но и на кокковые, что заметно усиливает его эффективность.



ЛИТЕРАТУРА

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V (Florence Consensus Report). *Gut*, 2016, 10: 1-25.
2. Минушкин О.Н., Топчий Т.Б. Хронический гастрит, новые возможности терапии. *Ж. Гастроэнтерологии Санкт-Петербурга*, 2014, 1-2: 15-19.
3. Минушкин О.Н., Топчий Т.Б., Иванова О.И. Новобисмол в клинической практике. Методические рекомендации, М., 2015.
4. Старостин Б.Д. Лечение *Helicobacter pylori*-инфекции – Маастрихтский V (Флорентийский консенсусный отчет) (перевод с комментариями). *Журнал Гастроэнтерологии Санкт-Петербурга*, 2017, 1: 2-21.
5. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Савелова И.В. Сравнительное исследование препаратов Де-Нол и Новобисмол в схемах эрадикации у пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2015, 1(113): 66-71.

Д.В. ДАНИЛОВ, А.Г. ШУЛЕШОВА, д.м.н., профессор, И.В. ЗВЕРКОВ, д.м.н., профессор, К.А. БОНДАРЕВА
Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ЭРОЗИВНОЙ ФОРМЫ ГЭРБ

У ПАЦИЕНТОВ, ИМЕЮЩИХ СМЕШАННЫЙ ХАРАКТЕР РЕФЛЮКТАТА

В статье представлен результат изучения эффективности применения нового препарата декслансопрозола в комбинации с препаратом урсодезоксихолевой кислоты в группе пациентов с эрозивным эзофагитом, имеющих смешанный характер рефлюкса, определенный по результатам 24-часовой pH-импедансометрии. Прослеживается динамика клинических симптомов и эндоскопической картины при приеме различных доз УДХК основной и поддерживающей терапии.

Ключевые слова: эрозивный эзофагит, смешанный рефлюкс, терапия, урсодезоксихолевая кислота, дексилант.

D.V. DANILOV, A.G. SHULESHOVA, MD, Prof., I.V. ZVERKOV, MD, Prof., K.A. BONDAREVA
Central State Medical Academy of the Russian Federation President Affairs Management

COMBINATION THERAPY OF EROSIIVE FORM OF GERD IN PATIENTS WITH THE MIXED CHARACTER OF RELUCTATE

The article presents the result of study of the effectiveness of a new drug dexlansoprazole in combination with the drug ursodeoxycholic acid in the group of patients with erosive esophagitis, with mixed reflux, as defined by results of 24-hour pH-impedance metering. Dynamics of clinical symptoms and endoscopic pattern when taking different doses of UDCA of primary and supportive therapy is monitored.

Keywords: erosive esophagitis, mixed reflux, therapy, ursodeoxycholic acid, dexilant.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является частой патологией ЖКТ, конкурирующей с язвенной болезнью и холециститом. ГЭРБ определяют как полисимптомное заболевание, развивающееся вследствие нарушения двигательной функции пищевода, ослабления антирефлюксного барьера нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и опорожнения желудка, что ведет к длительному контакту слизистой оболочки пищевода с кислым желудочным или щелочным кишечным содержимым. Значение ГЭРБ определяется не только ее растущей распространенностью, но и утяжелением течения: увеличением числа осложненных форм (язвы, кровотечения и стриктуры пищевода), развитием пищевода Барретта (ПБ) как предракового состояния [1].

Осложнениями РЭ являются кровотечения и рубцовые стриктуры пищевода, при которых нередко требуется хирургическое вмешательство.

В классическом представлении рефлюкс-эзофагит (РЭ) связан с забросом кислого содержимого в пищевод. Этот вариант РЭ наиболее изучен, однако гастроэзофагеальному рефлюксу (ГЭР) может предшествовать рефлюкс дуодено-гастральный, что приводит к так называемому смешанному рефлюксу.

В случае если у пациента имеется «кислый» рефлюкс, целесообразно назначение ИПП [2, 3]. Однако высокая частота рецидивов подталкивает к поиску новых препаратов и схем. Одним из последних (2014 г.) в России зарегистрирован препарат декслансопрозола (Дексилант) с эффектом двойного (отсроченного) высвобождения [4, 5]. Отдельные исследования говорят о высокой эффективности препарата у пациентов с тяжелым и среднетяжелым эрозивным эзофагитом, которые, по данным литературы, составляют до 23,1% среди пациентов с эрозивной формой ГЭРБ [8–10].

Напротив, если у пациента выявляется рефлюкс желчи, так называемый «щелочной» рефлюкс, показан прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), что продемонстрировано в исследованиях у пациентов, перенесших операции на желудке [6, 7].

Сочетание слабокислого и слабощелочного компонентов рефлюктата определяет выбор терапии в сторону комбинации препаратов групп ИПП и УДХК, но опыт применения недостаточен и требует изучения.

Цель исследования: оценить эффективность комбинации препаратов декслансопрозола и УДХК в лечении эрозивного эзофагита у пациентов, имеющих смешанный характер рефлюктата. Выбрать оптимальную дозу УДХК для курсового и поддерживающего лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 214 пациентов, у которых при эзофагогастроскопии (ЭГДС) выявлен эрозивный эзофагит, что являлось критерием включения их в исследование. Данное исследование проводилось в рамках диссертационной работы.

Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия на участие в исследовании – рандомизированное контролируемое испытание. Количественные данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \delta$). Качественные признаки представлены в виде абсолютных значений с указанием частоты встречаемости в процентах. Для сравнения цифровых данных в двух выборках пользовались t-критерием Стьюдента. Также для оценки достоверности различий качественных признаков применялся альтернативный двусторонний анализ Фишера и χ^2 . Различия считали достоверными на уровне

Таблица 1. Результаты исследования 24-часовой рН-импедансометрии (n = 48)

Характер рефлюкса	Кислый рН<4	Слабокислый 4<рН<7	Слабощелочной рН>7
Результаты исследования (n±m)	48,3 ± 9,8	61,2 ± 12,3	39,5 ± 6,2
Референтные значения	До 50	До 33	До 15

значимости 95% при $p < 0,05$. Эндоскопическое исследование проводилось на видеосистеме Olympus Exera II (Япония). Всем пациентам выполнена биопсия слизистой оболочки пищевода (СОП) для морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований. По результатам ИГХ-исследования персистенция вирусов герпетической группы выявлена у 99 (46,3%) пациентов, у остальных 115 (53,7%) пациентов вирусов выявлено не было. Далее для решения поставленных задач выбрана группа 115 пациентов с ЭЭ и отсутствием вирусов в СОП, выполнена 24-часовая рН-импедансометрия, в работе использовался амбулаторный рН-импеданс-рекордер Ohmega MMS (Нидерланды) и система для клинических исследований Solar GI MMS (Нидерланды). В результате чего сформирована группа больных (48 человек), имеющих смешанный характер рефлюктата: 19 женщин и 29 мужчин. Средний возраст больных составил $66,5 \pm 9$ лет.

Для оценки эффективности основного курса лечения и поддерживающей терапии, а также определения оптимальной дозировки препаратов УДХК у пациентов со смешанным характером рефлюктата они были разделены на две группы: 1-я группа – 24 пациента, принимали Дексилант в дозе 60 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи и препарат УДХК (Урдокса) в дозировке 15 мг/кг в течение 8 недель (56 дней). Группа 2 состояла из 24 пациентов, которые принимали Дексилант в дозе 60 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи и препарат УДХК (Урдокса) в дозировке 10 мг/кг в течение того же срока. Далее по истечении основного курса лечения и при полной эпителизации эрозий СОП пациенты переводились на поддерживающую терапию: 1-я группа получала Дексилант в дозировке 30 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи и Урдоксу в дозе 5 мг/кг/сут. Группа 2 принимала Дексилант в дозировке 30 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи и Урдоксу в дозе 2,5 мг/кг/сут. Длительность поддерживающего лечения составляла 8 недель (56 дней).

Эндоскопическая оценка проводилась на 28-й и 56-й день основного курса лечения и поддерживающей терапии с использованием классификации Савари – Миллера.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

У всех 48 пациентов имелись эндоскопические признаки эрозивного эзофагита различной степени тяжести, что являлось одним из критериев включения в исследование. За основу оценки степени эрозивного

эзофагита взята классификация Савари – Миллера. Результаты эндоскопического исследования представлены в таблице 1.

В результате эндоскопического исследования наиболее распространенной является I степень эрозивного эзофагита, которая выявляется у 58,4% пациентов, II степень эрозивного эзофагита выявляется у 20,8% больных, III степень эрозивного эзофагита имела у 12,5% пациентов. Реже всего встречалась IV степень РЭ, которая определена у 8,3% пациентов (рис.).

Согласно результатам 24-рН-импедансометрии у пациентов доминировал слабокислый ($61,2 \pm 12,3$) и слабощелочной ($39,5 \pm 6,2$) рефлюктат, что можно расценить как смешанный характер рефлюктата (табл. 1).

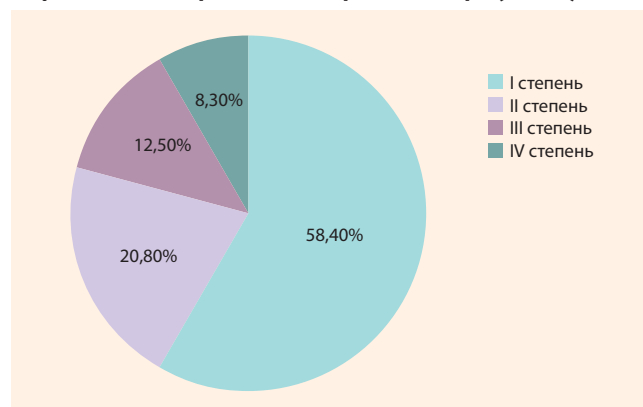
КУРС ОСНОВНОЙ ТЕРАПИИ

Оценка динамики клинической картины

Пациенты, имеющие смешанный характер рефлюктата для решения поставленных задач, были разбиты на 2 равные, сопоставимые по жалобам группы (табл. 2). В число наиболее распространенных жалоб входят изжога, отрыжка и регургитация. Наименее распространенными жалобами, предъявляемыми пациентами, были ощущение кислоты во рту, ощущение комка в горле и одинофагия. Ощущение горечи во рту в равном количестве 25% испытывали пациенты обеих групп.

К 28-му дню основного лечения в обеих подгруппах отмечено исчезновение жалоб на чувство кислоты во рту. Изжога выявлялась достоверно реже (10%) у пациентов 1-й группы по сравнению с началом лечения ($p < 0,05$). Остальные показатели снизились незначительно.

В ходе исследования на 56-й день приема препаратов количество пациентов, испытывающих изжогу в 1-й группе, сократилось до 12,5%, что достоверно меньше, чем во 2-й группе ($p < 0,05$). Также в 1-й группе исчезли такие симптомы, как дисфагия, одинофагия и чувство комка в горле. Отрыжка и горький привкус во рту достоверно снизились в 1-й группе до 16,7 и 4,2% соответственно по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$). Снижение количества пациентов с симптомами ГЭРБ во 2-й группе

Рисунок. Структура эрозивных рефлюкс-эзофагитов с учетом классификации Савари – Миллера (n = 48)

на 56-й день терапии не было статистически достоверным ($p > 0,05$).

Завершая курс основной терапии, у пациентов обеих групп отсутствовали такие симптомы, как ощущение кислоты во рту, дисфагия, одинофагия, чувство кома в горле. В 1-й группе исчезли изжога и чувство горечи во рту, что статистически значимо по сравнению со 2-й группой ($p < 0,05$).

Динамика результатов эндоскопического исследования

Среди распределенных на 2 равные и сопоставимые группы (табл. 3) пациентов наиболее распространенной являлась I степень ЭЭ, которая выявлялась у 62,5% пациентов 1-й группы и у 54,2% пациентов 2-й группы. В равном количестве (20,8%) у обеих групп имела II степень ЭЭ. Наименее распространенными были III и IV степени ЭЭ, которые присутствовали у одинакового количества пациентов 1-й группы (8,3%) и у 16,7 и 8,3% пациентов 2-й

группы соответственно. Эндоскопическое исследование на 28-й день терапии показало положительную динамику в обеих группах. Количество пациентов, не имеющих признаков ЭЭ, составило 45,3% в 1-й группе и 37,5% во 2-й группе, различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с началом терапии. При этом достоверных различий между группами выявить не удалось ($p < 0,05$). В обеих группах снизилось количество пациентов с I и II степенями ЭЭ, при этом более тяжелые формы сохранялись в обеих подгруппах. В ходе дальнейшей терапии, на 56-й день, в 1 группе количество пациентов с 0 степенью РЭ составляло 87,5%, что достоверно выше ($p < 0,05$), чем в предыдущие визиты, и достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе 2 (62,5%). Дальнейшее наблюдение показало, что в 1-й группе к 84-му дню терапии у 100% наступила полная эпителизация эрозий СОП, тогда как в группе 2 число больных, вступивших в эндоскопическую ремиссию, составляло 83,3%, что достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в 1-й группе. Пациенты 2-й группы продолжили прием препаратов еще 28 дней. К 112-му дню у 100% пациентов 2-й группы не определялись эрозии СОП, что позволило перейти к поддерживающей терапии.

Таблица 2. Динамика клинической картины (n = 48)

Симптом	Исходно		28-й день		56-й день		84-й день	
	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24
Изжога	17 (70,8)	16 (66,7%)	10* (41,7%)	11 (45,8%)	3***,**** (12,5%)	10 (41,7%)	0**	5** (20,8%)
Отрыжка воздухом	15 (62,5%)	15 (62,5%)	11 (45,8%)	13 (54,2%)	4** (16,7%)	7 (29,2%)	3** (12,5%)	6** (25%)
Регургитация	11 (45,8%)	10 (41,7%)	9 (37,5%)	8 (33,3%)	5 (20,8%)	6 (25%)	3** (12,5%)	5 (20,8%)
Ощущение кислоты во рту	1 (4,2%)	1 (4,2%)	0	0	0	0	0	0
Дисфагия	5 (20,8%)	5 (20,8%)	3 (12,5%)	3 (12,5%)	0**	1 (4,2%)	0**	0**
Одинофагия	2 (8,3%)	2 (8,3%)	0	1 (4,2%)	0	0	0	0
Ком в горле	2 (8,3%)	2 (8,3%)	2 (8,3%)	2 (8,3%)	0	1 (4,2%)	0	0
Ощущение горечи во рту	6 (25%)	6 (25%)	5 (20,8%)	6 (25%)	1** (4,2%)	5 (20,8%)	0**	4 (16,7%)

* Достоверно при сравнении показателей в подгруппе до лечения и на 28-й день терапии ($p < 0,05$). ** Достоверно при сравнении 0 и 56-го дня терапии в подгруппе ($p < 0,05$). *** Достоверно при сравнении 28-го и 56-го дня терапии в подгруппе ($p < 0,05$). **** Достоверно при сравнении между подгруппами на 56-й день терапии ($p < 0,05$).

+ Достоверно при сравнении между подгруппами на 56-й день терапии ($p < 0,05$). ++ Достоверно при сравнении показателей в подгруппе 0 и 84-го дня терапии ($p < 0,05$).

Таблица 3. Динамика результатов эндоскопического исследования

Степень ЭЭ	Исходно		28-й день		56-й день		84-й день	
	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24
0	0	0	11* (45,3%)	9* (37,5%)	22***,**** (87,5%)	15 (62,5%)	24***,**** (100%)	20* (83,3%)
I	15 (62,5%)	13 (54,2%)	9 (37,5%)	7 (29,2%)	1***,**** (4,2%)	6 (25%)	0***	2* (8,3%)
II	5 (20,8%)	5 (20,8%)	1 (4,2%)	3 (12,5%)	0***	1 (4,2%)	0*	1 (4,2%)
III	2 (8,3%)	4 (16,7%)	2 (8,3%)	3 (12,5%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)	0	1 (4,2%)
IV	2 (8,3%)	2 (8,3%)	1 (4,2%)	2 (8,3%)	0	1 (4,2%)	0	0

* Достоверно при сравнении показателей 0 и 28-го дня лечения ($p < 0,05$). ** Достоверно при сравнении показателей 28-го и 56-го дня лечения ($p < 0,05$). *** Достоверно при сравнении показателей 0 и 56-го дня лечения ($p < 0,05$), при сравнении между подгруппами на 56-й день лечения ($p < 0,05$). + Достоверно при сравнении показателей 0 и 84-го дня лечения. ++ Достоверно при сравнении между подгруппами на 84-й день лечения ($p < 0,05$). +++ Достоверно при сравнении 28-го и 84-го дня лечения ($p < 0,05$).

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Динамика клинической картины

Изжога в начале поддерживающей терапии отсутствовала в 1-й группе ($p < 0,05$). В обеих группах такие симптомы, как ощущение кислоты во рту, дисфагия, одинофагия и чувство кома в горле, не рецидивировали на протяжении всей поддерживающей терапии. В группе 2 количество пациентов с ощущением горечи во рту с 16,2% снизилось до 12,5% к 28-му дню поддерживающей

Таблица 4. Динамика клинической картины

Симптом	Исходно		28-й день		56-й день	
	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24
Изжога	0*	5 (20,8%)	0**	4 (16,7%)	0	2 (8,3%)
Отрыжка воздухом	3 (12,5%)	6 (25%)	3 (12,5%)	6 (25%)	3 (12,5%)	6 (25%)
Регургитация	3 (12,5%)	5 (20,8%)	3 (12,5%)	4 (16,7%)	3 (12,5%)	4 (16,7%)
Ощущение кислоты во рту	0	0	0	0	0	0
Дисфагия	0	0	0	0	0	0
Одинофагия	0	0	0	0	0	0
Ком в горле	0	0	0	0	0	0
Ощущение горечи во рту	0*	4 (16,7%)	0	3 (12,5%)	0	3 (12,5%)

щей терапии и оставалось таким вплоть до конца приема препаратов, в то время как в группе 1 эта жалоба отсутствовала. Регургитация и отрыжка не имели динамики (табл. 4).

24-часовая рН-импедансометрия играет важную роль в диагностике ГЭРБ, позволяя выявить пациентов с забросом в пищевод дуоденального содержимого, что, в свою очередь, ведет к патогенетически верно назначенной терапии

Динамика результатов эндоскопического исследования

Курс основной терапии привел к полной эпителизации эрозий СОП. При этом анализ динамики эндоскопической картины не выявил статистически значимых различий в обеих группах.

ОБСУЖДЕНИЕ

24-часовая рН-импедансометрия играет важную роль в диагностике ГЭРБ, позволяя выявить пациентов с забросом в пищевод дуоденального содержимого, что, в свою очередь, ведет к патогенетически верно назначенной терапии. Комбинирование ИПП и препаратов УДХК является обоснованным, так как помимо желудочного слабokислого рефлюкса имеет место рефлюкс желчи. Для основной терапии у пациентов с эрозивной формой ГЭРБ комбинация препаратов деклансопрозола 60 мг и УДХК 15 мг/кг/сут является предпочтительной, так как за меньший срок купирует основные симптомы заболевания и приводит к эпителизации дефектов СОП у 87,5% пациентов к 56-му дню лечения и у 100% пациентов к 84-му дню терапии. Поддерживающая терапия деклантопрозолом в дозировке 30 мг/сут и УДХК в дозировке 5 мг/кг/сут в течение 56 дней продолжает эффект, достигнутый при основной терапии, и не приводит к рецидивам жалоб и эрозий пищевода.

ВЫВОДЫ

1. У больных, страдающих эрозивной формой ГЭРБ, установлено, что I степень ЭЭ выявляется у 58,4% пациентов, II степень ЭЭ – у 20,8%, III степень ЭЭ – у 12,5%, IV степень – у 8,3% пациентов.
2. Основным клиническим симптомом эрозивного РЭ, формируемым смешанным рефлюктом, является изжога (69%).
3. Персистенция вирусов герпетической группы в слизистой оболочке пищевода выявлена у 43,6% больных эрозивной формой ГЭРБ.
4. Используемая комбинация препаратов УДХК (Урдокса) в дозировке 15 мг/кг/сут и ИПП (Дексилант) в дозировке 60 мг/сут эффективна в 100% случаев. Сроки лечения составляют 84 дня.
5. Эффективной дозой УДХК в поддерживающей терапии является 5 мг/кг/сут в комбинации с ИПП (Дексилант) в дозировке 30 мг/сут. Длительность поддерживающей терапии составляет не менее 3 месяцев.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Программное лечение гастроэзофагеальной болезни в повседневной практике врача. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, 2003, 6: 18–26.
2. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Омепразол в терапии кислотозависимых заболеваний. *Медицинский совет. Гастроэнтерология*, 2015, 13: 7–12; Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Теплухина О.Ю. Поддерживающая терапия ГЭРБ: решенные, нерешенные, спорные вопросы. *Эффективная фармакотерапия*, 2011, 7: 23–28.
3. Масловский Л.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике гастроэнтеролога и врача общей практики. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, 2007, 2: 7–12.
4. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Новые возможности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни путем повышения приверженности пациентов к лечению. *РЖГТК*, 2015, 2: 4–9.
5. Metz DC, Vakily M, Dixit T, Mulford D. Review article: dual delayed release formulation of dexlansoprazole MR, a novel approach to overcome the limitations of conventional single release proton pump inhibitor therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. Wiley-Blackwell, 2009 May, 29(9): 928–37.
6. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Шулепова А.Г., Назаров Н.С. Некоторые подходы к лечению больных с рефлюкс-эзофагитом, перенесших резекцию желудка. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, 2014, 4: 18–24.
7. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Шулепова А.Г., Назаров Н.С. Патогенез, диагностика и лечение рефлюкс-эзофагита у больных с оперированным желудком. *Медицинский совет*, 2015, 13: 14–19.
8. Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC, Pilmer BL, Lee M, Atkinson SN, et al. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation – results from two randomized controlled studies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. Wiley-Blackwell, 2009 Apr, 29(7): 731–41.
9. Шулепова А.Г., Данилов Д.В., Бондарева К.А. Эпидемиологические аспекты эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Доказательная гастроэнтерология*, 2016, 5(3): 18–22.
10. Шулепова А.Г., Данилов Д.В. Особенности диагностики эрозивного рефлюкс-эзофагита с использованием новых методов исследования. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*, 2015, 1–2: СМ32.

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.

1. Vakil 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 ET, Baum C, Peura DA. Clin Exp Gastroenterol. 2009;2:117-28;

4. Номера патентов: 6,664,276 – 15 December 2002; 6,939,971 – 15 December 2002;

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 принимают целиком вне зависимости от приема пищи. Также можно капсулу открыть, высыпать из нее 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. В проведенных исследованиях курс лечения составлял до 6 месяцев. **Симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ГЭРБ (т.е. НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь).** Рекомендованной дозой является 30 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 протеза ВЧЧ (атазанавир, нелфинавир), возраст до 18 лет, беременность, период лактации. Препарат содержит сахарозу, поэтому его применение не рекомендовано пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или сахарно-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 модуля: февраль, 2017



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

Д.И. ТРУХАН, д.м.н., профессор, И.А. ГРИШЕЧКИНА, к.м.н.
Омский государственный медицинский университет

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АНТИСЕКРЕТОРНОЙ ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

В последние годы ГЭРБ привлекает к себе повышенное внимание, что связано с отчетливой тенденцией к увеличению частоты заболевания. Адекватное лечение ГЭРБ необходимо, т. к. это заболевание ухудшает качество жизни пациентов, а длительное существование и прогрессирование эзофагита может привести к развитию стриктур, пищевода Барретта и рака пищевода.

Основным, базисным звеном лечения ГЭРБ является эффективная антисекреторная терапия. Ингибиторы протонной помпы в настоящее время являются основой лечения кислотозависимых заболеваний. Хотя все ИПП являются весьма эффективными, антисекреторное действие различных лекарственных средств этого класса может отличаться у разных пациентов. Фармакокинетика и метаболизм рабепразола существенно отличаются от таковых у других ИПП. Клиренс рабепразола в значительной степени осуществляется неферментативно и мало зависит от функционирования системы цитохрома P450 (CYP) 2C19, что обуславливает предсказуемость эффекта рабепразола и его безопасность для пациентов, принимающих несколько препаратов одновременно. Отличительным эффектом рабепразола является активация рабепразола в широком диапазоне pH.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лечение, ингибиторы протонной помпы, рабепразол, Рабиет®.

D.I. TRUKHAN, I.A. GRISHECHKINA, Omsk State Medical University

ACTUAL ASPECTS OF ANTI-SECRETOR THERAPY OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

In recent years, GERD has attracted increased attention, which is associated with a clear tendency to increase the incidence of the disease. Adequate treatment of GERD is necessary, as this disease worsens the quality of life of patients, and prolonged existence and progression of esophagitis can lead to the development of strictures, Barrett's esophagus and esophageal cancer. The main, basic link in the treatment of GERD is effective antisecretory therapy. Inhibitors of proton pump are currently the basis for the treatment of acid-dependent diseases. Although all PPIs are very effective, the antisecretory effect of various drugs of this class may differ in different patients. Pharmacokinetics and metabolism of rabeprazole significantly differ from those of other PPIs. The clearance of rabeprazole is largely non-enzymatic and depends little on the functioning of the cytochrome P450 (CYP) 2C19 system, which makes predictable the effect of rabeprazole and its safety for patients taking several drugs at the same time. A distinctive effect of rabeprazole is the activation of rabeprazole over a wide pH range.

Key words: gastroesophageal reflux disease, treatment, proton pump inhibitors, rabeprazole, Rabiet®.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) как самостоятельная нозологическая единица официально была утверждена международной рабочей группой по изучению ее диагностики и лечения относительно недавно [1], в октябре 1997 г. (Генваль, Бельгия). ГЭРБ рассматривается как хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод агрессивного (желудочного и/или дуоденального) содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений и появлению характерных клинических симптомов и/или осложнений [2].

На сегодняшний день термином ГЭРБ принято обозначать все случаи патологического заброса агрессивного содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки в пищевод с развитием характерных клинических симптомов вне зависимости от того, возникают ли при этом морфологические изменения слизистой оболочки

пищевода или нет. В первом случае принято говорить о рефлюкс-эзофагите (РЭ), или эндоскопически позитивной ГЭРБ, во втором – об эндоскопически негативной ГЭРБ, или неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ). В качестве третьей клинической формы заболевания на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 2002) выделен пищевод Барретта.

Необходимо отметить и определение, основанное на принципах доказательной медицины (Монреальский консенсус по ГЭРБ, 2006), согласно которому «ГЭРБ – это состояние, развивающееся в случаях, когда заброс содержимого желудка в пищевод вызывает у больного причиняющие неудобство симптомы и/или приводит к развитию осложнений». В соответствии с данным определением ГЭРБ, заболевание начинает причинять неудобство пациенту, как правило, при наличии симптомов слабой интенсивности в течение 2 или более дней в неделю или при наличии умеренных или сильно выраженных симптомов, возникающих чаще 1 раза в неделю [3].

В последние годы ГЭРБ привлекает к себе повышенное внимание, что связано с отчетливой тенденцией к

увеличению частоты заболевания в развитых странах мира. Различия в данных по распространенности изжоги в разных регионах мира связаны как с генетическими особенностями людей, так и с условиями их жизни, особенностями питания, социальным статусом обследуемого контингента, различными формами и методами проведения исследования. Симптомы ГЭРБ испытывают ежедневно до 10% населения, еженедельно – 20–30%, ежемесячно – около 50%. Тенденция к увеличению заболеваемости ГЭРБ явилась основанием провозгласить на 6-й Европейской гастроэнтерологической неделе (Бирмингем, 1997 г.) лозунг «XX век – век язвенной болезни, XXI век – век ГЭРБ». Среди лиц, которым было проведено эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта, в 12–16% случаев выявляется эзофагит различной степени выраженности. Российские исследования в рамках программы ВОЗ MONICA показали, что в целом изжогу испытывают 61,7% мужчин и 63,6% женщин, причем 10,3 и 15,1% – часто или постоянно. Многоцентровое эпидемиологическое исследование распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России («МЭГРЕ»), проведенное в 2005–2007 гг., показало, что в среднем имеют заболевание примерно 13,3% населения страны [4]. Близкие данные получены нами при обследовании 126 студентов 4–5-го курсов медицинского университета, считающих себя здоровыми: изжога периодически беспокоит 80 опрошенных (63,5%), соответственно, 61,5% опрошенных женщин и 68,6% мужчин, причем у 20 человек (15,9%) эпизоды изжоги встречались чаще 1 раза в неделю [5, 6].

К предрасполагающим факторам развития ГЭРБ относятся: стресс, работа, связанная с наклонным положением туловища, физическое напряжение, сопровождающееся повышением внутрибрюшного давления, переедание, ожирение, беременность, курение, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, некоторые лекарственные средства (антагонисты кальция, антихолинергические препараты, бета-адреноблокаторы и др.), факторы питания (жир, шоколад, кофе, фруктовые соки, алкоголь, острая, сладкая, кислая, пряная пища, свежеспеченные хлебобулочные изделия, газированные напитки) [7].

Значительное место в патогенезе ГЭРБ отводится нарушению двигательной (моторной) функции пищевода. Нарушения моторики пищевода включают в себя изменения силы и продолжительности сокращений, повышение или понижение тонуса его сфинктеров.

Большая роль в патогенезе ГЭРБ принадлежит ослаблению перистальтики пищевода, приводящему к замедлению его опорожнения и снижению сократительной способности стенки пищевода при рефлюксе, снижению давления нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и деструктуризации его антирефлюксной функции. Среди двигательных нарушений в патогенезе ГЭРБ важнейшее значение имеет снижение базального давления НПС. Релаксация НПС лишь после приема пищи рассматривается как норма. В патологических случаях снижение давления нижнего сфинктера пищевода приводит к возникновению недостаточности кардии, а при ее про-

грессировании – к появлению аксиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, что создает условия для возникновения (или усиления выраженности и частоты возникновения) желудочно-пищеводного рефлюкса (регрurgитации).

В патогенезе ГЭРБ имеет значение и нарушение холинергической регуляции к воздействию соляной кислоты, пепсина, желчных кислот и трипсина на слизистую оболочку пищевода. Нейрорегуляторные, гормональные или экзогенные агенты (например, лекарственные препараты), связываясь с соответствующими рецепторами НПС, могут влиять на его функциональное состояние. В настоящее время уже известны рецепторы, влияющие на функцию сфинктеров пищевода: холинергические (мускаринового и никотинового типа), адренергические (бета-1- и бета-2-адренергические, допаминовые), гистаминергические (типа H_1 и H_2), серотонинергические (5-НТ), рецепторы простагландинов и различных полипептидов желудка и кишечника.

С патофизиологической точки зрения эрозивная рефлюксная болезнь является кислотозависимым заболеванием, развивающимся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта.

Широкий интерес к неокислотным повреждающим факторам возник при изучении патогенеза такой формы ГЭРБ, как пищевод Барретта. В качестве обобщающего для этой группы факторов используется термин «дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс».

Приведенные данные свидетельствуют о том, что ГЭРБ является многофакторным заболеванием со сложным патогенезом. Преобладание одного или нескольких патогенетических факторов обуславливает широкое разнообразие клинико-морфологических вариантов этой нозологической формы.

Базисным звеном лечения ГЭРБ является эффективная антисекреторная терапия. Ингибиторы протонной помпы в настоящее время являются основой лечения кислотозависимых заболеваний

Клиническая диагностика ГЭРБ и эзофагита основывается на жалобах пациента. Основными симптомами ГЭРБ являются: изжога (жжение за грудиной), регургитация (срыгивание), отрыжка, боль за грудиной или в эпигастриальной области, дисфагия (затрудненное прохождение пищи).

Изжога является наиболее характерным симптомом ГЭРБ (встречается у 4 из 5 пациентов), проявляющимся вследствие длительного контакта кислого желудочного содержимого ($pH < 4,0$) со слизистой оболочкой пищевода и выражающийся в чувстве жжения или тепла различной интенсивности и продолжительности, возникающего за грудиной (на уровне ее нижней трети) и/или в подложечной области, распространяющегося вверх от мечевидного отростка.

Изжога возникает натощак или после сытной еды, употребления большого количества сладостей, пряностей или острых блюд. Курение, животные жиры, шоколад, кофе, томаты, цитрусовые и алкоголь также могут провоцировать изжогу. Нередко она появляется в горизонтальном положении, при физической работе в согнутом положении, в период беременности. Если изжога вызвана ретроградным забросом кислого содержимого, то она довольно легко снимается питьевой содой, молоком или щелочными минеральными водами. Особенностью изжоги при ГЭРБ является зависимость от положения тела: изжога возникает при наклонах туловища вперед или в положении лежа [8–10].

Одним из характерных симптомов ГЭРБ является боль в эпигастриальной области, появляющаяся в проекции мечевидного отростка вскоре после еды и усиливающаяся при наклонных движениях [11].

К тревожным симптомам при ГЭРБ относят дисфагию, одинофагию (боль при глотании) и наличие анемии в общем анализе крови [12]. Наличие любого из этих симптомов у пациента требует проведения инструментального обследования для исключения опухоли пищевода. Быстропрогрессирующая дисфагия и потеря веса может указать на развитие аденокарциномы, однако эти симптомы возникают лишь на поздних стадиях заболевания, поэтому клиническая диагностика рака пищевода часто запаздывает. Следовательно, основным путем профилактики и ранней диагностики рака пищевода является диагностика и лечение пищевода Барретта.

Консенсус по ГЭРБ (Монреаль, 2006) предлагает [3] пищеводные симптомы ГЭРБ подразделять на типичные синдромы (типичный синдром рефлюкса и боль за грудиной) и синдромы повреждения пищевода (рефлюкс-эзофагит, рефлюкс-стриктура, пищевод Барретта, аденокарцинома).

При ГЭРБ могут отмечаться и другие гастроэнтерологические симптомы, ассоциированные с нарушением моторики и/или гиперчувствительностью желудка к растяжению: чувство тяжести, переполнения, раннего насыщения, вздутие живота, которые могут возникать во время или сразу после приема пищи.

ГЭРБ может проявляться и внепищеводными (атипичными) симптомами, к которым относятся: кардиальные, легочные, оториноларингологические и стоматологические симптомы. Необходимо помнить, что в ряде случаев внепищеводные проявления могут выходить на передний план в клинической картине. Более того, в 25% случаев ГЭРБ протекает только с внепищеводными симптомами.

По предложению группы экспертов (Монреаль, 2006) внепищеводные симптомы ГЭРБ подразделяются на 2 группы: 1) достоверно связанные с ГЭРБ (рефлюкс-кашель, рефлюкс-ларингит, рефлюкс-астма и рефлюкс-кариес); 2) вероятно связанные с ГЭРБ (фарингит, синусит, идиопатический легочный фиброз, рецидивирующий средний отит) [3].

Осложнениями ГЭРБ являются стриктуры пищевода, пептические язвы, кровотечения из язв пищевода. Наиболее значимое осложнение ГЭРБ – пищевод

Барретта (формируется у 8–20% больных ГЭРБ), которое включает в себя появление тонкокишечного метаплазированного эпителия в слизистой оболочке пищевода. Факторами риска формирования пищевода Барретта являются: возраст 50 лет и более, мужской пол, принадлежность к белой расе, появление симптомов ГЭРБ в молодом возрасте и длительное их существование.

Диагностика ГЭРБ начинается с анализа жалоб больного, анамнеза заболевания [13]. В настоящее время широко используется опросник GERD-Q, направленный на выявление и оценку наиболее характерных симптомов (изжога, регургитация, загрудинная боль, связанная с приемом пищи), их влияния на самочувствие пациента [14].

Значительное место в патогенезе ГЭРБ отводится нарушению двигательной (моторной) функции пищевода. Нарушения моторики пищевода включают в себя изменения силы и продолжительности сокращений, повышение или понижение тонуса его сфинктеров

Диагностическим стандартом НЭРБ является клиническая симптоматика, в первую очередь изжога, которая приводит к клинически значимому снижению качества жизни. Следует отметить, что при ГЭРБ нет четких параллелей между выраженностью клинических проявлений болезни и наличием или отсутствием патологических изменений слизистой оболочки пищевода, свидетельствующих о наличии эзофагита [15].

В диагностике атипичных форм ГЭРБ и подтверждении диагноза НЭРБ большое значение имеет пробное лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП). В частности, терапевтический тест с одним из ИПП в стандартной дозе в течение 7–10 дней. Устранение симптоматики подтверждает связь с рефлюксом и является критерием диагноза. Однако сохранение симптоматики не позволяет исключить диагноз ГЭРБ. Купирование изжоги при однократном приеме альгината (альгинатный тест) является дополнительным критерием диагноза ГЭРБ [2].

Инструментальные методы диагностики (эзофагоскопия, рентгенологическое исследование пищевода с барием, 24-часовая рН-метрия пищевода) являются дополнительными или подтверждающими диагнозом.

Тест Бернштейна состоит из поочередного вливания сначала 60–80 мл 0,1 N раствора HCl со скоростью 6–8 мл/мин в дистальный отдел пищевода, затем такого же объема физиологического раствора. Проба считается положительной, если 1) введение кислоты провоцирует появление симптомов, 2) симптомы исчезают или не рецидивируют при введении в пищевод физиологического раствора.

Эндоскопическая диагностика рефлюкс-эзофагита с нарушением целостности слизистой оболочки пищевода проводится согласно Лос-Анджелесской классификации 1994 г. [16], при использовании которой в зависимости от объема поражения слизистой оболочки выделяют 4 степени рефлюкс-эзофагита: А – один или несколько дефек-

тов слизистой оболочки пищевода длиной не более 5 мм, ни один из которых не распространяется более чем на 2 складки слизистой оболочки; В – один или несколько дефектов слизистой оболочки пищевода длиной более 5 мм, ни один из которых не распространяется более чем на 2 складки слизистой оболочки; С – дефекты слизистой оболочки пищевода, распространяющиеся на 2 складки слизистой оболочки или более, которые в совокупности занимают менее 75% окружности пищевода; D – дефекты слизистой оболочки пищевода занимают как минимум 75% окружности пищевода.

Во время эндоскопического исследования можно провести забор для гистологического исследования слизистой оболочки пищевода с целью оценки микроскопических признаков эзофагита, и прежде всего наличия тонкокишечной метаплазии, дисплазии эпителия и аденокарциномы пищевода.

Рентгенологическая диагностика при ГЭРБ ограничена лишь визуализацией грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и гастроэзофагеального рефлюкса при исследовании с бариевым контрастным веществом в условиях, максимально приближенных к физиологическим.

24-часовая рН-метрия пищевода используется для выявления патологического гастроэзофагеального рефлюкса при незрозивной рефлюксной болезни (золотой стандарт диагностики) и при атипичном течении ГЭРБ, который может служить обоснованием для установления диагноза или назначения пробного лечения.

Манометрия пищевода проводится для оценки моторики пищевода (перистальтика тела, давление покоя и расслабление нижнего и верхнего пищеводных сфинктеров), дифференциальной диагностики с первичными (например, ахалазия) и вторичными (например, склеродермия) нейромышечными заболеваниями пищевода.

Группа экспертов (Монреаль, 2006) считает, что одним из ключевых факторов диагностики ГЭРБ является степень неудобства, которые симптомы ГЭРБ причиняют больному [3]. Используя ориентированный на пациента подход, ГЭРБ может быть диагностирована в амбулаторно-поликлинических условиях на основании только клинической картины заболевания, без необходимости проведения дополнительных исследований.

При наличии внепищеводных синдромов, а также для определения показаний к хирургическому лечению ГЭРБ целесообразно проведение консультаций различных специалистов (кардиолог, пульмонолог, отоларинголог, стоматолог, диетолог, психоневролог и др.) [2].

Лечение больных ГЭРБ схематически предполагает определенный комплекс основных мероприятий: изменение режима и характера питания; регламентация образа жизни; современная фармакотерапия и хирургическое лечение [2, 17].

При проведении медикаментозной терапии наиболее эффективным является использование ИПП в стандартных дозах (1–2 раза в сутки за 30–60 минут до приема пищи) для устранения и контроля симптомов, лечения и профилактики осложнений ГЭРБ. Длительность основного курса терапии ИПП составляет не менее 8 недель. При

наличии внепищеводных синдромов или при упорном течении, например, у пожилых с эрозивным рефлюкс-эзофагитом продолжительность курсового лечения возрастает до 12 недель.

Хотя все ИПП являются весьма эффективными, антисекреторное действие различных препаратов этого класса может отличаться у разных пациентов. Одной из причин этого являются различия в метаболизме ИПП в системе цитохромов (СYP) P450.

Известно, что ИПП являются пролекарствами, однако их биотрансформация в активный метаболит – сульфенамид – происходит не в печени, а неэнзиматическим путем в кислой среде ($\text{pH} \leq 1$) в канальцах париетальных клеток [18]. Сульфенамид с помощью дисульфидных связей ковалентно связывается с цистеиновыми группами протонной помпы, что приводит к ингибированию H^+/K^+ -АТФазы и угнетению секреции HCl . Ключевую роль в метаболизме ИПП играет изоформа СYP 2C19 цитохрома P450, ее роль сводится к биотрансформации ИПП в неактивные метаболиты – инактивации [18, 19].

Однако у разных ИПП характер метаболизма имеет некоторые различия, что может детерминировать неодинаковую степень ингибирования СYP 2C19. По результатам лабораторных исследований, в которых исследовалось ингибирующее действие на СYP 2C19, ИПП можно разделить на 2 группы: сильные и слабые ингибиторы СYP 2C19 [19]. Тем не менее необходимо учитывать, что данные, полученные *in vitro*, могут не соответствовать таковым *in vivo*.

Основными симптомами ГЭРБ являются: изжога (жжение за грудиной), регургитация (срыгивание), отрыжка, боль за грудиной или в эпигастральной области, дисфагия (затрудненное прохождение пищи)

К настоящему времени описан генетический полиморфизм СYP 2C19 – основного изофермента, обеспечивающего биотрансформацию ИПП [20–23]. Полиморфизм гена – это вариант нормы, который с разной частотой встречается в разных популяциях. Большая часть европеоидной и азиатской популяций – быстрые метаболиты ИПП (около 2–6% европеоидов и 15–20% азиатов – слабые (медленные) метаболиты) [24, 25]. При генотипировании жителей Московской области (европеоиды) – 428 мужчин и 543 женщины в возрасте $44,6 \pm 11,9$ года с язвенной болезнью желудка – отмечено наличие полиморфизмов СYP 2C19: 32,65% пациентов оказались быстрыми метаболитами, 39,75% – сверхбыстрыми, 25,85% – промежуточными и только 1,75% – медленными (слабыми) [23].

В японском исследовании было показано, что у быстрых метаболитов (по СYP 2C19) уровень pH , достигаемый при приеме рабепразола, достоверно выше, чем у пациентов, принимавших омепразол и лансопризол, что свидетельствует о высокой эффективности рабепразола [26].

Биодоступность рабепразола составляет 52% в связи с выраженным эффектом «первого прохождения» через печень. Связывание с белками плазмы составляет 95%. Максимальная концентрация в плазме регистрируется в среднем через 3,5 ч. Период полувыведения составляет 0,7–1,5 ч. Выводится преимущественно почками в виде метаболитов – конъюгатов меркаптуровой и карбоновой кислот. В отличие от других ИПП превращения рабепразола в организме происходят преимущественно по так называемому неферментативному пути (без участия цитохрома), в ходе которого образуется тиозфир рабепразола, также обладающий антисекреторной активностью. Субъединицы 2C19 и 3A цитохрома P450 (CYP 2C19, CYP 3A) лишь частично участвуют в окислении рабепразола. Генетический полиморфизм CYP 2C19 (у быстрых и медленных метаболизаторов) не оказывает выраженного влияния на фармакокинетику и фармакодинамику рабепразола [27, 28].

Биодоступность других ИПП (омепразола, эзомепразола, лансопразола и пантопразола) зависит от генетического полиморфизма CYP 2C19 [29, 30], что может быть причиной разных вариаций биодоступности и, как следствие, возможных неоднородных клинических результатов. Единственный ИПП, биодоступность которого не зависит от генетического полиморфизма CYP 2C19, – рабепразол, что обуславливает предсказуемость его клинического эффекта и хорошие результаты в эрадикации *Helicobacter pylori* [31], а также обеспечивает наименьший спектр лекарственных взаимодействий, что особенно актуально у коморбидных пациентов при необходимости приема других препаратов (клопидогрел, нестероидные противовоспалительные препараты, дигоксин, нифедипин, фенитоин, теофиллин и др.) [32–38].

Максимальный эффект рабепразола отмечается уже после первого приема препарата. Это позволяет рассматривать рабепразол в качестве оптимального средства как для длительной терапии, так и приема в режиме «по требованию» [39, 40].

Оптимальным для активации ИПП является pH 1,0–2,0. Рабепразол активируется в широком диапазоне pH (0,8–4,9). Для большинства париетальных клеток pH равен 1, однако часть из них имеет pH около 3 (зависит от степени стимуляции и «возраста»). Поскольку рабепразол активируется уже при средних значениях pH=3, то в этих условиях он ингибирует протонную помпу как «старых», так и недостаточно стимулированных «молодых» париетальных клеток, что является его преимуществом относительно других ИПП [41, 42]. В исследованиях не было выявлено клинически значимого взаимодействия рабепразола с пищей, что позволяет применять рабепразол вне зависимости от приема пищи в отличие от пантопразола и эзомепразола [43].

Клинические исследования подтвердили высокую эффективность рабепразола для лечения ГЭРБ [23, 28, 38, 44–49]. Так, метаанализ эффективности ИПП у пациентов с ГЭРБ, включавший 57 исследований, показал максимальное влияние рабепразола на средние 24-часовые показатели pH в желудке в сравнении с омепразолом, пантопразолом, лансопразолом и эзомепразолом [44].

Рабепразол эффективно устраняет основные симптомы ГЭРБ, и в первую очередь изжогу [45, 46].

С целью предотвращения рецидивов симптомов ГЭРБ наиболее оптимальной признана терапия по требованию в дозе 10 мг рабепразола 1 р/сут [50]. Длительное применение рабепразола оценивалось в 5-летнем проспективном плацебо-контролируемом исследовании в США. Частота рецидивов эзофагита была достоверно снижена на фоне терапии рабепразолом в дозах 10 мг и 20 мг в сравнении с группой плацебо и составляла на дозе 20 мг – 4%, на дозе 10 мг – 23% ($p = 0,005$), на плацебо – 63% ($p < 0,001$). Рабепразол хорошо переносился пациентами, а частота неблагоприятных явлений после 5 лет применения существенно не отличалась в группах рабепразола и плацебо [47].

ГЭРБ может проявляться и внепищеводными (атипичными) симптомами, к которым относятся: кардиальные, легочные, оториноларингологические и стоматологические симптомы

Одним из основных вопросов рациональной фармакотерапии является вопрос выбора между оригинальным препаратом и дженериком. Целью дженериковых лекарственных препаратов является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения [51, 52]. Комплаентность больных терапии обратно пропорциональна стоимости лечения, т.е. чем доступнее терапия, тем выше приверженность пациента лечению [53]. В 2017 г. фармацевтическое предприятие «Оболенское» (OBL Pharm) представило отечественный бренд-дженерик рабепразола – препарат Рабиет®. Он производится по стандартам GMP и имеет доступную цену для пациентов [49].

Препарат Рабиет® выпускается в кишечнорастворимых капсулах по 10 и 20 мг. Зарегистрированными показаниями к назначению препарата являлись: симптоматическая терапия ГЭРБ (изжога, кислая отрыжка); эрозивная и язвенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или рефлюкс-эзофагит; неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; язвенная болезнь желудка в фазе обострения и язва анастомоза; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; синдром Золлингера – Эллисона и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией; в комбинации с соответствующей антибактериальной терапией для эрадикации *Helicobacter pylori*.

При наличии у пациентов клинических симптомов, ассоциированных с нарушением моторики желудка и/или с повышенной чувствительностью желудка к растяжению, а также выраженном дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе целесообразно дополнить лечение прокинетики. Прокинетики уступают в эффективности антисекреторным средствам при лечении всех клинических форм

ГЭРБ, поэтому применяются только в комбинации с антисекреторными препаратами.

Препаратом выбора является итوپрида гидрохлорид в дозе 50 мг 3 раза в сутки до еды [2]. Итوپрида гидрохлорид (Итوپра®) имеет двойной механизм действия: усиливает пропульсивную моторику ЖКТ за счет антагонизма с допаминовыми D_2 -рецепторами и дозозависимого ингибирования активности ацетилхолинэстеразы. Итوپрида гидрохлорид активирует высвобождение ацетилхолина и подавляет его разрушение. Препарат Итوپра® оказывает специфическое действие на верхний отдел ЖКТ, ускоряет транзит по желудку и улучшает его опорожнение. За счет взаимодействия с D_2 -рецепторами, расположенными в триггерной зоне, оказывает также противорвотный эффект, вызывая дозозависимое подавление рвоты, вызванной апоморфином [54–56].

Другие прокинетики (метоклопрамид, домперидон) могут применяться в качестве сопровождающего средства при моторно-эвакуационных расстройствах в максимальной суточной дозе не более 30 мг продолжительностью до 7 дней из-за вероятности развития серьезных нежелательных эффектов [2]: метоклопрамид – экстрапиримидные нарушения и гиперпролактинемия; домперидон – удлинение интервала QT на ЭКГ, повышенный риск внезапной смерти у больных с сердечно-сосудистой патологией [57, 58].

Возможно применение регулятора моторики ЖКТ тримебутина 200 мг 3 раза в день до 4 недель [2]. Тримебутин (Необутин®) – универсальный регулятор моторики ЖКТ, который является полным агонистом всех трех типов периферических опиоидных рецепторов [59–61], устраняющий разные проявления боли в животе: спазмы, колики, вздутие за 20 минут, при курсовом приеме препарат нормализует моторику ЖКТ и позволяет избежать рецидива надолго.

При наличии некислотных повреждающих факторов, и прежде всего дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР), установлено, что терапия ИПП приводит к уменьшению частоты «кислых» рефлюксов, но при этом увеличивает частоту ДГЭР. В этой ситуации следует помнить о возможности использования в лечении ГЭРБ препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и цитопротекторов: сукральфата или препаратов висмута, например Новобисмола [62].

Применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) способствует уменьшению клинических симптомов ГЭРБ у пациентов с наличием билиарного рефлюкса и снижает суточную потребность в антацидных препаратах. Традиционная схема применения препаратов УДХК (Урдокса®) при ГЭРБ предполагает однократный прием 1 капсулы (250 мг) в сутки перед сном, курс лечения составляет от 10–14 дней до 6 мес., при необходимости – до 2 лет. Исследования последних лет показали, что при билиарном рефлюксе наиболее оптимальной следует считать дозу 500 мг/сут в два приема при длительности курса лечения не менее 2 месяцев [7, 63]. Назначение препаратов УДХК пациентам с пищеводом Барретта, наряду с улучшением клинической симптоматики, достоверно снижает риск развития аденокарциномы пищевода.

РАБИЕТ®
РАБЕПРАЗОЛ
ингибитор протонной помпы

ПРОТИВОЯЗВЕННОЕ
лекарственное средство

10 мг капс. №14, 20 мг капс. №14, 20 мг капс. №28



- ИПП с наименьшим риском лекарственных взаимодействий¹
- Биодоступность не зависит от приема пищи, времени суток, приема антацидных препаратов²
- Входит в стандарты лечения³

¹ Robinson M., Horn J. Drugs. 2003; 63 (24): 2739–54.

² Инструкция по медицинскому применению препарата.

³ Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при язве желудка и двенадцатиперстной кишки (обострение и ремиссия), стандарт первичной медико-санитарной помощи детям и взрослым при язве желудка и двенадцатиперстной кишки, стандарт специализированной медицинской помощи детям при гастрите и дуодените.

Рег. удостоверение ЛСР-008784/10 от 06.04.2015

obl pharm

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

У больных ГЭРБ, нуждающихся в длительной терапии ИПП до ее начала (или после 2-недельной отмены), должно быть проведено исследование на *Helicobacter pylori* (Hr), и при положительном результате теста обязательно проведение эрадикационной терапии в соответствии с рекомендациями Маастрихт V (2016) [31].

Европейский алгоритм [64], основанный на Гштадском руководстве по лечению ГЭРБ (Gstaad Treatment Guidelines, 2008), выделяет три уровня оказания помощи пациентам с ГЭРБ: самолечение, первичную медицинскую помощь (терапевт или врач общей практики) и специализированную медицинскую помощь (гастроэнтеролог).

Максимальный эффект рабепразола отмечается уже после первого приема препарата.

Это позволяет рассматривать рабепразол в качестве оптимального средства как для длительной терапии, так и приема в режиме «по требованию»

Самолечение допускается при эпизодическом возникновении изжоги или других симптомов ГЭРБ (один раз в неделю и реже). Вместе с тем необходимо отметить, что в ряде случаев самолечение может приводить к неполному контролю симптомов заболевания, развитию осложнений или маскировать другие заболевания пищевода, в т. ч. и злокачественные новообразования.

Обращение к терапевту или врачу общей практики, в соответствии с алгоритмом курации пациентов с ГЭРБ [64], целесообразно при наличии симптомов ГЭРБ два и более раза в неделю. На этапе оказания первичной медико-санитарной помощи алгоритм предусматривает постановку диагноза ГЭРБ на основе типичных клинических проявлений заболевания. Однако нецелесообразно без веских на то оснований отказываться от проведения эндоскопического исследования уже на данном уровне. Наличие симптомов «тревоги», атипичных внепищеводных проявлений заболевания, неэффективность антисекреторной терапии в течение 4 недель служат основанием для консультации гастроэнтеролога.

На этапе специализированной медицинской помощи гастроэнтерологом алгоритм [64] предусматривает обязательное проведение эндоскопического исследования и при необходимости других инструментальных исследова-

ний (суточная рН-метрия, рН/импедансометрия, рН/билиметрия, манометрия). Важное значение приобретает соблюдение необходимой длительности антисекреторной терапии: при НЭРБ или при рефлюкс-эзофагите степени А и В – 4–8 недель, а при наличии эзофагита степени С и D длительность терапии должна составлять не менее 8 недель. В первом случае при положительном клиническом ответе рекомендуется продолжить терапию ИПП в поддерживающем режиме или в режиме «по требованию» в стандартной дозе на протяжении 3–6 месяцев. При наличии рефлюкс-эзофагита степени С и D необходима более длительная поддерживающая терапия.

При негативном ответе на 8-недельный курс антисекреторной терапии вне зависимости от формы ГЭРБ целесообразно увеличить суточную дозу ИПП в два раза и добавить препараты сопровождения, если они ранее не применялись, на срок от 8 до 12 недель.

При отсутствии эффекта от медикаментозного лечения больных ГЭРБ возможно хирургическое лечение. Показания к хирургическому лечению: осложненное течение ГЭРБ (пищевод Барретта, эрозивный рефлюкс-эзофагит III или IV степени, рецидивирующая язва пищевода с высоким риском кровотечения, стриктура пищевода), в т. ч. сочетающейся с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. Однако отдаленные результаты хирургического лечения не гарантируют полного отказа от ИПП [2].

Несмотря на то что ГЭРБ является хроническим и прогрессирующим заболеванием со склонностью к обострению, все же диспансерное наблюдение и рациональное лечение почти в 100% случаев могут обеспечить ремиссию болезни. Больные ГЭРБ берутся под диспансерное наблюдение пожизненно. Обоснованием активного диспансерного наблюдения больных пищеводом Барретта является возможность предупреждения аденокарциномы пищевода путем ранней диагностики дисплазии эпителия, принципиально излечиваемого предракового состояния. При наличии ремиссии обследование проводится один раз в год и включает оценку жалоб и физического статуса, проведение общего анализа крови и мочи [17].

Появление на российском фармацевтическом рынке отечественного бренд-дженерика рабепразола – препарата Рабиет® повышает доступность эффективной и безопасной антисекреторной терапии для пациентов с ГЭРБ и другими кислотозависимыми заболеваниями.



ЛИТЕРАТУРА

1. Dent J, Brun J, Fendrick AM. An evidence-based appraisal of reflux disease management: the Genval Workshop Report. Gut 1999; 44: 1–16.
2. VI Национальные Рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения), принятые XVI съездом НОГР и XI Национальным конгрессом терапевтов (Москва, 24 – 25 ноября 2016 года). URL: <http://nogr.org/images/Article/VI-Moscow-Hp.pdf>.
3. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al. and the Global Consensus Group. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1900–1920.
4. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009; 6: 4–12.
5. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Гастроэнтерология. СПб.: СпецЛит, 2013. 367 с.
6. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2014. 160 с.
7. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первого контакта. Российские медицинские вести. 2013; 1:16–25.
8. Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease-the Vevey NERD Consensus Group. Digestion. 2009;80(2):74–88.

9. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Изжога – актуальные вопросы дифференциальной диагностики и лечения. Медицинский альманах. 2013; 1:91–5.
10. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Изжога – симптом, требующий от врача мозгового штурма. Медицинский вестник. 2012; 36:12–13.
11. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Боль в области желудка: вопросы дифференциальной диагностики. Справочник поликлинического врача. 2013; 2:7–10.
12. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина, 2016. 168 с.
13. Allaix ME, Patti MG. Current status of diagnosis and treatment of GERD in the United States. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2013 Mar; 59(1):41–8.
14. Jones R, Junghard O, Dent J. et al. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Nov 15;30(10):1030–8.
15. Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E. et al. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. 1998; 33(10): 1023–9.
16. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45:172–80.
17. Трухан Д.И. Диагностическая и лечебная тактика при изжоге на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Гастроэнтерология*. 2016; 1: 17–22
18. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., Flower R. J. Rang and Dale's pharmacology. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2007.
19. Li X. Q., Andersson T. B., Ahlstrom M. et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab. Disp*. 2004; 32: 821–7.
20. Shirai N., Furuta T., Moriyama Y. et al. Effects of CYP 2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15:2929–37.
21. Attar M., Lee V.H. Pharmacogenomic considerations in drug delivery. *Pharmacogenomics*. 2003; 4: 443–61.
22. Chong E., Ensom M.H. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2003; 4: 460–71.
23. Карева Е.Н. Рабепразол через призму «метаболизм – эффективность». *РМЖ*. 2016; 17: 1172–6
24. Sakai T., Aoyama N., Kita T. et al. CYP 2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. *Pharm Res* 2001; 6: 721–7.
25. Sychev D.A., Denisenko N.P., Sizova Z.M. et al. The frequency of CYP 2C19 genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors. *Pharmgenomics Pers Med*. 2015; 8:111–4.
26. Sugimoto M., Shirai N., Nishino M. et al. Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP 2C19 genotype in Japanese. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 9: 1073–8.
27. Sharara AI. Rabeprazole: the role of proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2005 Dec, 3(6): 863–70.
28. Шульпекова Ю.О. Применение рабепразола в практике гастроэнтеролога. *Медицинский совет*. 2016; 14: 26–31
29. Desta Z., Zhao X., Shin J.G., Flockhart D.A. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet*. 2002; 12: 913–58.
30. Lin C.J., Yang J.C., Uang Y.S. et al. Time dependent amplified pharmacokinetic and pharmacodynamics responses of rabeprazole in cytochrome P450 2C19 poor metabolizers. *Pharmacotherapy*. 2003; 6: 711–9.
31. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT et al. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017, 66(1): 6–30.
32. Andersson T., Hassan-Alin M., Hasselgren G. et al. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet*. 2001;6: 411–26.
33. Fuhr U., Jetter A. Rabeprazole: pharmacokinetics and pharmacokinetic drug interactions. *Pharmazie*. 2002; 9: 595–601.
34. Saitoh T., Fukushima Y., Otsuka H. et al. Effects of rabeprazole, lansoprazole and omeprazole on intragastric pH in CYP 2C19 extensive metabolizers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 10: 1811–7.
35. Kita T., Sakaeda T., Baba T. et al. Different contribution of CYP 2C19 in the in vitro metabolism of three proton pump inhibitors. *Biol Pharm Bull*. 2003;3: 386–90.
36. Madanick R. D. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing? *Cleveland Clin. J. Med*. 2011; 78: 39–49.
37. 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 Aug 10. pii: 1074248416663647.
38. Трухан Д.И. Актуальные лекарственные взаимодействия: в фокусе – ингибиторы протонной помпы и клопидогрел. *Consilium Medicum*. 2017; 8.1: 45–8
39. Irani S, Krevsky B, Desipio J, Kim-Jaffe J, Maqbool S, Fisher R.S. Rapid protection of the gastroduodenal mucosa against aspirin-induced damage by rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008 Mar 15, 27(6): 498–503.
40. Pantoflickova D, Dorta G, Ravic M. et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jun 15;17(12):1507–14.
41. Kromer W, Krüger U, Huber R, et al. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology*. 1998 Feb; 56(2): 57–70.
42. Пасечников В.Д. Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2004; 3: 32–40.
43. Norris V, Baisley K, Dunn K. et al. Combined analysis of three crossover clinical pharmacology studies of effects of rabeprazole and esomeprazole on 24-h intragastric pH in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Feb 15;25(4):501–10.
44. Kirchheiner J, Glatz S, Fuhr U, Klotz U, Meineke I, Seufferlein T, Brockmöller J. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(1): 19–31.
45. Kinoshita Y, Ashida K, Hongo M et al. Randomised clinical trial: a multicentre, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of rabeprazole 5 mg or 10 mg once daily in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011, 33(2): 213–224.
46. Cutler A, Robinson M, Murthy A, Delemos B. Rabeprazole 20 mg for erosive esophagitis-associated symptoms in a large, community-based study: additional results. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(2): 338–345.
47. Caos A, Breiter J, Perdomo C, Barth J. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22(3): 193–202.
48. Евсютина Ю.В., Труханов А.С. Недостаточный ответ на терапию ингибиторами протонного насоса: причины и тактика ведения пациентов. *Терапевт. архив*, 2015, 87(2): 85–89.
49. Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В. и др. Эффективность рабепразола для лечения кислотозависимых заболеваний. *Медицинский совет*. 2017;5:116–8.
50. Pace F, Pallotta S, Casalini S, Porro GB. A review of rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *Ther Clin Risk Manag*, 2007 Jun, 3(3):363–79.
51. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. Справочник поликлинического врача. 2012; 10: 18–24.
52. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum*. 2013;11: 45–9.
53. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2015; 1: 26–31
54. Трухан Д.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональная диспепсия: выбор прокинетики с позиций клинической эффективности и лекарственной безопасности. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 5: 77–85
55. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Гришечкина И.А. Прокинетики: в фокусе внимания итоприда гидрохлорид. *Российские медицинские вести*. 2013; 3:29–40.
56. Трухан Д.И. Функциональные гастроинтестинальные расстройства: выбор прокинетики с позиций коморбидности, клинической эффективности и лекарственной безопасности. *Медицинский совет*. 2017; 5:108–15
57. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013; 5: 9–16.
58. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013; 4: 81–7.
59. Трухан Д.И., Гришечкина И.А., Быховцев Н.А. Тримебутин в лечении синдрома раздраженного кишечника и других функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Медицинский Совет*. 2016; (19): 82–6.
60. Трухан Д.И., Багишева Н.В., Голошубина В.В., Гришечкина И.А. Тримебутин в лечении функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 11 (часть 6): 1072–6.
61. Трухан Д.И. Функциональные гастроинтестинальные расстройства: актуальность оптимизации лекарственной терапии. *Журнал международной медицины*. 2016; 6: 82–6.
62. Трухан Д.И. На приеме пациента с синдромом раздраженного кишечника. *Медицинский совет*. 2016;17:95–9
63. Трухан Д.И., Викторова И.А. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей в практике врача первого контакта. Пассивное ожидание или активное наблюдение? *Медицинский совет*. 2016;14:109–15
64. Tytgat GN, Mccoll K, Tack J et al. New algorithm for the treatment of gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 249–256.

ПЕЧЕНЬ – ВАЖНЫЙ ОРГАН

КАК СОХРАНИТЬ ЕЕ ЗДОРОВОЙ?

Заболевания печени и желчевыводящих путей занимают значительное место среди патологий органов пищеварения. О том, как вылечить и предотвратить заболевания, связанные с нарушением работы печени и сопутствующих органов – желчного пузыря и желчевыводящих протоков, мы попросили рассказать профессора Олега Николаевича Минушкина, заведующего кафедрой гастроэнтерологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ.

– Олег Николаевич, когда к Вам обращается пациент с жалобами на боли и тяжесть в области правого подреберья, какие обследования Вы назначаете для постановки диагноза?

– Как правило, такие симптомы могут быть связаны с патологией печени, желчных путей и желчного пузыря, поджелудочной железы, печеночного угла толстой кишки. Иногда боли и чувство тяжести связаны с патологией головки поджелудочной железы. Обследование в первую очередь должно быть направлено на установление причин возникновения болей и исключение иной патологии. Программа обследования включает в себя лабораторные методы – биохимический анализ крови, скрининг. Если обнаруживаются изменения биохимического профиля печени, то становится понятно, на что следует обратить внимание. А если биохимический скрининг не выявил таких изменений, то необходим следующий этап обследования – УЗИ, которое покажет состояние печени, желчных путей и желчного пузыря, а также кишки и головки поджелудочной железы. Кроме этого, на УЗИ при проведении пробы с наполнением желудка мы можем получить информацию о состоянии стенок желудка, их толщине и наличии внутрипросветных образований.

В случае когда подтверждена печеночная патология, необходимо выяснить, не вирусного ли она происхождения, т.е. изучить гепатотропные вирусы, где А – это острая ситуация, а В, С, G, ТТ – хронизирующиеся формы, которые мы определяем вирусологическим скринингом, выявляя РНК этих вирусов или антитела к ним. Только после того, как мы исключили вирусную патологию, можно говорить о нарушениях, связанных с метаболическим или лекарственным стеатогепатитом или алкогольной болезнью печени.

– Насколько распространены сегодня болезни печени?

– Сегодня это довольно распространенная патология. Учитывая, что большое значение стали придавать неалкогольной жировой дистрофии печени, то круг пациентов с печеночной патологией очень сильно расширился. Конечно, заболевания печени, как и многие другие заболевания, относятся к социально значимым, поскольку пациентам необходимо пользоваться больничными листами и приобретать лекарственные препараты согласно определенным социальным программам, что требует затрат от государства.



– Олег Николаевич, какие заболевания чаще всего определяются при ультразвуковом исследовании у пациентов с подозрением на заболевания печени?

– Скрининговое ультразвуковое исследование часто показывает патологию желчного пузыря и желчных протоков, выявляя осадок, камни или утолщение стенки желчного пузыря. Однако полученные данные не исключают и патологию печени, т.к. желчь и желчные протоки – это элементы

общей системы. Большая часть протоков находится внутри печени, другая часть – вне печени, но самое главное, что желчь вырабатывается в печени, поэтому эти патологии часто сочетанные. Любая патология печени может привести к нарушению формирования желчи и изменению ее состава, что способствует выпадению в осадок некоторых элементов желчи. Поэтому болезни желчного пузыря и протоков развиваются при патологии печени чаще, чем первичная патология данных органов.

– Имеются ли характерные черты у пациентов с болезнью печени и желчевыводящих путей?

– Внешние особенности у таких пациентов есть, но сегодня на них практически не обращают внимания, т.к. появились достоверные методы исследований, безошибочно определяющие наличие заболевания. Раньше, когда оснащение лабораторий и диагностических кабинетов не имело современных возможностей, обращали внимание на внешний вид пациента, на состояние кожных покровов, их окраску и другие тонкости, которые сегодня утратили свою значимость. Современные врачи учатся тому, чтобы профессионально расшифровывать результаты исследований и применять их, что, конечно, требует времени и практических навыков.

Отмечу, что сегодня и возраст пациентов не является индикатором наличия или отсутствия печеночных патологий. Например, раньше считали, что дивертикулярная болезнь – признак возрастного старения пациента, однако сегодня мы видим, что этим заболеванием страдают и пациенты молодого возраста, а иногда оно является врожденным.

– Олег Николаевич, есть ли выработанная тактика врача-гастроэнтеролога при ведении пациента с заболеваниями желчных протоков, желчного пузыря и печени?

– Если обнаружена патология желчного пузыря и желчных протоков, например желчнокаменная болезнь, то необходимо определить стадию заболевания. В ранней стадии, когда еще нет камней, но уже появился осадок в желчном пузыре, необходимо оценить, не связано ли появ-

ление осадка с патологией печени. Если связь не наблюдается, то мы можем предположить какую-либо из наиболее частых причин формирования осадка – расстройство моторики, нарушение опорожнения желчного пузыря, патологию двенадцатиперстной кишки, куда впадает желчный проток, а также это может быть связано с язвенной болезнью желудка, дуоденитом, гастритом, т. е. патологиями, способствующими нарушению оттока желчи. В случае когда эти патологии исключаются, мы можем предположить нарушения в биохимическом составе желчи, и в зависимости от определения патологии будет выбрана оптимальная тактика лечения. Я хочу подчеркнуть, что с каждым пациентом проводится достаточно большая работа, к сожалению, организаторы здравоохранения считают, что 10 минут достаточно на осмотр и консультацию больного. Очень сложно, практически невозможно работать в таких рамках, я на каждого пациента трачу не менее одного часа.

Когда мы установили причину заболевания, приступаем к лечению. Если патология связана с нарушением моторики – мы используем группу препаратов для ее восстановления, на сегодняшний день таких препаратов много, среди них не только спазмолитики, но и регуляторы моторики, что позволяет в полной мере контролировать данное расстройство.

В случае когда патология связана с нарушением состава желчи, мы применяем препараты, воздействующие либо на синтез (через печень, восстанавливая ее), либо на состав желчи – через препараты на основе желчных кислот. Таких препаратов достаточно много, однако среди них выделяют две группы: на основе токсичных и нетоксичных желчных кислот. Наиболее часто применяются препараты нетоксичных желчных кислот – на основе урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), позволяющие восполнить недостающую желчь при большом сбросе и большой потере, а также выступающие в качестве печеночного протектора, влияющие на восстановление целостности печеночной мембраны и печени в целом. Кроме этого, препараты УДХК обладают метаболическим эффектом, поэтому имеют достаточно широкое применение.

Когда мы имеем дело с вирусным гепатитом, то, конечно, препаратами выбора здесь являются противовирусные средства, а препараты УДХК играют вспомогательную, симптоматическую роль. Но если мы сталкиваемся с проблемой лечения алкогольного или токсического поражения печени, когда в значительной мере повреждена мембрана гепатоцита, то мы, безусловно, выбираем препараты УДХК, восстанавливающие мембрану, ее свойства и печеночную клетку в целом. Также препараты УДХК уменьшают поток токсических компонентов, оказывающих повреждающее действие на клетки печени. Поэтому препараты УДХК занимают ведущее место в лечении алкогольных и токсических поражений печени.

– Олег Николаевич, какие отечественные препараты УДХК Вы могли бы охарактеризовать как наиболее эффективные?

– Необходимо отметить, что отечественных препаратов сегодня не много, но есть очень достойный препарат, который первым вышел на российский фармацевтический

Урдокса®

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)



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: ЛСР-001873/09.

www.obolenskoe.ru

РЕКЛАМА

obu pharm

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

рынок, – Урдокса. Препарат производится из европейской субстанции отечественным производителем – фармацевтической компанией «Оболенское». На сегодняшний день в России представлены только дженерические препараты УДХК. Урдокса не уступает зарубежным по качеству и эффективности, клинически доказана его биоэквивалентность референтному немецкому препарату. Российское производство делает его экономически выгодным для отечественных потребителей, что немаловажно, т.к. иностранные препараты, как правило, имеют очень высокую стоимость.

– Проводились ли еще какие-либо клинические исследования препарата Урдокса?

– Да, конечно, была проведена серия исследований: по растворению камней и осадка желчного пузыря, восстановлению моторики желчных протоков и желчного пузыря, изучению его действия у больных, страдающих невирусными гепатитами, при жировой дистрофии печени, т.к. Урдокса влияет на синтез холестерина, что является очень важным качеством препарата. Препарат Урдокса достаточно хорошо изучен, в клинической практике подтверждены его механизмы действия, которые позволяют с уверенностью назначать его пациентам с заболеваниями печени, желчнокаменной болезнью и патологией желчевыводящих путей.

– Олег Николаевич, могли бы Вы дать некоторые рекомендации пациентам с заболеваниями печени и желчевыводящих путей?

– Какие правила необходимо соблюдать для предотвращения осложнений?

– Это вопрос сложный. Но, обобщив все рекомендации, скажу, что человек должен вести правильный образ жизни. Первое и основное – это сбалансированное питание, причем правильно организованное, регулярное, а не так, что поел утром, потом в течение дня ничего не ел, а вечером опять наелся и спать лег. К сожалению, современный ритм жизни способствует развитию моторных расстройств пищеварения и других органов, что и приводит к возникновению различных патологий. Если человек не только нерегулярно питается, а еще и предпочитает жирную пищу и в его рационе много холестерина, то это вызывает нарушения в работе печени, приводит к формированию камней в желчном пузыре, к панкреатиту. Поэтому еще раз повторю, что главная задача пациента – организовать правильное питание, придерживаться трехразового приема пищи и желательного с перекусами между ними, это поможет избежать формирования патологий, о которых мы говорим. Но мы не должны забывать о пациентах, которые уже перенесли операцию по удалению желчного пузыря, и у них желчь не отделяется в тот момент, когда требуется для пищеварения и расщепления жиров, а сбрасывается вне зависимости от процесса пищеварения, что приводит к хронической билиарной недостаточности. Таким пациентам необходимо восполнять объем желчи, они должны получить профессиональную консультацию специалиста, а он порекомендует прием желчных кислот, в том числе препараты УДХК.



Беседовала Юлия ЧЕРЕДНИЧЕНКО



**МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА
С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ
К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ

НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – многофакторное заболевание. В связи с этим лечение НАЖБП включает в себя применение лекарственных средств из разных групп: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, статины, S-аденозилметионин, урсодезоксихолевую кислоту, эссенциальные фосфолипиды, метадоксин, глицирризиновую кислоту, препараты растительного происхождения, витамин Е и некоторые другие. В частности, оправданно использование средства (гепатопротектора) Гепагард Актив®, обладающего высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью при его использовании.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, БАД Гепагард Актив®.

R.G. Myazin, PhD in medicine, Volgograd State Medical University
MODERN ASPECTS OF TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a multifactorial disease. Therefore, the treatment of NAFLD involves the use of drugs from different groups: omega-3 polyunsaturated fatty acids, statins, S-adenosylmethionine, ursodeoxycholic acid, essential phospholipids, metadoxine, glycyrrhizic acid, herbal products, vitamin E and some others. In particular, the use of Hepaguard Active®, which has a high safety profile and good tolerability for use, is justified.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, biologically active additive Hepaguard Active®.

Сегодня заболеваемость неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в мире у взрослого населения регистрируется на уровне от 20 до 33% в разных странах [1–3]. В Российской Федерации частота НАЖБП составляет 27%, что выводит ее на первое место среди заболеваний печени – 71,6%. Большая часть случаев НАЖБП ассоциирована с метаболическим синдромом (МС) [4–7].

НАЖБП – это самостоятельная нозологическая единица, включающая в себя спектр клинко-морфологических изменений паренхимы печени: стеатоз (жировая дистрофия), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени (ЦП) [2, 7].

Единого механизма развития НАЖБП не существует, так как заболевание является сложным многофакторным процессом. В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах. Происходит повреждение митохондрий продуктами бета-пероксисомного окисления жирных кислот, повышение синтеза эндогенных жирных кислот или снижение высвобождения и утилизации их из печени [7]. В прогрессировании НАЖБП важную роль играет активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) с одновременной депрессией ферментов антиоксидантной защиты печени (АОЗ). Развитие воспаления на фоне стеатоза (или оксидативный стресс) при переходе НАЖБП в стадию НАСГ ведет к повреждению мембран гепатоцитов и избыточной продукции провоспалительных и профиброгенных цитокинов. Следовательно, обеспечение стабилизации мембран и применение антиоксидантов выглядит логичным у пациентов с НАСГ [7–10]. В качестве патогенетического звена рассматриваются инсулинорезистентность и изменение профиля гормонов-регуляторов жирового обмена – лептина, адипонектина [11].

В последние годы изучается проблема наследственной предрасположенности к развитию НАСГ у пациентов с НАЖБП и быстрым темпом прогрессирования фиброза печени [12, 13]. К развитию характерных изменений в печени могут приводить и токсические воздействия: прием лекарственных препаратов (глюкокортикоидов, НПВП, некоторых антибиотиков), влияние химических веществ (мышьяка, тетрахлорида углерода, хлороформа, свинца, фосфора, тетрахлорэтана и др.). Кроме того, в патогенезе НАЖБП играет роль быстрое уменьшение массы тела, синдром мальабсорбции, длительное парентеральное питание [14].

НАЖБП нередко протекает бессимптомно и диагностируется случайно. В клинической картине на первый план выходят симптомы метаболического синдрома: висцеральное ожирение, признаки нарушения обмена глюкозы, дислипидемия и артериальная гипертензия. Часть пациентов имеет неспецифические жалобы на повышенную утомляемость, ноющую боль или дискомфорт в области правого подреберья без связи с приемом пищи.

В тех случаях, когда НАЖБП приводит к развитию ЦП, появляются симптомы, которые служат проявлением печеночной недостаточности и/или портальной гипертензии: увеличение размеров живота, отеки, геморрагический синдром, энцефалопатия [15].

Диагностика НАЖБП зачастую выявляет ожирение у больных. При стеатозе и НАСГ печень умеренно увеличена. При выраженном фиброзе печень плотная, на стадии цирроза выявляются телеангиоэктазии, спленомегалия, асцит [16].

В биохимическом анализе крови может быть выявлено повышение уровня сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ), ГГТП, ЩФ и билирубина. Принято считать, что вероятность НАСГ выше, если активность сывороточных трансаминаз превышает верхнюю границу нормальных значе-

ний более чем в 2 раза, однако нормальные показатели активности трансаминаз не позволяют надежно исключить НАСГ и фиброз печени [17]. Уровни ГГТП и ЩФ повышены не более чем в два раза. Иногда выявляется повышение содержания общего билирубина за счет прямой фракции в 1,5–2 раза. У пациентов с ЦП, наряду с описанными выше изменениями, при нарушении синтетической функции печени выявляется снижение уровня альбумина и удлинение протромбинового времени, повышение уровня общего билирубина. Повышенное содержание триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л) является характерным проявлением МС при НАЖБП [17].

Единого механизма развития НАЖБП не существует, так как заболевание является сложным многофакторным процессом. В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах

К ультразвуковым признакам НАЖБП относят диффузную гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, а также нечеткость сосудистого рисунка. В диагностике НАЖБП также применяют компьютерную и магнитно-резонансную томографию (КТ и МРТ) [7].

Для диагностики НАЖБП проводится биопсия печени. Шкала активности НАЖБП (NAS, 2005) в баллах от 0 до 8 с высокой достоверностью подтверждает наличие НАЖБП, позволяет провести дифференциальный диагноз между стеатозом и НАСГ, оценить стадию фиброза и на основании гистологических данных прогнозировать дальнейшее течение заболевания, а также исключить другие причины поражения печени.

К неинвазивным способам диагностики НАЖБП относят тесты ФиброМакс, ФиброМетр, а также эластометрию печени. Данные методы позволяют с высокой долей достоверности дифференцировать стадии фиброза печени между собой (F0–F4) [7].

В процессе диагностики НАЖБП следует исключить другие причины поражения печени – алкогольную болезнь печени, инфицирование вирусами гепатита В и С, аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз, наследственный гемохроматоз, недостаточность альфа-1-антитрипсина, лекарственное поражение печени, болезнь Вильсона – Коновалова [7].

Для успешного лечения НАЖБП рекомендована модификация образа жизни пациента и прежде всего – постепенное снижение массы тела, сбалансированная диета, терапия с ограничением жиров и углеводов и адекватные физические нагрузки [8].

Развитие стеатоза и стеатогепатита является мульти-модальным процессом, поэтому сегодня исследуется сразу несколько перспективных схем лечения, таких как лечение тиазолидиндионами (ТЗД), применение римонобанта, который может иметь плеiotропные эффекты в лечении НАЖБП. Предлагается использовать витамин Е в

дозе 400 мг в сутки однократно, поскольку есть доказательства, что он может улучшить гистологию печени. Рассматривается возможность лечения пиоглиситазоном больных, у которых НАСГ подтвержден биопсией. В настоящее время изучаются свойства нового потенциально высокоэффективного препарата GFT505 – двойного агониста рецепторов PPAR α и δ [8].

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты являются препаратами первой линии для лечения повышенного уровня триглицеридов у пациентов с НАСГ, однако считать их препаратами выбора для терапии НАЖБП/НАСГ до получения данных рандомизированных клинических исследований преждевременно [7].

Статины рекомендуется назначать с целью коррекции дислипидемии у пациентов с НАЖБП/НАСГ, однако данные клинических исследований о влиянии статинов на НАЖБП не получены [7].

S-аденозилметионин образуется из метионина в процессе АТФ-зависимой реакции, катализируемой метионин-аденозилтрансферазой, и участвует в процессах трансметилирования в организме. S-аденозилметионин обычно применяется в дозе 400 мг 2 раза/сут [18]. Антиоксидантное действие S-аденозилметионина служит обоснованием для его применения при НАЖБП, однако убедительных данных о его клинически значимом долгосрочном положительном влиянии на биохимическую и гистологическую картину при НАСГ в настоящее время не получено [7].

Доказана эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении НАЖБП, в частности НАСГ. Прием урсодезоксихолевой кислоты в дозе 15–30 мг/кг массы тела ежедневно в течение 24–48 недель приводит к достоверному снижению активности сывороточных трансаминаз [19]. Однако убедительных данных о положительном влиянии УДХК на некровоспалительные изменения и фиброз печени, а также на долгосрочный прогноз пациентов с НАЖБП не получено [7].

НАЖБ нередко протекает бессимптомно и диагностируется случайно. В клинической картине на первый план выходят симптомы метаболического синдрома: висцеральное ожирение, признаки нарушения обмена глюкозы, дислипидемия и артериальная гипертензия

Эссенциальные фосфолипиды обладают антиоксидантным, противовоспалительным действием и способны восстанавливать целостность клеточных мембран. Их применение при НАЖБП уменьшает выраженность стеатоза печени (по данным УЗИ) и снижает уровень сывороточных трансаминаз. В зависимости от соотношения количеств линолевой и линоленовой кислот у препаратов эссенциальных фосфолипидов могут отмечаться дополнительные свойства (например, гиполипидемические) [9, 20]. Убедительных данных о долгосрочном положительном влиянии эссенциальных фосфолипидов на течение НАСГ в настоящий момент пока не получено [7].

Метадоксин представляет собой синтетический препарат, который в настоящее время применяется у пациентов с алкогольной болезнью печени. Метадоксин повышает активность ферментов, участвующих в метаболизме этанола, восстанавливает соотношение насыщенных и ненасыщенных свободных жирных кислот в плазме, уменьшает повреждающее действие свободных радикалов, способствует поддержанию нормального уровня АТФ и глутатиона в клетке, способствует восстановлению редокс-потенциала клеток. Кроме того, метадоксин способствует уменьшению накопления триглицеридов и жирных кислот в клетках печени, таким образом, оказывая влияние на процессы некроза и апоптоза гепатоцитов [21]. Убедительных данных о клинически значимом положительном влиянии метадоксина на биохимическую и гистологическую картину при НАСГ не получено [7].

Глицирризиновая кислота ингибирует воспалительные реакции, а также уменьшает сосудистую проницаемость, обладает антипролиферативным и антикиноновым эффектами. Предположительный механизм ее противовоспалительного действия – ингибирование протеинкиназы С, блокирующей рецепторы лейкоцитов CD4+, что приводит к уменьшению воспалительного процесса. Противовоспалительное действие также связывают с ее псевдокортикоидным эффектом: глицирризиновая кислота ингибирует 11 β -оксистероиддегидрогеназу (катализирует переход кортизола в кортизон), что приводит к увеличению кортизола в крови и уменьшению иммуносупрессорного действия кортизона. Антиоксидантную активность глицирризина связывают с блокированием усиленного перекисного окисления липидов через фосфорилирование 5-липооксигеназы. Глицирризиновая кислота способна связываться с прооксидантом простагландином E2 и инактивировать ферменты, инициирующие перекисное окисление липидов [22]. Однако убедительных данных о ее долгосрочном положительном влиянии на биохимическую и гистологическую картину при НАСГ в настоящее время не получено [7].

Для успешного лечения НАЖБП рекомендована модификация образа жизни пациента и прежде всего – постепенное снижение массы тела. Целесообразно сочетание сбалансированной диетотерапии с ограничением жиров и углеводов и адекватных физических нагрузок

Препараты растительного происхождения также обладают возможной эффективностью в лечении НАЖБ. Проводилась оценка препаратов на основе расторопши, основными действующими компонентами которой являются силимарин и особенно силибинин. Имеются данные о противовоспалительных и антифибротических свойствах силибинина, что актуально в лечении неалкогольного стеатогепатита у пациентов с ожирением. В одном небольшом плацебо-контролируемом исследовании пациенты с НАСГ получали препарат на основе растороп-

ши, и в этой группе было отмечено снижение суточных трансаминаз [23], однако убедительных данных о долгосрочном положительном влиянии силибинина на течение НАСГ пока не получено [7].

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты являются препаратами первой линии для лечения повышенного уровня триглицеридов у пациентов с НАСГ, однако считать их препаратами выбора для терапии НАЖБП/НАСГ до получения данных рандомизированных клинических исследований преждевременно

Таким образом, в настоящее время фармакотерапия НАЖБП активно разрабатывается и требует поиска современных и эффективных методов лечения.

Одним из метаболических средств, включающих в себя сразу несколько эффективных компонентов для лечения НАЖБП, является комбинированный гепатопротектор БАД Гепагард Актив®, обладающий хорошей переносимостью при его использовании. БАД к пище Гепагард Актив® включает в себя активные ингредиенты: эссенциальные фосфолипиды, L-карнитин и витамин Е [24].

Эссенциальные фосфолипиды, входящие в состав средства Гепагард Актив®, необходимы для улучшения функционального состояния печени и поддержания ее детоксикационной функции.

Важную роль в нормализации функций печени играет содержащийся в БАД Гепагард Актив® L-карнитин. Он способствует катаболическим превращениям жирных кислот за счет активации митохондрий, где жиры окисляются в процессе β -оксидации, защищает печень от жировой инфильтрации и способствует усилению синтеза антиатерогенных липопротеидов высокой плотности.

Витамин Е, являясь антиоксидантом, взаимодействует с эссенциальными фосфолипидами, защищая мембраны гепатоцитов от повреждающего действия свободных радикалов, что позволяет сохранить целостность печеночных клеток.

В ряде проведенных клинических исследований было установлено, что композиция активных веществ, содержащаяся в БАД Гепагард Актив® (фосфолипиды, L-карнитин, витамин Е), эффективно сочетает фармакодинамические эффекты фосфолипидов с витамином Е и липотропное действие L-карнитина. БАД Гепагард Актив® обладает мембрано-протекторным и липотропным действием [25, 26].

БАД Гепагард Актив® назначалась пациентам с НАЖБП и дисбактериозом кишечника, у которых после курсового приема отмечалось улучшение функции печени за счет повышения ее белково-синтетической функции, нормализации липидного профиля и уменьшения выраженности астеновегетативного синдрома. При этом у пациентов была отмечена нормализация микрофлоры кишечника по результатам бактериологического исследования и при количественном определении представителей основных бактериальных групп в кале методом ПЦР, что позволило

предположить наличие у гепатопротектора Гепагارد Актив® нормализующего действия на состояние кишечного микробиоценоза и пребиотического эффекта [27].

Областью применения БАД к пище Гепагارد Актив® является его использование в комплексной терапии с целью [24]:

- уменьшения жировой дистрофии печени;
- снижения уровня триглицеридов и общего холестерина;
- защиты клеточных мембран от продуктов перекисного окисления липидов;
- активизации антиоксидантной системы печени;
- повышения детоксикационной функции печени;
- поддержания функциональной деятельности нервной системы;
- нарушения микробиоценоза кишечника на фоне ожирения.

БАД к пище Гепагارد Актив® применяется у взрослых пациентов по 1 капсуле 3 раза в день во время приема пищи. Продолжительность курса применения составляет от 1 до 3 месяцев и более.

Л-карнитин способствует катаболическим превращениям жирных кислот за счет транспорта жирных кислот в митохондрии

В заключение следует подчеркнуть, что использование БАД Гепагارد Актив® в комплексной терапии НАЖБП, наряду с другими группами рекомендованных средств, позволяет устранить проявления этого распространенного заболевания и избежать его прогрессирования при регулярном профилактическом использовании.



ЛИТЕРАТУРА

1. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015. 313 (22): 2263–73.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012. 142 (7): 1592–1609.
3. Ratzliff V, Goodman Z, Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *Journal of Hepatology*. 2015. 62 (1 Suppl): S65–75.
4. Feldstein AE et al. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2006; 44: 27–33.
5. Hamaguchi M, Koima T, Takeda N et al. The metabolic syndromes a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 772–8.
6. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Invest.* 2005; 115(5):1343–51.
7. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации (под ред. акад. РАН, проф. В.Т. Ивашкина). М.: РОПИП, 2015.
8. Полунина Т.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени. Алгоритм диагностики и лечебной тактики. Учебно-методическое пособие. М.: Медиа медука, 2014. 32 с.: ил.
9. Мязин Р.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: новые возможности терапии. Медицинский совет, 2014, 13. С. 18–20.
10. Мязин Р.Г. Гипохолит натрия в лечении больных хроническими диффузными заболеваниями печени. Дисс. канд. мед. наук. Волгоград: ФГБОУ ВО ВолГМУ, 2006.
11. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и другие метаболические нарушения при ожирении. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2010; 1: 4–13.
12. Day CP, Anstee QM, Targher G. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. 10. 330–44.
13. Spalding KL, Arner E, Westermark PO. Dynamics of fat cell turnover in humans *Nature*. 2008. 453(7196), 5. 783–7.
14. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1). *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2012; 22(3): 38–48.
15. Mc Cullough AJ. The epidemiology and risk factors of NASH *Hepatology*. 2013. 58, 5. 1644–54.
16. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. М-Вести, 2005. 536 с.
17. Ikura Y. Transitions of histopathologic criteria for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease during the last three decades *World J. Hepatol.* 2014. 12, 6. 894–900.
18. Kalhan SC, Edmison J, Marczewski S, Dasarthy S, Gruca LL, Bennett C, Duenas C, Lopez R. Methionine and protein metabolism in non-alcoholic steatohepatitis: evidence for lower rate of transmethylation of methionine. *ClinSci (Lond)*. 2011. 121, 4. 179–89.
19. Zun Xiang, Yi-peng Chen, Kui-fen Ma, Yue-fang Ye, Lin Zheng, Yi-da Yang, You-ming Li, Xi Jin. The role of Ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review *BMC Gastroenterol.* 2013. 13. 140.
20. Вьючнова Е.С., Маев И.В., Бабина С.М. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом. Клинические перспективы гастроэнтерологии. 2010. 3. С. 3–11.
21. Feher J, Vali A, Blazovics A, Lengyel G. The Beneficial Effect of Metadoxine (Pyridoxine-pyridolone-carboxylate) in the Treatment of Fatty Liver Diseases *J. Intern. Med. Res.* 2003. 31. 537–51.
22. Ming LJ, Yin AC. Therapeutic effects of glycyrrhizic acid *Nat Prod Commun.* 2013. 8, 3. 415–18.
23. Ka SO, Kim KA, Kwon KD. Silibinin attenuates adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes through a potential upregulation of the insig pathway *Int. J. Mol. Med.* 2009. 23, 5. 633–37.
24. Гепагарт Актив®. Официальная инструкция по применению. Энциклопедия РЛС. https://www.rlsnet.ru/baa_tn_id_41297.htm.
25. Отчет о НИР: Исследование эффективности биологически активной добавки к пище (БАД) «Гепагарт Актив» в профилактике метаболических изменений и ожирения у лиц групп риска по развитию жирового гепатоза. 2014. <https://medi.ru/info/2818/>.
26. Несина И.А., Лютевич А.А. Гепагарт Актив: оценка эффективности в группе риска по развитию неалкогольной жировой болезни печени. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2 (16). 2015.
27. Северно-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова. Отчет о НИР: новые свойства известного гепатопротектора. *Медицинский совет*, 9, 2016. С. 5.



АКТИВНАЯ ПЕЧЕНЬ БЕЗ ЛИШНЕГО ЖИРА!



Гепегард **АКТИВ**[®] с L-карнитином

- способствует защите печени от лишнего жира
- способствует снижению уровня холестерина
- улучшает функции печени



hepaguard.ru



115201, г. Москва, Каширское шоссе, д. 22, корп. 4, стр.7, Тел: (495) 231-15-12
Реклама. БАД. СоГР № RU.77.99.32.003.E.003127.02.15 от 11.02.2015

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ 5-АМИНОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА В РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ДОЗИРОВАНИЯ

Препараты 5-АСК являются основой лечения язвенного колита. На сегодняшний день на рынке препаратов 5-АСК, доступных для лечения язвенного колита, существует много лекарственных форм, отличающихся оболочкой, способом доставки активного вещества и режимами дозирования препарата. Целью настоящего обзора является сравнение данных форм по основным параметрам: эффективности, безопасности и приверженности к лечению.

Ключевые слова: язвенный колит, 5-аминосалициловая кислота, режим дозирования, месалазин.

M.V. SHAPINA, PhD in medicine, I.L. KHALIF, MD, Prof.

State scientific center of Coloproctology them. A. N. Redheads Ministry Of Health Of Russia, Moscow

USE OF 5-AMINOSALICYLIC ACID FOR TREATMENT OF ULCERATIVE COLITIS IN DIFFERENT DOSAGE MODES

Preparations of 5-ASA are the first line treatment of ulcerative colitis (UC). Today, in the market of drugs 5-ASA available for the treatment of UC, there are many dosage forms, varying in the coating, method of delivery of active substance and dosing regimens of the drug. The aim of this review is to compare these dosage forms by the main parameters: efficiency, safety and adherence to treatment.

Keywords: ulcerative colitis, 5-aminosalicylic acid, dosage regimen, mesalazine.

ПРЕПАРАТЫ 5-АСК В ИСТОРИЧЕСКОЙ ПЕРСПЕКТИВЕ

В исторической перспективе попытки лечения воспалительных заболеваний кишечника предпринимались достаточно давно. Но эра успешного лечения язвенного колита (ЯК) началась после появления сульфасалазина, разработанного Наной Шварц в 1942 г. [1]. Сульфасалазин состоит из 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), связанной с сульфапиридином через диазо-связь. Эта связь легко расщепляется бактериальными азоредуктазами в толстой кишке с получением двух компонентов [2]. Было установлено, что месалазин является терапевтически активным компонентом, тогда как сульфапиридин, который в основном всасывается в кровь, считается функционирующим исключительно как молекула-носитель [3–5].

Назначение пациентам 5-АСК без специальной оболочки или несвязанной с молекулой-носителем показало, что месалазин легко абсорбируется в верхних отделах тонкой кишки и не может достичь толстой кишки в терапевтических концентрациях [6–8]. Связь с молекулой сульфапиридина в значительной степени противостоит преждевременному всасыванию и, следовательно, может служить в качестве системы доставки, которая доставляет 5-АСК в пораженные участки толстой кишки [6]. Несмотря на то, что применение кортикостероидов оказывает более выраженный клинический эффект по сравнению с 5-АСК, применение гормональных препаратов ограничено по времени из-за развития тяжелых побочных эффектов [9, 10]. Именно эту проблему и смогло решить появле-

ние препаратов 5-АСК, которые доказали свою эффективность в клинических испытаниях не только для индукции ремиссии, но и, что более важно, для ее поддержания на протяжении длительного времени [11, 12].

Однако, несмотря на значительный прорыв в терапии ЯК, у порядка 30% пациентов, получавших сульфасалазин, отмечались такие нежелательные явления, как лейкопения с агранулоцитозом, токсико-аллергические кожные поражения, нарушение функции почек, панкреатит, бесплодие у мужчин и др. [13, 45]. Основной причиной большого числа нежелательных явлений была именно молекула сульфапиридина, токсичность которой уже была доказана ранее. При этом часть нежелательных явлений оказалась зависима от дозы препарата, что значительно ограничило терапевтические возможности [8, 15]. Более 10 лет исследований потребовалось на поиск и совершенствование альтернативных систем доставки 5-АСК.

Проблема токсичности была решена созданием препаратов 5-АСК без сульфапиридина в молекуле месалазина. Как и сульфасалазин, эти препараты плохо всасываются в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но легко метаболизируются кишечной флорой в нижних отделах кишечника [14]. Эффективность и безопасность препаратов 5-АСК были оценены в многочисленных клинических исследованиях, которые доказали клиническую эффективность и безопасность месалазина, несмотря на то, что ряд исследований не имел достаточной статистической мощности для окончательных выводов. Систематические обзоры показали, что пероральный

прием 5-АСК в дозах 2 г в день и выше более эффективен, чем плацебо [12, 16–18]. Таким образом, они не уступают сульфасалазину по эффективности, а возможно, и превосходят его, но лишены его побочных эффектов.

МНОГООБРАЗИЕ ФОРМ ПРЕПАРАТОВ 5-АСК

Существуют различные формы препаратов 5-АСК – для системной терапии (для перорального приема) и для местной терапии (препараты, которые непосредственно вводят в толстую кишку). Среди препаратов 5-АСК для местной терапии выделяют свечи (их действие распространяется только на прямую кишку), пену (для лечения воспаления в прямой и сигмовидной кишке) и микроклизмы (достигают левого изгиба ободочной кишки). Все препараты местной терапии назначают при поражении дистальных отделов толстой кишки или левостороннем поражении. Системная терапия препаратами 5-АСК проводится пациентам с распространенным поражением толстой кишки (первая линия терапии при тотальном и левостороннем ЯК, вторая линия терапии при проктите). В настоящее время существуют различные пероральные формы доставки месалазина в толстую кишку: замедленного (продолжительного) и немедленного (непродолжительного) высвобождения 5-АСК; покрытые кишечнорастворимой оболочкой и покрытые полупроницаемой мембраной (высвобождение 5-АСК по времени). Основная задача пероральных форм – доставить максимальное количество активного действующего вещества в воспаленные участки толстой кишки, т.к. ремиссия ЯК напрямую зависит от концентрации 5-АСК в слизистой оболочке толстой кишки (СОТК) (рис. 1) [14].

К непродолжительным формам 5-АСК относятся таблетки Салофальк, Асакол и Месакол. Во избежание потери месалазина в верхних отделах ЖКТ эти препараты покрыты кишечнорастворимой оболочкой, растворяющейся при различных уровнях pH. Таблетки препарата Салофальк покрыты оболочкой, состоящей из Eudragit L – смолы, которая растворяется при pH выше 6,0 [8, 19]. Оболочка препарата Асакол состоит из Eudragit S, смолы, которая растворяется при pH выше 7,0. В состав оболочки препарата Месакол входят как Eudragit S, так и Eudragit L [20].

Рисунок 1. Ремиссия ЯК прямо зависит от концентрации 5-АСК в СОТК [14]

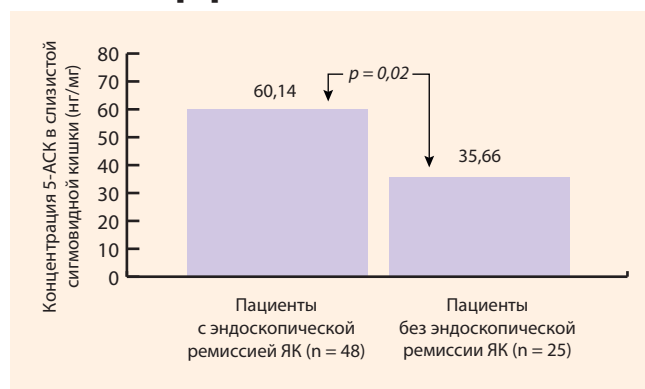
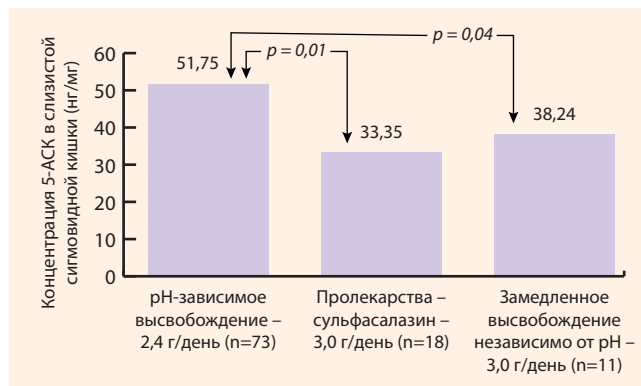


Рисунок 2. Препараты с pH-зависимым высвобождением обеспечивают наибольшую концентрацию 5-АСК в зоне воспаления при ЯК [14]



В поисках максимального терапевтического эффекта в просвете толстой кишки препараты месалазина непрерывно эволюционировали, появлялись новые лекарственные формы, обеспечивающие постоянный рост эффективности терапии ЯК [21]. Наиболее современными считаются формы пролонгированного высвобождения месалазина. К ним относятся препараты Пентаса, таблетки и гранулы, Салофальк, гранулы, Мезавант, таблетки.

Пентаса состоит из микрогранул 5-АСК, на которые, после приема внутрь, распадаются как таблетки, так и гранулы препарата. Микрогранулы покрыты полупроницаемой мембраной из этилцеллюлозы, разработанной для контролируемого высвобождения, которое начинается в двенадцатиперстной кишке и продолжается до пораженных участков дистальных отделов кишечника [22–24]. Однако при раннем начале высвобождения 5-АСК в тонкой кишке повышается риск снижения ее концентрации в СОТК. Так, из-за раннего начала высвобождения около 30–50% принятой дозы Пентасы абсорбируется в тонкой кишке [23, 24]. Было доказано, что препараты pH-зависимого высвобождения обеспечивают более высокую концентрацию месалазина в слизистой оболочке толстой кишки по сравнению с другими формами 5-АСК (рис. 2) [14].

Поэтому альтернативой обычным формам месалазина является использование препаратов, способных обеспечить значимый уровень 5-АСК в дистальных отделах толстой кишки. Показана высокая эффективность новых форм месалазина – гранул 5-АСК и ММХ месалазина (Мезавант), которые превосходят обычные 5-АСК при дистальном ЯК [25].

Салофальк, гранулы, представляет собой препарат с замедленным высвобождением 5-АСК с оболочкой из Eudragit L [8, 19]. В месалазине ММХ (препарат Мезавант) использована технология мультиматриксной системы (Multi Matrix System (MMX®) – зарегистрированная торговая марка Cosmo Technologies Limited) для того, чтобы замедлить высвобождение месалазина и обеспечить доставку активного действующего вещества в толстую кишку [26, 27]. В то время как другие пероральные пре-

параты 5-АСК выделяют месалазин в просвет толстой кишки, мультиматриксная система Мезаванта обладает эффектом адгезии, благодаря чему происходит «прилипание» 5-АСК к стенке толстой кишки, что позволяет создать высокую концентрацию месалазина в СОТК на всем протяжении толстой кишки, включая прямую (рис. 3) [21, 28].

Препараты 5-АСК являются базисной терапией, которая необходима всем пациентам с ЯК. Поскольку полное излечение больных ЯК достигается только путем удаления субстрата заболевания (колпроктэктомии), при достижении ремиссии неоперированный больной должен оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии, основу которой, как правило, составляют 5-АСК [19, 29]. Данные препараты используются как для индукции, так и для поддержания ремиссии [19, 29].

ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ ЯК

Целью терапии ЯК является достижение и поддержание бесстероидной ремиссии (прекращение приема ГКС в течение 12 недель после начала терапии), профилактики осложнений ЯК, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса, а также развитии опасных для жизни осложнений – своевременное назначение хирургического лечения [29].

Согласно Европейскому консенсусу ЕССО и Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению язвенного колита, показаниями к назначению системной терапии препаратами 5-АСК является левостороннее или тотальное поражение толстой кишки легкой и средней тяжести. Для индукции ремиссии назначают 2,4–4,8 г месалазина (в зависимости от эндоскопической активности) в день перорально в сочетании с местной терапией препаратами 5-АСК или местным применением глюкокортикостероидов в течение не менее 37–45 дней согласно консенсусу ЕССО. Российские эксперты рекомендуют продолжить терапию до 6–8 недель при достижении положительного ответа через 2 недели [25, 29].

Целью лечения при этом является достижение клинико-эндоскопической ремиссии ЯК [25, 29]. Переходить на поддерживающую терапию следует после достижения эндоскопической ремиссии, которую необходимо контролировать (рис. 4). В ходе ведения больного возможна неинвазивная оценка заживления слизистой оболочки (эндоскопической ремиссии, адекватности поддерживающей терапии) – исследование концентрации фекального кальпротектина с периодичностью не реже 1 раза в 3 месяца.

ПОДДЕРЖАНИЕ РЕМИССИИ ЯК

Препараты 5-АСК являются первой линией поддерживающей терапии у пациентов, ответивших на месалазин или стероиды (внутри или ректально).

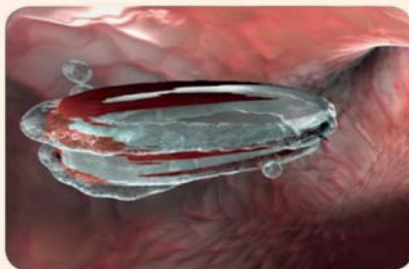
Пациентам, достигшим ремиссии язвенного колита на фоне терапии препаратами 5-АСК, пероральная доза препарата, после получения клинического ответа, может быть уменьшена до поддерживающей дозы $\geq 2,0$ г в день. При ректальном введении – 3 г в неделю в разделенных дозах [25]. Согласно Российским клиническим рекомендациям, для поддерживающей терапии месалазин (5-АСК) назначается перорально 1,2–2,4 г в сутки. Дополнительно рекомендуется ректальное введение месалазина 1–2 г три раза в неделю [29]. Однако дозы могут быть подобраны индивидуально, так как в некоторых случаях необходимы более высокие поддерживающие дозы 5-АСК.

В соответствии с Европейским консенсусом ЕССО, назначение дозировок пероральных 5-АСК менее 2,0 г в день для поддержания ремиссии нецелесообразно [25], даже если в инструкциях по медицинскому применению препаратов указаны меньшие дозировки 5-АСК. Назначение 5-АСК в дозах ниже рекомендованных или их самовольное снижение пациентом с большой долей вероятности могут вести к срыву клинической ремиссии.

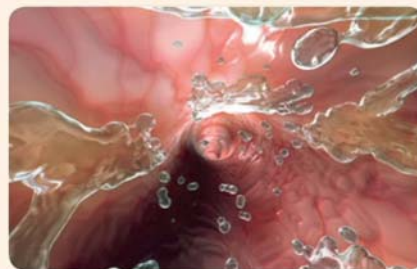
Рисунок 3. Характеристики пролонгированного высвобождения месалазина – система MMX® (препарат Мезавант) [21, 28, 45]



Устойчивая к среде желудка полимерная оболочка начинает растворяться при pH $\geq 6,8$ в терминальных отделах подвздошной кишки



Гидрофильная матрица взаимодействует с кишечным содержимым и формирует вязкую гелеобразную массу, обеспечивая пролонгированное равномерное распределение 5-АСК на всем протяжении толстой кишки



Липофильная матрица обеспечивает адгезию месалазина к слизистой оболочке кишечника, поддерживая высокую концентрацию 5-АСК на всем протяжении толстой кишки, включая прямую

Рисунок 4. Эндоскопическая картина ЯК

Фотографии являются собственностью ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России

В случаях когда на фоне лечения препаратами 5-АСК в дозе 4,0–4,8 г в день достигнута ремиссия, а при переходе на поддерживающую терапию в более низких дозах возникает обострение заболевания, то рекомендовано проведение постоянной поддерживающей терапии препаратами 5-АСК в терапевтической дозе 4,0–4,8 г в день.

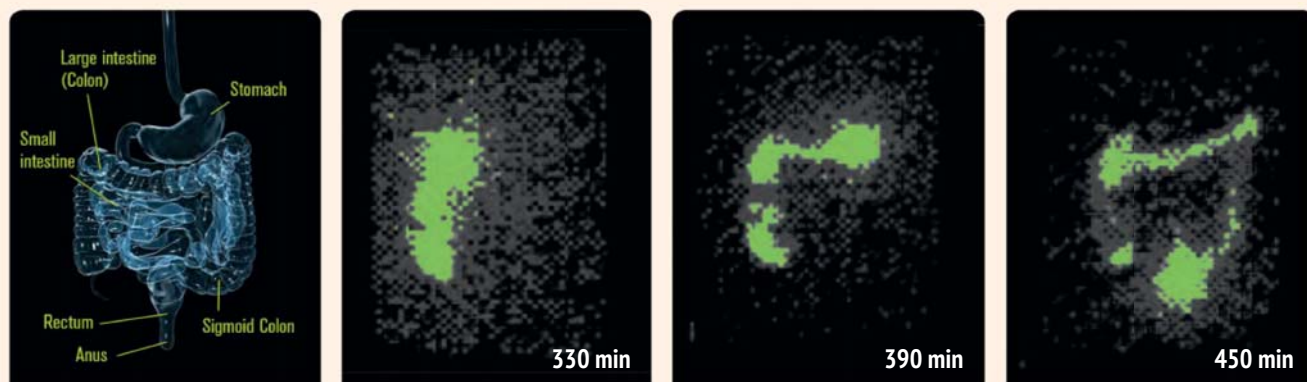
Препараты 5-АСК для поддержания ремиссии назначаются также тогда, когда ремиссия достигнута с помощью глюкокортикостероидов (ГКС). В данном случае препараты 5-АСК назначают на фоне снижения дозы систем-

ных ГКС, когда их суточная доза достигает 40–45 мг, эквивалентных преднизолону. Следует особо отметить, что ГКС не могут применяться в качестве поддерживающей терапии, поэтому после 3 месяцев терапии следует отменить применение ГКС при сохранении базовой терапии 5-АСК [29].

Препараты 5-АСК назначают для ежедневного приема, распределяя суточную дозу на несколько приемов либо принимая однократно в день (как для препарата Мезавант с ММХ®-системой доставки месалазина [30]). Согласно современным рекомендациям, применение 5-АСК 1 раз в день предпочтительно для поддерживающей терапии у пациентов с ЯК [25].

Поддерживающую терапию левостороннего и тотального ЯК целесообразно проводить комбинацией пероральных и ректальных форм 5-АСК. В ряде случаев можно проводить монотерапию мультиматриксной формой месалазина (препарат Мезавант), при применении которой отмечается достаточная концентрация 5-АСК на всем протяжении толстой кишки, включая прямую (рис. 5). Доказано, что длительный непрерывный прием месалазина ММХ в качестве монотерапии сравним по клинической эффективности с применением комбинированной терапии (сочетание пероральных и ректальных форм 5-АСК) для лечения дистальных форм ЯК [21, 28]. У части пациентов при выраженном воспалении дистальных отделов может наблюдаться недостаточный ответ, поэтому для повышения концентрации 5-АСК в слизистой оболочке прямой кишки к данной пероральной форме следует добавить ректальную форму 5-АСК. При этом важно исключить, что сниженный ответ на монотерапию не был связан с неприверженностью терапии.

Пациенты с язвенным колитом должны получать постоянную поддерживающую терапию в течение всей своей жизни (в качестве альтернативы колпроктэктомии). При проведении адекватной противорецидивной терапии в течение 5 лет удается избежать обострений у половины пациентов, а в течение 10 лет – у 20% больных [29].

Рисунок 5. ММХ® обеспечивает равномерное распределение месалазина на всем протяжении толстой кишки [28]

Гамма-сцинтиграфия 1 таблетки Мезаванта 1,2 г

СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ДОЗИРОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ 5-АСК ДЛЯ ИНДУКЦИИ РЕМИССИИ

Эффективность

В двух исследованиях показаны результаты сравнения эффективности однократного и многократного режимов приема месалазина для индукции ремиссии ЯК [31, 32].

Согласно данным первого исследования, в которое были отобраны 380 пациентов с активным ЯК, 79,1% пациентов в группе однократного приема ($n = 191$) и 75,7% в группе трехкратного приема ($n = 189$) достигли клинической ремиссии ($p = 0,001$ для превосходства). Таким образом, прием 3 г месалазина 1 раз в день оказался столь же эффективным, как прием 1 г месалазина 3 раза в день для индукции ЯК. По причине более высокой приверженности при однократном режиме приема следует отдавать предпочтение ему.

По данным второго исследования, в котором пациенты ($n = 206$) были рандомизированы в 2 группы лечения месалазином (4 г в сутки, 8 недель), в режиме приема 1 раз в день или 2 раза в день, утром и вечером. Пациенты также получали ректальную форму месалазина 1 г в день на протяжении 4 недель. По результатам исследования была достигнута первичная конечная точка превосходства двукратного режима дозирования над однократным по достижении клинической и эндоскопической ремиссии на 8-й неделе (41,8% против 52,1% соответственно, 95% доверительный интервал, $p = 0,14$). Улучшение по шкале UC-DAI (92% против 79%; $p = 0,01$) и заживление слизистой (87,5% против 71,1%; $p = 0,007$) было выше в группе однократного приема, время достижения ремиссии значимо меньше (26 против 28 дней; $p = 0,04$).

Безопасность

Статистически значимой разницы в частоте побочных эффектов между однократным и традиционным дозированием не наблюдалось [31, 32].

СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ДОЗИРОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ 5-АСК ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ РЕМИССИИ

Эффективность

В трех исследованиях (на 1 871 пациенте) сообщалось об эффективности поддерживающего лечения с точки зрения количества пациентов, остающихся в клинической и эндоскопической ремиссии в течение шести месяцев [33–35]. Среди пациентов, получавших препарат однократно, у 19% пациентов отмечен рецидив заболевания в течение 6 месяцев терапии по сравнению с 18% пациентов, получавших препарат в стандартном режиме (ОШ 1,02, 95% ДИ от 0,85 до 1,23). При этом сравнении статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,76$, $I^2 = 0\%$). При сопоставлении подгрупп по форме препарата каких-либо различий в эффективности между однократным назначением и обычным дозированием не выявлено.

В восьми исследованиях (на 3 127 пациентах) показаны результаты поддержания клинической и эндоскопической ремиссии через 12 месяцев [26, 34, 36–41]. Статистически значимых отличий в показателях рецидивов через 12 месяцев не выявлено. В группах пациентов, получавших препарат один раз в день, доля пациентов с рецидивом составила 29%, тогда как в группе пациентов, получавших препарат в стандартном режиме дозирования, 31% (RR – 0,91, 95% ДИ от 0,82 до 1,01). При этом сравнении не было выявлено статистически значимых отличий ($p = 0,26$, $I^2 = 22\%$). Так как эффективность приема месалазина для поддержания ремиссии в однократном и многократном режиме приема не различается, следует отдавать предпочтение приему препарата 1 раз в день вследствие более высокой приверженности пациентов и, соответственно, лучших результатов терапии.

Безопасность

В шести исследованиях (на 2 714 пациентах) показана доля пациентов, которые отмечали, по крайней мере, одно нежелательное явление [26, 35, 37, 38, 40, 41].

В частоте нежелательных явлений статистически значимых отличий не получено. Приблизительно по 45% пациентов в группе однократного ежедневного приема препарата и в группе стандартного режима дозирования отмечали, по крайней мере, одно нежелательное явление (ОШ 1,00, 95% ДИ от 0,92 до 1,08). При этом сравнении статистически значимых отличий не получено ($p = 0,43$; $I^2 = 0\%$). В семи исследованиях (на 3 737 пациентов) показана доля пациентов, которые были выведены из исследований в связи с нежелательными явлениями [26, 34, 35, 37, 38, 40, 41]. Различия в группах с разным режимом дозирования препарата не зафиксированы.

Таблица. Режим дозирования пероральных форм 5-АСК

Препарат	Доза	Кратность приема при обострении ЯК	Кратность приема для поддерживающей терапии ЯК
Сульфасалазин (таб.)	500 мг	8 таблеток в сутки на 4 приема	4 таблетки в сутки на 4 приема
Месакол (таб.)	400 мг	10 таблеток в сутки на 3–4 приема	5 таблеток в сутки на 3–4 приема
Асакол (таб.)	400 мг 800 мг	10 таблеток в сутки на 3–4 приема 5 таблеток в сутки на 3–4 приема	5 таблеток в сутки на 3 приема 3 таблетки в сутки на 3 приема
Пентаса (таб.)	500 мг	8 таблеток в сутки на 2–4 приема	4 таблетки в сутки на 2–4 приема
Пентаса (гранулы)	1 г 2 г	4 пакетика в сутки на 2 приема 2 пакетика в сутки на 2 приема	2 пакетика в сутки на 2 приема 1 пакетик в сутки
Салофальк (таб.)	250 мг 500 мг	16 таблеток в сутки на 4 приема 8 таблеток в сутки на 4 приема	8 таблеток в сутки на 4 приема 4 таблетки в сутки на 4 приема
Салофальк (гранулы)	500 мг 1 г	8 пакетиков в сутки на 1–3 приема 4 пакетика в сутки на 1–3 приема	4 пакетика в сутки на 1–3 приема 2 пакетика в сутки на 1–2 приема
Мезавант (таб. ММХ)	1,2 г	4 таблетки 1 р/сут	2 таблетки 1 р/сут

*В пересчете на максимальные дозировки в соответствии с клиническими рекомендациями (4,0–4,8 г – для индукции ремиссии ЯК; 2,0–2,4 г – для поддержания ремиссии ЯК).

Наиболее распространенными побочными эффектами, отмеченными в исследованиях, были следующие: диспепсия, боль в животе, диарея, головная боль, назофарингит, воспаление верхних дыхательных путей, гастроэнтерит и ухудшение язвенного колита [26, 34, 37, 38, 41].

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ

Пациенты с ЯК сталкиваются с необходимостью приема большого количества препаратов в день. Многие пациенты не придерживаются стандартных режимов приема нескольких доз (два или три раза в день), что может привести к снижению эффективности и увеличению риска рецидива у пациентов в ремиссии и худшему долгосрочному прогнозу [31, 33, 36, 42]. Плохая приверженность к лечению может быть особенно выражена у пациентов в ремиссии, поскольку у пациентов отсутствуют постоянные симптомы, которые стимулируют их принимать лекарства. На приверженность пациентов с язвенным колитом к терапии влияют многие факторы: активность и продолжительность заболевания, стоимость лечения, страх нежелательных явлений, индивидуальные психосоциальные характеристики и взаимоотношения пациента и врача [36]. Несмотря на то что множественные факторы влияют на приверженность к лекарственной терапии у пациентов с ЯК, считается, что большое количество таблеток и схемы с несколькими приемами препарата в день являются основными опре-

деляющими факторами недостаточной приверженности [36, 43]. Так, интернет-опрос, проведенный среди пациентов с ВЗК в США, с участием 1 595 пациентов с язвенным колитом, принимающих 5-АСК, показал, что 65% (944) пациентов признали, что они не привержены терапии. При этом 90% из них отметили в качестве основной причины несоблюдение режима приема – «просто забыл» принять препарат. Дополнительно были указаны причины – частый прием в день и большое количество таблеток, ректальное применение, неудобство приема. Обобщая данные опроса, следует заключить, что применение пероральных форм месалазина, принимаемых 1 раз в день, предпочтительно для пациентов [44]. Также в крупном открытом исследовании реальной клинической практики по результатам анализа данных около 2 тыс. пациентов с ЯК было подтверждено, что препарат Мезавант (месалазин ММХ) с режимом приема 1 раз в сутки показал наибольшую приверженность по сравнению с препаратами, принимаемыми два и более раза в сутки [46].

Таким образом, препараты месалазина, которые включают однократное ежедневное дозирование, могут улучшить приверженность и результаты лечения (табл.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление препаратов 5-АСК существенно изменило подход к лечению ЯК. Этот класс на протяжении 45 лет

ПРОСТОЙ ШАГ К СТОЙКОЙ РЕМИССИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА





ОДИН РАЗ В СУТКИ

Мезавант

месалазин ММХ 1200мг

таблетки пролонгированного действия



☒ **ММХ® СИСТЕМА ДОСТАВКИ МЕСАЛАЗИНА**
Адгезия месалазина на всем протяжении толстой кишки, включая прямую^{1,2}

☒ **ДЛИТЕЛЬНАЯ РЕМИССИЯ**
9 из 10 пациентов в ремиссии в течение года^{3,4}

☒ **УДОБНЫЙ ПРИЕМ 1 РАЗ В СУТКИ**
2-4 таблетки однократно утром⁵



1. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. // Фарматека. - № 2 – 2013. 2. Brunner M. et al. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:395-402. 3. Tanjara S. et al. Adv Ther. 2007;24:826-840. 4. Kamm MA, et al. Gut. 2008;57:893-902. 5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мезавант от 25.01.2017. Регистрационное удостоверение: ЛП-001297 <http://www.grls.rosminzdrav.ru/>. ММХ® (мультиматричная система) – зарегистрированная торговая марка Cosmo Technologies Limited. 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота.

ООО «Шайер Биотех Рус», 125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д.16А, стр. 1, пом. 32. Телефон: +7 495 787 04 77, факс: +7 495 787 04 78 www.shire.com.
Материал предназначен только для медицинских работников.

остаётся базовой терапией данного заболевания как для индукции, так и для поддержания ремиссии. Месалазин характеризуется высокой эффективностью для лечения легких и среднетяжелых форм ЯК, а также хорошим профилем безопасности.

Так как неоперированные больные после достижения ремиссии должны оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии 5-АСК, важно

выбирать терапию, к которой пациенты будут привержены в течение длительного времени.

Появление новых форм месалазина, позволяющих повысить концентрацию 5-АСК в дистальных отделах толстой кишки и сократить режим дозирования до однократного в сутки, привело к повышению приверженности пациентов к лечению, что, в свою очередь, является прогностом длительного поддержания ремиссии у пациентов с ЯК. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Svartz N. Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. A. Therapeutic Results in Rheumatic Polyarthritides. B. Therapeutic Results in Ulcerative Colitis. C. Toxic Manifestations in Treatment with Sulfanilamide Preparations. *Acta Med. Scand.*, 2009 Apr, 110(6): 577–598.
2. Peppercorn MA and Goldman P. The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1972 Jun, 181(3): 555–62.
3. Azad Khan AK, Piris J, and Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet (London, England)*, 1977 Oct, 2(8044): 892–5.
4. Klotz U, Maier K, Fischer C, and Heinkel K. Therapeutic efficacy of sulfasalazine and its metabolites in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.*, 1980 Dec, 303(26): 1499–502.
5. van Hees PA, Bakker JH, and van Tongeren JH. Effect of sulphapyridine, 5-aminosalicylic acid, and placebo in patients with idiopathic proctitis: a study to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Gut*, 1980 Jul, 21(7): 632–5.
6. Schröder H and Campbell DES. Absorption, metabolism, and excretion of salicylazosulfapyridine in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1972 Jul, 13(4): 539–551.
7. Haagen O Nielsen and Bondesen S. Kinetics of 5-aminosalicylic acid after jejunal instillation in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1983 Dec, 16(6): 738–40.
8. Myers B, Evans DN, Rhodes J, Evans BK, Hughes BR, Lee MG, Richens A, and Richards D. Metabolism and urinary excretion of 5-amino salicylic acid in healthy volunteers when given intravenously or released for absorption at different sites in the gastrointestinal tract. *Gut*, 1987 Feb, 28(2): 196–200.
9. Truelove SC and Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br. Med. J.*, 1955 Oct, 2(4947): 1041–8.
10. Truelove SC and Witts LJ. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. *Br. Med. J.*, 1959, 1(5119): 387–394.
11. Misiewicz JJ, Lennard-Jones JE, Connell AM. Controlled trial of sulfasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis. *Lancet*, 1965, 1: 185–8.
12. Sutherland L, May G, and Shaffer E. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med*, 1993, 118, 540–9.
13. Nielsen OH. Sulfasalazine intolerance. A retrospective survey of the reasons for discontinuing treatment with sulfasalazine in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1982 Apr, 17(3): 389–93.
14. D'Incà R. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol.*, 2013, 19(34): 5665.
15. Das KM, Eastwood MA, McManus JPA, and Sircus W. Adverse Reactions during Salicylazosulfapyridine Therapy and the Relation with Drug Metabolism and Acetylator Phenotype. *N. Engl. J. Med.*, 1973 Sep, 289(10): 491–495.
16. Sutherland LR and MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2006.
17. Sutherland LR, Roth DE, and Beck PL. Alternatives to Sulfasalazine: A Meta-analysis of 5-ASA in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Inflamm. Bowel Dis.*, 1997, 3(2): 65–78.
18. Feagan BG and MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2012.
19. Hardy JG, Healey JNC, and Reynolds JR. Evaluation of an enteric-coated delayed-release 5-aminosalicylic acid tablet in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007 Mar, 1(4): 273–280.
20. Dew MJ, Harries AD, Evans N, Evans BK, and Rhodes J. Maintenance of remission in ulcerative colitis with 5-amino salicylic acid in high doses by mouth. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 1983, 287(6384): 23–4.
21. Князев О.В., Беляков Н.И., Каграманова А.В., Фадеева Н.А. Эффективность терапии язвенного колита средней степени тяжести месалазином ММХ. *Терапия*, 2017, 1(11).
22. Rasmussen SN, Bondesen S, Hvidberg EF, Hansen SH, Binder V, Halskov S, and Flachs H. 5-aminosalicylic acid in a slow-release preparation: bioavailability, plasma level, and excretion in humans. *Gastroenterology*, 1982 Nov, 83(5): 1062–70.
23. Данные инструкции по медицинскому применению препарата Пентаса гранулы, пролонгированного действия для приема внутрь: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
24. Данные инструкции по медицинскому применению препарата Пентаса таблетки, пролонгированного действия: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
25. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F, and European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J. Crohn's Colitis*, 2017 Jul, 11(7): 769–784.
26. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, and Joseph R. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut*, 2008, 57(7): 893–902.
27. Maier K, Frühmorgen P, Bode JC, Heller T, von Gaisberg U, and Klotz U. Successful acute treatment of chronic inflammatory intestinal diseases with oral 5-aminosalicylic acid. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1985 Mar, 110(10): 363–8.
28. Brunner M, Assandri R, Kletter K, Tschurlovits M, Corrado ME, Villa R, Eichler HG, and Müller M. Gastrointestinal transit and 5-ASA release from a new mesalazine extended-release formulation. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2003 Feb, 17(3): 395–402.
29. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации и Ассоциации Колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Коллопроктология*, 2017, 1(59).
30. Данные инструкции по медицинскому применению препарата Мезавант таблетки пролонгированного действия, покрытые кишечнорастворимой оболочкой: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
31. Kruis W, Kiudelis G, Racz I, Gorelov IA, Pokrotnieks J, Horynski M, Batovsky M, Kykal J, Boehm S, Greinwald R, and Mueller R. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut*, 2009, 58(2): 233–240.
32. Flouri B, Hagge H, Tucut G, Maetz D, Hbutterne X, Kuuyenhoven JP, Tan TG, Pierik MJ, Masclee, O Dewit AAM, Probert CS, and Aoucheta D. Randomised clinical trial: Once- vs twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2013, 37(8): 767–775.
33. Kane S, Huo D, and Magnanti K. A pilot feasibility study of once daily versus conventional dosing mesalazine for maintenance of ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2003 May, 1(3): 170–3.
34. Sandborn WJ, Korzenik J, Lashner B, Leighton JA, Mahadevan U, Marion JF, Safdi M, Sninsky CA, Patel RM, Friedenberg KA, Dunnmon P, Ramsey D, and Kane S. Once-daily dosing of delayed-release oral mesalazine (400-mg tablet) is as effective as twice-daily dosing for maintenance of remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2010 Apr, 138(4): 1286–96, 1296–3.
35. D'Haens G, Sandborn WJ, Barrett K, Hodgson I, and Streck P. Once-daily MMX(®) mesalazine for endoscopic maintenance of remission of ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2012 Jul, 107(7): 1064–77.
36. Kane S, Holderman W, Jacques P, and Miodek T. Once daily versus conventional dosing of pH-dependent mesalazine long-term to maintain quiescent ulcerative colitis: Preliminary results from a randomized trial. *Patient Prefer. Adherence*, 2008 Feb, 2: 253–8.
37. Bokemeyer B, Hommes D, Gill I, Broberg P, and Dignass A. Mesalazine in left-sided ulcerative colitis: efficacy analyses from the PODIUM trial on maintenance of remission and mucosal healing. *J. Crohn's Colitis*, 2012 May, 6(4): 476–82.
38. Prantera C, Kohn A, Campieri M, Caprielli R, Cottone M, Pallone F, Savarino V, Sturniolo GC, Vecchi M, Ardia A, and Bellinva S. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX® with Asacol®. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2009 Nov, 30(9): 908–918.
39. Hawthorne AB, Stenson R, Gillespie D, Swarbrick ET, Dhar A, Kapur KC, Hood K, and Probert CSJ. One-year investigator-blind randomized multicenter trial comparing Asacol 2.4 g once daily with 800 mg three times daily for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2012 Oct, 18(10): 1885–93.
40. Kruis W, Jonaitis L, Pokrotnieks J, Mikhailova TL, Horynski M, Batovsky M, Lozynsky YS, Zakharash Y, Racz I, Kull K, Vcev A, Faszczuk M, Dilger K, Greinwald R, and Mueller R. Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2011 Feb, 33(3): 313–322.
41. Watanabe M, Hanai H, Nishino H, Yokoyama T, Terada T, and Suzuki Y. Comparison of QD and TID oral mesalazine for maintenance of remission in quiescent ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized multicenter study. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2013 Jul, 19(8): 1681–90.
42. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, and Hanauer SB. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalazine in quiescent ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001 Oct, 96(10): 2929–33.
43. Ediger JP, Walker JR, Graff L, Lix L, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L, Miller N, McPhail C, Deering K, and Bernstein CN. Predictors of medication adherence in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007 Jul, 102(7): 1417–26.
44. Loftus EV. A practical perspective on ulcerative colitis: patients' needs from aminosalicylate therapies. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2006 Dec, 12(12): 1107–13.
45. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. *Фарматека*. 2, 2013.
46. Lachaine J. et al. Medication adherence and persistence in the treatment of Canadian ulcerative colitis patients: analyses with the RAMQ database. *BMC Gastroenterology*. 2013. 13.

ПРУКАЛОПРИД

В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАПОРОВ

В статье представлены факторы, которые участвуют в развитии запора. Основное значение имеет нарушение моторной функции кишечника, характеризующееся неэффективным продвижением содержимого по толстой кишке. Фармакологическое воздействие на 5HT₄-серотониновые рецепторы пациентов с запорами является наиболее физиологическим путем восстановления моторики толстой кишки, сохраняющим суточные ритмы дефекации, инициирующим ее высокоамплитудные пропульсивные сокращения без существенных побочных эффектов, свойственных некоторым энтерокинетикам и слабительным препаратам. Методом такого воздействия является применение прукалоприда. Он эффективен при хроническом запоре и обеспечивает новые терапевтические альтернативы пациентам, у которых симптомы запора не были полностью устранены слабительными средствами. Представлен отечественный прукалоприд Вегапрат.

Ключевые слова: запор, 5HT₄-серотониновые рецепторы, слабительные средства, прукалоприд.

E.Y. PLOTNIKOVA, MD, Prof., T.U. GRACHEVA, MD, Prof.
 Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia
 PRUKALOPRIDE IN THE TREATMENT OF CHRONIC CONSTIPATION

The article provides factors that are involved in development of constipation. The main concern is the impairment of the motor function of the intestine, which is characterized by the ineffective movement of the contents of the colon. The pharmacological effect on 5HT₄-serotonin receptors of patients is the most physiological way to restore the motor functions of the intestine, which preserves the daily rhythms of the defecation, initiate its high-amplitude propulsion reductions without significant side effects characteristic of some enterokinetic agents and laxatives. The use of prukalopride is a method of such action. It is effective in the case of chronic constipation and provides new therapeutic alternatives to patients whose symptoms have not been completely eliminated by laxatives. A new Russian prukalopride Vegaprat was launched.

Keywords: constipation, 5HT₄-serotonin receptors, laxatives, prukalopride.

Хронические запоры подразделяются на функциональные (первичные) и вторичные. Функциональный запор (ФЗ) определяется IV Римскими диагностическими критериями [1] и дополнительно подразделяется на запор с нормальным или медленным транзитом и другими нарушениями дефекации. У части пациентов с ФЗ отмечаются висцеральная гиперчувствительность, автономная дисфункция, морфологические изменения подслизистых нервных сплетений, снижение уровня нейротрансмиттеров – вазоактивный интестинальный пептид (VIP), оксид азота (NO), серотонин (5-HT) [2]. Вторичный запор обусловлен различными заболеваниями и/или использованием медикаментов, такими как сахарный диабет, гипотиреоз, депрессия, опиоиды, антидепрессанты, блокаторы кальциевых каналов и многие другие [3, 4]. Определение функционального и вторичного запоров является сложным как для врачей-гастроэнтерологов, так и для абдоминальных хирургов. Большинство экспертов по запорам предлагают несколько вариантов лечения хронического запора с первоначальными рекомендациями по изменению образа жизни, а при неудаче этого подхода предлагают использовать осмотические, увеличивающие объем каловых масс и стимулирующие слабительные. Использование макрогола, бисакодила, глицериновых суппозиторий, фосфата натрия и клизмы с арахисовым маслом также является обычной практикой перед использованием относительно инновационных агентов [5–15]. В различных источниках с переменной

эффективностью обсуждаются нефармакологические вмешательства, такие как ритуализирующие привычки для кишечника, терапия биологической обратной связи, поведенческая терапия, электростимуляция мышц таза, когнитивная терапия и хирургические пособия на толстой кишке у пациентов с хроническим запором [16–19].

Среди новых фармакологических агентов первым появился цизаприд, который действует как кишечный прокинетик, используется в клинике для лечения хронических запоров. Исследования показали, что цизаприд эффективно уменьшал потребность в слабительных средствах первой и второй линии с оптимизированной консистенцией стула, но не продемонстрировал эффект активации перистальтики кишечника у пациентов с хроническим идиопатическим запором [20]. Цизаприд был изъят несколько лет назад из обращения в России в связи с серьезными побочными эффектами, среди которых внезапная остановка сердца и желудочковые аритмии.

Тегасерод, селективный агонист 4-рецептора 5-гидрокситриптамина (5-HT₄), как сообщается, является более эффективным, чем плацебо, новым фармакотерапевтическим агентом в облегчении симптомов хронического запора, включая увеличение частоты кишечной перистальтики, размягчение каловых масс, уменьшение дискомфорта, болей и вздутия в животе [20–23]. Систематический обзор по запорам показал, что тегасерод успешно уменьшал многочисленные симптомы у пациентов с хроническим запором [24]. Особенно эффективен препарат был у паци-

ентов-женщин. Однако в 2007 г. обнаружили, что частота сердечно-сосудистых осложнений в группе, принимавшей это лекарство, в 11 раз выше, чем в контрольной, употреблявшей плацебо, очень часто возникали инфаркт миокарда и инсульт. В результате тегасерод был изъят из обращения, в России этот препарат не был зарегистрирован.

Любипростон – активатор хлоридных каналов. Он одобрен в США с 2006 г. для лечения запоров (уровень рекомендаций А). Однако препарат не прошел регистрацию в Европе и России, из-за чего не применяется в нашей стране. Lubiprostone относится к новому классу кишечных секретогенов и является двуциклической жирной кислотой, производным метаболизма простагландина E1 [25, 26]. Любипростон активирует хлоридные каналы-2 на апикальной стороне кишечных эпителиоцитов и увеличивает кишечную секрецию хлоридов, тем самым индуцирует секрецию жидкости в кишечнике, улучшая ее транзит, при этом Lubiprostone не влияет на двигательную активность толстой кишки [27]. Amitiza (lubiprostone) рекомендован FDA в дозировке 24 мкг два раза в день для лечения хронического запора и в более низкой дозировке (8 мкг два раза в день) для лечения синдрома раздраженного кишечника с запором (СРК-3) у женщин. Средняя стоимость приема Amitiza (Lubiprostone) в течение месяца составляет в среднем 122 долл. [28].

Четвертый новаторский препарат прукалоприд – это еще один агонист 5-HT₄. Прукалоприд одобрен в России, в 27 странах Европейского союза, а также других странах и регионах (например, Исландия, Лихтенштейн, Норвегия, Швейцария, Аруба, Канада, Чили, Гондурас, Гонконг, Ямайка, Макао, Малайзия, Панама, Перу, Филиппины, Сирия) для лечения женщин с хроническими запорами, у которых слабительные не могут обеспечить адекватную помощь. В Австралии, Колумбии, Мексике, Новой Зеландии и Сингапуре в показания к применению также входят мужчины. Рекомендуемая доза препарата у взрослых в большинстве стран составляет 2 мг в день [29, 30].

ФАРМАКОЛОГИЯ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Прукалоприд представляет собой производное дигидро-бензофуранкарбоксамида с другой структурой по сравнению с более старыми серотонинергическими желудочно-кишечными прокинетиками, такими как цизаприд (замещенное производное бензамида) и тегасерод (производное аминодуанидина индола). Прукалоприд является высокоселективным агонистом и обладает высоким сродством к рецепторам 5-HT₄, способствующим холинергической нейротрансмиссии в кишечных нейронах. Прукалоприд демонстрирует высокое аффинное связывание с изоформами рецептора 5-HT_{4a} и 5-HT_{4b} человека при значениях активности связывания (pK_i) 8,6 и 8,1 соответственно [31]. Прукалоприд также проявляет очень высокую специфичность для изоформ рецепторов 5-HT₄ с более чем 290-кратной селективностью, показывающих измеримое сродство к прукалоприду (к рецептору дофамина D₄ человека с pK_i 5,63, к рецептору 5-HT₃ мыши с pK_i 5,41, к человеческому α1-рецептору с pK_i 5,43) [31]. Связывание

прукалоприда с G-белком 5-HT₄-рецептором активирует аденилатциклазу и увеличивает уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (AMP) [32].

Специфическая активация рецепторов 5-HT₄, которые присутствуют в большом количестве в желудочно-кишечном тракте, способствует активации моторики желудочно-кишечного тракта и секреции слизистых [32]. Стимуляция подвижности желудочно-кишечного тракта была продемонстрирована на нескольких экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo*. Прукалоприд также стимулирует сокращения желудка (у крыс и собак) и толстой кишки (у собаки и человека) (полумаксимальная эффективная концентрация (pEC₅₀) = 7,50 ± 0,08) [32].

Прукалоприд стимулирует сокращения в продольных гладких мышцах толстой кишки путем стимулирования высвобождения ацетилхолина посредством активации рецепторов 5-HT₄ на пресинаптических холинергических кишечных нейронах [33]. Прукалоприд также индуцирует релаксацию толстой кишки за счет продольных гладких мышц и прямой кишки человека через локальную активацию 5-HT₄-рецепторов [34]. Следовательно, агонисты 5-HT₄ облегчают моторику желудочно-кишечного тракта, способствуя сокращению продольной гладкой мускулатуры при подавлении устойчивости к движению сокращения круговых гладких мышц.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Прукалоприд быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта после перорального введения. Пиковая концентрация в плазме 4,34 нг/мл (средняя) достигается через 2,1 часа после одной дозы 2 мг у здоровых взрослых людей. Абсолютная пероральная биодоступность прукалоприда превышает 93% и не влияет на потребление пищи. Прукалоприд демонстрирует линейную фармакокинетику воздействия препарата, увеличиваясь пропорционально увеличению дозы в диапазоне доз от 1 до 20 мг в день. Связывание с белками плазмы составляет от 28 до 33% [35].

Прукалоприд подвергается ограниченному метаболизму в организме человека. Только небольшое количество его метаболитов содержится в моче и фекалиях, причем основной метаболит составляет менее 4% дозы. Неизмененный прукалоприд в плазме составляет около 85% после введения радиоактивно меченого препарата. Препарат выводится в основном без изменений, причем около 60% вводимой дозы выводится с мочой посредством активной секреции и пассивной фильтрации, остальная часть выводится с фекалиями. Период полувыведения составляет от 24 до 30 часов при однократном дозировании [35].

Возраст, пол, вес тела и раса не влияют на фармакокинетику прукалоприда. Концентрация прукалоприда в плазме почти на 30% выше у пожилых людей из-за возрастного снижения функции почек. Таким образом, необходимо снижение до половины стандартной дозы для пожилых пациентов и для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 25 мл/мин).

Учитывая относительно низкий уровень метаболизма в печени, печеночная недостаточность вряд ли значительно изменит фармакокинетику прукалоприда. Для пациентов с тяжелой дисфункцией печени рекомендуется сократить вдвое нормальную дозу для взрослых. Прукалоприд обладает низким потенциалом взаимодействия лекарственных средств из-за отсутствия значительного метаболизма системой цитохрома P_{450} в терапевтических концентрациях и из-за низкого связывания с белками плазмы [36].

Muhammad S Sajid и соавт. опубликовали систематический обзор шестнадцати рандомизированных контролируемых исследований с участием 3 943 пациентов на основе поиска стандартных медицинских электронных баз данных, таких как Medline, EMBASE, Cochrane Colorectal Cancer Group Controlled Trial Register, Pain, Palliative and Supportive Care Group Controlled Trial Register, Dementia and Cognitive Improvement Group Controlled Trial Register, Developmental, Psychosocial and Learning Problems Group Controlled Trial Register, Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group Controlled Trial Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in the Cochrane Library along with the Science [37]. Все испытания были адекватно рандомизированы с использованием последовательной схемы или других методов надежной случайной выборки. Эти испытания варьировались от фазы II [38] до фазы III [39], включая постмаркетинговые; все исследования были плацебо-контролируемыми с однократным или двойным ослеплением.

Результаты этого крупнейшего метаанализа показывают, что прукалоприд является эффективным фармакопрепаратом в лечении хронических запоров с приемлемыми и незначительными побочными эффектами. Лечение с помощью прукалоприда в дозе 2 мг один раз в день в течение 12 недель превосходит плацебо в лечении общих симптомов хронического запора, включая боль в животе, дискомфорт в области живота, вздутие живота, спазмы, напряжение и болезненную кишечную перистальтику у женщин, у которых слабительные не смогли обеспечить адекватное облегчение. Улучшение по шкале оценки запоров PAC-SYM, наблюдаемое в женской популяции, статистически значимо отличалось от результатов пациенток, получающих плацебо [40].

ПОСЛЕДНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОСОБЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

Ке и соавт. опубликовали результаты крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования у пациентов с хроническим запором Азиатско-Тихоокеанского региона [41]. Обоснованием для этого исследования было изучение изменения профилей фармакокинетики и фармакодинамики прукалоприда, зависящих от расы и этнической принадлежности. Исследователи продемонстрировали эффективность прукалоприда среди азиатов со значительным улучшением функции кишечника, кишечной симптоматики и удовлетворенностью пациентов по шкале оценки качества жизни у пациентов с запорами PAC-QoL (Patient Assess-

ВЕГАПРАТ

ДВИЖЕНИЕ

в правильном русле





2 мг 1 раз в сутки
1 мг 1 раз в сутки
(старше 65 лет)

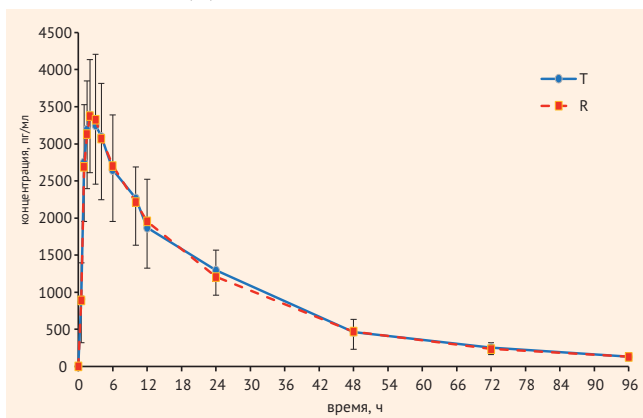
- Восстанавливает моторику кишечника
- Облегчает сопутствующие симптомы запора и улучшает качество жизни пациентов
- Имеет хороший профиль безопасности
- Прост в применении: 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи

ООО «МИР-ФАРМ»
119435, г. Москва,
Большой Саввинский переулок, д.12, стр.16
Тел/факс: (495) 984-28-40 / 41
www.mirpharm.ru



Реклама

Рисунок 1. Динамика изменений концентраций прукалоприда в крови добровольцев после однократного приема исследуемого препарата Вегапрат (Т) и препарата сравнения Резолор (R) на линейной шкале



ment of Constipation Quality of Life). Анализ конечной точки первичной эффективности показал, что 33,3% пациентов, получавших лечение прукалопридом, против 10,3% пациентов, получавших плацебо, отмечали в среднем по меньшей мере три спонтанные дефекации в неделю в течение 12-недельного курса лечения. У 57% пациентов, получавших лечение прукалопридом, против 27% пациентов, получавших плацебо, наблюдалось среднее увеличение одного или нескольких спонтанных дефекации в неделю от исходного уровня. Значительные улучшения также наблюдались в общих показателях PAC-QoL и всех подшкалах (неудовлетворенность, физический дискомфорт, психосоциальный дискомфорт, беспокойство). Часто сообщаемыми побочными эффектами были диарея, боль в животе, тошнота и головная боль, аналогичные предыдущим испытаниям III фазы среди кавказцев, при этом не было обнаружено других неожиданных побочных эффектов [42].

Последние данные, опубликованные в многоцентровом исследовании у мужчин с хроническим запором, показали, что прукалоприд значительно эффективнее в улучшении функции кишечника против плацебо, при этом 38% пациентов, получавших лечение с помощью прукалоприда, достигли первичной конечной точки против 17,7% пациентов, получавших плацебо. Одни пациенты (47% принимавших прукалоприд против 30,4% – плацебо, $p < 0,0001$) оценивают лечение как эффективное, а другие пациенты (53% принимавших прукалоприд против 39% – плацебо, $p = 0,0035$) значительно чаще отмечали улучшение по шкалам PAC-QoL [43].

Авторы IV Римских критериев предложили прукалоприд для лечения функциональных запоров в дозе 2–4 мг/сут [1].

Всемирная гастроэнтерологическая организация в Глобальных практических рекомендациях в разделе лечения запоров (WGO Practice Guideline – Constipation) предлагает прукалоприд как один из основных прокинетики для лечения хронических запоров, в том числе и при СРК, с уровнем рекомендаций I и степенью доказательности A [44].

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с запорами также включают прукалоприд как единственный на сегодняшний день препарат этого класса, доступный в России, который подтвердил свою эффективность в 3 крупных рандомизированных контролируемых исследованиях с частотой хороших результатов 73% [45].

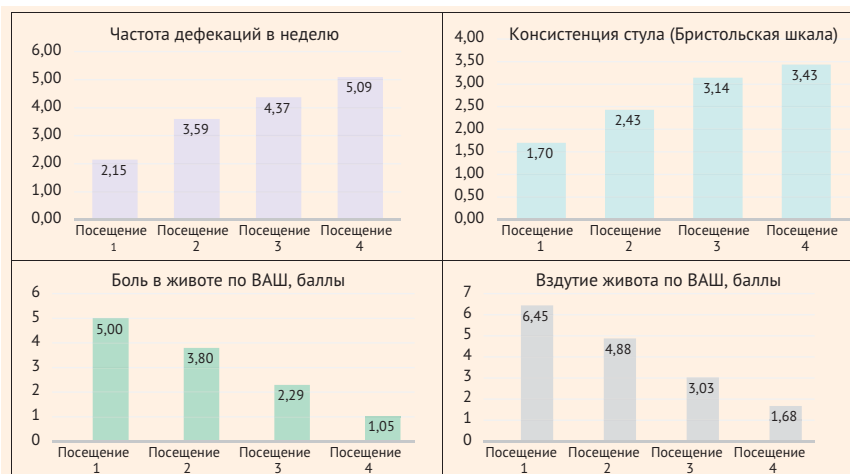
С 2015 г. в России зарегистрирован отечественный прукалоприд (Вегапрат, производитель ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания»). Вегапрат полностью биоэквивалентен оригинальному препарату (рис. 1) [46].

В 2017 г. в России проводится Российская неинтервенционная наблюдательная программа применения препарата Вегапрат у женщин, больных хроническим запором, под руководством академика В.Т. Ивашкина. В этой программе принимают участие гастроэнтерологи 17 регионов нашей страны, планируемое количество пациенток – 1200. В программу включаются пациентки, удовлетворяющие всем нижеперечисленным критериям:

- Возраст от 18 до 65 лет.
- Установленный диагноз функционального запора.
- Пациентки, которым лечащий врач назначил препарат Вегапрат, вне зависимости от фактора включения пациента в программу.
- Желание и способность пациента принять участие в программе и выполнять предписания врача.
- Наличие подписанной формы информированного согласия на участие в программе.

В настоящее время проведена оценка 102 протоколов исследования. Результаты представлены на рисунке 2. Данные, полученные при анализе данных протоколов, показывают хорошую эффективность Вегапрата, клиниче-

Рисунок 2. Динамика кишечного статуса у пациенток Российской неинтервенционной наблюдательной программы применения препарата Вегапрат



ские результаты каждого следующего посещения статистически значимо отличались от предыдущего.

Таким образом, Бегапрат является весьма эффективным препаратом для лечения хронических запоров, устойчивых к традиционным слабительным. Этот мощный, высокоселективный агонист 5-HT₄ не только высокоэффективен, но и безопасен, а также хорошо переносится при лечении множественных симптомов хронических запоров. Бегапрат быстро развивает энтерокинетику и увеличи-

чивает количество полных спонтанных дефекаций. Адекватное облегчение при тяжелых запорах происходит значительно чаще у пациентов, принимающих Бегапрат, по сравнению с пациентами, принимающими плацебо. Он нормализует функцию кишечника и оказывает благотворное влияние на связанные с запором симптомы, такие как твердый стул, ощущение неполной эвакуации и напряжение. Самое главное, это приводит к улучшению качества общего благополучия и качества жизни пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Римские IV рекомендации по диагностике и лечению функциональных гастроэнтерологических расстройств: пособие для врачей / С.И. Пиманов, Н.И. Сливочник. М.: 2016. 160 с.: ил.
2. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016; Feb 19, pii: S0016-5085(16)00223-7.
3. Sonnenberg A, Koch TR. Epidemiology of constipation in the United States. *Dis Colon Rectum*. 1989; 32: 1–8.
4. Locke GR, 3rd, Pemberton JH, Phillips SF. AGA technical review on constipation. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2000; 119: 1766–1778.
5. Müller-Lissner SA. Effect of wheat bran on weight of stool and gastrointestinal transit time: a meta analysis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988; 296: 615–617.
6. Petticrew M, Rodgers M, Booth A. Effectiveness of laxatives in adults. *Qual Health Care*. 2001; 10: 268–273.
7. Borum ML. Constipation: evaluation and management. *Prim Care*. 2001; 28: 577–590.
8. Chaussade S, Minic M. Comparison of efficacy and safety of two doses of two different polyethylene glycol-based laxatives in the treatment of constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17: 165–172.
9. Bouhnik Y, Neut C, Raskine L, et al. Prospective, randomized, parallel-group trial to evaluate the effects of lactulose and polyethylene glycol-4000 on colonic flora in chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19: 889–899.
10. Attar A, Lémann M, Ferguson A, et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut*. 1999; 44: 226–230.
11. Cleveland MV, Flavin DP, Ruben RA, Epstein RM, Clark GE. New polyethylene glycol laxative for treatment of constipation in adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *South Med J*. 2001; 94: 478–481.
12. Corazzari E, Badiali D, Bazzocchi G, et al. Long term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut*. 2000; 46: 522–526.
13. MiraLax polyethylene glycol 3550, NF powder for solution. Bintree Laboratories, Inc; [accessed 21 April 2016]. Available from URL: <http://www.drugs.com/cdi/polyethylene-glycol-3350-powder-for-oral-solution.html>.
14. Ramkumar D, Rao SSC. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 936–971.
15. Muller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 232–242.
16. Shafik A, Shafik AA, el-Sibai O, Ahmed I. Colonic pacing in patients with constipation due to colonic inertia. *Med Sci Monit*. 2003; 9: CR243–CR248.
17. Kenefick NJ, Vaizey CJ, Cohen CRG, Nicholls RJ, Kamm MA. Double-blind placebo-controlled crossover study of sacral nerve stimulation for idiopathic constipation. *Br J Surg*. 2002; 89: 1570–1571.
18. Chang HS, Myung SJ, Yang SK, et al. Effect of electrical stimulation in constipated patients with impaired rectal sensation. *Int J Colorectal Dis*. 2003; 18: 433–438.
19. Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE, et al. Cognitive-behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2003; 125: 19–31.
20. Heymen S, Wexner SD, Vickers D, Noguera JJ, Weiss EG, Pikarsky AJ. Prospective, randomized trial comparing four biofeedback techniques for patients with constipation. *Dis Colon Rectum*. 1999; 42: 1388–1393.
21. Johanson JF, Wald A, Tougas G, et al. Effect of tegaserod in chronic constipation: a randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2: 796–805.
22. Johanson JF. Review article: tegaserod for chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20(suppl 7): 20–24.
23. Kamm MA, Müller-Lissner S, Talley NJ, et al. Tegaserod for the treatment of chronic constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled multinational study. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 362–372.
24. Cash BD, Lacy BE. Systematic review: FDA-approved prescription medications for adults with constipation. *Gastroenterol Hepatol*. 2006; 2: 736–749.
25. Parkman HP, Rao SS, Reynolds JC, et al. Neurotrophin-3 improves functional constipation. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 1338–1347.
26. Pepin C, Ladabaum U. The yield of lower endoscopy in patients with constipation: survey of a university hospital, a public county hospital, and a Veterans Administration medical center. *Gastrointest Endosc*. 2002; 56: 325–332.
27. Camilleri M, Bharucha AE, Ueno R, et al. Effect of a selective chloride channel activator, lubiprostone, on gastrointestinal transit, gastric sensory, and motor functions in healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006; 290: G942–G947.
28. Плотникова Е.Ю. Современные представления о запоре. *Лечащий врач*. 2015; 8: 7–18.
29. Resolor, prucalopride. European Public Assessment Report (EPAR) Product Information. Updated 11/11/2011. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001012/WC500053998.pdf.
30. Australian Public Assessment Report for Prucalopride. Therapeutic Goods Administration (TGA), Australian Government Department of Health and Ageing. November 2011. Available at: <http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-resotrans.pdf>.
31. Briejer MR, Bosmans JP, Van Daele P, et al. The in vitro pharmacological profile of prucalopride, a novel enterokinetic compound. *Eur J Pharmacol*. 2001; 425: 71–83.
32. Hegde SS, Eglen RM. Peripheral 5-HT₄ receptors. *Faseb J*. 1996; 10: 1398–1407.
33. Prins NH, Akkermans LM, Lefebvre RA, Schuurkes JA. 5-HT(4) receptors on cholinergic nerves involved in contractility of canine and human large intestine longitudinal muscle. *Br J Pharmacol*. 2000; 131: 927–932.
34. Prins NH, Van Haselen JF, Lefebvre RA, Briejer MR, Akkermans LM, Schuurkes JA. Pharmacological characterization of 5-HT₄ receptors mediating relaxation of canine isolated rectum circular smooth muscle. *Br J Pharmacol*. 1999; 127: 1431–1437.
35. Van de Velde V, Ausma J, Vandeplasse L. Pharmacokinetics of prucalopride (Resolor®) in man. *Gut*. 2008; 57: A282.
36. Wong BS, Manabe N, Camilleri M. Role of prucalopride, a serotonin (5-HT₄) receptor agonist, for the treatment of chronic constipation. *Clin Exp Gastroenterol*. 2010; 3: 49–56.
37. Sajid MS, Hebban M, Baig MK, Li A, Philipose Z. Use of Prucalopride for Chronic Constipation: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Randomized, Controlled Trials. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016 Jul 30; 22(3): 412–22.
38. Camilleri M, Beyens G, Kerstens R, Robinson P, Vandeplasse L. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil*. 2009; 21: 1256–e117.
39. Coremans G, Kerstens R, De Pauw M, Stevens M. Prucalopride is effective in patients with severe chronic constipation in whom laxatives fail to provide adequate relief. Results of a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Digestion*. 2003; 67: 82–89.
40. Dubois D, Gilet H, Viala-Danten M, Tack J. Psychometric performance and clinical meaningfulness of the Patient Assessment of Constipation-Quality of Life questionnaire in prucalopride (RESOLOR) trials for chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2010; 22: e54–63.
41. Ke M, Zou D, Yuan Y, et al. Prucalopride in the treatment of chronic constipation in patients from the Asia-Pacific region: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil*. 2012; 24(11): 999–e541.
42. Shin A. Patient considerations in the management of chronic constipation: focus on prucalopride. *Patient Prefer Adherence*. 2016; 10: 1373–1384.
43. Yiannakou Y, Piessevaux H, Bouchoucha M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of prucalopride in men with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(5): 741–7.
44. URL: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/constipation>.
45. Ивашкин В.Т., Абдулхаков С.Р., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. *РЖГГК*. 2014; 5: 69–75.
46. Исследования биоэквивалентности по протоколу N°PRU-BE-001 от 6 марта 2015 г.

О.Н. МИНУШКИН, д.м.н., профессор, Ю.С. СКИБИНА, Т.Б. ТОПЧИЙ, к.м.н., Н.В. ЛЬВОВА
Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

СИБР И ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ:

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ

В работе рассмотрены основные аспекты патогенеза и частота встречаемости СИБР в тонкой кишке у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с персистенцией *H. pylori*; влияние СИБР на клинические проявления. Диагностика осуществлялась методом водородного дыхательного теста с лактулозой. Исследование установило, что СИБР у больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori*, встречается в 62%, изменяет клиническую картину, пролонгируя симптомы желудочной диспепсии, провоцирует развитие симптомов кишечной диспепсии, требует для достижения ремиссии (клинической и эндоскопической) большей продолжительности лечения. Это служит основанием для его лечения.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *H. pylori*, водородные дыхательные тесты, лечение.

O.N. MINUSHKIN, MD, Prof., Y.S. SKIBINA, T.B. TOPCHYI, PhD in medicine, N.V. LVOVA

Central State Medical Academy of the Russian Federation President Affairs Management, Moscow

SBBOS AND PEPTIC ULCER DISEASE: EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS, INFLUENCE ON CLINICAL MANIFESTATIONS AND THERAPEUTIC APPROACHES

The paper discusses the main aspects of the pathogenesis and incidence of SBBOS in the small intestine in patients with peptic ulcer of the duodenum associated with persistence of *H. pylori*; the effect of SBBOS on clinical manifestations. Diagnosis was made using the hydrogen breathing test with lactulose. The study found that SBBOS in patients with peptic ulcer associated with *H. pylori* is found in 62% and modifies the clinical pattern, prolonging the symptoms of gastric dyspepsia, provokes development of symptoms of intestinal dyspepsia, requires longer duration of treatment to achieve remission (clinical and endoscopic). This is the basis for its treatment.

Keywords: small bowel bacterial overgrowth syndrome (SBBOS), peptic ulcer duodenum associated with *H. pylori*, hydrogen breathing tests, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Кишечный микробиоценоз представляет собой высокоорганизованную экосистему, реагирующую качественными и количественными сдвигами на динамическое состояние организма человека в различных условиях жизнедеятельности. Кишечный микробиоценоз различен по своему составу в различных отделах желудочно-кишечного тракта. Так, в норме в проксимальных отделах тонкой кишки содержание бактерий не превышает 10^4 – 10^5 КОЕ в 1 мл аспирата. Содержание анаэробных бактерий в ЖКТ последовательно увеличивается по направлению к дистальному отделу. Нарушение баланса кишечной микробиоты, как количественное, так и качественное, может влиять на состояние желудочно-кишечного тракта. Одним из таких нарушений является синдром избыточного бактериального роста (СИБР) [2].

Патологическое состояние, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки микрофлорой, поступающей из верхних отделов ЖКТ (или верхних дыхательных путей) или вследствие ретроградной транслокации микробиоты толстой кишки, которое сопровождается диареей, мальабсорбцией, в первую очередь жиров и витамина B_{12} , и нарушающее функциональную активность органов желудочно-кишечного тракта, называется синдромом избыточного бактериального роста –

СИБР (Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome – SIBO).

Микробиологическим критерием избыточного роста бактерий в тонкой кишке является наличие микроорганизмов (кишечная палочка и штаммы облигатных анаэробов: бактероидов, клостридий и др.) в концентрации более 10^5 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл аспирата из тощей кишки [1].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ СИБР

В настоящее время описан широкий круг факторов, способствующих развитию СИБР. К наиболее известным патогенетическим факторам относят:

■ Ахлоргидрию различного генеза (атрофия слизистой оболочки желудка, длительное использование ингибиторов протонной помпы, состояние после гастрэктомии или резекции желудка, что приводит к снижению или ослаблению кислотного барьера, препятствующего проникновению микробной флоры верхних отделов «кишечной трубки» и легких в тонкую кишку) [11, 14, 15].

■ Хронические заболевания печени в стадии цирроза с нарушением внешнесекреторной функции (нарушение желчеобразования) и хронические заболевания поджелудочной железы с внешнесекреторной недостаточностью. Эти функциональные расстройства изменяют среду

обитания и способствуют миграции микробной флоры в верхние отделы тонкой кишки [3, 7–9].

■ Функциональная или органическая несостоятельность илеоцекального клапана (воспалительные, опухолевые процессы, ослабляющие, снижающие барьер для транслокации толстокишечной флоры в дистальные отделы тонкой кишки) [1, 4].

■ Органические и функциональные заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушениями моторики тонкой и толстой кишки с преобладанием гипокинеза, явлениями хронического тонко- и толстокишечного стаза [3, 5, 6, 18, 19, 26].

■ Хронические заболевания, сопровождающиеся иммунодефицитом (алкоголизм, СПИД, состояния, развивающиеся в процессе длительного лечения цитостатиками и т. д.) [12, 19, 27].

■ Антибиотикотерапия [1].

Таким образом, в патогенезе СИБР участвуют следующие механизмы:

■ снижение защитной функции кислотного барьера желудка;

■ снижение бактерицидного эффекта желчи и секрета поджелудочной железы;

■ несостоятельность тонической функции илеоцекального клапана;

■ длительное нахождение нутриентов в просвете тонкой кишки;

■ рефлюкс-илеит [23].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Проблема выявления СИБР обусловлена тем, что пациенты с этой патологией часто не обращаются к врачу, а рутинные клинические методы исследования не способны выявить данный синдром. Кроме того, СИБР может протекать бессимптомно либо сопровождаться неспецифическими симптомами, в формировании которых участвует основное заболевание.

В настоящее время частота распространенности СИБР среди взрослого населения остается не до конца изученной, однако существует ряд исследований, результаты которых демонстрируют средние показатели выявления СИБР (20% здоровых лиц) [4, 11–13].

Частота встречаемости СИБР у больных с различной патологией широко варьирует в зависимости от основного заболевания:

- 1) у пациентов с хлоргидрией различного генеза частота встречаемости СИБР колеблется в пределах 26–75% [11, 12, 14, 15];
- 2) у пациентов с хронической внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы частота встречаемости СИБР варьирует в диапазоне 34–92% [7–9, 12];
- 3) у пациентов с органическими и функциональными заболеваниями кишечника частота выявления СИБР достигает 88 и 78% соответственно [5, 6, 12, 19, 26];
- 4) у пациентов с хроническими заболеваниями, сопровождающимися иммунодефицитом, СИБР встречается в 30–50% случаев [12, 27, 28].

Таким образом, представленные данные показывают, что любое нарушение процессов пищеварения, всасывания, перистальтики или иммунной защиты (в 40–99% случаев) может сопровождаться изменением микрофлоры кишечника [1].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

СИБР характеризуется различными неспецифическими проявлениями, наслаивающимися на проявления основного заболевания. Типичные клинические проявления – боли в животе, метеоризм, осмотическая диарея, которая купируется или уменьшается после 24–48-часового голодания, и секреторная диарея, потеря массы тела, синдром мальдигестии и мальабсорбции, дисмоторика кишечника с запорами и диареей.

Характеризуя СИБР по клиническим проявлениям, в целом следует констатировать, что его течение может различаться: от бессимптомного до выраженного [1].

Поскольку СИБР имеет существенное влияние на течение тех заболеваний, которые его формируют, его своевременная диагностика имеет большое практическое значение.

ДИАГНОСТИКА

Предположить наличие синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки можно на основании данных анамнеза, клинической картины и инструментальных данных. Верификация этого синдрома производится с помощью прямого и непрямого методов.

Прямым методом («золотым стандартом») диагностики СИБР является посев микрофлоры. Для этого необходима аспирация содержимого тонкой кишки с посевом аспирата. Бактериологическое исследование имеет ряд издержек, в том числе трудности анаэробного культивирования. Существует большая вероятность получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, требующих многократных повторений [16, 17].

Лучшей альтернативой посеву микрофлоры для диагностики СИБР в настоящее время является проведение водородных дыхательных тестов – неинвазивных, быстрых и сравнительно дешевых.

Водородные дыхательные тесты (ВДТ) основаны на способности кишечных бактерий метаболизировать различные вещества с получением не только метаболитов, но и водорода и/или метана, которые могут быть определены в выдыхаемом воздухе [20–22].

Наиболее используемыми являются водородные дыхательные тесты с глюкозой или с лактулозой. Преимущества теста с лактулозой включают: неограниченный доступ к бактериям всех отделов пищеварительного тракта (в отличие от глюкозы, которая позволяет оценить избыточный рост только в проксимальных отделах тонкого кишечника); высокую корреляцию между скоростью продукции водорода в пищеварительном тракте и скоростью выделения водорода легкими; четкое разграничение метаболической активности бактерий хозяина [24, 25].

ЛЕЧЕНИЕ СИБР

Терапия пациентов с СИБР в первую очередь должна быть направлена на лечение основного заболевания, способствовавшего развитию СИБР [10]. Кроме того, должны быть проведены мероприятия, целью которых является устранение избыточного бактериального роста в тонкой кишке, восстановление нормального микробиоценоза кишечника, нормализация кишечного пищеварения. Ниже приведены основные принципы лечения СИБР:

1. Диетическая коррекция:

- использование продуктов, содержащих пищевые волокна, олигосахариды растений, культуры бактерий (например, бифидобактерии) или другие пребиотические компоненты (например, лактулоза).

2. Лечение основной патологии:

- коррекция моторно-секреторной функции ЖКТ;
- лечение заболеваний органов гепатобилиарного тракта (холекинетики, холеретики, в частности УДХК) и тонуса сфинктерного аппарата (мебеверин, тримебутин, гимекромон);
- лечение заболеваний поджелудочной железы (восполнение внешнесекреторной недостаточности ПЖ ферментными препаратами);
- лечение воспалительных заболеваний кишечника (препараты 5-АСК, глюкокортикоидные гормоны, комбинированная терапия).

3. Деконтаминация условно патогенной флоры:

- кишечные антисептики или невсасывающиеся антибиотики широкого спектра действия – рифаксимин, системные антибактериальные средства – метранидазол, цiproфлоксацин, доксициклин, препараты лактулозы, энтеросорбция и энтеропротекция (смектин, карболен и т.д.).

4. Восстановление зубиоза (применение про- и пребиотиков).

5. Дополнительные лечебно-профилактические мероприятия: коррекция местного и системного иммунитета (комплексные иммунные препараты и рекомбинантные пробиотики).

ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ

- установить частоту выявления СИБР у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*;
- установить факторы, способствующие развитию СИБР;
- оценить клиническую симптоматику СИБР и его влияние на течение язвенной болезни;
- оценить некоторые лечебные подходы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Обследовано 50 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с персистенцией *H. pylori*: мужчин – 29 человек (58%), женщин – 21 человек (42%);
 - средний возраст пациентов составил 49,1 года (от 18 до 76 лет),

- средняя продолжительность болезни у 26 человек (52%) 14,4 года (от 3 лет до 42 лет),

- впервые выявленная язвенная болезнь – 24 человека (48%).

Изучение клинической картины язвенной болезни показало наличие у пациентов следующих основных симптомов: 46/50 человек (92%) предъявляли жалобы на дискомфорт и боли в животе; 15/50 человек (30%) – изжогу; 14/50 человек (28%) – тошноту; 12/50 человек (24%) – отрыжку, около 70% имели проявления кишечной диспепсии (метеоризм, урчание, расстройство стула – с преобладанием запоров).

2. Наличие СИБР у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, устанавливалось путем проведения водородного дыхательного теста с лактулозой с использованием анализатора Gastrolyzer. Тест считался положительным при повышении уровня водорода от исходного более 10 ppm в первый час исследования.

Всем больным проводилась эрадикационная терапия:

- по стандартной схеме: ИПП в полной дозе в течение 10 дней + 2 антибиотика (Клацид – 1 г/сут и Амоксициллин – 2 г/сут в течение 10 дней);

- последовательной схеме: ИПП в полной дозе в течение 10 дней + Клацид – 1 г/сут в течение 5 дней, затем Амоксициллин – 2 г/сут в течение 5 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Установление СИБР по данным водородного дыхательного теста с лактулозой:

- из 50 изученных больных СИБР установлен у 31, что составило 62%;

- из 24 больных с впервые выявленной язвой СИБР установлен у 12, что составило 50%, а от всей группы это составило 38,71%.

Основную группу больных, страдавших язвенной болезнью, составили пациенты, длительно болевшие и неоднократно получавшие лечение препаратами из группы блокаторов желудочной секреции, а это является фактором, снижающим 1-й кислотный барьер для формирования СИБР и заселения проксимальных отделов тонкой кишки микробной флорой (легкие, пищевод, ротоглотка). Показательной в этом отношении является группа с впервые выявленной язвой, но они в разные сроки страдали антральным *H.p.*-ассоциированным гастритом, который и можно рассматривать как первичное заболевание, формирующее СИБР, тем более что и в лечении подобных форм гастрита (а это, как правило, гиперсекреторные формы) использовались блокаторы желудочной секреции [29].

2. Влияние проведенного эрадикационного лечения на динамику СИБР и на больных, у которых СИБР не фиксировался:

- Эрадикационное лечение проводилось по принятым на сегодняшний день схемам: в качестве ИПП использовали Оmez (20 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней) и два антибиотика: Клацид 1,0 г/сут и Амоксициллин 2,0 г/сут,

Таблица 1. Состав микрофлоры разных биоптатов ЖКТ

Биотоп	Количество	Видовой состав – основные представления
Ротовая полость	10^9 КОЕ/мл слюны	Стрепто-, стафилококки, актиномицеты, эу-, лакто-, фузобактерии и др.
Желудок	10^2 – 10^3 КОЕ/мл желудочного сока	Лактобактерии, кокки, грибы, пилорический хеликобактер
Тонкая кишка, проксимальные отделы	10^3 – 10^4 КОЕ/мл кишечного содержимого	Лактобактерии, бактероиды, аэробные и анаэробные кокки
Тонкая кишка, дистальные отделы	10^8 – 10^9 КОЕ/мл кишечного содержимого	Лактобактерии, кокки, бифидобактерии, бактероиды и др.
Толстая кишка	10^{11} – 10^{12} КОЕ/мл фекалий	Бифидобактерии, бактероиды, лактобактерии, энтерококки, эу-, фузобактерии, эшерихии, клостридии, протей, грибы и др.

также в течение 10 дней. Больные были разделены на 2 подгруппы (1-я – 25 больных получали лечение по обычной схеме; 2-я – 25 больных антибактериальное лечение получали по последовательной схеме – по 5 дней каждый антибиотик).

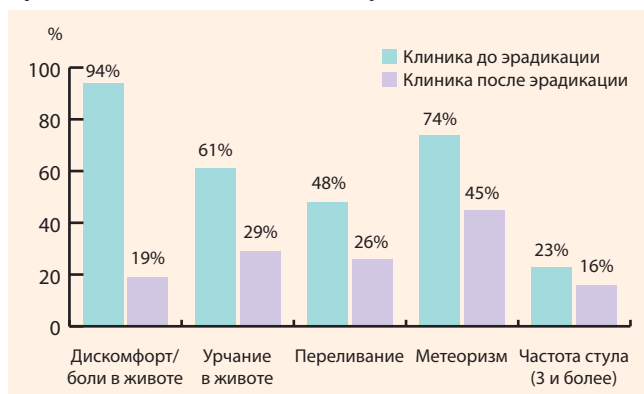
Общий процент достигнутой эрадикации составил 86%. Полное рубцевание язв было достигнуто за 4 недели.

■ У больных с язвенной болезнью и исходно установленным СИБР после эрадикации он купирован у 44% больных, сохранился у 18% больных; с исходно отсутствующим СИБР – он развился у 24% больных.

Подводя итог эрадикационного лечения, следует признать, что при использовании антибиотиков у больных язвенной болезнью на фоне блокады желудочной секреции микробная флора человека ведет себя по-разному: у половины больных СИБР купируется, у 24% формируется и у 18% сохраняется с четкой тенденцией к нарастанию его интенсивности. Ведущим компонентом в формировании СИБР является блокада желудочной секреции, снижающая 1-й барьер в транслокации микробной флоры сверху вниз. Антибиотики, которые входят в схему эрадикационного лечения при достаточной чувствительности флоры, формирующей СИБР, участвуют в его купировании.

3. Влияние СИБР на клинические проявления болезни

Клинические проявления, их выраженность и динамика после эрадикации у больных язвенной болезнью с СИБР представлены на рисунке.

Рисунок. Динамика клинических проявлений у пациентов с СИБР до и после эрадикации**Таблица 2. Состав микрофлоры разных биоптатов дыхательных путей**

Биотоп	Видовой состав – основные представления
Нос, зев	Резидентная микрофлора: коринебактерии (дифтероиды), нейссерии, коагулазоотрицательные стафилококки, бета-гемолитические стрептококки
	Транзитная микрофлора: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , бета-гемолитические стрептококки
Глотка	Резидентная микрофлора: нейссерии, дифтероиды и гемолитические стрептококки, энтерококки, микоплазмы, коагулоотрицательные стафилококки, моракселлы, бактероиды, боррелии, трепонема, актиномицеты

Анализ динамики клинических проявлений на фоне сочетания язвенной болезни с сопутствующим СИБР показывает, что за 10 дней лечения с использованием полной дозы ингибиторов протонной помпы и двух антибиотиков как в стандартной, так и в последовательной схеме купирование клинического симптомокомплекса не произошло. Причем более чем у половины больных сохранилась кишечная диспепсия с учащением стула до трех и более раз и изменением характера стула (он стал неоформленным), у остальных больных усугубился запор. Средние сроки рубцевания язв составили 28 дней, причем те или иные клинические проявления, в частности симптомы кишечной диспепсии, сохранялись весь период лечения, значительно уменьшившись в интенсивности.

4. Лечение больных с сохранившимся СИБР

Эту группу составил 21 больной. Из литературных источников известно, что та микрофлора, которая проникает (после снятия «кислотного барьера» желудка) из ротоглотки и легких, отличается от той, которая представлена в разных биотопах желудочно-кишечного тракта. Состав микрофлоры разных биотопов ЖКТ и дыхательных путей представлен в таблицах 1 и 2 [4].

Эти данные дали нам основание использовать в лечении препарат бисептол (480 мг в таблетке), спектр действия которого включает микробную флору из легких. Препарат имеет 2 преимущества: а) ценовое, б) к нему не описаны резистентные формы.

Терапию бисептолом получали 12 больных в суточной дозе 1 920 мг (4 таблетки); 9 больных получали лечение рифаксиминном в суточной дозе 800 мг. Лечение прово-

дилось в течение 7 суток. Эффективность лечения составила 91,67% (11 больных) для бисептола; для рифаксимина – 100% (9 больных). Купирование СИБР сопровождалось купированием клинических проявлений. У больного без достигнутого эффекта лечение было продолжено до 10 дней с эффектом.

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных, длительно страдающих язвенной болезнью, СИБР выявляется в 62% случаев. Значительную роль в его развитии играет использование блокаторов желудочной секреции. Подтверждением этой точки зрения является достаточно частое выявление СИБР у больных с впервые установленной язвой. Все больные этой группы имели *H.p.*-ассоциированный гастрит с повышенной желудочной секрецией, и все больные получали блокаторы желудочной секреции (ИПП) в периоды обострений. Этот факт заставляет поставить вопрос о максимально коротких курсах лечения ИПП и, может быть, отказаться от профилактики обострения язвы с использованием полной дозы препаратов, сохраняя «кислотный барьер», препятствующий транслокации микробной флоры из легких в тонкую кишку. Так как СИБР утяжеляет клиническое течение язвы и гастрита, его диагностика должна осущест-

вляться как можно раньше, а водородный дыхательный тест должен быть введен в стандарты исследования больных хроническим гастритом и язвой.

В настоящем исследовании изучена эффективность бисептола в лечении СИБР. Его эффективность оказалась очень высокой, а ценовые преимущества значительны. Препарат бисептол, исходя из этих достоинств, также должен быть введен в стандарты лечения СИБР.

ВЫВОДЫ

1. Частота выявления СИБР у больных язвенной болезнью составила 62%.
2. Установлена зависимость развития СИБР от длительности болезни.
3. СИБР утяжеляет и пролонгирует симптоматику язвы, удлиняет сроки рубцевания. К специфическим симптомам могут быть отнесены симптомы «кишечной диспепсии».
4. Эрадикация *H. pylori* как купирует, так и вызывает развитие СИБР; ее проведение должно контролироваться выполнением водородного дыхательного теста.
5. У больных, которые получают ИПП, снижающие кислотный защитный барьер, может развиваться СИБР. Это требует контроля и своевременного лечения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста: определение, современные подходы к диагностике и лечебной коррекции. *Consillium Medicum. Гастроэнтерология*, 2012, 2: 45-49.
2. Miazga A, Osinski M, Cichy W, Zaba R. Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SIBO. *Advances in Medical Sciences*, 2015 March, 60(1): 118–124.
3. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Синдром избыточного бактериального роста. *РЖГТК*, 2010, 20(5): 63-68.
4. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника. Взгляд на проблему. *Фарматека*, 2009, 2.
5. Carrara M, Desideri S, Azzurro M, Bulighin GM et al. Small intestine bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2008 May-Jun, 12(3): 197-202.
6. Lin H.C. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA*, 2004 Aug 18, 292(7): 852-8.
7. Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2009 Jun 15, 29(12): 1273-81.
8. Mancilla AC, Madrid AM, Hurtado HC, Orellana BC, Pena ZM, Tobar AE, et al. Sobrecrecimiento bacteriano intestinal en pacientes con pancreatitis crónica. *Rev Med Chile*, 2008, 136: 976–80.
9. Trespi E, Ferrieri A. Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis. *Curr Med Res Opin*, 1999, 15: 47–52.
10. Bures J, Cyraný J, Kohoutová D et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Wld J. Gastroenterol.*, 2010, 28: 2978–2990.
11. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010 Jun, 8(6): 504-8.
12. Grace E, Shaw C, Whelan K & Andreyev HJN. Review article: small intestinal bacterial overgrowth – prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2013 Oct, 38(7): 674-88.
13. Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*, 2007, 56: 802-808.
14. Jacobs C, Coss Adame E, Attaluri A, Valestin J, Rao SSC. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2013, 37: 1103–11.
15. Compare D, Pica L, Rocco A, De Giorgi F, Cuomo R, Sarnelli G, et al. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO. *Eur J Clin Invest*, 2010, 41: 380–6.
16. Singh VV, Toskes PP. Small Bowel Bacterial Overgrowth: Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Curr. Treat. Options. Gastroenterol.*, 2004, 7(1): 19–28.
17. Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli M et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment. *Dig. Dis.*, 2007, 25: 237-240.
18. Василенко В.В. Дисбактериоз – синдром раздраженного кишечника: эссе-анализ проблемы. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, 2000, 6: 10–13.
19. Bratten JR, Spanier J, Jones MP. Lactulose breath testing does not discriminate patients with irritable bowel syndrome from healthy controls. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103: 958–63.
20. Braden B. Methods and functions: Breath tests. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2009, 23(3): 337-352.
21. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G et al. Methodology and indications of H2 breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment. Pharma col. Therapeut.*, 2009, 29(suppl. 1): 1-49.
22. Hamilton L.H. Breath tests and gastroenterology. 2nd ed. Milwaukee, WI, USA: Quintron Instrument company, 1998.
23. Передерий В.Г., Козлов В.А., Сизенко А.К., Швец О.В. Синдром избыточного бактериального роста: от микробиологии до лечения. *Сучасна гастроентерологія*, 2011, 1(57): 124–130.
24. Levitt MD, Bond JHr. Volume, composition, and source of intestinal gas. *Gastroenterology*, 1970, 59: 921–929.
25. Levitt MD, Donaldson RM. Use of respiratory hydrogen (H2) excretion to detect carbohydrate malabsorption. *J. Lab. Clin. Med.*, 1970, 75: 937–945.
26. Ibanez P, Pimentel M, Melmed GY, Ippoliti A. Fatigue and abdominal bloating predict small intestinal bacterial overgrowth in patients with ulcerative colitis [abstract]. *Gastroenterology*, 2008, 134: A-350.
27. G. M. Smith, I. M. Chesner, P. Asquith, and M. J. Leyland. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Journal of Clinical Pathology*, vol. 43, no. 1, pp. 57–59, 1990.
28. Chave JPI, Thorens JJ, Frohlich FF, Gonvers JJ, Glauser MPM, Bille JJ, et al. Gastric and duodenal bacterial colonization in HIV-infected patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol*, 1994, 89: 2168–71.
29. Логинов В.А., Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста: некоторые аспекты клиники и диагностики. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, 2013, 4.
30. Минушкин О.Н., Кручинина М.А. Синдром избыточного бактериального роста у больных дивертикулярной болезнью толстой кишки. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, 2014, 1.

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ В ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА

И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ

Концепция про- и пребиотической терапии находит как своих сторонников, так и противников. Вместе с тем не вызывает сомнений тесная связь между микробиотой различных эпитопов нашего организма и функционированием как отдельных его органов и систем, так и всего организма в целом.

Накопленный объем достоверных данных о функционировании микробиоценозов организма человека позволяет рассматривать их как ключевые точки влияния на здоровье человека не только в плане лечения имеющихся заболеваний, но и в плане первичной и вторичной профилактики широкого спектра инфекционных, метаболических, иммуноопосредованных и иных заболеваний.

В ближайшем будущем предстоит определить показания, найти эффективные пробиотические штаммы, определить оптимальные разовые и суточные дозы, продолжительность приема, а также критерии эффективности проводимых мероприятий.

Ключевые слова: микробиота, пробиотики, профилактика.

S.M. ZAKHARENKO, PhD in medicine

Kirov Military and Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation

ROLE OF MICROBIOTA IN HUMAN LIFE AND THE PROSPECTS FOR THE PREVENTIVE USE OF PROBIOTICS

The concept of pro- and prebiotic therapy finds both its followers and opponents. However, there is no doubt that there is a close connection between the microbiota of the various epitopes of our organism and the functioning of its individual organs and systems, as well as of the body as a whole.

The accumulated amount of reliable data on the functioning of the microbiocenosis of the human organism makes it possible to see them as key points of influence on human health, not only in the treatment of existing diseases, but also in terms of primary and secondary prevention of a wide range of infectious, metabolic, immune-mediated and other diseases.

In the near future, scientists would need to identify the indications, find effective probiotic strains, determine optimal one-time and daily doses, duration of the therapy, and criteria for effectiveness of the therapeutic and/or preventative measures.

Keywords: microbiota, probiotics, prevention.

Если население Земли в 2008 г. составляло 6,7 млрд человек, то «человеческая популяция» микроорганизмов может составлять 10^{23} – 10^{24} микробных клеток, что всего на пять порядков меньше, чем расчетное число клеток в мировом океане – 10^{29} [1]. В результате совместной эволюции человек и его микробиота приспособились к эффективному взаимно полезному совместному сосуществованию. Следствием такого длительного эволюционного взаимодействия стало появление «суперорганизма» – человек и его микробиота. Огромный массив накопленных данных убедительно свидетельствует, что микробный консорциум человека представлен не только хорошо известными нам бактериями – бифидобактерии, лактобациллы, кишечная палочка, энтерококки и т.п., но и огромным количеством родов и видов других, менее известных и часто плохо изученных бактерий. По приблизительным оценкам, в состав кишечного микробиоценоза человека входят триллионы бактерий из тысяч видов [2]. Помимо бактериального компонента, в состав этого консорциума входит ряд вирусов, простейших, бактериофагов. Пока нет четкого представления о частоте встречаемости и роли прионов в этой композиции.

Поскольку наши микробиоценозы являются открытыми системами, постоянно подвергающимися риску колонизации из окружающей среды и действию огромного количе-

ства самых разных факторов, в том числе абиотических, важно понять, как различные особенности человеческой жизни влияют на формирование, развитие и текущее состояние микробиоты человека. Огромное количество абиотических факторов по степени интенсивности их воздействия на человека можно разделить на несколько групп: часть из них оказывает непродолжительное по времени воздействие (острые инфекции или прием антибиотиков), другие имеют сезонное значение (полинозы) или ограниченное по времени (в период поездок и т.п.), а иные фактически превращаются в «образ жизни». Абиотические факторы могут оказывать влияние на все компоненты микробно-тканевого комплекса любого эпитопа.

Сочетание нескольких неблагоприятных факторов, например наследственность и инфекция, может быть причиной дебюта функциональных или воспалительных заболеваний кишечника. Микробиоценоз, имея свою структуру, существует в виде сложноорганизованных биопленок [3], базовая часть которых прикрепляется именно к нашей тканевой структуре, – в норме это слизистая оболочка соответствующих «открытых» полых органов, а при патологии, кроме слизистых оболочек, раневая поверхность, сосудистое русло и др., а также обычно недоступные зоны – например ликворные пространства. Формирующийся «дефект» матрицы ведет к дальнейшим структурно-функциональным нарушениям соответствующего микро-

биота, т. к. нарушается формирование физиологической для данного эпитопа биопленки со всеми ее структурными компонентами и регуляторными взаимосвязями. Следующим этапом образующегося порочного круга становится локальный функциональный дефицит аномального микробиоценоза. С учетом полифункциональности таких структур и возникающий функциональный дефицит будет многогранным. Пока трудно предсказать конкретное ведущее звено в этом круговороте неблагоприятных событий, но понимание динамики наших микробных сообществ, взаимосвязи морфофункционального состояния микробиоценозов и функционирования органов и систем нашего организма важно для здоровья человека в целом.

Самыми сложными и чрезвычайно важными для формирования физиологически полноценных микробиоценозов человека после пренатального периода являются первые годы жизни родившегося человека. Материнская микробиота образует первый микробный инокулят, а затем микробное разнообразие увеличивается и достигает «взрослого состояния» к концу первых 3–5 лет жизни за счет многих факторов. Перинатальные факторы, такие как способ родов, питание, генетика и гликозилирование муцина в кишечнике, значимо влияют на микробную колонизацию. После формирования микробиота кишечника относительно стабильна на протяжении всей взрослой жизни, но может быть изменена в результате бактериальных и/или вирусных инфекций, лечения антибиотиками, образа жизни, хирургических манипуляций, долгосрочных изменений питания и т. п. [4].

Как оказалось, условия жизни ребенка и его мамы оказывают достоверное и значимое влияние на формирование кишечного микробиоценоза. По результатам секвенирования 16S рПНК установлено, что микробиота грудного молока у женщин, проживающих в столичном городе и сельской местности, имеет существенные различия. В материнском молоке обнаружено более 26 типов, 157 семейств и 543 разных бактериальных родов. Сравнение микробиоты в городах и сельских районах показало, что они отличаются как очень обильными таксонами, включая *Proteobacteria* ($p = 0,008$) и *Firmicutes* ($p = 0,046$), так и общим микробным разнообразием (индекс Шеннона, $p < 0,001$). Вместе с тем, несмотря на огромные различия в структуре микробного сообщества, метаболические пути были более стабильными [5]. Условия проживания также влияют на формирование микробиоценоза кожи у детей и подростков и особенности появления аллергических реакций [6].

Микробиота человека постоянно подвергается прямому негативному влиянию антибиотических препаратов, находящихся в широком доступе, и вторично – через продукты животноводства (также в связи с применением антибиотиков). Учитывая ту огромную роль, которую играет микробиота кишечника, подобное влияние может иметь продолжительное отрицательное влияние на здоровье [7].

Роль микробиоты в жизни человека определена многолетней эволюцией, механизмы взаимодействия двух клеточных сообществ (человека и его микробиоты) несут эволюционно сформированный характер и основа-

ны на общебиологических принципах взаимодействия живых систем. Не вызывает сомнений способность микробиоты через различные механизмы участвовать практически во всех процессах организма человека, касается ли это метаболизма пищевых компонентов или поддержания активности центральной нервной системы.

Интимный (теснейший) характер отношения людей с кишечной микробиотой, вероятно, отражает долгую историю коэволюции, в которой хозяин и симбионтные линии действуют как селективные силы друг на друга в течение миллионов лет. Последние исследования показали, что некоторые из наиболее распространенных бактерий в кишечнике человека происходят от предков симбионтов, которые сохраняются в человеческой родословной [8]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что переходы от охото-собирающего к сельскохозяйственному образу жизни привели к сдвигам в относительном распространении бактериальных таксонов в кишечнике, но практически не изменили бактериальное богатство его микробиоценоза [9–11]. Но последующее формирование индустриального и постиндустриального образа жизни привело к массовому сокращению бактериального разнообразия микробиоты кишечника человека. Люди, живущие в городских центрах в Соединенных Штатах, в среднем содержат меньше бактериальных видов в кишечнике, чем люди, живущие более традиционным образом жизни в Малави [12], Венесуэле [12, 13], Перу [10] и Папуа – Новой Гвинее [14].

Цельногеномный анализ микробиомов кишечника здорового населения России [15] показал, что метагеномные данные были сопоставимы по наиболее распространенным платформам секвенирования. Хотя набор доминирующих бактерий кишечника был подобен таковому в других популяциях, были выявлены некоторые уникальные структуры сообщества. «Драйверами» русских микробных сообществ являются преимущественно бактерии из фил *Firmicutes* и *Actinobacteria*, питательно ориентированные на крахмал. Предположительно, новые сообщества поддерживаются высоким потреблением богатого крахмалом хлеба и картофеля, которые являются типичными основными продуктами питания в сельской местности России и натуральными продуктами, доступными даже социально-экономическим группам с низким доходом из их домашних хозяйств [16, 58].

Микробиота находится в тесной взаимосвязи с нервной (вагус и интрамуральная нервная система), эндокринной (кортизол), иммунной (цитокины) системами и метаболическими (короткоцепочечные жирные кислоты, КЖК) путями. Нейротрансмиттеры и нейроактивные молекулы, продуцируемые микробиотой как метаболиты, оказывают воздействие как на эпителий, так и на ЦНС. Активация лимфоцитов с последующей продукцией цитокинов может иметь эндокринное и паракринное значение. Головной мозг может изменять активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, приводя к выделению кортизола, изменению проницаемости кишечного барьера и состава микробиоты. КЖК (например, бутират и пропионат) являются нейроактивными бактериальными метаболитами, способными модулиро-

вать активность головного мозга. КЖК могут увеличить секрецию пептида YY, который замедляет моторику кишечника и усиливает поглощение питательных веществ и энергии (связь с ожирением и диабетом) [17].

Микробиота представляется сложным симбиотическим ферментером углеводов, производящим короткоцепочечные жирные кислоты, преимущественно ацетат, пропионат и бутират, которые, в свою очередь, являются основными энергетическими эквивалентами, получаемыми из пищи [18]. Микробиота желудочно-кишечного тракта фактически функционирует как отдельный метаболический орган, обеспечивая для макроорганизма реализацию отсутствующих метаболических возможностей для деградации растительных полисахаридов [19].

Большая часть неперевариваемой клетчатки поступает в толстую кишку в виде нерастворимых комплексных частиц (фрагментов растений, частиц крахмала), а не в виде растворимых углеводов. Деградация такого материала включает специализированные группы бактерий, которые способны прилипать к субстрату, а также обладают сложными ферментными системами, способными преобразовать такой материал [20]. Так, *Ruminococcus bromii* способны разрушать сырые частицы крахмала [21, 22], а *P. champagne-lensis* – единственная бактерия кишечника человека, деградирующая кристаллическую целлюлозу за счет продукции внеклеточных амилаз и целлюлозосом [23].

Благодаря синтрофной микробной сети ключевые для нашего организма молекулы могут синтезироваться несколькими путями. Образование ацетата, например, возможно из компонентов клеточной стенки растений (целлюлозы), крахмала и ряда полисахаридов организма хозяина. Однако в первом случае основными продуцентами ацетата будут *Ruminococcus*, во втором и третьем – *Bacteroidetes* [24]. Синтез ацетата возможен и из продуктов метаболических цепочек в кишечнике, в этом процессе принимают участие такие ацетатогены, как *Blautia hydrogenotrophica*. Крайне важным метаболитом для нас является бутират. Бурита-продуценты сложным образом распределены в кишечнике человека (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Butyrivibrio*, *Roseburia*, *Eubacterium rectale* и др.). В целях обеспечения гарантированной продукции необходимого нам количества бутирата микробный процесс его производства предусматривает использование независимых «источников сырья». Синтез осуществляется, как правило, в микробных парах – *Bacteroides thetaiotamicron* расщепляет полисахариды пищи и организма хозяина до моносахаридов, продуцирует пропионат и ацетат, а *Eubacterium rectale* потребляет ацетат с последующим синтезом бутирата [25]; *Eubacterium hallii* и *Anaerostipes coli* SS2/1 утилизируют лактат и синтезируют бутират [26].

Расчеты показывают, что изменения в микробиоме кишечника могут объяснить до 6% изменения уровня липидов в крови у здоровых людей [27]. Взаимосвязь микробиоты и атерогенеза не вызывает сомнений, обнаружены как прямые, так и непрямые механизмы микробно-опосредованного атерогенеза – дислипидемия, влияние на метаболизм холин, фосфатидилхолина, L-карнитина и ТМАО (триметиламиноксида) [28].

Существует также сильное взаимодействие между микробиомом кишечника и иммунной системой, при этом именно двунаправленный характер этого взаимодействия играет важнейшую физиологическую роль. С одной стороны, микробиом кишечника влияет на развитие иммунной системы [29] как непосредственно, так и через пищевой метаболизм. Сниженное биоразнообразие кишечных бактерий, которое способствует развитию хронических иммунных заболеваний [30] и влияет на взаимодействие кишечных бактерий с пищей, опосредует активацию иммунных клеток, продуцирование цитокинов и пролиферацию Т-лимфоцитов посредством метаболизма короткоцепочечных жирных кислот [31]. С другой стороны, иммунная система регулирует колонизацию и численность видов микробиома и реакцию на комменсальные бактерии [32–34].

За последние несколько десятилетий увеличилось число пациентов с аллергическими и воспалительными расстройствами. Накопление доказательств улучшило наше понимание взаимосвязи между аллергическими заболеваниями и микробиомом кишечника. Кроме того, теперь известно, что микробиома кишечника производит как полезные, так и вредные метаболиты из пищевых компонентов. Эти метаболиты и бактериальные компоненты помогают регулировать иммунные реакции хозяина и потенциально влияют на развитие аллергических заболеваний [35].

Находит подтверждение и наличие взаимосвязи изменений микробиоты и развития онкологических заболеваний [36]. Ключевое значение имеет метаболическая роль микрофлоры, с одной стороны, позволяющая регулировать онкогенный потенциал пищевых продуктов и факторов окружающей среды и ее регулирующие влияния в отношении про- и противовоспалительного ответа, аутофагии, иммунологических реакций, позволяющих или препятствующих в итоге фенотипической реализации собственного генома.

Исследования у человека и мышей показали роль генетики хозяина в формировании как общей композиции микробиома, так и отдельных бактериальных таксонов [37]. Исследование когорты близнецов в Великобритании (416 двойных пар) подтвердило значительную наследуемость общей композиции микробиома и наследуемость отдельных бактерий. Goodrich et al. (2016) идентифицировали как наследуемые модули, так и в рамках этих модулей выделили сильно наследуемые бактерии [38]. Первый модуль включает в себя семейство *Christensenellaceae*, метаногенные *Archaea* и род *Tenericutes*, а второй модуль в основном состоит из *Bifidobacteriaceae*. Обилие *Christensenellaceae* было связано с более низким индексом массы тела у близнецов, а его введение мышам привело к снижению веса по сравнению с контрольными животными. Это исследование показало, что микробиом может быть важным посредником между генетикой хозяина и фенотипом. Авторами установлено, что бактерий фил *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Tenericutes* и *Euryarchaeota* в большей степени наследуем, чем фила *Bacteroidetes*. Для подгруппы TwinsUK (250 близнецов) продемонстрирована значительная наследуемость не только бактериальных таксонов, но и онтологических групп микробных генов.

И наконец, микробиота проявляет себя как фактор социализации. Обнаружена ассоциативная связь *Clostridia*, *Bacteroides*, *Desulfovibrio*, *Bacteroides fragilis*, *Subdoligranulum*, *Lactobacillus* с аутизмом; *Prevotellaceae* и *Enterobacteriaceae* с болезнью Паркинсона; *Clostridia*, *Bacteroides* и *Verrucomicrobia* с болезнью Альцгеймера [39].

Микробиота человека при всем своем разнообразии и вариативности сохраняет стабильность на протяжении его жизни. Установлено, что около 60% штаммов в составе микробиоценозов демонстрировали стойкость в течение почти годового периода исследования. Более распространенные виды или штаммы были в целом более стойкими, причем представители фил *Actinobacteria* и *Bacteroides* проявляли наибольшую стойкость [40]. Однако существует предел устойчивости микробиоценозов. Привычный для большинства медицинских специалистов «черно-белый мир» – есть дисбиоз – нет дисбиоза – претерпевает существенные изменения. Достаточно сложным для изучения и признания врачебным сообществом являются состояния, занимающие промежуточные положение. К ним сегодня можно отнести ситуации, когда нет значимых количественных нарушений состава микробиоты, но возникает метаболический дефицит, т. е. нет таксономического дисбиоза, но есть метаболический дисбиоз [41].

Еще более сложным для выявления и признания не только пациентами, но и врачебным сообществом является состояние микробиоценоза, при котором нет значимого нарушения количества и качества его составляющих, но есть снижение потенциальной «функциональной мощности». В таком случае его дисфункция будет проявляться только при превышении некоего порога, т. е. при предельных стрессовых ситуациях, значимом нарушении питания, заболеваниях и т. п.

Таким образом, в настоящее время мы подошли к новому качественному этапу понимания места и роли микробиоценозов в жизни человека. Особенностью и сложностью этого этапа является необходимость осмысления значимости микробиологического (количественного, качественного, функционального) дисбаланса не просто при тех или иных заболеваниях человека, а при обычной жизни, в условиях повышенных нагрузок и т. п., то есть нам необходимо понять, как сохранить полноценность функционирования не только человека, но и всего «суперорганизма»!

Сегодня не вызывает сомнений эффективность пробиотиков при ряде инфекционных и неинфекционных заболеваний. Основные показания для применения пробиотиков с позиции доказательной медицины представлены на сайте Всемирной гастроэнтерологической организации (табл.) [42]. Обращает на себя внимание дока-

Таблица. Показания для применения пробиотиков с позиции доказательной медицины (цит. по WGO, Probiotics and prebiotics, 2017)

Показания	Пробиотический штамм	Рекомендованная доза	Уровень доказательности
Диарея			
Лечение ОКИ у взрослых	<i>Lactobacillus paracasei</i> B 21060 или <i>L. rhamnosus</i> GG	10 ⁹ КОЕ 2 р/д	3
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	10 ⁹ КОЕ/капс по 250 мг 2 р/д	2
Антибиотик-ассоциированная диарея	Йогурт с <i>Lactobacillus casei</i> DN114, <i>L. bulgaricus</i> и <i>Streptococcus thermophilus</i>	≥ 10 ¹⁰ КОЕ/д	1
	<i>L. acidophilus</i> CL1285 и <i>L. casei</i> (Bio-K+ CL1285)	≥ 10 ¹⁰ КОЕ/д	1
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ КОЕ/капс 2 р/д	1
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	10 ⁹ КОЕ/капс по 250 мг 2 р/д	1
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ КОЕ 2 р/д	3
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM, <i>L. paracasei</i> Lpc-37, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07, <i>B. lactis</i> BI-04	1,7 × 10 ¹⁰ КОЕ	2
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W18, <i>B. longum</i> W51, <i>Enterococcus faecium</i> W54, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37 and W55, <i>L. paracasei</i> W72, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. rhamnosus</i> W71, and <i>L. salivarius</i> W24	10 ⁹ КОЕ/г (5 г 2 р/д)	2
Профилактика <i>C. difficile</i> -ассоциированной диареи (или профилактика рецидива)	<i>L. acidophilus</i> CL1285 и <i>L. casei</i> LBC80R	5 × 10 ¹⁰ КОЕ/д и 4–10 × 10 ¹⁰ КОЕ/д	2
	Йогурт с <i>Lactobacillus casei</i> DN114, <i>L. bulgaricus</i> и <i>Streptococcus thermophilus</i>	10 ⁷ –10 ⁸ КОЕ 2 р/д	3
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	10 ⁹ КОЕ/капс по 250 мг 2 р/д	3
	<i>L. rhamnosus</i> HN001 + <i>L. acidophilus</i> NCFM	10 ⁹ КОЕ/д	3
	<i>L. acidophilus</i> + <i>B. bifidum</i> (Cultech штаммы)	2 × 10 ¹⁰ КОЕ, 1 р/д	3
	Олигофруктоза	4 г 3 р/д	3

занный факт положительного влияния на течение «хронических» функциональных состояний, таких как СРК, функциональный запор, лактозная недостаточность; органических заболеваний – дивертикулярная болезнь, хронических рецидивирующих – печеночная энцефалопатия, воспалительные заболевания кишечника.

С каждым годом в области доказательной медицины появляется все больше сведений об эффективности пробиотиков при неинфекционных болезнях. G. Khoder et al. (2016) в отдельные исследовательские направления выделяют такие состояния, как метаболические расстройства, в том числе сахарный диабет, ожирение, гиперхолестеринемия и кардиоваскулярные заболевания, а также онкозаболевания, в том числе рак кишечника [43]. Имеются и возрастные особенности профилактического и терапевтического применения пробиотиков. Среди ближайших перспектив успешного применения пробиотиков, по мнению экспертов, высокий приоритет имеют у новорожденных такие состояния, как диареи, антибиотик-ассоциированные диареи и некротический энтероколит новорожденных; у детей – ожирение, антибиотик-ассоциированные диареи и прочие диареи; у взрослых – антибиотик-ассоциированные диареи, синдром раздраженного кишечника, болезнь Альцгеймера, метаболический синдром. Среди менее приоритетных направлений названы аллергия на пищевые продукты, запоры, респираторные инфекции, астма, заболевания сердечно-сосудистой системы, рак [44].

Перспективы применения пробиотиков связаны с новыми взглядами на возможность лечения и профилактики, а также реабилитации, адьювантного использования при вакцинации и пр. Речь идет об увеличении продолжительности приема препаратов, более четком определении эффективных суточных доз, выборе не просто отдельных штаммов, а о применении комбинаций штаммов. Следующий важнейший аспект – перенос нашего внимания с терапевтических эффектов, доказанных в период обострения хронических заболеваний или в период стабилизации ремиссии, на возможность применения этих же пробиотиков с целью профилактики.

Рассматривая аспект длительности приема, основательная доказательная база данных накоплена в области влияния на иммунную систему. Так, применение пробиотика на основе штамма *B. lactis* Bi-07 модулирует ответ иммунной системы и снижает продукцию ИЛ-1-бета в сочетании с увеличением продукции ИЛ-10 [45] и в течение 28 дней приема приводит к увеличению продукции иммуноглобулинов класса G [46]. Именно продолжительность приема пробиотического препарата определяет эффективность профилактики острых респираторных инфекций у детей и подростков при назначении в течение 8 [47] и 24 мес. [48]. Адьювантный эффект пробиотиков при вакцинации также зависит от выбранной тактики. Назначение детям *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (BB-12®) в дозе 1×10^9 КОЕ/сут в течение 2 недель перед вакцинацией против гриппа и затем еще в течение 4 недель достоверно повышает уровень защитных антител в крови [49].

Крупнейшее исследование дозозависимой эффективности пробиотиков при антибиотикоассоциированной диарее у взрослых показало, что назначение комбинированного препарата из четырех пробиотических штаммов (*Lactobacillus acidophilus* NCFM®, *Lactobacillus paracasei* Lpc-37, *Bifidobacterium lactis* Bi-07, *Bifidobacterium lactis* Bl-04) как в высокой – $1,7 \times 10^{10}$ КОЕ ($n = 168$), так и низкой дозе – $4,17 \times 10^9$ КОЕ ($n = 168$) в сравнении с плацебо ($n = 167$) оказалось эффективно в отношении как профилактики возникновения диареи – 12,5, 19,6 и 24,6% соответственно, так и снижения частоты *C. difficile*-ассоциированной диареи – 1,8 против 4,8% в группе плацебо ($p = 0,04$) [50]. Вместе с тем прием данного комбинированного препарата в течение 28 дней, помимо протективной активности в отношении микробиоценоза кишечника, продемонстрировал и клиническую эффективность в виде уменьшения интенсивности боли в животе, вздутия живота, частоты стула и продолжительности диареи. Эти эффекты потенциально могут быть использованы и в других клинических ситуациях (лучевая терапия, химиотерапия и т.п.).

Прием *Lactobacillus acidophilus* NCFM и *Bifidobacterium lactis* Bi-07 в суточной дозе 2×10^{11} КОЕ в течение 8 недель достоверно снижает выраженность вздутия живота и интенсивность боли у больных синдромом раздраженного кишечника [51]. При этом первые достоверные результаты были получены после 4 недель приема препарата, в дальнейшем эффективность терапии только возрастала. Традиционно признаваемые короткие курсы терапии не позволили бы достичь положительного результата. В дальнейших исследованиях было показано, что именно *Lactobacillus acidophilus* NCFM модулирует экспрессию и активность μ -опиоидных рецепторов в кишечнике и оказывает наиболее значимое влияние на болевой синдром [52].

Обоснованное сочетание пробиотиков с пребиотиками позволяет сократить время достижения клинически значимого эффекта при хроническом запоре. Так, ежедневный прием в течение 14 дней 180 мл йогурта, содержащего *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Bifidobacterium lactis* HN019 и полидекстрозу, позволяет достоверно уменьшить время кишечного транзита, увеличить частоту и улучшить консистенцию стула у пациентов этой группы [53].

Сегодня есть все основания утверждать, что пробиотики (с учетом штаммо- и дозоспецифичности) обладают клинически значимыми эффектами при широком спектре функциональных и органических заболеваний. Однако возникает закономерный вопрос: а как будут реализованы эти же эффекты у человека, не имеющего заболевания? Или находящегося на доклинической стадии того или иного патологического состояния? Накопление данных о применении пробиотиков «вне болезни» находится в стадии осмысления показаний для такого применения, поиска актуальных доз препаратов, выбора тактики применения и критериев возможной эффективности.

На пути формирования новой концепции – профилактического применения пробиотиков – приходится обосновывать возможность выживания пробиотических штаммов в кишечнике здорового человека и позитивное влияние на микробиоценоз, как, например, на новом

уровне исследовательских возможностей это сделано в отношении *Lactobacillus acidophilus* NCFM при приеме в дозе 10^{10} КОЕ в сутки [54]. На основании традиционных культуральных методик и TRFLP-анализа (DNA-based terminal restriction fragment length polymorphism) было показано, что и у здоровых лиц прием антибиотика (аугментина) приводит к дисбиотическим изменениям в составе кишечного микробиоценоза. Так же как и у болеющих лиц, получающих антибиотикотерапию, типичным было увеличение численности *Clostridium*, *Eubacterium*, *Bacteroides* и *Enterobacteriaceae*. Применение пробиотика, включающего *Bifidobacterium lactis* BI-04 (5×10^9 КОЕ), *B. lactis* BI-07 (5×10^9 КОЕ), *Lactobacillus acidophilus* NCFM (5×10^9 КОЕ), *Lactobacillus paracasei* Lpc-37 (5×10^9 КОЕ) и *Bifidobacterium bifidum* Bb-02 (5×10^8 КОЕ), в суточной дозе $4,1 \times 10^{10}$ КОЕ ($2,05 \times 10^{10}$ КОЕ 2 раза в день) позволяет сохранить микробиоценоз в максимально близком к физиологическому состоянию [55].

Следует помнить, что роль и место микробиоты в жизни человека определила природа, а роль и место пре- и пробиотиков определяем мы сами.

С момента рождения каждый человек строит симбиоз «микроб – хозяин», являющийся ключевым для сохранения его здоровья и благополучия. Это личное симбиотическое сосуществование является результатом прогрессивного обогащения микробного разнообразия за счет внешних источников. Это разнообразие в настоящее время массово подвергается резким изменениям, связанным с клинической практикой в области управления рождаемостью, воздействия окружающей среды, питания и поведения медицинских работников. Последние два поколения человечества оказались в центре существенных изменений в жизни и пищевых привычках, все более и более сидячего образа жизни, перекорма и широкого применения различных лекарственных и загрязняющих веществ. Сегодня мы можем измерить влияние этих изменений на разнообразие микробиоты кишечника. Одновременно эти модификации образа жизни оказались связаны с резким увеличением заболеваемости иммунными, метаболическими, аллергическими и воспалительными заболеваниями, а также, скорее всего, нейродегенеративными и психическими расстройствами [56].

Результаты многолетнего изучения микробиома человека позволяют утверждать, что определение его свойств может стать частью диагностики многих ранних расстройств у детей. Широкое применение антибиотиков и способ родов оказывают влияние на последующее формирование микробиома.

Микробиоценозы имеют многофакторную детерминированность и регулируемость. Полнота понимания этих процессов в будущем позволит выделять ключевые факторы влияния на эти процессы и, следовательно, эффективно воздействовать на формирование, существование и функционирование как микробиоценозов разных эпителиев, так и человеческого организма в целом. Среди научных направлений, которые будут поддерживаться на международном уровне, рассматриваются взаимодействие микробиома и иммунной системы, метаболизм хозяина, развитие и последующее функционирование его органов; взаимосвязь микробиома и развития заболеваний человека и/или их обострений, включая аутоиммунные заболевания, рак, хронические болезни; воздействие на микробиом для восстановления его гомеостаза [57].

Одним из способов физиологического манипулирования микробиоценозами человека и, следовательно, влияния на состояние различных органов и систем является рациональное применение пре- и пробиотиков. Первый шаг – осознание значимости происходящих изменений в микробиоте человека под влиянием факторов окружающей среды, образа жизни питания и т. п. – мы сделали. Следующий шаг не менее важен, но еще более сложен: определение показаний, поиск адекватных механизмов воздействия, выбор конкретных пробиотических штаммов, определение оптимальной разовой и суточной доз, продолжительности приема, а также критерий эффективности проводимых мероприятий. Анализ ключевых свойств отдельных пробиотических штаммов и пробиотических композиций (комбинации нескольких штаммов, в том числе с пребиотиками), четкое представление о механизмах их включения в работу нормальных и поврежденных микробиоценозов позволит сформулировать и реализовать концепцию профилактического применения этого класса препаратов.



При поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации»

ЛИТЕРАТУРА

- Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, 95: 6578–6583.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*, 2016, 14: e1002533.
- Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*, 1999 May 21, 284(5418): 1318–22.
- Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OJ, Juge N, Avershina E, Rudi K, Narbad A, Jenmalm MC, Marchesi JR, Collado MC. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis*, 2015 Feb 2, 26: 26050. doi: 10.3402/mehd.v26.26050.
- Vaidyaa YH, Patela SA, Patela RJ, Panditb RJ, Joshib CJ, Kunjadiac AP. Human milk microbiome in urban and rural populations of India. *Meta Gene*, 2017, 13: 13–22.
- Lehtimäki J, Karkman A, Laatikainen T, Paalanen L, von Hertzen L, Haahela T, Hanski I, Ruokolainen L. Patterns in the skin microbiota differ in children and teenagers between rural and urban environments. *Sci Rep*, 2017, 7: 45651.
- Привольнев В.В., Захаренко С.М., Андреева И.В. Новые данные о роли пробиотиков в восстановлении поврежденной антибиотиками микрофлоры кишечника. *Лечение и профилактика*, 2016, 3(19): 39–48.
- Moeller AH, Caro-Quintero A, Mjunga D, Georgiev AV, Lonsdorf EV, Muller MN, Pusey AE, Peeters M, Hahn BH, Ochman H. Cospeciation of gut microbiota with hominids. *Science*, 2016, 353: 380–382.
- Gomez A, Petzelkova KJ, Burns MB, Yeoman CJ, Amato KR, Vlckova K, Modry D, Todd A, Robinson CAJ, Remis MJ et al. Gut microbiome of coexisting BaAka Pygmies and Bantu reflects gradients of traditional subsistence patterns. *Cell Rep*, 2016, 14: 2142–2153.
- Obregon-Tito AJ, Tito RY, Metcalf J, Sankaranarayanan K, Clemente JC, Ursell LK, Xu ZZ, Van Treuren W, Knight R, Gaffney PM et al.

- Subsistence strategies in traditional societies distinguish gut microbiomes. *Nat. Commun.*, 2015, 6: 6505.
11. Morton ER, Lynch J, Froment A, Lafosse S, Heyer E, Przeworski M, Blekhan M, Segurel L. Variation in rural African gut microbiota is strongly correlated with colonization by *Entamoeba* and subsistence. *PLoS Genet.*, 2015, 11: e1005658.
 12. Yatsunen T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo Baldassano G, RN, Anokhin AP et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 2012, 486: 222-227.
 13. Clemente JC, Pehrsson EC, Blaser MJ, Sandhu K, Gao Z, Wang B, Magris M, Hidalgo G, Contreras M, Noya-Alarcón Ó et al. The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci. Adv.*, 2015, 1: e1500183.
 14. Martínez I, Stegen JC, Maldonado-Gómez MX, Eren AM, Siba PM, Greenhill AR, Walter J. The gut microbiota of rural Papua New Guineans: composition, diversity patterns, and ecological processes. *Cell Rep.*, 2015, 11: 527-538.
 15. Tyakht AV, Kostyukova ES, Popenko AS, Belenikin MS, Pavlenko AV, Larin AK, Karpova IY, Selezneva OV, Semashko TA, Ospanova EA. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia. *Nat. Commun.*, 2013, 4: 2469.
 16. Liefert W. Food security in Russia: economic growth and rising incomes are reducing insecurity. *Food Security Assess.*, 2004: 35-43.
 17. Parashar A, Udayabanu M. Gut microbiota regulates key modulators of social behavior. *Eur Neuropsychopharmacol.*, 2016 Jan, 26(1): 78-91. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.11.002.
 18. Gibson GR. Fibre and effects on probiotics (the prebiotic concept). *Clinical Nutrition Supplements*, 2004, 1(2): 25-31.
 19. Flint HJ, Bayer EA, Rincon MT, Lamed R, White BA. Polysaccharide utilization by gut bacteria: potential for new insights from genomic analysis. *Nat Rev Microbiol.*, 2008 Feb, 6(2): 121-31. doi: 10.1038/nrmicro1817.
 20. Walker AW, Duncan SH, Harmsen HJM, Holtrop G, Welling GW, Flint HJ. The species composition of the human intestinal microbiota differs between particle-associated and liquid phase communities. *Environ. Microbiol.*, 2008, 10: 3275-3283.
 21. Ze X, Duncan SH, Louis P, Flint HJ. *Ruminococcus bromii* is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon. *ISME J.*, 2012, 6: 1535-1543.
 22. Ze X, Ben DY, Laverde-Gomez JA, Dassa B, Sheridan PO, Duncan SH, Louis P, Henricsson B, Juge N, Koropatkin NM et al.: Unique organization of extracellular amylases into amyloosomes in the resistant starch-utilizing human colonic *Firmicutes* bacterium *Ruminococcus bromii*. *mBio*, 2015, 6: e01058-15.
 23. Ben DY, Dassa B, Borovok I, Lamed R, Koropatkin NM, Martens EC, White BA, Bernalier-Donadille A, Duncan SH, Flint HJ et al. Ruminococcal cellulose systems from rumen to human. *Environ. Microbiol.*, 2015, 17: 3407-3426.
 24. Brigid P. IBS Bologna Days. 2016 June 8-10.
 25. Mahowald MA et al. Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial phyla. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(14): 5859-5864.
 26. Muñoz-Tamayo R, Laroche B, Walter E, Doré J, Duncan SH, Flint HJ, Leclerc M. Kinetic modeling of lactate utilization and butyrate production by key human colonic bacterial species. *FEMS Microbiol Ecol.*, 2011, 76(3): 615-624.
 27. Fu J, Bonder MJ, Cenit MC, Tigheelaar EF, Maatman A, Dekens JA, Brandsma E, Marczyńska J, Imhann F, Weersma RK, Franke L, Poon TW, Xavier RJ, Gevers D, Hofker MH, Wijmenga C, Zhernakova A. The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. *Circ Res.*, 2015 Oct 9, 117(9): 817-24. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306807.
 28. Drosos I, Tavidou A, Kolios G. New aspects on the metabolic role of intestinal microbiota in the development of atherosclerosis. *Metabolism.* 2015 Apr, 64(4): 476-81. doi: 10.1016/j.metabol.2015.01.007.
 29. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*, 2016, 352: 539-544.
 30. Hand TW, Vujkovic-Cvijin I, Ridaura VK, Belkaid Y. Linking the Microbiota, Chronic Disease, and the Immune System. *Trends Endocrinol Metab.*, 2016 Dec, 27(12): 831-843. doi: 10.1016/j.tem.2016.08.003.
 31. Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo M.A.R. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology*, 2016 Apr, 5(4): e73. doi: 10.1038/cti.2016.17.
 32. Elinav E, Strowig T, Kau AL, Henao-Mejia J, Thaiss CA, Booth CJ, Peaper DR, Bertin J, Eisenbarth SC, Gordon JI, Flavell RA. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell*, 2011 May 27, 145(5): 745-57. doi: 10.1016/j.cell.2011.04.022.
 33. Frantz AL, Rogier EW, Weber CR, Shen L, Cohen DA, Fenton LA, Bruno ME, Kaetzel CS. Targeted deletion of MyD88 in intestinal epithelial cells results in compromised antibacterial immunity associated with downregulation of polymeric immunoglobulin receptor, mucin-2, and antibacterial peptides. *Mucosal Immunol.*, 2012 Sep, 5(5): 501-12. doi: 10.1038/mi.2012.23.
 34. Sonnenberg GF1, Monticelli LA, Alenghat T, Fung TC, Hutnick NA, Kunisawa J, Shibata N, Grunberg S, Sinha R, Zahm AM, Tardif MR, Sathaliyawala T, Kubota M, Farber DL, Collman RG, Shaked A, Fouser LA, Weiner DB, Tessier PA, Friedman JR, Kiyono H, Bushman FD, Chang KM, Artis D. Innate lymphoid cells promote anatomical containment of lymphoid-resident commensal bacteria. *Science*, 2012 Jun 8, 336(6086): 1321-5. doi: 10.1126/science.1222551.
 35. Hirata So-ichiro, Kunisawa J. Gut microbiome, metabolome, and allergic diseases. *Allergy International*, 2017. http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2017.06.008.
 36. Pope JL, Tomkovich S, Yang Y, Jobin C (2016) Microbiota as a mediator of cancer progression and therapy. *Transl Res.* doi:10.1016/j.trsl.2016.07.021. http://www.translationalres.com/article/S1931-5244(16)30155-4/fulltext.
 37. Kurilshikov A, Wijmenga C, Fu J, Zhernakova A. Host Genetics and Gut Microbiome: Challenges and Perspectives. *Trends in Immunology*, 2017. http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2017.06.003.
 38. Goodrich JK, Davenport ER, Beaumont M, Jackson MA, Knight R, Ober C, Spector TD, Bell JT, Clark AG, Ley RE. Genetic Determinants of the Gut Microbiome in UK Twins. *Cell Host Microbe*, 2016 May 11, 19(5): 731-43. doi: 10.1016/j.chom.2016.04.017.
 39. Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther.*, 2016, 158: 52-62. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.11.012.
 40. Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, Subramanian S, Seedorf H et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*, 2013, 341: 1237439.
 41. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Метаболический дисбиоз и его биомаркеры. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2015, 12(124): 6-29.
 42. Probiotics and prebiotics. Practice Guideline. World Gastroenterology Organisation. February 2017, 35 p.
 43. Khoder G, Al-Menhali AA, Al-Yassir F, Karam SM. *Exp Ther Med.* 2016 Jul, 12(1): 3-17.
 44. van den Nieuwboer M, Browne PD, Claassen E. Patient needs and research priorities in probiotics: A quantitative KOL prioritization analysis with emphasis on infants and children. *Pharma Nutrition*, 2016, 4(1): 19-28.
 45. Lammers KM, Brigid P, Vitali B, Gionchetti P, Rizzello F, Caramelli E, Matteuzzi D, Campieri M. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells. *FEMS Immunol Med Microbiol.*, 2003 Sep 22, 38(2): 165-72.
 46. Paineau D, Carcano D, Leyer G, Darquy S, Alyanakian MA, Simoneau G, Bergmann JF, Brassart D, Bornet F, Ouwehand AC. Effects of seven potential probiotic strains on specific immune responses in healthy adults: a double-blind, randomized, controlled trial. *FEMS Immunol Med Microbiol.*, 2008 Jun, 53(1): 107-13. doi: 10.1111/j.1574-695X.2008.00413.x.
 47. Taipale T, Pienihäkkinen K, Isolauri E, Larsen C, Brockmann E, Alanen P, Jokela J, Söderling E. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr.*, 2011 Feb, 105(3): 409-16.
 48. Taipale TJ, Pienihäkkinen K, Isolauri E, Jokela JT, Söderling EM. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in reducing the risk of infections in early childhood. *Pediatr Res.*, 2016 Jan, 79(1-1): 65-9. doi: 10.1038/pr.2015.174.
 49. Rizzardini G1, Eskesen D, Calder PC, Capetti A, Jespersen L, Clerici M. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, BB-12® and *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei*, L. casei 431® in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.*, 2012 Mar, 107(6): 876-84.
 50. Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X, Stewart M, Ni J, Stewart T, et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine*, 2014 Jan 16, 32(4): 458-63.
 51. Ringel Y, Ringel-Kulka T, Maier D, Carroll I, Galanko JA, Leyer G et al. Probiotic Bacteria *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium lactis* Bi-07 Versus Placebo for the Symptoms of Bloating in Patients With Functional Bowel Disorders-a Double-blind Study. *J Clin Gastroenterol.*, 2011 Jul, 45(6): 518-525.
 52. Ringel-Kulka T, Goldsmith J, Carroll I, Barros S, Palsson O, Jobin C, et al. *Lactobacillus acidophilus* NCFM affects colonic mucosal opioid receptor expression in patients with functional abdominal pain-a randomised clinical study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2014, 40(2): 200-7.
 53. Magro DO, de Oliveira LMR, Bernasconi I, de Souza Ruela M, Credidio L, Barcelos IK, et al. Effect of yogurt containing polydextrose, *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium lactis* HN019: a randomized, double-blind, controlled study in chronic constipation. *Nutrition journal*, 2014, 13(1): 75. doi: 10.1186/1475-2891-13-75.
 54. Sui J, Leighton S, Busta F, Brady L. 16S ribosomal DNA analysis of the faecal lactobacilli composition of human subjects consuming a probiotic strain *Lactobacillus acidophilus* NCFM. *J Appl Microbiol.*, 2002, 93(5): 907-12.
 55. Engelbrekston A, Korzenik JR, Pittler A, Sanders ME, Klaenhammer TR, Leyer G, Kitts CL. Probiotics to minimize the disruption of fecal microbiota in healthy subjects undergoing antibiotic therapy. *J Med Microbiol.*, 2009, 58: 633-670.
 56. Doré J, Multon M-Ch, Béhier J-M. The human gut microbiome as source of innovation for health: Which physiological and therapeutic outcomes could we expect? *Thérapie*, 2017, 72(1): 21-38. http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2016.12.007.
 57. Proctor LM. The National Institutes of Health Human Microbiome Project. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2016, 21: 368-372.
 58. Jahns L, Baturin A, Popkin BM. Obesity, diet, and poverty: trends in the Russian transition to market economy. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2003, 57: 1295-1302.

ДИВЕРТИКУЛЯРНАЯ БОЛЕЗНЬ ТОЛСТОЙ КИШКИ

РЕШЕННЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Статья посвящена вопросам классификации и лечения дивертикулярной болезни толстой кишки, которая по распространенности, характеру клинических проявлений, наличию осложнений представляет не только медицинскую, но и огромную социально-экономическую проблему.

В статье подробно изложены различные отечественные и зарубежные классификационные подходы с отражением достоинств и издержек, требующих внесения соответствующих изменений в современные Российские рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки для разработки характера лечебно-профилактических мероприятий при разных формах заболевания.

Установлено место и дан анализ эффективности различных схем терапии с использованием рифаксими́на-α (Альфа Нормикс), месалазина, пищевых волокон, в частности псиллиума, в терапии дивертикулярной болезни без клинических проявлений (бессимптомном дивертикулезе); ДБ с клиническими проявлениями, в т. ч. в рецидивирующей форме (симптоматический неосложненный дивертикулез); при лечении острого неосложненного дивертикулита, а также для профилактики рецидивов острого дивертикулита (курсовое и перманентное лечение).

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь толстой (ободочной) кишки, формы заболевания, классификация, лечебные подходы, рифаксимин-α (Альфа Нормикс), месалазин, пищевые волокна, псиллиум.

M.D. ARDATSKAYA, MD, Prof., Central State Medical Academy of the RF President RF Administration, Moscow
DIVERTICULAR DISEASE OF THE COLON: RESOLVED AND UNRESOLVED ISSUES

The article is devoted to the classification and treatment of diverticular disease of the colon, which is by its prevalence, nature, clinical manifestations, complications is not only a medical but also a huge socio-economic problem.

The article elaborates various domestic and foreign classification approaches with the reflection of the merits and costs requiring appropriate changes in the modern Russian guidelines for the diagnosis and treatment of adult patients with diverticular disease of the colon for the development of treatment and preventive measures in different forms of the disease.

The place and the analysis of the effectiveness of different therapy regimens with the use of the effect of rifaximin-α (Alfa Normix), mesalazine, dietary fiber, particularly psyllium in the treatment of diverticular disease without clinical manifestations (asymptomatic diverticulosis); DB with clinical manifestations, including recurrent form (symptomatic uncomplicated diverticulosis); in the treatment of acute uncomplicated diverticulitis and for prevention of recurrence of acute diverticulitis (term and permanent treatment) are established.

Keywords: diverticular disease of the large intestine (colon), forms of the disease, classification, approaches to therapy, rifaximin-α (Alfa Normix), mesalazine, dietary fiber, psyllium.

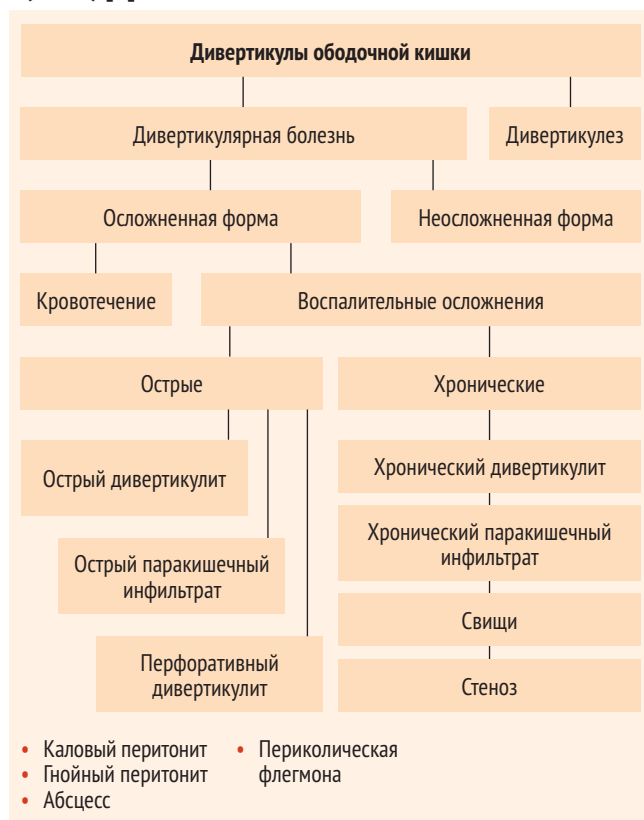
Дивертикулярная болезнь толстой кишки (ДБТК) по распространенности, характеру клинических проявлений, наличию осложнений представляет не только медицинскую, но и огромную социально-экономическую проблему. В последние десятилетия дивертикулярная болезнь занимает 5-е место среди гастроэнтерологических заболеваний в отношении прямой и не прямой финансовой нагрузки на здравоохранение [1].

В США к концу 60-х гг. прошлого века ежегодно по поводу дивертикулярной болезни госпитализировались 130 тыс. человек [2]. В настоящее время это число утроилось и составляет 71–126 госпитализаций на 100 тыс. в год. В 2006 г. затраты на лечение таких больных в США превысили 2,6 млрд долл. [3]. В нашей стране также отмечается рост выявления пациентов ДБТК. По сведениям Государственного научного центра колопроктологии

(ГНЦК), в 2002 г. среди колопроктологических больных по данным рентген-эндоскопических исследований частота обнаружения дивертикулов ободочной кишки составляла 14,2%, а в 2012 г. – 28,8% [4].

αВероятность перехода дивертикулеза в осложненную форму дивертикулярной болезни составляет 5–20%. При этом у 75% больных развивается острый дивертикулит, а у 25% – все другие осложнения; 30-дневная смертность при дивертикулярной болезни составляет 4,7%, в течение 1 года от осложнений умирают 9,8% больных [4–6].

Однако, несмотря на высокую значимость данной патологии и имеющиеся современные подходы к медикаментозному лечению и хирургическому пособию ДБ, окончательно ли решены все **вопросы**, касающиеся понимания сути данного заболевания и ведения пациентов?

Рисунок 1. Классификация дивертикулярной болезни (ГНЦК) [8]

ВОПРОС 1. РЕШЕНЫ ЛИ ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИОННЫХ ПОДХОДОВ?

Данный вопрос встает в первую очередь, т.к. «классификация – это необходимый элемент процесса научного познания. Полнота и качество классификаций отражают глубину понимания описываемого объекта, определяют границы его объективного существования, раскрывают логику внутренних связей и закономерностей» (Pane's et al., 2011).

В связи с тем, что отсутствовала универсальная классификация дивертикулярной болезни толстой кишки, в 2013 г. ведущим учреждением в области колопроктологии ГНЦК была разработана классификация ДБТК [4] исходя из следующей принципиальной иерархии – А: дивертикулез ободочной кишки, Б: клинически выраженный дивертикулез; В: дивертикулярная болезнь.

Фактически дивертикулез и клинически выраженный дивертикулез стоят некими отдельными состояниями, не входящими в рамки дивертикулярной болезни, а значит, не требующими коррекции. Это обстоятельство было связано с принятым определением дивертикулярной болезни, под которой понимается заболевание, клинические, морфологические и функциональные проявления которого определяются патологическими изменениями как минимум одного из дивертикулов [7]. Поэтому дивертикулярная болезнь подразумевала только осложненное течение (т.е. наличие острых и хронических осложнений).

Следующим этапом стало принятие модифицированной классификации, разработанной также сотрудниками ГНЦК в 2014 г. (рис. 1) [8], где в рамки дивертикулярной болезни была включена и неосложненная форма. Однако дивертикулез опять остался стоять отдельной субъединицей.

Эти же недочеты не только не были устранены, но вернули в обиход классификационные признаки 2013 г. в рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки, опубликованные в 2016 г. [9]. В основу были также положены классификационные признаки состояний, связанные с дивертикулами ободочной кишки, – А: дивертикулез ободочной кишки; Б: клинически выраженный дивертикулез; В: дивертикулярная болезнь (табл. 1). При этом дивертикулярная болезнь включала опять только осложненное течение (табл. 2). При формулировании диагноза требуется указывать кли-

Таблица 1. Классификационные признаки состояний, связанных с дивертикулами ободочной кишки (русские рекомендации) [9]

Определение	Классификационные признаки
А. Дивертикулез ободочной кишки	1. Наличие дивертикулов 2. Отсутствие каких-либо симптомов, причиной которых могут быть дивертикулы
Б. Клинически выраженный дивертикулез	1. Наличие дивертикулов 2. Наличие клинической симптоматики, происхождение которой может быть связано с формированием дивертикулов в кишке 3. Отсутствие признаков воспалительного процесса или кровотечения, источником которых является один из дивертикулов
В. Дивертикулярная болезнь	1. Наличие дивертикулов 2. Наличие воспалительного процесса или кровотечения, источником которых является один или несколько дивертикулов ободочной кишки

Таблица 2. Осложнения дивертикулярной болезни [9]

Острые осложнения	Хронические осложнения
I. Острый дивертикулит	I. Хронический дивертикулит: рецидивирующее течение – непрерывное течение – латентное течение
II. Острый паракишечный инфильтрат (периколическая флегмона)	II. Стеноз
III. Перфоративный дивертикулит a – абсцесс b – гнойный перитонит c – каловый перитонит	III. Хронический паракишечный инфильтрат: рецидивирующее течение – непрерывное течение
IV. Толстокишечное кровотечение	IV. Свищи ободочной кишки: a – внутренние b – наружные
	V. Рецидивирующее толстокишечное кровотечение

нический вариант состояния пациента согласно приведенным в классификации признакам, например: «Дивертикулез ободочной кишки», «Клинически выраженный дивертикулез», «Дивертикулярная болезнь» [9].

Надо отметить, что академик Воробьев Г.И. еще с конца 90-х прошлого столетия боролся с «безликим» термином «дивертикулез», не отражающим всей широты спектра различных клинических проявлений, возникающих у 20–25% пациентов, у которых при обследовании выявляются дивертикулы в ободочной кишке (Воробьев Г.И. и др., 1993).

Наиболее частым осложнением дивертикулеза является дивертикулит, частота которого составляет около 20%. В диагностике и терапии дивертикулита большое значение имеет определение стадии заболевания. В немецкой и англоязычной литературе представлены различные подходы к классификации стадий дивертикулеза и дивертикулита.

Для определения распространенности воспалительного процесса при острых осложнениях применяется классификация Хинчи (1978) [10]: I стадия – периколлический абсцесс или инфильтрат, II стадия – тазовый, внутрибрюшной или ретроперитонеальный абсцесс, III стадия – генерализованный гнойный перитонит, IV стадия – генерализованный каловый перитонит.

В Германии и Центральной Европе наиболее распространена классификация Хансена – Штока (1999) [11]: стадия 0 «Дивертикулез», стадия 1 «Острый неосложненный дивертикулит», стадия 2 «Острый осложненный дивертикулит: а) перидиверкулит/флегмонозный дивертикулит; б) дивертикулярный абсцесс (прикрытая перфорация дивертикула); в) свободная перфорация дивертикула», стадия 3 «Хронический дивертикулит».

При этом классификация Хинчи создана только для определения выраженности и распространенности острых осложнений, а в классификации Хансена – Штока фактически не представлены варианты хронических осложнений.

Таблица 3. Классификация дивертикулярной болезни A. Tursi (2010) [12]

Классификация	Описание
Бессимптомный дивертикулез	Пациенты с дивертикулами и отсутствием каких-либо признаков или симптомов воспаления дивертикулов
Неосложненная дивертикулярная болезнь с симптомами	Пациенты с дивертикулами, у которых имеются симптомы, но без признаков воспаления дивертикулов
Рецидивирующая дивертикулярная болезнь с симптомами	Пациенты с дивертикулами, у которых имеются рецидивирующие симптомы (более одной атаки в год), но без симптомов воспаления дивертикулов
Осложненная дивертикулярная болезнь	Пациенты с дивертикулами, у которых имеются симптомы и присутствуют признаки воспаления дивертикулов с последующими осложнениями (кровотечение, абсцесс, флегмона, перфорация, гнойный и каловый перитонит, стриктуры, свищи)

В Российских клинических рекомендациях 2013 и 2016 гг. хирургические вопросы отражены достаточно подробно. Однако остается открытым вопрос тактики ведения пациентов с острым неосложненным дивертикулитом, которые должны быть переданы в руки гастроэнтерологов для проведения консервативного медикаментозного лечения.

Широко используемой за рубежом и наиболее приемлемой в гастроэнтерологическом плане является классификация Tursi A., которая в рамках дивертикулярной болезни включает бессимптомный дивертикулез; неосложненную дивертикулярную болезнь с симптомами; рецидивирующую дивертикулярную болезнь с симптомами; осложненную дивертикулярную болезнь (табл. 3) [12].

Подобное разделение в отношении бессимптомной формы дивертикулярной болезни представлено в классификации Германской гастроэнтерологической ассоциации, где выделяется 4 типа, и тип 0 представлен бессимптомным дивертикулезом [13].

Согласно рекомендациям Всемирной организации гастроэнтерологов (2005), следует выделять особые формы дивертикулярной болезни толстой кишки [14]:

- дивертикулез правых отделов толстой кишки;
- ДБ у лиц со сниженным иммунитетом;
- подострый дивертикулит;
- «тлеющий» (вялотекущий) дивертикулит;
- дивертикулит, рецидивирующий после резекции дивертикулов толстой кишки;
- гигантский дивертикул.

К сожалению, эти формы фактически не отражены в клинических рекомендациях, но однозначно требуют разработки лечебно-профилактических подходов.

В МКБ-10 дивертикулярная болезнь толстой кишки представлена в рубриках 57.2 «Дивертикулярная болезнь толстой кишки с прободением и абсцессом» и К 57.3 «Дивертикулярная болезнь толстой кишки без прободения и абсцесса».

Таким образом, окончательно вопрос классификации дивертикулярной болезни до конца не решен. В Резолюции Всероссийского съезда колопроктологов «Оперативная и консервативная колопроктология: современные технологии для высокого качества жизни пациента» и объединенного Каспийского и Байкальского форума по проблемам ВЗК (25–27 августа 2016 г.) отмечено: «В последние годы отмечается рост числа больных с осложнениями дивертикулярной болезни толстой кишки. Стоит подчеркнуть, что недостаточное знакомство с этим, казалось бы, известным заболеванием становится причиной диагностических и, как следствие, тактических ошибок» [15].

Следовательно, стоит вернуться к пониманию дивертикулярной болезни (дивертикулез) толстой кишки как морфофункционального патологического процесса, характерным отличительным признаком которого является наличие мешковидных выпячиваний стенки ободочной кишки (дивертикулов). Дивертикулярная болезнь – заболевание, характеризующееся клиническими проявлениями разной степени выраженности, обусловленными наличием дивертикула или дивертикулеза, включая воспаление

(дивертикулит) и его осложнения (перидивертикулит, абсцесс, перфорация, свищ, перитонит) [16].

Несомненно, что классификация ДБТК обязательно должна включать:

- дивертикулярную болезнь без клинических проявлений (бессимптомный дивертикулез);
- дивертикулярную болезнь с клиническими проявлениями (неосложненную дивертикулярную болезнь с симптомами), в т. ч. рецидивирующую;
- дивертикулярную болезнь с острыми (в т. ч. острым неосложненным дивертикулитом) и хроническими осложнениями.

Введение такого классификационного подхода позволит правильно определить точки приложения и характер лечебно-профилактических мероприятий.

ВОПРОС 2. РЕШЕНЫ ЛИ ВОПРОСЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ДБ?

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки терапевтическому лечению подлежат пациенты только с клинически выраженным дивертикулезом.

Согласно рекомендациям [9]: «Лечение данной формы заболевания не отличается от лечения синдрома раздраженного кишечника, проводится в течение длительного времени с обязательным учетом индивидуальных особенностей и включает коррекцию диеты и назначение селективных спазмолитиков. Как правило, рекомендуется высокошлаковая диета с дополнительным введением в рацион нерастворимых растительных волокон (пшеничные отруби 20–32 г/сут, микрокристаллическая целлюлоза-200) (А, В). Возможно применение способа лечения, при котором в дополнение к высокошлаковой диете назначают рифаксимин-α по 400 мг 2 раза в день в течение 1 недели 1 раз в месяц в течение года, результативность терапии увеличивается в 2 раза (УД – 1b; СР – А). Эффективная ликвидация клинической симптоматики достигается также путем применения месалазина в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. Курс терапии повторяют ежемесячно в течение 1 года (УД-2b, СР-В). В зависимости от индивидуальных особенностей при комплексном лечении клинически выраженного дивертикулеза назначают слабительные при запорах и пробиотики».

В Резолюции Всероссийского съезда колопроктологов также отмечено: «Неосложненная дивертикулярная болезнь подлежит консервативному лечению» [15].

В этой связи необходимо рассмотреть характер лечебно-профилактических мероприятий в зависимости от различных форм заболевания.

Дивертикулярная болезнь без клинических проявлений (дивертикулез). Требуется ли базисная терапия?

Как было отмечено выше, вероятность перехода дивертикулеза в осложненную форму дивертикулярной

болезни высока (до 20%). При этом основной причиной развития ДБТК является дефицит пищевых волокон.

Согласно рекомендациям Германской гастроэнтерологической ассоциации у бессимптомных пациентов наличие дивертикулов толстой кишки (дивертикулез) может быть случайным находкой. В данной ситуации дивертикулез не требует медикаментозного или хирургического лечения. Рекомендации включают диету, богатую клетчаткой и с низким содержанием «красного» мяса, а также регулярную физическую активность и снижение веса при ожирении [13]. Ожирение является фактором риска развития рецидива дивертикулита из-за провоспалительного эффекта адипокинов и хемокинов [17].

Однако в реальной клинической практике пищевые волокна стоит назначать в качестве медикаментозной поддержки (несмотря на небольшое число проспективных исследований), что отражено во всех без исключения клинических руководствах.

В нашей стране широко применяется псиллиум в качестве источника мягких пищевых волокон, а также элемента сбалансированного питания и потребления пищевых волокон [1].

Дивертикулярная болезнь с клиническими проявлениями (неосложненная дивертикулярная болезнь с симптомами), в т. ч. рецидивирующая.

В формировании клинических проявлений и развитии осложнений немаловажную роль играют нарушения микробиоценоза толстой кишки и, как следствие, развитие воспалительного процесса [17, 18].

Консервативная терапия данной формы дивертикулярной болезни проводится длительное время и включает высокошлаковую диету, спазмолитики, невсасывающиеся антибиотики и месалазин. Хотя последние систематические обзоры показывают отсутствие доказательств высокого уровня в отношении эффективности растительных волокон при симптоматическом дивертикулезе, высокошлаковая диета остается первой линией терапии у данных пациентов (УД-2b, СР-В) [13, 17, 18].

Рекомендуется обогащение рациона пищевыми волокнами, более 32 г/сут, с целью формирования объемного стула и ускорения транзита по кишке, что приводит к снижению внутрикишечного давления и растяжения стенки кишки в области дивертикулов. В качестве дополнения к рациону могут применяться пшеничные отруби 20–32 г/сут. Метилцеллюлоза не эффективна в уменьшении симптомов ДБ (УД- 2b, СР-В).

В случае неэффективности отрубей, а также развития побочных эффектов (метеоризм) рекомендуется применение псиллиума в качестве не только источника мягких пищевых волокон, но и медикаментозного средства, нормализующего стул. Псиллиум не усиливает болевой абдоминальный синдром, оказывает противовоспалительный и обволакивающий эффект за счет содержания в нем слизи, снижает внутрикишечное давление. Доза препарата подбирается индивидуально и составляет от 10 до 20 г (УД-2b, СР-В).

Пациентам, страдающим ДБ, следует избегать приема стимулирующих слабительных средств, поскольку они

могут вызвать или значительно усилить абдоминальную боль. Помимо этого, стимулирующие слабительные повышают давление в кишке, что при их регулярном приеме способствует прогрессированию ДБ.

В дополнение к высокошлаковой диете для снижения симптомов ДБ рекомендуется назначение невсасывающегося кишечного антибиотика рифаксими́на-α (УД-2b; CP-B) [18].

Рифаксимин-α является полусинтетическим производным рифамицина. Синтезировано пять полиморфных форм рифаксими́на, т.е. рифаксимин-α, -β, -γ, -δ, -ε. Разные полиморфные формы рифаксими́на обладают разными фармакокинетическими свойствами. Препарат Альфа Нормикс® это рифаксимин-α. Альфа Нормикс® (рифаксимин-α) обладает широким спектром действия на грамположительную и грамотрицательную аэробную (*Enterococcus spp.*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и др.) и анаэробную (*Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Peptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Bacteroides fragilis* и др.) флору.

Рифаксимин-α достигает очень высокой концентрации в фекалиях (8 000 мкг/г) и выводится из организма без изменений в течение 5–6 дней после окончания введения. Концентрация рифаксими́на-α в фекалиях значительно превышает MIC₉₀ основных кишечных патогенных бактерий. Рифаксимин-α необратимо связывается с ДНК-зависимой РНК-полимеразой бактериальной клетки с образованием стабильного лекарственно-ферментного комплекса и обладает бактерицидным действием.

Благодаря пиримидиновой группе рифаксимин-α практически не всасывается из ЖКТ путем пассивной диффузии. Профиль безопасности Альфа Нормикса сопоставим с плацебо благодаря минимальному всасыванию (<1%), поэтому отсутствует риск почечной токсичности, гепатотоксичности, системного накопления; лекарственных взаимодействий (исследования мидазолама и оральных контрацептивов), отсутствует гиперчувствительность к рифаксими́ну-α или другим рифамицинам [19]. Профиль безопасности рифаксими́на-α сопоставим с плацебо в ряде исследований [20].

Проведенное исследование изменения кишечной микрофлоры после 5-дневного приема рифаксими́на-α

(800 мг/сут в течение 5 дней у 10 здоровых добровольцев) показало восстановление нормальной микрофлоры, существовавшей до лечения, через неделю после отмены Альфа Нормикса.

Резистентность бактерий (или снижение их чувствительности) как общая проблема для всех антибиотиков не является клинически значимой для рифаксими́на-α, поскольку рифаксимин-α вследствие своего минимального всасывания не достигает системной концентрации, способной к селекции резистентных штаммов вне желудочно-кишечного тракта. Кроме этого, в желудочно-кишечном тракте возможна селекция ряда штаммов, резистентных к рифаксими́ну-α, но такие штаммы нестабильны при отсутствии рифаксими́на и неспособны колонизировать желудочно-кишечный тракт.

Резистентность к рифаксими́ну-α зависит от одноступенчатой хромосомной мутации целевого фермента (ДНК-зависимой РНК-полимеразы) и не передается другим бактериальным клеткам. Рифаксимин-α используется в Италии с 1987 г. Альфа Нормикс не вызывает перекрестной бактериальной резистентности. Альфа Нормикс эффективен и безопасен при ежемесячном курсовом и длительном (до 4 лет) применении [21, 22].

При ДБТК препарат назначают по 800 мг в течение 1 недели 1 раз в месяц в течение года [18].

Оценка влияния рифаксими́на-α на симптомы у пациентов с симптоматической неосложненной дивертикулярной болезнью ободочной кишки проводилась в многочисленных исследованиях (табл. 4) [23]. В рамках исследования Colecchia et al. (многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое открытое клиническое исследование у пациентов с симптоматической неосложненной дивертикулярной болезнью ободочной кишки) [24] было убедительно показано, что циклическое применение рифаксими́на-α (400 мг х 2 р/день 7 дней/месяц) в сочетании с пищевыми волокнами (мин. 20 г/день) эффективнее терапии только пищевыми волокнами в уменьшении симптомов у пациентов с симптоматической неосложненной дивертикулярной болезнью.

Было также отмечено, что длительное (24 мес.) циклическое применение рифаксими́на-α уменьшает частоту

Таблица 4. Исследования рифаксими́на при дивертикулярной болезни [23]

Источник	Дизайн	Лечение	Пациенты (n)	Длительность терапии (мес.)	Пациенты без симптомов к концу лечения (%)	P
Papi It J Gastroenterol, 1992	Один. слепое	R (400 мг 2 раза в день, 1 неделя х месяц) + глюкоманнан (2 г в день) vs глюкоманнан	217	12	57,7 vs 24,0	<0,001
Papi APT, 1995	Двойн. слепое	R (400 мг 2 раза в день, 1 неделя х месяц) + глюкоманнан (2 г в день) vs плацебо + глюкоманнан	168	12	68,9 vs 39,5	<0,001
Latella Int J Colorectal Dis, 2003	Один. слепое	R (400 мг 2 раза в день, 1 неделя х месяц) + глюкоманнан (4 г в день) vs глюкоманнан	968	12	56,5 vs 29,2	<0,001
Colecchia WJG, 2007	Один. слепое	R (400 мг 2 раза в день, 1 неделя х месяц) + диета, богатая растительными волокнами (20 г в день), vs только диета	307	24	78,1 vs 59,7 (bloating)	<0,0002



Альфа Нормикс®

рифаксимин – α

выход из лабиринта кишечных проблем



Модулирует состав кишечной микрофлоры¹



Снижает выраженность симптомов (боль, вздутие, диарея)² у больных с дивертикулезом



Предотвращает рецидивы острого дивертикулита³



Отсутствует клинически значимая бактериальная резистентность⁴



Минимум побочных эффектов⁵



1. EMJ (European Medical Journal). 2015; December: 66–71.
2. Colecchia A. et al. World J Gastroenterol. 2007; 13: 264–269.
3. Lanos A. et al. Digestive and Liver Disease. 2013; 45: 104–109.
4. Drugs Expt Clin Res. 1986; 12: 979–981.
5. FDA-2004.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Альфа Нормикс®, таблетки покрытые пленочной оболочкой. Рег. номер: ЛС-001993. Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 200 мг. Вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия 15 мг, гиперид палимитостеарат 18 мг, кремния диоксид коллоидный 1 мг, тальк 1 мг, целлюлоза микрокристаллическая 515 мг. Пленочная оболочка: гипромеллоза 5,15 мг, титана диоксид (E171) 1,5 мг, диатрип эдетат 0,02 мг, пропиленгликоль 0,5 мг, оксид железа красный (E172) 0,15 мг. Описание: Крупные, двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, рифаксимин. Код АТХ: [A07AA11]. Альфа Нормикс®, рифаксимин в полиморфной форме альфа, антибиотик широкого спектра действия из группы рифамицинов, проявляет бактерицидные свойства в отношении чувствительных бактерий. Препарат снижает образование бактериями аммиака и других токсических соединений; повышает пролиферацию бактерий; присутствие в дивертикуле ободочной кишки бактерий; антигенный стимул, который может инициировать или постоянно поддерживать хроническое воспаление кишечника; риск инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. Развитие резистентности к рифаксимиу обусловлено обратимым повреждением гена *rpoB*, который кодирует бактериальную РНК-полимеразу. Рифаксимин практически не всасывается при приеме внутрь (менее 1%). При повторном применении у здоровых добровольцев и у пациентов с поврежденной слизистой кишечника, при воспалительных заболеваниях концентрация в плазме очень низкая (< 10 нг/мл). Выводится из организма в неизменном виде кишечником (96,9% от принятой дозы). Обнаруживаемый в моче, рифаксимин составляет не более 0,025% от принятой внутрь дозы. Фармакокинетика рифаксимины у детей не изучалась. Показания к применению: Лечение желудочно-кишечных инфекций, диареи путешественников, синдрома избыточного роста микроорганизмов в кишечнике, лечебной энцефалопатии, симптоматического неосложненного дивертикулита ободочной кишки и хронического воспаления кишечника. Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. Противопоказания: Повышенная чувствительность к рифаксимиу или другим рифамицинам или к любому из компонентов, входящих в состав препарата; диарея, сопровождающаяся лихорадкой и жидким стулом с кровью; кишечная непроходимость; тяжелое язвенное поражение кишечника; детский возраст до 12 лет; наследственная непереносимость фруктозы, нарушение окисления глюкозы-галактозы, недостаточность сахаразы-изомальтазы. С осторожностью: почечная недостаточность, однократное применение с пероральными контрацептивами. Применение Альфа Нормикса при беременности не рекомендуется. Неизвестно, проникает ли рифаксимин в грудное молоко. Для решения вопроса о продолжении приема рифаксимины в период грудного вскармливания необходимо оценить соотношение риска для ребенка и пользы для матери. Принимать внутрь, запивая стаканом воды, независимо от приема пищи. Лечение диареи: 1 таб. по 200 мг каждые 6 часов. Пленочная энцефалопатия: 2 таблетки по 200 мг каждые 8 часов. Профилактика послеоперационных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах: 2 таблетки по 200 мг каждые 12 часов. Профилактику проводят за 3 дня до операции. Синдром избыточного бактериального роста: 2 таблетки по 200 мг каждые 8-12 часов. Симптоматический неосложненный дивертикулит: 1-2 таблетки по 200 мг каждые 8-12 часов. Хронические воспалительные заболевания кишечника: 1-2 таблетки по 200 мг каждые 8-12 часов. Продолжительность лечения Альфа Нормиксом не должна превышать 7 дней. Повторный курс лечения следует проводить не ранее, чем через 20 - 40 дней. По рекомендации врача могут быть изменены дозы и частота их приема. Побочное действие: ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, повышение артериального давления, лимфоцитоз, моноцитоз, нейтропения, тромбоцитопения, анафилактические реакции, гиперчувствительность, отек гортани, снижение аппетита, дегидратация, патологические сновидения, депрессивное настроение, бессонница, головная боль, гипестезия, мигрень, парестезия, сонливость, боль в области паха/ноги, предобморочное состояние, возбуждение, диспепсия, боль в ухе, системное головокружение, одышка, сухость в горле, заложенность носа, боль в ротоглотке, кашель, риноррея, вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота, тенезмы, рвота, асцит, диспепсия, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, выделение слизи и крови со стулом, сухость губ, твердый стул, нарушение печеночных функциональных тестов, изжога, птозиорния, полиурия, гематурия, протеинурия, сыпь, солнечный ожог, ангионевротический отек, аллергический дерматит, экзема, эритема, зуд, пурпура, крапивница, эритематозная сыпь, эритема ладоней, зуд половых органов, боль в спине, мышечная слабость, миалгия, боль в шее, кандидоз, простой герпес, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, клостридиальная инфекция, полимонорея, лихорадка, астения, озноб, холодный пот, гриппоподобные симптомы, периферические отеки, гипергидроз, отек лица, усталость. При случайном передозировке показана симптоматическая и поддерживающая терапия. У пациентов с нарушениями функции печени нельзя исключать, что рифаксимин может снизить экспозицию лекарственных средств субстратов CYP3A4 (например, варфарин, противосудорожные и т.д.), потенциальные взаимодействия рифаксимины с другими лекарственными средствами, которые подвергнутся выведению из клеток с помощью Р-гликопротеина или других транспортных белков (MDR1, MRP2, MRP4, BCRP, BSEP), маловероятны. Альфа Нормикс® неэффективен при лечении кишечных инфекций, вызванных *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*. Препарат Альфа Нормикс® следует отменить, если симптомы диареи усиливаются или сохраняются более 48 часов. Следует назначить другую антибактериальную терапию. Лечение диареи путешественника не должно превышать 3 дней. Альфа Нормикс® не оказывает существенного влияния на способность управлять автомобилем и заниматься видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрой психомоторной реакции. Форма выпуска: Таблетки покрытые пленочной оболочкой 200 мг. 12 или 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ, приваренному к алюминиевой фольге. По 12,3 или 5 блистеров (12,14,28,36, 42 или 60 таблеток) вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. Условия хранения: При температуре не выше 30°С. Хранить в местах, недоступных для детей. Срок годности 3 года. Не использовать после срока, указанного на упаковке. Условия отпуска из аптек: По рецепту. Производитель: Альфа Вассерманн. С.п.А, Виа Энрико Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия/ Alfa Wassermann S.p.A, Via Enrico Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy. Для получения полной информации о назначении, обращайтесь в ООО «Альфа Вассерманн» по адресу: 115114 г. Москва, Дербеневская набережная, 11 А, сектор 2, офис 74. Тел./факс: 4959136839

Реклама

ALFA WASSERMANN

ООО «Альфа Вассерманн»
115114, г. Москва, Дербеневская наб., 11 А,
сектор 2, офис 74. Тел./факс: (495) 913-68-39
www.alfawassermann.ru

Рисунок 2. Патологическая эволюция ДБ

рецидивов симптомов у пациентов с симптоматической неосложненной дивертикулярной болезнью ободочной кишки [23].

Эффективная ликвидация клинической симптоматики также достигается путем назначения месалазина в дозе 500 мг 2–3 р/сут в течение 10 дней. Курс лечения повторяют ежемесячно в течение 1 года (УД-2b, СР-В). Назначение месалазина в гранулах в дозе 3 г/сут в течение 4 недель значительно эффективнее плацебо в отношении купирования абдоминального болевого синдрома у пациентов с симптоматическим дивертикулёзом [13].

Существуют подходы комбинированного назначения рифаксимины-α и месалазина [25] при данной форме ДБ. В исследовании Brandimarte и соавт. (2004) показали, что первичная терапия рифаксимином-α (800 мг/сут) в сочетании с месалазином (2,4 г/сут) в течение 10 дней с последующей монотерапией месалазином (1,6 г/сут) в течение 8 недель привела к полному купированию симптомов у 70 из 90 пациентов с неосложненной клинически выраженной дивертикулярной болезнью. Комбинация рифаксимины-α и месалазина 10 дней каждого месяца в течение года значительно более эффективна по сравнению с монотерапией в отношении редукции клинических симптомов и профилактики их рецидивов [17, 18].

Острый неосложненный дивертикулит.

В рекомендациях [9] сказано, что «лечение острого дивертикулита, в зависимости от выраженности клинических проявлений и с учетом индивидуальных особенностей, возможно как в амбулаторных условиях, так и в условиях стационара. Длительность пребывания в стационаре определяется лечебными и диагностическими задачами в каждом конкретном клиническом случае. При наличии уверенности в том, что воспалительный процесс локализован и имеется выраженный эффект от проводимой терапии, возможно проведение лечения или его продолжение в амбулаторных условиях. Опасность возникновения рецидива воспаления у лиц, перенесших атаку острого дивертикулита или переход в хроническую форму, не превышает 30%».

При остром дивертикулите предпочтительно применение пероральных антибиотиков (УД-1a; СР-А) [9, 26]. При невыраженной клинической симптоматике и доста-

точной уверенности в отсутствии более тяжелых осложнений антибактериальные препараты можно не назначать (УД-1b; СР-А) [9, 27, 28].

Возникает вопрос: требуется ли назначение антибактериальных препаратов и какова дальнейшая тактика ведения пациентов, перенесших острый дивертикулит?

В исследовании Trespi et al. 187 пациентов с острым неосложненным дивертикулитом получали 7-дневную терапию ампициллином/сульбактамом 1,5 г х 2 + рифаксимины-α 400 мг х 2, далее 81 пациент продолжил терапию 5-АСК 400 мг х 2 в течение 8 недель; 85 пациентов находились без лечения [29]. При наблюдении в течение 4 лет число рецидивов острого дивертикулита при назначении месалазина было достоверно ниже.

Данный факт свидетельствует о необходимости проведения антибактериальной и противовоспалительной терапии. Но возникают следующие вопросы: в каком режиме и у какой категории пациентов?

Профилактика рецидивов острого дивертикулита.

Рецидивы острого дивертикулита и развитие более серьезных осложнений отмечаются достаточно часто. В ГНЦК были разработаны критерии, прогностически значимые для формирования группы пациентов с высоким риском возникновения рецидива воспаления после эпизода острого дивертикулита (Болихов К.В., Жученко А.П., 2006). К ним относятся: возраст пациентов моложе 60 лет; интенсивный болевой синдром; выраженные воспалительные изменения стенки сигмовидной кишки при пальпации и лапароскопии; по данным ирригоскопии, имеет место преимущественная локализация дивертикулов, а также признаки повышения тонуса в левых отделах ободочной кишки и длительно сохраняющиеся признаки перенесенного воспалительного процесса.

Эти критерии необходимо учитывать для проведения профилактической терапии. К сожалению, эффективность рифаксимины-α и месалазина в монотерапии в отношении профилактики рецидивов острого дивертикулита остается неподтвержденной из-за отсутствия исследований с плацебо-контролем [17].

Однако в плане выбора схемы терапии можно обратиться к более раннему исследованию Tursi et al. [30],

включающему 218 пациентов с острым дивертикулитом, имеющих ≥ 2 обострений за последний год. 109 пациентов получали рифаксимин- α 400 мг х 2 + 5-АСК 800 мг х 3 – 7 дней/мес., 109 пациентов – рифаксимин- α 400 мг х 2 7 дней/мес. Через год терапии у пациентов, получавших комбинированную терапию рифаксимином- α и месалазином, рецидивы дивертикулита наблюдались существенно реже, чем у пациентов, получавших монотерапию рифаксимином- α .

Эффективность циклического применения рифаксимином- α в сочетании с пищевыми волокнами (по сравнению только с теарпией пищевыми волокнами) в предотвращении рецидивов острого дивертикулита была показана в исследованиях Lanas et al., включающих 165 пациентов с одним или более эпизодом (в течение 2 мес.) острого дивертикулита, подтвержденным КТ, УЗИ или эндоскопией, в дополнение по меньшей мере к двум из трех следующих симптомов: лихорадка, лейкоцитоз и/или боль или тенезмы [31].

Вместе с тем можно учитывать данные метаанализа 2010 г. 6 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных суммарно на 818 пациентах, где было показано, что назначение месалазина по постоянной схеме (ежедневный прием) в отличие от циклического приема оказывало более выраженное противорецидивное действие как в отношении неосложненного сим-

птоматического дивертикулеза, так и в отношении неосложненного дивертикулита [32].

Нельзя не отметить отечественные работы профессора О.Н. Минушкина и соавт., где было убедительно продемонстрировано, что пациентам с дивертикулярной болезнью показано противовоспалительное лечение препаратами группы 5-АСК [33–35]. При этом доза и продолжительность лечения зависят от исходного состояния: формы течения болезни. Более предпочтительной является схема с меньшим периодом безлекарственного пребывания и большей комплаентностью со стороны больных.

Таким образом, с учетом «патологической эволюции ДБ» (рис. 2) терапевтическое лечение больных ДБ не только должно быть направлено на лечение ДБ с клиническими проявлениями, но и должно охватывать:

- ДБ без клинических проявлений (дивертикулез);
- ДБ с клиническими проявлениями, в т. ч. рецидивирующая форма (симптоматический неосложненный дивертикулез);
- лечение острого неосложненного дивертикулита;
- профилактику рецидивов острого дивертикулита (курсовое и перманентное лечение).

Накопление собственного опыта по этим вопросам позволит внести соответствующие корректировки в отечественные рекомендации.



ЛИТЕРАТУРА

- Буторова Л.И. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: клинические формы, диагностика и лечение: пособие для врачей. М.: 4ТЕ Арт, 2011. 48 с.
- Painter NS, Burkitt DP. Diverticular disease of the colon, a 20th century problem. *Clin Gastroenterol*, 1975, 4: 3-21.
- Etzioni DA, Mack TM, Beart RW et al. Diverticulitis in the United States: 1998-2005. Changing patterns of disease and treatment. *Ann Surg*, 2009, 249(2): 210-7.
- Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Благодарный Л.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов дивертикулярной болезнью ободочной кишки. М., 2013, 22 с.
- Humes DJ. Changing Epidemiology: Does It Increase Our Understanding? *Dig Dis*, 2012, 30: 6–11.
- Pittet O, Kotzampassakis N, Schmidt S et al. Recurrent left colonic episodes: more severe than the initial diverticulitis? *World J Surg*, 2009 Mar, 33(3): 547-552.
- Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. Справочник по колопроктологии. М.: Издательство «Литтерра», 2012, 608 с.
- Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Москалев А.И. Классификация дивертикулярной болезни. *Колопроктология*, 2014, 4(50): 5-14.
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки. *РЖГТК*, 2016, 1: 65-80.
- Hinchey E.J., Schaaf P.G.H., Richards G.K. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Adv Surg*, 1978, 12: 85-109.
- Hansen O, Stock W. Prophylaktische operation bei der divertikelkrankheit des kolons – stufenkonzept durch exakte stadieneinteilung. *Langenbecks Arch Chir (Suppl. II)*, 1999: 1257-60.
- Tursi A. Diverticular disease: A therapeutic overview. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2010 Feb 6, 1(1): 27-35.
- Pfützer RH, Kruis W. Management of diverticular disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015 Nov, 12(11): 629-38.
- Murphy T, Hunt RH, Fried M, Krabshuis JH. Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (BOG-OMGE). Дивертикулярная болезнь. 2001.
- <http://akr-congress2016.ru/upload/files/astrakhan-2016-resolution.pdf>.
- Воробьев Г.И. Основы колопроктологии. М., 2006. 432 с.
- Tursi A, Papa A, & Danese S. Review article: the pathophysiology and medical management of diverticulosis and diverticular disease of the colon. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42: 664–684.
- Cuomo R, Barbara G, Pace F, Annese V, Bassotti G, Binda GA, Casetti T, Colechia A, Festi D, Fiocca R, Laghi A, Maconi G, Nascimbeni R, Scarpignato C, Villanacci V and Annibale B. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease. *United European Gastroenterology Journal*, 2014, 2(5): 413–442.
- Marzo et al. *Dig. Liv. Dis*, 2010, 42S: S61-S192.
- <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm448328>.
- Mullen KD et al. Rifaximin is Safe and Well Tolerated for Long-term Maintenance of Remission From Overt hepatic Encephalopathy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2014, 12.
- Antonio Colechia et al. Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic Rifaximin in symptomatic, uncomplicated colonic diverticular disease. *World J Gastroenterology*, 2007 January 14, 13(2): 264-269.
- Bianchi M., et al. Meta-analysis: longterm therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:902-910.
- Colechia A, Vestito A, Pasqui F, et al. Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic Rifaximin in symptomatic, uncomplicated colonic diverticular disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2007;13(2):264-269. doi:10.3748/wjg.v13.i2.264.
- Brandimarte G., Tursi A., Rifaximin plus mesalazine followed by mesalazine alone is highly effective in obtaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Med Sci Monit*. 2004; 10(5): P170-73.
- Ridgway PF, Latif A, Shabbir J et al. Randomized controlled trial of oral vs intravenous therapy for the clinically diagnosed acute uncomplicated diverticulitis. *Colorectal Dis*, 2008, 11: 941-6.
- Chabok A, Pahlman L, Hjert F et al. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg*, 2012, 30. doi:10.1002/bjs.8688.
- Hjern F, Josephson T, Altman D et al. Conservative treatment of acute diverticulitis: are antibiotics always mandatory? *Scand J Gastroenterol*, 2007, 42(1): 41-7.
- Trespi E, Colla C, Panizza P, Polino MG, Venturini A, Bottani G, et al. Therapeutic and prophylactic role of mesalazine (5-ASA) in symptomatic diverticular disease of the colon: 4-year follow-up results. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 1999, 45: 245-52.
- Tursi A, Brandimarte G, Daffinà R. Long-term treatment with mesalazine and rifaximin versus rifaximin alone for patients with recurrent attacks of acute diverticulitis of colon. *Dig Liver Dis*, 2002, 34: 510–515.
- Lanas A. et al. One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs. fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: A proof-of-concept study. *Digestive and Liver Disease*, 45, 2: 104-109.
- Gatta L, Yakil N, Vaira D, et al. Efficacy of 5-ASA in the treatment of colonic diverticular disease. *J Clin Gastroenterol.*, 2010 Feb, 44(2): 113–9.
- Минушкин О.Н., Кручинина М.А., Полунина Н.В., Стеблецова Т.В. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: диагностика и наблюдение в условиях поликлиники. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, 2013, 3: 90-95.
- Минушкин О.Н., Кручинина М.А. Профилактика рецидива дивертикулита в условиях поликлиники. *Дневник Казанской медицинской школы. Научно-практический журнал*, 2013, 1: 110.
- Минушкин О.Н., Кручинина М.А. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: поликлинический этап наблюдения. *Колопроктология. Научно-практический медицинский журнал*, 2014, 5(49): 94.

И.Г. БАКУЛИН, д.м.н., профессор, М.И. СКАЛИНСКАЯ, к.м.н., Е.В. СКАЗЫВАЕВА

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

МЕСТО МЕСАЛАЗИНА

В ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Препараты 5-аминосалициловой кислоты (месалазин) используются в качестве терапии первой линии для индукции ремиссии при минимальной активности ЯК и как приоритетные препараты для противорецидивной терапии пациентов с ЯК и включены в российские рекомендации по терапии колита легкой и умеренной активности. Выбор препарата и его формы требует индивидуального подхода, должен основываться на протяженности ЯК, активности воспалительного процесса на момент принятия решения о терапии, профиле безопасности препарата, эффективности и переносимости.

Ключевые слова: язвенный колит, месалазин, 5-аминосалициловая кислота, индукция ремиссии, противорецидивная терапия.

I.G. BAKULIN, MD, Prof., M.I. SKALINSKAYA, PhD in medicine, E.V. SKAZYVAEVA

Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg

MESALAZINE PLACE IN THERAPY OF ULCERATIVE COLITIS

Preparations of 5-aminosalicylic acid (Mesalazine) are used as the first-line therapy to induce remission if the UC activity is minimal and as the priority drugs for anti-recurrence therapy of patients with UC and are included in the Russian recommendations on the therapy of the colitis of the slight and moderate activity. The choice of the drug and its form requires individual approach, it must be based on the UC duration, activity of the inflammatory process as of the moment of the treatment decision taking, the drug safety profile, its effectiveness and tolerability.

Keywords: ulcerous colitis, Mesalazine, 5-aminosalicylic acid, remission induction, anti-recurrence therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) является одной из форм воспалительных заболеваний кишечника, характеризующейся наличием патологического процесса в слизистой оболочке толстой кишки. Процесс воспаления при ЯК может иметь различную протяженность: затрагивать только прямую кишку, левые отделы толстой кишки, а также распространяться тотально на всем ее протяжении. Классические симптомы ЯК включают диарею и/или ложные позывы с кровью, тенезмы и императивные позывы на дефекацию, а также ночную дефекацию [1, 8].

В качестве терапии первой линии для пациентов с легкой или умеренной активностью ЯК наиболее часто используется месалазин – препарат 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). К важным особенностям механизма действия месалазина относят его ингибирующее воздействие на циклооксигеназу и липоксигеназу, что приводит к уменьшению образования провоспалительных простагландинов и лейкотриенов. Кроме того, 5-АСК обладает антиоксидантными свойствами, что играет роль в ингибировании активации и пролиферации Т-клеток [2–5].

Так, по данным Регистра Северо-Западного центра воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), который динамически ведется нами на базе ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, среди зарегистрированных 722 больных с ВЗК – 463 человека с диагнозом ЯК (64,1%) (рис. 1).

В структуре группы пациентов с ЯК 3,5% больных находятся в ремиссии, 34,8% имеют минимальную активность заболевания и 48,3% – умеренную активность (рис. 2). Таким образом, более 2/3 пациентов с ЯК, находящихся на учете в Северо-Западном центре ВЗК, представляют

собой целевую группу для терапии преимущественно препаратами 5-АСК с целью как индукции, так и для поддержания ремиссии заболевания.

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ЯК

Целями терапии пациента с ЯК является достижение бесстероидной ремиссии, профилактика осложнений, предупреждение возможности хирургического лечения, канцеропревенция, повышение качества жизни.

Схемы терапии ЯК поэтапно отражены в российских рекомендациях [8]. Так, при язвенном проктите легкой и среднетяжелой атаки терапией первой линии для индукции ремиссии являются ректальные формы месалазина, при их неэффективности рекомендуется использование ректальных форм стероидов (будесонид, преднизолон). При неэффективности терапии первой линии для индукции ремиссии используются системные глюкокортикостероиды (ГКС). При этом целесообразна их комбинация с такими иммуносупрессорами, как азатиоприн или 6-меркаптопурин [8].

При тяжелой атаке язвенного проктита рекомендовано в качестве терапии линии начинать с системных ГКС в сочетании с ректальными формами месалазина или стероидов.

При ЯК с левосторонней локализацией или распространенном при легкой атаке терапия первой линии – это комбинация пероральной и ректальной форм аминосалицилатов, при отсутствии ответа назначается комбинация пероральной и ректальной форм топических стероидов. И в случае неудачи терапии таковыми комбинациями прибегают к назначению системных ГКС [8].

При среднетяжелой атаке распространенного и левостороннего ЯК терапией первой линии также являются

препараты 5-АСК в комбинации пероральных и ректальных форм, в случае неэффективности – прибегают к топическим (будесонид с ММХ-технологией) или системным ГКС в комбинации с иммуносупрессорами (азатиоприном или 6-меркаптопурином). При отсутствии ответа на терапию препаратами выбора становятся генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – антитела к ФНО или антиинтегриновые.

При тяжелой атаке распространенного или левостороннего ЯК терапия выбора – парентеральное введение ГКС с последующим назначением их per os. При отсутствии ответа в течение 2 недель прибегают к так называемой терапии «спасения», препаратами которой являются инфликсимаб и циклоспорин А. При отсутствии ответа на вторую инфузию инфликсимаба или на введение циклоспорина в течение 7 дней решается вопрос о хирургическом способе лечения [8].

При достижении ремиссии ЯК, больному должна быть назначена поддерживающая терапия сроком не менее 2 лет. В качестве противорецидивной терапии в случае язвенного проктита назначаются ректальные формы месалазина, а при ремиссии, индуцированной ГКС, возможно применение в качестве противорецидивной терапии и иммуносупрессоров – азатиоприна, 6-меркаптопурина [8].

При левостороннем и распространенном поражении препаратом выбора при проведении противорецидивной терапии является пероральный прием месалазина, при этом дополнительное введение месалазина ректально увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии.

При ремиссии, индуцированной системными ГКС, противорецидивной терапией будут иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин), применение которых также обоснованно при пролонгированной терапии ГИБП в качестве поддерживающей терапии.

Таким образом, монотерапия месалазином для индукции ремиссии допустима лишь при невысокой активности заболевания, в остальных случаях (умеренная активность и высокая активность колита) в качестве индукционной терапии используются системные ГКС. Для противореци-

дивной терапии в случае ремиссии, достигнутой на фоне приема 5-АСК, либо системных ГКС, месалазины являются препаратами первой линии. При любой локализации ЯК рекомендованы ректальные формы 5-АСК [9].

ПРЕПАРАТЫ МЕСАЛАЗИНА И ИХ ТОЧКА ПРИЛОЖЕНИЯ

Препараты месалазина являются основой для терапии ЯК. Пероральные формы месалазина доказали свою эффективность как в индукции, так и в поддержании ремиссии у пациентов с ЯК и включены в рекомендации по терапии колита легкой и умеренной активности.

При пероральном приеме месалазин в большей степени абсорбируется в тонкой кишке, и лишь незначительная его часть поступает в интактном виде в толстую кишку, поэтому для адекватной терапии должно быть использовано сочетание пероральной и ректальной формы месалазина в виде свечей, клизм, пены. Именно на ректальные формы месалазина, как в виде монотерапии при проктитах, так и в комбинированном варианте при тотальном и левостороннем поражении толстой кишки, сделан акцент в международных и российских рекомендациях по терапии ЯК.

Дифференцированный подход к ведению пациентов с ЯК диктует необходимость принимать во внимание продолжительность процесса, очередность и активность текущей атаки, длительность анамнеза, наличие внекишечных проявлений, риски кишечных осложнений [2, 8].

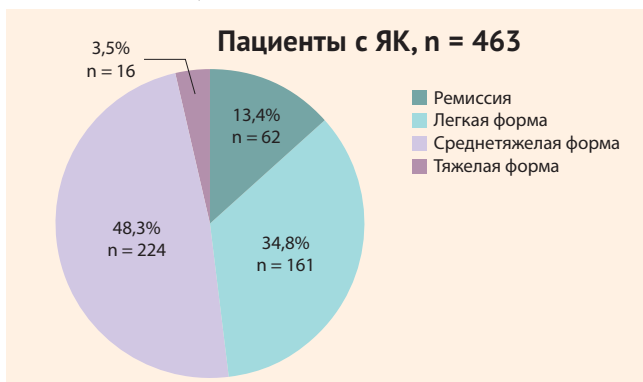
Месалазин оказывает терапевтический эффект путем локальной топической активности в слизистой оболочке кишки, то есть эффект достигается только при достижении молекулой поврежденной слизистой со стороны просвета кишки [6, 7].

Следовательно, основная цель различных фармакологических форм месалазина заключается в оптимизации доставки действующего вещества в пораженные отделы, минимизации системной абсорбции, что способствует максимальной терапевтической эффективности при минимально возможной дозе, снижая тем самым побочные эффекты.

Рисунок 1. Данные Северо-Западного регистра ВЗК: распределение больных ВЗК по диагнозу (данные на сентябрь 2017 г.)



Рисунок 2. Данные Северо-Западного регистра ВЗК: распределение пациентов с ЯК по активности (данные на сентябрь 2017 г.)



В настоящее время существуют три пероральные формы аminosалицилатов: это 5-АСК в оболочке из акрилового полимера – зудрагита L, наличие которой дает возможность pH-зависимого высвобождения; 5-АСК в этилцеллюлозной оболочке, обеспечивающей высвобождение «по времени», и азо-связанные пролекарства.

Азо-связанные пролекарства содержат молекулу месалазина, связывающуюся через азо-соединение с молекулой транспортером – сульфапиридином. Поскольку активный месалазин высвобождается после расщепления азо-связи азоредуктаза-содержащими бактериями в толстой кишке, предотвращается его абсорбция в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Именно системная абсорбция сульфапиридина и является ответственной за большинство побочных эффектов, связанных с приемом такой формы 5-аминосалициловой кислоты.

Побочные эффекты при применении «чистого» месалазина редки, но тем не менее в их число входят возможность повышения печеночных ферментов, кожные экзантемы, диарея, развитие панкреатита, интерстициального нефрита, это также нужно учитывать при назначении.

На сегодняшний день аminosалицилаты, и в частности «чистый месалазин», являются наиболее исследованными молекулами в терапии ЯК, имея историю более чем 75 лет применения азо-соединений (сульфасалазина) и 30 лет, если говорить об очищенной молекуле месалазина.

В последние годы «новыми» считают ретардные формы месалазина, среди которых выделяют гранулы с двойным способом высвобождения (pH-зависимое растворение внешней оболочки в сочетании с пролонгированным высвобождением из ядра); мультиматричную систему, обеспечивающую pH-зависимое растворение внешней оболочки с пролонгированным высвобождением вещества; высвобождение «по времени» из микропеллет с покрытием из этилцеллюлозы.

Именно создание форм препаратов с возможностью замедленного высвобождения активной молекулы позволяет увеличить дозу вещества в одной единице и, соответственно, временной интервал между приемами без снижения уровня сывороточной концентрации. Все это, безусловно, направлено на единую цель, а именно на увеличение комплаенса пациента, его приверженность к терапии благодаря уменьшению кратности приема и количества субъединиц вещества на один прием [10].

pH-зависимая форма месалазина благодаря покрытию из зудрагита L обеспечивает тропность лекарственного средства к кишечной стенке и способствует высвобождению активного вещества только при заданном значении pH, тем самым предотвращая преждевременное его разрушение в кислой среде желудка или в агрессивной среде проксимальных отделов тонкой кишки.

Asacol® (Tillotts Pharma AG) и Mesren® (Ivax Pharmaceuticals Limited) изготовлены с использованием полимера метакрилата – зудрагита-S. Это покрытие растворяется при $\text{pH} \geq 7$, высвобождая активное лекарственное средство в терминальном отделе тонкой кишки и толстой кишке.

Salofalk® (Dr Falk Pharma GmbH), Mesasal® (Aspen Pharmacare) и Claversal® (Merckle GmbH) включают

месалазин, заключенный в покрытие из зудрагит-L, которое дает возможность выделения активного вещества при $\text{pH} \geq 6$, то есть начиная с середины подвздошной кишки и на протяжении всей толстой кишки.

Мультиматричная система доставки вещества (Mezavant®/Lialda®, Shire Pharmaceuticals Inc.) представляет собой лекарственное вещество, окруженное липофильной матрицей, которая в свою очередь диспергируется в гидрофильной матрице, а сама таблетка покрыта дополнительным покрытием, растворяющимся при $\text{pH} \geq 7$, то есть в подвздошной кишке. После растворения оболочки гидрофильная матрица при контакте с внутрикишечной жидкостью набухает с образованием вязкого геля, который в свою очередь потенцирует медленную диффузию активного вещества из ядра таблетки, тем самым обеспечивая распределение его по всей толстой кишке [11–13].

Высказываются предположения, что пониженный pH кишечника, например падение pH в слепой кишке, может препятствовать высвобождению 5-АСК, тем самым снижая эффективность препарата. В первую очередь это касается препаратов с высвобождением действующего вещества при $\text{pH} \geq 7$ [14].

Альтернативный метод доставки лекарств – это пролонгированное высвобождение вещества «по времени» из микропеллет с покрытием из этилцеллюлозы (Pentasa® (Ferring Pharmaceuticals)). Эта структура позволяет активному лекарственному средству высвобождаться независимо от внутрипросветного pH. Месалазин начинает постепенное высвобождение в двенадцатиперстной кишке, которое продолжается по всему желудочно-кишечному тракту. Это, в свою очередь, может иметь большее терапевтическое значение и у пациентов с болезнью Крона, особенно с поражением тонкой кишки, поскольку большая часть действующего вещества (50–60%) высвобождается именно в тонкой кишке [15].

Обе ретардные формы месалазина доступны как в таблетированном варианте, так и в саше в виде сыпучих гранул. Преимуществом формы гранул является еще и ее дозировка по 1,0 г и 2,0 г в саше. Это позволяет получать пациенту более высокую дозу лекарственного средства без увеличения числа таблеток, что особенно важно у больных с низким комплаенсом.

Безусловно то, что все имеющиеся на сегодняшний день препараты 5-АСК показали неоспоримое преимущество в сравнении с плацебо как в индукции ремиссии, так и в ее удержании в рамках базисной монотерапии, обеспечивая заживление слизистой оболочки толстой кишки, рассматривающееся как основная цель терапии при ЯК [16–22].

На сегодняшний день нет значимых прямых сравнительных исследований различных рецептур перорального месалазина. Многие сравнительные исследования разных форм не дают сведений о преимуществе одной формы над другой при использовании в сопоставимых дозировках при условиях одинакового фармакокинетического профиля [23–26].

В 2017 г. опубликованы результаты исследования японской группы авторов с включением 280 больных с

ЯК, все же демонстрирующие различия в применении ММХ-системы доставки месалазина в дозе 4,8 г при сравнении с эффектом от приема 3,6 г месалазина с рН-зависимым механизмом высвобождения.

Эти различия заключались в динамике индекса Мейо к концу терапевтического периода: снижение на $2,60 \pm 2,47$ балла в группе, получающей месалазин-ММХ в дозе 4,8 г/сут, в сравнении со снижением на $1,80 \pm 2,64$ балла у пациентов, получающих месалазин с рН-зависимым высвобождением 3,6 г/сут ($p = 0,009$). К сожалению, авторы не поясняют причины разных терапевтических доз применяемых препаратов. Но даже при этом статистически значимых отличий в частоте наступления клинической и эндоскопической ремиссии не выявлено: 41,2% и 19,1% (заживление слизистой) – в группе с получением месалазина-ММХ и 30,5% и 13,7% (заживление слизистой) при приеме 3,6 г месалазина с рН-зависимым высвобождением [27].

Отметим еще одно исследование, результаты которого опубликованы в 2017 г. D'Haens GR, Sandborn WJ и соавт., с включением 817 пациентов с ЯК, которое продемонстрировало сопоставимые результаты в достижении ремиссии при разных режимах приема препарата в рамках одной дозы. Так, не отмечено статистически значимых различий в частоте наступления ремиссии при ее индукции между пациентами, принимавшими месалазин 1600 мг дважды в день (суммарная доза 3,2 г) и месалазин 400 мг 4 раза в день (суммарная доза 3,2 г) [28].

Месалазин оказывает терапевтический эффект путем локальной топической активности в слизистой оболочке кишки, то есть эффект достигается только при достижении молекулой поврежденной слизистой со стороны просвета кишки

Эти данные схожи с опубликованными ранее B. Flourie, H. Nagege с соавт. результатами исследования MOTUS по оценке сравнения режимов перорального приема месалазина в форме гранул в суточной дозе 4,0 г один раз в день (2 саше по 2,0 г утром) и дважды в день (по 1 саше 2,0 г утром и вечером) в сочетании с ректальным назначением месалазина у обеих сравниваемых категорий. Авторы отметили одинаковую эффективность режимов приема в достижении ремиссии, указывая, однако, при этом на преимущества назначения гранул Пентасы один раз в день не только в виде большего удобства для пациентов, но и в значительно большей частоте достижения улучшения по индексу активности UC-DAI (92% vs 79%), заживления слизистой (87,5% vs. 71,1%) и сокращении на 2 дня (26 vs. 28) времени наступления ремиссии по сравнению с приемом дважды в день [29].

В отношении периода базисной терапии также в 2017 г. Suzuki Y, Iida M, Ito H, Nishino H и соавт. опубликованы результаты другого исследования, с включением 603 пациентов с ЯК в периоде базисной терапии, где продемонстрировано отсутствие различий между однократным и трехкратным режимом дозирования рН-зависимой

формулы месалазина (Асакола) в суточной дозе 2400 мг с процентом удержания ремиссии у 88,4 и 89,6% соответственно. При этом уровень комплаенса также статистически отличался недостоверно (97,7 и 98,1% соответственно в каждой группе) [30].

Подтверждение эффективности терапии препаратами 5-АСК с целью поддержания ремиссии было также продемонстрировано в недавнем исследовании OPTIMUM, проведенном в Японии, результаты которого опубликованы в 2017 г. Nagahori M., Kochi S., и соавт. Дизайн исследования заключался в оценке индекса Мейо при включении больного в исследование, на 26-й и 52-й неделях базисной терапии препаратами 5-АСК, также выполнялось контрольное эндоскопическое исследование для оценки заживления слизистой. Общее число включенных в анализ пациентов с ЯК составило 5553, среди которых 72,2% (4155) были в ремиссии на момент включения и 27,8% (1540) с минимальной или умеренной активностью заболевания. В группе активного колита у 43,1% пациентов достигнута ремиссия на терапии 5-АСК. Таким образом, в дальнейшее обсервационное исследование эффективно-сти базисной поддерживающей ремиссию терапии аминосалицилатами включено 4677 больных. К 52-й неделе исследования ремиссия сохранялась у 82,1% пациентов с монотерапией оральными формами аминосалицилатов, у 78,7% больных, получающих комбинацию оральных и ректальных форм 5-АСК и пробиотиков, и у 77,1% из группы, получающей терапию комбинацией форм 5-АСК без пробиотиков. В группах, получающих различные формы оральной 5АСК, количество пациентов, удержавших ремиссию к 52-й неделе, распределилось следующим образом: 81,9% у пациентов, получающих Пентасу (таблетки), 78,0% – у получающих Асакол (таблетки), 77,6% – у пациентов на терапии Салазопирином (таблетки). Таким образом, частота случаев сохранения ремиссии между этими тремя группами статистически значимо не отличалась ($p = 0,1426$). Также в ходе проведения проекта исследователи не обнаружили существенных различий в частоте сохранения ремиссии между пациентами, принимающими Пентасу в дозе 4000 мг, разделенной на двукратный прием, и группой больных, получающих Асакол в суточной дозе 3600 мг, разделенной на 3-кратный прием ($p = 0,75$). Статистически значимых отличий не выявлено также при другом режиме дозирования: прием Пентасы 2000 мг однократно в сутки и Асакола 2400 мг/сут с двукратным приемом ($p = 0,71$). Пациенты, у которых ремиссия сохранялась на фоне приема Салазопирина, по какой-то причине не были включены в сравнительный анализ с другими препаратами 5-АСК.

В ходе проведения этого исследования также уделено внимание проблеме комплаенса, который был у 90,5% пациентов на момент включения в исследование, у 90,8% больных к 26-й неделе и у 91,0% к моменту 52-й недели. Таким образом, статистически значимого снижения комплаенса в ходе этого исследования не произошло. Также не отмечено значимых различий при разных режимах дозирования, за исключением необходимости 4-кратного приема препарата (Салазопирин), при котором комплаент-

ны были 86,6% больных, в сравнении с 90,2% при 3-кратном режиме дозирования, 90,8% – при двукратном и 91,2% – при условии однократного приема препарата [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для значительной части пациентов с ЯК назначение препаратов 5-аминосалициловой кислоты как в монотерапии, так и в комбинации с другими вариантами лечения будет оправданным. Безусловно, согласно имеющимся российским и международным рекомендациям, осно-

ванным на большой исследовательской доказательной базе, предпочтительным будет назначение комбинации пероральных и ректальных форм месалазина как для индукции, так и для противорецидивной терапии.

Решения при выборе препарата и его формы требуют индивидуального подхода, должны основываться на протяженности поражения при ЯК, активности воспалительного процесса на момент принятия решения о терапии, профиле безопасности препарата, эффективности и переносимости лечения, а также приверженности пациента [8, 32, 33].



ЛИТЕРАТУРА

- Бакулин И.Г., Станке Д.А., Белоусова Е.А. и др. Индексы активности - объективные критерии оценки степени тяжести язвенного колита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2008, 6: 14-16.
- Бакулин И.Г., Станке Д.А. Современные представления о течении и консервативных методах лечения неспецифического язвенного колита. *Военно-медицинский журнал*, 2008, 329(11): 50-56.
- Sutherland L, Roth D, Beck P et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, 4: CD000544.
- Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L et al. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Exp Med*, 2005, 201: 1205-1215.
- Santucci L, Wallace J, Mencarelli A et al. Different sensitivity of lamina propria T-cell subsets to nitric oxide-induced apoptosis explains immunomodulatory activity of a nitric oxide-releasing derivative of mesalamine in rodent colitis. *Gastroenterology*, 2005, 128: 1243-1257.
- Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 10: CD000544.
- Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 10: CD000543.
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*, 2017, 1(59): 6-30.
- Probert CS, Dignass AU, Lindgren S. et al. Combined oral and rectal mesalazine for the treatment of mild-to-moderately active ulcerative colitis: rapid symptom resolution and improvements in quality of life. *J Crohns Colitis*, 2014 Mar, 8(3): 200-7.
- Lakatos PL. Use of new once-daily 5-aminosalicylic acid preparations in the treatment of ulcerative colitis: Is there anything new under the sun. *World J Gastroenterol*, 2009, 15: 1799-1804.
- Nardelli S, Pisani LF, Tontini GE et al. MMX® technology and its applications in gastrointestinal diseases. *Therap Adv Gastroenterol*, 2017 Jul, 10(7): 545-552.
- Brereton N, Bodger K, Kamm MA, et al. A cost-effectiveness analysis of MMX mesalazine compared with mesalazine in the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis from a UK perspective. *J Med Econ*, 2010, 13: 148-161.
- Sandborn WJ, Kamm MA, Lichtenstein GR. SPD476, a novel, high-strength 5-ASA formulation induces remission of active, mild-to-moderate ulcerative colitis in subjects that are switched from low-dose oral 5-ASA therapy or are 5-ASA naïve: an analysis of pooled data from two phase III studies. *Gastroenterology*, 2007, 130: A-482.
- Demyanova E, Vakhitov T, Sitkin S. Release of 5-aminosalicylic acid from mesalazine formulations: a novel dynamic dissolution model simulating gastrointestinal pH changes. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(Suppl 1): S406. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.762.
- Miner P, Hanauer S, Robinson M, et al. Safety and efficacy of controlled-release mesalamine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Pentasa UC Maintenance Study Group. *Dig Dis Sci*, 1995, 40: 296-304.
- Круис В., Ситкин С.И. Заживление слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника: Влияние месалазина и различных механизмов его действия на заживление слизистой оболочки кишечника при язвенном колите. М.: Форте принт, 2013. 36 с.
- Ito H, Iida M, Matsumoto T, Suzuki Y. Direct comparison of two different mesalamine formulations for the induction of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16: 1567-1574.
- Gibson PR, Fixa B, Pekárková B, et al. Comparison of the efficacy and safety of Eudragit-L-coated mesalazine tablets with ethylcellulose-coated mesalazine tablets in patients with mild to moderately active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23: 1017-1026.
- Prantera C, Kohn A, Campieri M, Caprilli R, et al. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX with Asacol. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 30: 908-918.
- Moss AC, Peppercorn MA. The risks and the benefits of mesalazine as a treatment for ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*, 2007, 6: 99-107.
- Ford AC, Khan KJ, Sandborn WJ et al. Once-daily dosing vs. conventional dosing schedule of mesalamine and relapse of quiescent ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2011, 106: 2070-2077.
- Prasher H, Savania P, Jazrawi R. Changing patients with ulcerative colitis to once daily mesalazine improves outcome and reduces cost in primary and secondary care. *J Crohns Colitis*, 2013, 7: 239-240.
- Motoya S, Tanaka H, Miyakawa M. et al. Efficacy of switching to pH-dependent release formulation of mesalazine at 3.6 g/day from time-dependent release formulation of mesalazine at 4.0 g/day in patients with Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*, 2015, 9(suppl 1): S319-S320.
- Robinson A, Hankins M, Wiseman G et al. Maintaining stable symptom control in inflammatory bowel disease: a retrospective analysis of adherence, medication switches and the risk of relapse. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2013, 38: 531-538.
- Acosta MB, Vallejo N, Iglesia D et al. Evaluation of the risk of relapse in ulcerative colitis according to the degree of mucosal healing (mayo score 0 vs 1): a longitudinal cohort study. *J Crohns Colitis*, 2016, 10: 13-19.
- Wang Y, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016 May 9, 5: CD000544.
- Haruhiko Ogata, Nobuo Aoyama, Seiichi Mizushima, et al. Comparison of efficacy of multimatrix mesalazine 4.8 g/day once-daily with other high-dose mesalazine in active ulcerative colitis: a randomized, double-blind study. *Intest Res*, 2017 Jul, 15(3): 368-379.
- D'Haens GR, Sandborn WJ, Zou G, et al. Randomised non-inferiority trial: 1600 mg versus 400 mg tablets of mesalazine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017 Aug, 46(3): 292-302.
- Flourie B, Hagege H, Tucat GD et al. Randomised clinical trial: once-vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37: 767-775.
- Yasuo Suzuki, Mitsuo Iida, Hiroaki Ito, et al. 2.4 g Mesalamine (Asacol 400 mg tablet) Once Daily is as Effective as Three Times Daily in Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis: A Randomized, Noninferiority, Multi-center Trial. *Inflamm. Bowel Dis*, 2017 May, 23(5): 822-832.
- Masakazu Nagahori, Shuji Kochi, Hiroyuki Hanaï, Takayuki Yamamoto, Shiro Nakamura, Soji Omuro, Mamoru Watanabe, Toshifumi Hibi, and OPTIMUM Study Group. Real life results in using 5-ASA for maintaining mild to moderate UC patients in Japan, a multi-center study, OPTIMUM Study. *BMC Gastroenterol*, 2017, 17(1): 47.
- Ситкин С.И., Жигалова Т.Н., Коновалова Н.О., Ткаченко Е.И. Возможности повышения эффективности терапии при язвенном колите. *Врач*, 2011, 10: 42-46.
- Бакулин И.Г., Новожинов В.Г., Станке Д.А. Динамика клинко-эндоскопических показателей активности заболевания у пациентов с обострением язвенного колита на фоне монотерапии месалазином. *Военно-медицинский журнал*, 2007, 328(3): 77-78.

НА ПУТИ К ДОСТИЖЕНИЮ РЕМИССИИ

ГРАНУЛЫ (саше)

1 г и 2 г

Удобная в применении,
высокодозная форма месалазина

Возможность приёма
1 РАЗ В СУТКИ

способствует приверженности
пациентов к терапии¹

ТАБЛЕТКИ

500 мг

Единственные в России
таблетки месалазина,
разрешенные к приёму
у детей **с 2-х лет**²

СУППОЗИТОРИИ

1 г

Единственные в России
высокодозные суппозитории
месалазина

Возможность приёма
ВСЕГО 1 РАЗ В СУТКИ
в период обострения и
ВСЕГО 3 РАЗА В НЕДЕЛЮ
для поддержания ремиссии²

КАЧЕСТВЕННАЯ ПОДГОТОВКА К КОЛОНОСКОПИИ – ЗАЛОГ ТОЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Колоноскопия – «золотой стандарт» визуализации толстой кишки. К предраковым изменениям толстой кишки относятся аденоматозные полипы, серратные образования и изменения слизистой, ассоциированные с дисплазией (у больных с воспалительными заболеваниями кишечника). Из-за уплощенного характера выявление серратных образований представляет сложности, а локализация в правых отделах требует особенно тщательной подготовки кишечника. По-видимому, нераспознанные плоские серратные аденомы служат преимущественным источником развития «интервального рака». Одними из важнейших показателей качественной колоноскопии служат хорошее и отличное качество подготовки кишки, полнота осмотра, время извлечения эндоскопа не менее 6–10 мин, частота выявления аденом, которая составляет порядка 15–30%. Недостаточное качество подготовки к колоноскопии напрямую связано с высокой частотой пропущенных аденом и вероятностью развития «интервального рака». Среди предикторов недостаточной подготовки выделены применение наркотических препаратов и трициклических антидепрессантов, наличие сахарного диабета, ожирения, артериальной гипертензии, цирроза печени, запора, неполное следование пациента инструкциям. Степень очистки различных сегментов толстой кишки нередко оценивалась с применением 9-балльной Бостонской шкалы (Boston Bowel Preparation Scale, BBPS). Стандартом подготовки первой линии сегодня является применение раствора полиэтиленгликоля (ПЭГ). Также широкое применение имеет альтернативный препарат на основе фосфата натрия. Однако в настоящее время российские и международные эксперты рекомендуют использовать двухэтапный («сплит») режим раствора ПЭГ 2 л + 2 л. ПЭГ не вмешивается в процессы пищеварения, не абсорбируется в кишечнике. А сплит-режим ПЭГ 2 л + 2 л показывает высокую эффективность и существенно лучшую переносимость пациентами, благодаря чему является стандартом подготовки к колоноскопии, рекомендуемым профессиональными сообществами.

Ключевые слова: колоноскопия, серратные образования, аденомы, полиэтиленгликоль.

Y.O. SHULPEKOVA, PhD in medicine
Sechenov First Moscow State University

HIGH QUALITY PREPARATION TO COLONOSCOPY IS A KEY TO EXACT DIAGNOSTICS

Colonoscopy is the golden standard for the colon visualization. The precancerous changes in the large intestine include adenomatous polyps, serrated lesions and changes in the mucosa associated with dysplasia (in patients with inflammatory bowel disease). Because of the flattened nature of the identification of serratic entities is complicate, and the localization in the right departments requires a thorough bowel preparation. Apparently, unrecognized serratic flat adenomas serve as a primary source for the development of «interval cancer». One of the most important indicators of quality of colonoscopy are good and excellent quality of bowel preparation, completeness of the examination, time of extraction of the endoscope is not less than 6–10 min, the detection rate of adenomas, which is about 15–30%. Insufficient quality of preparation for colonoscopy is directly connected with a high frequency of missed adenomas and the likelihood of «interval cancer.» Among the predictors of lack of preparation the use of narcotic drugs and tricyclic antidepressants, the presence of diabetes, obesity, arterial hypertension, liver cirrhosis, constipation, incomplete adherence to the patient instructions are noted. The degree of purification of various segments of the colon is often assessed using the 9-point Boston Bowel Preparation Scale, BBPS. The standard of preparation today is the use of a solution of polyethylene glycol (PEG). But currently Russian and international experts recommend using a two-stage (split) regime of PEG solution 2l + 2l. PEG doesn't interfere with ingestion processes and is not absorbed in the intestine. A split-regime of PEG 2l + 2l demonstrates a high effectiveness and significantly better tolerance by patients due to which it's a standard of preparation to colonoscopy recommended by professional unions.

Keywords: colonoscopy, serrated lesion, adenomas, polyethylene glycol.

Колоноскопия – «золотой стандарт» визуализации толстой кишки, обладающий наиболее высокой точностью оценки слизистой, допускающий проведение биопсии, достаточно безопасный и экономически эффективный. Один из важнейших аспектов применения колоноскопии – своевременное выявление колоректального рака и предраковых изменений. Колоректальный рак по распространенности и смертности сохраняет одну из лидирующих позиций во всем мире, занимая по этим показателям 3–4-е места среди всех онкологических заболеваний, в том числе и в России.

В силу отсутствия симптомов на ранних стадиях, когда шанс излечения наиболее высок, пациенты самостоятельно к врачу не обращаются. Поэтому неоценимое значение имеет проведение скринингового обследования в группах риска; при этом удастся обнаружить еще предраковые изменения – аденоматозные полипы, изменения слизистой, ассоциированные с дисплазией при воспалительных заболеваниях кишечника, а также серратные (зубчатые) аденомы, которым в последние годы уделяется большое внимание в отношении возможной малигнизации.

В отличие от «скрининга», имеющего профилактическую направленность, «наблюдение» подразумевает регу-

лярное обследование больных, которым произведено удаление доброкачественных или злокачественных опухолей толстой кишки. Эндоскопическое исследование толстой кишки играет центральную роль в программах скрининга и наблюдения. Чувствительность ирригоскопии с двойным контрастированием и компьютерно-томографической колонографии заметно ниже, в особенности в отношении малых и уплощенных полипов [1]. Например, даже при качественно проведенной ирригоскопии с двойным контрастированием, дополненной иммунохимическим исследованием кала на скрытую кровь, обнаруживается только половина аденом размером порядка 5 мм. Несомненным преимуществом колоноскопии также является возможность проводить биопсию и удалять полипы.

Доказано, что программы скрининга с проведением колоноскопии снижают заболеваемость и смертность от колоректального рака [2]. На основании популяционных исследований установлены схемы и интервалы скрининга и наблюдения, которые зависят от возраста и индивидуального риска развития колоректальных опухолей. Программы скрининга и наблюдения постоянно совершенствуются; они изложены в рекомендациях национальных сообществ гастроэнтерологов, эндоскопистов, хирургов.

Аденоматозные полипы. Выделены факторы риска злокачественного перерождения аденоматозных образований: размер ≥ 10 мм, ворсинчатое строение более чем на 25%, и особенно наличие высокой степени дисплазии. В англоязычных публикациях такие образования обозначаются как «advanced adenoma». Вероятность дисплазии нарастает с размером аденомы. При наличии указанных признаков риск малигнизации у людей в возрасте < 50 лет достигает 5% в год, у более старших он значительно возрастает [3]. В больших аденомах (≥ 10 мм) вероятность ворсинчатого строения или появления признаков дисплазии высокой степени составляет 20–30%, и они повышаются с возрастом [4]. Кроме того, при обнаружении участков малигнизации в крупных аденомах выше вероятность метакронных опухолей; поэтому после их удаления необходимо строго следовать программе эндоскопического наблюдения. Риск развития рака также коррелирует с общим числом аденоматозных полипов – не только обнаруженных при первичном обследовании, но и с общим кумулятивным показателем их количества в течение жизни.

Серратные (зубчатые) аденомы/полипы. Такие образования внешне отличаются от классических аденоматозных полипов наличием «гофрированного» основания, что делает их более приплюснутыми и малозаметными при эндоскопии. Такая «гофрированная» форма обусловлена усиленной пролиферацией клеток преимущественно в основании желез в отличие от пролиферации клеток вышележащих отделов в аденомах. На генетическом уровне путь канцерогенеза при зубчатых образованиях также отличается от «классического» пути развития рака «через аденому». И если последний занимает в среднем 7–10 лет, то при наличии зубчатых образований – существенно меньше, предположительно 2–3 года. Следует подчеркнуть, что серратные образования часто бывают

плоскими, практически не возвышающимися над поверхностью слизистой, что затрудняет их выявление.

В связи с совершенствованием эндоскопии и накоплением фактического материала этим образованиям стало уделяться особенное внимание. Нельзя исключить, что существует некий «континуум» форм – от небольших единичных гиперпластических полипов, не обладающих потенциалом злокачественного перерождения, через плоские серратные аденомы/полипы (значение которых недостаточно изучено, однако в отношении которых можно подозревать возможность малигнизации), до редкого синдрома серратного полипоза, частота которого не превышает 0,8% и при котором отчетливо показан риск развития рака (порядка 2% за 5 лет). Если малые гиперпластические полипы, как правило, располагаются в дистальных отделах толстой кишки, то несущие повышенный риск плоские серратные аденомы/полипы в большей степени представлены в правых отделах [5]. Из-за уплощенного характера их выявление представляет сложности, а локализация в правых отделах требует особенно тщательной подготовки кишечника. Полагают, что нераспознанные плоские серратные аденомы служат преимущественным источником развития «интервального рака»; его вероятность оценивается как 0,3–0,9% в течение 3 лет [6, 7]. Такие образования могут сосуществовать одновременно с опасными в плане малигнизации аденоматозными полипами. Наиболее высока вероятность такого сочетания при расположении в проксимальных отделах, неединичном характере, размере ≥ 10 мм и наличии признаков дисплазии [5]. При наличии перечисленных признаков серратные образования обозначают как «клинически значимые».

Неоценимое значение имеет проведение скринингового обследования в группах риска; при этом удастся обнаружить еще предраковые изменения – аденоматозные полипы, изменения слизистой, ассоциированные с дисплазией при воспалительных заболеваниях кишечника, а также серратные (зубчатые) аденомы, которым в последние годы уделяется большое внимание в отношении возможной малигнизации

Одной из проблем является сложность оценки качества проведенной колоноскопии и вероятности того, что часть образований не останется «пропущенной». Осмотр толстой кишки проводится главным образом в процессе извлечения эндоскопа. Одними из важнейших показателей качественной колоноскопии служат хорошее и отличное качество подготовки кишки, полнота осмотра (проведение эндоскопа до купола слепой кишки) и время извлечения эндоскопа не менее 6–10 мин (без применения дополнительных приемов, в частности, хромоэндоскопии), позволяющее достаточно внимательно оценить заскладочные пространства. Показателем качественного проведения скрининговой колоноскопии служит число исследований, при которых выявлена одна или несколько

гистологически подтвержденных аденом, деленное на общее число выполненных колоноскопий – так называемая «частота выявления аденом» (англ. Adenoma Detection Rate, ADR). У достаточно опытных специалистов ADR составляет порядка 15–30%. Целесообразно также учитывать частоту «пропущенных» аденом; по данным американских авторов, даже у достаточно опытных специалистов она составляет 0–6% для аденом размером >1 см, 15–27% для аденом размером ≤5 мм [8, 9]. Согласно современным требованиям, необходимо правильное протоколирование процедуры и целесообразна фиксация изображений просвета как минимум в 8 основных позициях [10].

Вообще, параметры, по которым оценивается качество выполнения колоноскопии конкретным специалистом, достаточно многочисленны. К ним относятся [11–13]:

- показатели на доэндоскопическом этапе: наличие адекватных показаний, выбор времени для исследования,
- показатель полноты выполнения: частота интубации слепой кишки ≥90%,
- показатели выявления патологических изменений: ADR ≥25%, которое, в свою очередь, связано с адекватной продолжительностью извлечения эндоскопа,
- показатели качества вмешательств: должное выполнение полипэктомии в ≥80% случаев, что определяется по частоте улавливания и извлечения резецированных полипов, данным эндоскопического маркирования участков полипэктомии, данным других методов визуализации, возможности адекватно описывать морфологию полипов;
- также необходимо принимать во внимание частоту осложнений, индивидуальный опыт специалиста и должную организацию последующего наблюдения – показатели, которые не всегда поддаются количественной оценке.

На основании популяционных исследований установлены схемы и интервалы скрининга и наблюдения, которые зависят от возраста и индивидуального риска развития колоректальных опухолей

Время извлечения эндоскопа некорректно рассматривать как показатель качественно проведенного исследования в случаях его неотложного проведения и невозможности достижения уровня слепой кишки.

Cubiella J и соавт. показали, что при обследовании лиц с положительным результатом иммунохимического теста на скрытую кровь в кале показатель ADR возрастает почти в 2 раза [14]. ADR также повышается при применении новых эндоскопических технологий, в частности ретроскопа «третий глаз» [15].

Ограничения информативности эндоскопии. При проведении парных колоноскопий установлено, что частота «пропущенных» аденом достигает 27%, в особенности при малых размерах (< 5 мм). Для аденом размером >10 мм этот показатель достигает 6–12% [16, 17]. Наряду с опытом специалиста, один из самых важных факторов, влияющих на недостаточное распознавание новообразо-

ваний, – это качество подготовки кишечника к исследованию. Уже упомянуто, что ADR напрямую зависит от продолжительности извлечения эндоскопа. С этим же показателем обратно коррелирует частота «интервальных раков», развивающихся в промежутках между скрининговыми/наблюдательными исследованиями, обычно составляющими 3–5 лет. Частота «интервальных раков» составляет порядка 0,3–0,5%, при этом основной вклад в их развитие, по-видимому, вносят нераспознанные уплощенные серратные аденомы [18–20]. Недостаточное качество подготовки к колоноскопии напрямую связано с вероятностью развития «интервального рака» [19].

Метод колоноскопии существенно точнее в выявлении образований дистальных отделов толстой кишки, чем проксимальных. Это можно объяснить меньшей степенью очистки правых отделов (продолжающимся поступлением жидкого содержимого толстой кишки), невозможностью в ряде случаев провести эндоскоп в купол слепой кишки, анатомическими особенностями, затрудняющими обзор проксимальной части, а также более высокой частотой плоских серратных образований по сравнению с аденоматозными на этом участке [21].

Неполная эндоскопическая полипэктомия, после которой сохраняется остаточная ткань полипа, может послужить причиной развития «интервального рака». При взятии ткани малых полипов на биопсию «холодным способом» частота неполного «скусывания» составляет порядка 29%, «горячим способом» – порядка 17%; наибольший риск в этом отношении представляют полипы на широком основании [22]. При резекции серратных образований частота неполного удаления выше, чем в случае аденом.

Рекомендации по скринингу и наблюдению после полипэктомии строятся с условием, что исходно пациенту была выполнена высококачественная колоноскопия и все обнаруженные новообразования полностью удалены [23]. Рекомендации различных сообществ хотя и имеют определенные различия, в принципиальных моментах сходны. Программа скрининга строится с учетом индивидуального уровня риска – среднего (у представителей популяции в возрасте от 50 лет, без «симптомов тревоги» и отягощенной наследственности), повышенного (у пациентов с отягощенной наследственностью и ранее выявленными аденоматозными полипами или серратными образованиями толстой кишки) или высокого (у пациентов с синдромами наследственного рака – семейным аденоматозным полипозом, гамартным полипозом, наследственным неполипозом, колоректальным раком, а также длительно страдающих воспалительными заболеваниями кишечника). Как правило, при среднем риске придерживаются 5–7-летнего интервала, при промежуточном – 3-летнего, при высоком риске колоноскопия может быть рекомендована ежегодно либо прибегают к колэктомии. Программа наблюдения в группе малого риска (после удаления 1–2 тубулярных аденом размером <10 мм с дисплазией низкой степени) подразумевает проведение следующей эндоскопии с тем же интервалом, что и при скрининге в группе среднего риска. После удаления аденом ворсинчатого строения или с признаками дисплазии высокой степени, размером ≥10 мм, в

количестве ≥ 3 целесообразно проводить контрольную колоноскопию спустя 3 года. Если же при этом не обнаружено новых образований, следующий осмотр проводится через 5 лет. При наличии ≥ 10 аденом показано генетическое консультирование. Вопросы о наиболее оптимальных интервалах продолжают вызывать дискуссию [24].

В настоящее время принято придерживаться так называемого двухэтапного («сплит») режима, когда общий объем раствора ПЭГ разделяется на 2 приема – вечером накануне исследования и утром в день процедуры

Вопросы подготовки к колоноскопии. Тщательная подготовка к исследованию имеет важнейшее значение, особенно для выявления неполипозных, уплощенных образований, а также для качественного осмотра правых отделов [20]. При ретроспективном анализе данных 2 400 колоноскопий показано, что в $>16\%$ случаев имела место неудовлетворительная подготовка. Среди предикторов недостаточной подготовки выделены применение наркотических препаратов и трициклических антидепрессантов, наличие сахарного диабета, ожирения, артериальной гипертензии, цирроза печени, запора, неполное следование пациента инструкциям по подготовке [25].

При проведении колоноскопии важно оценивать и документировать степень очистки различных сегментов толстой кишки; это один из показателей надежности полученных результатов. С этой целью целесообразно применять специальные шкалы, в частности, 9-балльную Бостонскую шкалу (Boston Bowel Preparation Scale, BBPS). В ней оценивается качество подготовки правых, левых отделов и поперечной ободочной кишки в баллах (от 0 до 3). Суммарный показатель ≥ 6 соответствует адекватной подготовке, однако необходимо отдельно учитывать и степень очистки каждого отдела.

Применяются также другие шкалы – Ottawa scale, Aronchick scale, Chicago Bowel Preparation Scale и пр. BBPS прошла наибольшую практическую проверку [26]. Требованиям сегодняшнего дня соответствует хорошая и отличная подготовка кишечника не менее чем в 90% исследований. Если степень подготовки того или иного отдела оказалась недостаточно хорошей, при последующих осмотрах необходимо уделить ему особое внимание.

Показатели BBPS прямо коррелируют с частотой выявления аденом, в том числе аденом с высоким риском малигнизации, что подчеркивает исключительную важность адекватного очищения кишечника [27, 28]. Однако в работе американских авторов получен казалось бы парадоксальный результат: в условиях отличной подготовки ADR оказалась ниже, чем при хорошей подготовке. Авторы объясняют такой парадокс недостаточной настроенностью врачей в условиях отличной очистки кишечника и призывают специалистов не терять внимательности в ходе исследования. Кроме того, недостатком данной работы, который мог способствовать искажению результатов, является ретроспективный дизайн [29].

Средство подготовки к колоноскопии должно быть эффективным и достаточно безопасным, что весьма немаловажно с учетом того, что колоноскопия чаще проводится пациентам старших возрастных групп. Стандартом подготовки первой линии сегодня является применение раствора полиэтиленгликоля с электролитами в объеме 4 л, который высоко эффективен, и в большинстве случаев хорошо и удовлетворительно переносится даже пожилыми людьми. Широко применявшийся препарат на основе фосфата натрия, эффективность которого, в общем, сопоставима с ПЭГ, после накопления данных о случаях развития фосфатной нефропатии и диэлектролитных расстройств, сегодня рассматривается лишь как альтернатива ПЭГ с электролитами при невозможности приема последнего [30–35]. Альтернативными препаратами для подготовки также являются магния цитрат, натрия сульфат. Выбор агента базируется на индивидуальном подходе, учитывающем сопутствующую патологию. Исследована возможность применения различных дополнительных средств для очистки и лучшей визуализации – симетикона, некоторых прокинетики, спазмолитиков, бисакодила, сенны, оливкового масла, пробиотиков. При этом не удалось добиться повышения эффективности и улучшения переносимости подготовки, поэтому эти препараты не отражены в рекомендациях по рутинной подготовке, хотя и могут применяться в определенных ситуациях по решению врача. Исключение составляет прием иттоприда, который способствует улучшению переносимости и повышает эффективность подготовки (по шкале Ottawa) [36]. Перед применением слабительных для подготовки к колоноскопии допустимо производить очистительные клизмы, что повышает показатели по BBPS в правых отделах толстой кишки [37].

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) – осмотически активное соединение молекулярной массой 3350–4000 кДа, привлекающее и удерживающее молекулы воды в просвете, за счет чего осуществляется очищение просвета и стенок толстой кишки. ПЭГ не вмешивается в процессы пищеварения, не абсорбируется в кишечнике. Для подготовки к колоноскопии ПЭГ принимают в виде водного раствора в объеме 3–4 л (в зависимости от конкретного препарата). Безусловно, при одноэтапной подготовке во второй половине дня накануне исследования, когда в течение нескольких часов пациент принимает большой объем раствора ПЭГ, переносимость ухудшается: возможно появление чувства переполнения, дискомфорта в животе. Также возникает определенный риск гипергидратации, что необходимо учитывать у пациентов с задержкой жидкости и артериальной гипертензией [38]. Негативной стороной одноэтапной подготовки также служит необходимость воздерживаться от приема пищи и непознанных жидкостей в течение почти суток.

Для уменьшения объема раствора ПЭГ предпринимались попытки его назначения в сочетании с бисакодилем или сенной, однако качество подготовки при этом снижалось [39]. Специально с целью снижения объемной нагрузки создан препарат ПЭГ с добавлением аскорбиновой кислоты.

Однако одноэтапная подготовка ПЭГ практически перестает применяться в последние годы. В настоящее время принято придерживаться так называемого двухэтапного («сплит») режима, когда общий объем раствора ПЭГ разделяется на 2 приема – вечером накануне исследования и утром в день процедуры. Сплит-режим показал высокую эффективность и существенно лучшую переносимость пациентами. Например, в работе Висси С и соавт. показано, что в группе двухэтапного приема ПЭГ адекватной подготовки удалось достичь у 85% пациентов, а в группе одноэтапного приема – лишь у 63% [40]. В метаанализе Enestvedt ВК и соавт., в котором сопоставлялись различные способы подготовки кишечника к колоноскопии, показано, что отличной и хорошей подготовки к колоноскопии наиболее часто удается достичь при применении 4 л раствора ПЭГ в сплит-режиме (ОШ = 3,46, 95% ДИ = 2,45–4,89; $p < 0,01$). Авторы предлагают рассматривать сплит-режим подготовки 4 л раствора ПЭГ как «золотой стандарт» для сравнения с ним других режимов [41]. В метаанализе 5 рандомизированных слепых исследований показана более высокая степень удовлетворенности пациентов и приверженности к двухэтапному режиму подготовки ПЭГ (OR = 0,52; 95% CI 0,28–0,98; $p = 0,04$) [42]. При применении сплит-режима подготовки ПЭГ с электролитами частота адекватной подготовки толстой кишки оказалась существенно выше, чем ПЭГ без электролитов (OR = 3,7; 95% CI 2,79–491; $p < 0,01$). Различий в приверженности пациентов к одноэтапной и двухэтапной подготовке в случаях проведения колоноскопии утром, когда пациент начинает второй этап подготовки в ранние утренние часы, не выявлено. Нежелательные явления (тошнота, рвота, вздутие) при двухэтапной подготовке регистрируются реже [43]. Существенно большая часть пациентов высказывала согласие на повторную подготовку именно в сплит-режиме [44].

Все это послужило основой для того, чтобы стандартом подготовки к колоноскопии, рекомендуемым профессиональными сообществами, стал именно двухэтапный режим приема ПЭГ. Раствор ПЭГ чаще применяется с добавлением электролитов во избежание развития гипонатриемии [45]. Широко известный препарат для подготовки к колоноскопии Фортранс в своем составе содержит ПЭГ 4000 в дозе 4 пакетика 64 г (в расчете 256 г на 4 л раствора) и сбалансированный набор электролитов. Для улучшения вкусовых свойств раствора допускается его смешение с охлажденным цитрусовым соком без мякоти. Следует еще раз подчеркнуть: самый оптимальный режим назначения

Фортранса – двухэтапный, при этом первые 2 л раствора пациент принимает вечером накануне колоноскопии, вторые 2 л – утром в день исследования. Инструктаж пациента значительно повышает качество подготовки; ясные инструкции целесообразно давать и в письменном виде. В течение ночи и утром пищу и непрозрачные жидкости принимать нельзя. Целесообразно закончить прием препарата не менее чем за 3–4 ч до исследования. В рекомендациях Американской ассоциации анестезиологов отражены данные, свидетельствующие, что введение прозрачных жидкостей за 2 ч до седации не влияет на остаточный объем желудочного содержимого при проведении колоноскопии под наркозом [46, 47].

Широко известный препарат для подготовки к колоноскопии Фортранс в своем составе содержит ПЭГ 4000 в дозе 4 пакетика 64 г (в расчете 256 г на 4 л раствора) и сбалансированный набор электролитов. Для улучшения вкусовых свойств раствора допускается его смешение с охлажденным цитрусовым соком без мякоти

Фортранс широко применяется также для подготовки к ирригоскопии, компьютерно-томографической колонографии, хирургическим вмешательствам.

При применении препаратов на основе фосфата натрия количество одновременно принимаемой жидкости меньше, чем при подготовке ПЭГ, однако несколько выше риск нарушений водно-электролитного обмена [48, 49]. Один из серьезных аспектов, связанных с применением фосфата натрия вследствие отложения фосфата кальция по ходу канальцев, в особенности при наличии факторов риска – возраста >55 лет, – нарушения функции почек, неадекватная гидратация [35, 50].

Если колоноскопия выполнялась в условиях неудовлетворительной подготовки толстой кишки, большинство экспертов рекомендует повторить исследование в ближайшие сроки, поскольку есть риск нераспознавания полипозидных образований размером <5 мм и уплотненных серратных аденом. Однако, согласно опросам, определенная часть врачей практикует уменьшение интервала скрининга. Результаты метаанализа указывают, что при плохом качестве наиболее целесообразно как можно раньше повторить колоноскопию, в частности на следующий день [51, 52].



ЛИТЕРАТУРА

- Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, Bond JH, Ansel H, Wayne JD, Hall D, Hamlin JA, Schapiro M, O'Brien MJ, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med*, 2000, 342: 1766–1772.
- Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMI*, 2014, 348: g2467.
- Eide TJ. Risk of colorectal cancer in adenoma-bearing individuals within a defined population. *Int J Cancer*, 1986, 38: 173–176.
- O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B, Dickersin GR, Ewing S, Geller S, Kasimian D. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology*, 1990, 98: 371–379.
- Ijspeert JE, de Wit K, van der Vlugt M, Bastiaansen BA, Fockens P, Dekker E. Prevalence, distribution and risk of sessile serrated adenomas/polyps at a center with a high adenoma detection rate and experienced pathologists. *Endoscopy*, 2016 Aug, 48(8): 740–6.
- Cadoni S, Falt P, Sanna S, Argiolas M, Fanari V, Gallitru P, Liggi M, Mura D, Porceddu ML, Smajstrla V, Erriu M, Leung FW. Impact of

фортранс®

Двухэтапная схема ПЭГ 4000 (2л + 2л) — мировой стандарт подготовки¹, обеспечивающий качественную очистку кишечника и хорошую переносимость^{2,3}



**КАЧЕСТВЕННАЯ
ОЧИСТКА КИШЕЧНИКА²**

**ХОРОШАЯ
ПЕРЕНОСИМОСТЬ³**

Советы для улучшения процесса подготовки препаратом Фортранс®:⁴



Прием Фортранса рекомендуется закончить не позднее, чем за 3–4 часа до начала исследования⁵



Для улучшения вкуса можно добавить в раствор сок цитрусовых без мякоти



Желательно пить охлажденным



Во время приема Фортранса рекомендуется ходить, выполнять круговые движения корпусом и легкий массаж передней брюшной стенки



Имеются противопоказания. Необходимо ознакомиться с инструкцией. Информация по препарату предоставляется специалисту в соответствии с п.4 ст.74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на качество или у Вас возник вопрос по применению препаратов компании «Ипсен Фарма», передайте информацию своему лечащему врачу или в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма» 109147, г. Москва, ул. Таганская 17–23, тел: +7(8) 495 258 54 00, факс: +7(8) 495 258 54 01. Во внерабочие часы круглосуточные телефоны: 8(916) 999 30 28 (для приема сообщений о нежелательных явлениях); 8(800) 700 40 25 (служба медицинской информации для специалистов здравоохранения).

IPSEN
Innovation for patient care

1. Johnson DA, Barkun AN, Cohen LB, et al. Optimizing Adequacy of Bowel Cleansing for Colonoscopy: Recommendations From the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2014 Oct;147(4):903-24.; Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2013;45(2):142-50.; Mathus-Vliegen E, et al. Consensus guidelines for the use of bowel preparation prior to colonic diagnostic procedures: colonoscopy and small bowel video capsule endoscopy. *Curr Med Res Opin*. 2013 Aug;29(8):931-45.
2. Enestvedt BK, Tofani C, Laine LA, Tierney A, Fennerty MB. 4-Liter split-dose polyethylene glycol is superior to other bowel preparations, based on systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Nov;10(11):1225-31.
3. Kilgore TW, Abdinoor AA, Szary NM, et al. Bowel preparation with split-dose polyethylene glycol before colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2011 Jun;73(6):1240-5.
4. Веселов В.В., Никифоров П.А., Федоров Е.Д. «Клинические рекомендации по подготовке к эндоскопическому исследованию толстой кишки». М. 2011.
5. Seo EH, Kim TO, Park MJ, et al. Optimal preparation-to-colonoscopy interval in split-dose PEG bowel preparation determines satisfactory bowel preparation quality: an observational. *Gastrointest Endosc*. 2012 Mar;75(3):583-90.

- Colonoscopy Insertion Techniques on Adenoma Detection. *Dig Dis Sci*, 2016 Jul, 61(7): 2068-75.
7. Kim HN, Raju GS. Bowel preparation and colonoscopy technique to detect non-polypoid colorectal neoplasms. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2010 Jul, 20(3): 437-48.
 8. Практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества (ВГО) и Международного союза по профилактике рака пищеварительной системы: Скрининг колоректального рака. Интернет-страница <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/colorectal-cancer-screening-russian-2008.pdf>. 14 сентября 2017 г.
 9. Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin T R, Burt RW, Johnson DA, Kirk LM, Litlin S, Lieberman DA, Waye JD, Church J, Marshall JB, Riddell RH. Quality in the Technical Performance of Colonoscopy and the Continuous Quality Improvement Process for Colonoscopy: Recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *The American Journal of Gastroenterology*, 2002, 97(6).
 10. Rey J-F, Lambert R. ESGE Recommendations for Quality Control in Gastrointestinal Endoscopy: Guidelines for Image Documentation in Upper and Lower GI Endoscopy (2001). *Endoscopy*, 2001, 33: 901-903.
 11. Кашин С.В., Завьялов Д.В., Камкина Г.В., Ахапкин Н.В. Современный алгоритм эндоскопической диагностики полипов и колоректального рака. *Клиническая эндоскопия*, 2012, 2(34): 16-25.
 12. Веселов В.В., Никифоров П.А., Федоров Е.Д., Клинические рекомендации по подготовке пациентов к эндоскопическому исследованию толстой кишки. М., 2011: 31-37.
 13. Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M, Bretthauer M, Rees CJ, Dekker E, Hoff G, Jover R et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) quality improvement initiative. *United European Gastroenterol J*, 2017 Apr, 5(3): 309-334.
 14. Cubiella J, Castells A, Andreu M, Bujanda L, Carballo F, Jover R, Lanas A, Morillas JD, Salas D, Quintero E, on behalf of the COLONPREV study investigators. Correlation between adenoma detection rate in colonoscopy- and fecal immunochemical testing-based colorectal cancer screening programs. *United European Gastroenterol J*, 2017 Mar, 5(2): 255-260.
 15. Dik VK, Moons LM, Siersema PD. Endoscopic innovations to increase the adenoma detection rate during colonoscopy. *World J Gastroenterol*, 2014 Mar 7, 20(9): 2200-11.
 16. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, Wong RK, Nugent PA, Mysliwiec PA, Schindler WR. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med*, 2003, 349: 2191-2200.
 17. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, Lehman GA, Mark DG. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology*, 1997, 112: 24-28.
 18. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med*, 2006, 355: 2533-2541.
 19. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, Zauber AG, de Boer J, Fireman BH, Schottinger JE, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1298-1306.
 20. Kim HN, Raju GS. Bowel preparation and colonoscopy technique to detect non-polypoid colorectal neoplasms. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2010 Jul, 20(3): 437-48.
 21. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Stegmaier C, Altenhofen L, Haug U. Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102: 89-95.
 22. Woods A, Sanowski RA, Wadas DD, Manne RK, Friess SW. Eradication of diminutive polyps: a prospective evaluation of bipolar coagulation versus conventional biopsy removal. *Gastrointest Endosc*, 1989, 35: 536-540.
 23. Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, Regula J, Brandão C, Chaussade S, Dekker E, Dinis-Ribeiro M, Ferlitsch M, Gimeno-García A, Hazewinkel Y, Jover R, Kalager M, Loberg M, Pox C, Rembacken B, Lieberman D, European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*, 2013 Oct, 45(10): 842-51.
 24. Bonnington SN, Rutter MD. Surveillance of colonic polyps: Are we getting it right? *World J Gastroenterol*, 2016 Feb 14, 22(6): 1925-1934.
 25. Govani ShM, Elliott EE, Menees SB, Judd SL, Saini SD, Anastassiades CP, Urganus AL, Boyce SJ, Schoenfeld PS. Predictors of suboptimal bowel preparation in asymptomatic patients undergoing average-risk screening colonoscopy. *World J Gastrointest Endosc*. 2016 Sep 16, 8(17): 616-622. doi: 10.4253/wjge.v8.i17.616.
 26. Parmar R, Martel M, Rostom A, Barkun AN. Validated Scales for Colon Cleansing: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol*, 2016 Feb, 111(2): 197-204.
 27. Jain D, Momeni M, Krishnaiah N, Anand S, Singhal Sh. Importance of reporting segmental bowel preparation scores during colonoscopy in clinical practice. *World J Gastroenterol*, 2015 Apr 7, 21(13): 3994-3999.
 28. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc*, 2009 Mar, 69(3 Pt 2): 620-5.
 29. Calderwood AH, Thompson KD, Schroy PC 3rd, Lieberman DA, Jacobson BC. Good is better than excellent: bowel preparation quality and adenoma detection rates. *Gastrointest Endosc*, 2015 Mar, 81(3): 691-699.
 30. Arora M, Senadhi V, Arora D, Weinstock J, Dubin E, Okolo PI 3rd, Dutta SK. A critical evaluation and a search for the ideal colonoscopic preparation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2013 Apr, 37(2): 200-6.
 31. Belsey J, Epstein O, Heresbach D. Systematic review: adverse event reports for oral sodium phosphate and polyethylene glycol. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29: 15-28.
 32. Hsu CW, Imperiale TF. Meta-Analysis and cost comparison of polyethylene glycol lavage versus sodium phosphate for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc*, 1998, 48: 276-82.
 33. Ell C, Fischbach W, Keller R, Dehe M, Mayer G, Schneider B, Albrecht U, Schuette W, Hintertux Study Group. A randomized, blinded, prospective trial to compare the safety and efficacy of three bowel-cleansing solutions for colonoscopy (HSG-01*). *Endoscopy*, 2003 Apr, 35(4): 300-4.
 34. Vanner SJ, MacDonald PH, Paterson WG et al. A randomized prospective trial comparing oral sodium phosphate with standard polyethylene glycol-based lavage solution (Golytely) in the preparation of patients for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*, 1990, 85: 422-7.
 35. Bechtold ML, Mir F, Puli SR, Nguyen DL. Optimizing bowel preparation for colonoscopy: a guide to enhance quality of visualization. *Ann Gastroenterol*, 2016 Apr-Jun, 29(2): 137-46.
 36. Kim HJ, Kim TO, Shin BC, Woo JG, Seo EH, Joo HR, Heo NY, Park J, Park SH, Yang SY, Moon YS, Shin JY, Lee NY. Efficacy of prokinetics with a split-dose of polyethylene glycol in bowel preparation for morning colonoscopy: a randomized controlled trial. *Digestion*, 2012, 86(3): 194-200.
 37. Yıldar M, Yaman İ, Başbuğ M, Çavdar F, Topfedaş H, Derici H. A new approach in bowel preparation before colonoscopy in patients with constipation: A prospective, randomized, investigator-blinded trial. *Türk J Surg*, 2017 Mar 1, 33(1): 29-32. doi: 10.5152/UCD.2015.3189.
 38. El Sayed AM, Kanafani ZA, Mourad FH et al. A randomized single-blind trial of whole versus split-dose polyethylene glycol-electrolyte solution for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc*, 2003, 58(1): 36-40.
 39. Hookey LC, Depew WT, Vanner SJ. Combined low volume polyethylene glycol solution plus stimulant laxatives versus standard volume polyethylene glycol solution: a prospective, randomized study of colon cleansing before colonoscopy. *Can J Gastroenterol*, 2006 Feb, 20(2): 101-5.
 40. Bucci C, Rotondano G, Hassan C, Rea M, Bianco MA, Cipolletta L, Ciacci C, Marmo R. Optimal bowel cleansing for colonoscopy: split the dose! A series of meta-analyses of controlled studies. *Gastrointest Endosc*, 2014 Oct, 80(4): 566-576.e2. doi: 10.1016/j.gie.2014.05.320.
 41. Enestvedt BK, Tofani C, Laine LA, Tierney A, Fennerty MB. 4-Liter split-dose polyethylene glycol is superior to other bowel preparations, based on systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012 Nov, 10(11): 1225-31.
 42. Kilgore TW, Abidinor AA, Szary NM et al. Bowel preparation with split-dose polyethylene glycol before colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73: 1240-1245.
 43. Park JS, Sohn, CI, Hwang, SJ et al. Quality and effect of single dose versus split dose of polyethylene glycol bowel preparation for early-morning colonoscopy. *Endoscopy*, 2007, 39: 616-619.
 44. Unger RZ, Amstutz SP, Seo da H et al. Willingness to undergo split-dose bowel preparation for colonoscopy and compliance with split-dose instructions. *Dig Dis Sci*, 2010, 55: 2030-2034.
 45. Schoenfeld P. Safety of MiraLAX/Gatorade bowel preparation has not been established in appropriately designed studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013 May, 11(5): 582.
 46. Johnson DA, Barkun AN, Cohen LB, et al. Optimizing Adequacy of Bowel Cleansing for Colonoscopy: Recommendations From the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 2014 Oct, 147(4): 903-24.
 47. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. *Anesthesiology*, 2011, 114: 495-511.
 48. Hsu CW, Imperiale TF. Meta-Analysis and cost comparison of polyethylene glycol lavage versus sodium phosphate for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc*, 1998, 48: 276-82.
 49. Vanner SJ, MacDonald PH, Paterson WG et al. A randomized prospective trial comparing oral sodium phosphate with standard polyethylene glycol-based lavage solution (Golytely) in the preparation of patients for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*, 1990, 85: 422-7.
 50. Hoffmanová I, Kraml P, Anděl M. Renal risk associated with sodium phosphate medication: safe in healthy individuals, potentially dangerous in others. *Expert Opin Drug Saf*, 2015 Jul, 14(7): 1097-110.
 51. Clark BT, Rustagi T, Laine L. What level of bowel prep quality requires early repeat colonoscopy: systematic review and meta-analysis of the impact of preparation quality on adenoma detection rate. *Am J Gastroenterol*, 2014 Nov, 109(11): 1714-23.
 52. Murphy CJ, Jewel Samadder N, Cox K, Iqbal R, So B, Croxford D, Fang JC. Outcomes of Next-Day Versus Non-next-Day Colonoscopy After an Initial Inadequate Bowel Preparation. *Dig Dis Sci*, 2016 Jan, 61(1): 46-52.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ РАЗНЫХ СХЕМ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Целью работы была оценка частоты и выраженности основных интерферон-индуцированных побочных эффектов в зависимости от применяемого препарата интерферона. В исследование включены 29 больных хроническим гепатитом С с генотипами 1b, 2, 3a/b. Пациенты получали один из трех препаратов: интерферон-альфа-2b, пегинтерферон-альфа-2b или цеpegинтерферон-альфа-2b в комбинации с рибавирином. Из побочных эффектов, индуцированных препаратами интерферона, наиболее часто регистрировались: гриппоподобный синдром, лейкопения, потеря массы тела, тромбоцитопения и депрессия. Гриппоподобный синдром и депрессия несколько чаще регистрировались при использовании пегинтерферона-альфа-2b. Снижение массы тела, лейкопения чаще были связаны с использованием цеpegинтерферона-альфа-2b. Тромбоцитопения с близкой частотой регистрировалась при использовании цеpegинтерферона-альфа-2b и пегинтерферона-альфа-2b; интерферон-альфа-2b вызывал тромбоцитопению значительно реже. Все эти побочные эффекты в той или иной мере подвергались коррекции (рекомендации по образу жизни, снижение доз препаратов интерферонов, назначение дополнительных препаратов). Таким образом, применявшиеся препараты имеют сходный профиль безопасности, несколько различаясь по частоте и выраженности наиболее распространенных побочных эффектов.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, интерферон, побочные эффекты.

A.M. RYUMIN, PhD in medicine, O.L. SOBOLEVSKAYA, MD, O.V. KOROSHKINA, MD

Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia

SIDE EFFECTS OF VARIOUS SCHEMES OF INTERFERON THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C AND THEIR CORRECTION

The aim of this work was to assess the frequency and severity of major interferon-induced side effects depending on the applied interferon drug. The study included 29 patients with chronic hepatitis C with genotype 1b, 2, 3a/b. Patients received one of three drugs: interferon-alfa-2b, peginterferon-alfa-2b or repagination-alfa-2b in combination with ribavirin. The most commonly registered side effects induced by the interferon: flu-like syndrome, leukopenia, weight loss, thrombocytopenia and depression. Flu-like symptoms and depression were more often recorded when using peginterferon-alfa-2b. The weight loss and leukopenia were often associated with the use of repagination-alfa-2b. Thrombocytopenia with approximately the same frequency was recorded when using repagination-alfa-2b and peginterferon-alfa-2b; interferon alfa-2b caused thrombocytopenia less frequently. All these side effects in one way or another were subjected to correction (recommendations for lifestyle to reduce the doses of interferons, indication of additional drugs). Thus, the applied drugs have a similar safety profile slightly differing frequency and severity of most common side effects.

Keywords: chronic hepatitis C, antiviral therapy, interferon, side effects.

Актуальность проблемы хронического гепатита С (ХГС) определяется растущей заболеваемостью и тяжелыми последствиями инфекции в виде цирроза и рака печени [1, 2]. Уже на этапе хронического гепатита у пациентов отмечается резкое снижение качества жизни по шкалам жизненной активности и общего состояния здоровья [3].

Начиная с 2001 г. в Российской Федерации ежегодно регистрируется более 40 тыс. случаев впервые выявленного ХГС [4]. Несмотря на появление на российском рынке препаратов с прямым противовирусным действием, интерферонотерапия ХГС не теряет свою актуальность. Она является более доступной и может быть эффективно использована при разных генотипах HCV [5, 6].

Представленные на российском рынке препараты интерферонов соотносимы по эффективности, но при этом значительно отличаются по стоимости. Этим продик-

тована необходимость оценки переносимости имеющихся в нашем распоряжении препаратов.

Наиболее частыми побочными эффектами интерферонотерапии являются: гриппоподобный синдром, депрессия, снижение массы тела, алоpecia, лейкопения, тромбоцитопения. Все эти нежелательные явления корректируются снижением дозы интерферонов или назначением дополнительных препаратов. Тяжелые побочные эффекты – аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет, фиброзирующий альвеолит – встречаются значительно реже и существенно не влияют на выбор терапии.

Наличие побочных эффектов интерферонов снижает качество жизни пациентов и может послужить причиной снижения доз препаратов. Это негативно сказывается на эффективности лечения. В некоторых случаях интерферон-индуцированные побочные эффекты не поддаются коррекции и требуют отмены терапии [7].

Целью настоящей работы явилась оценка частоты и выраженности основных интерферон-индуцированных побочных эффектов в зависимости от применяемого препарата интерферона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 29 пациентов (18 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 21 до 51 года. Возрастная и половая структура исследованной группы подробно представлена в *таблице*.

Таблица. Распределение больных ХГС по полу и возрасту

Пол	Возраст (лет)			Всего
	21–30	31–40	Старше 40	
Мужчины	6	9	3	18
Женщины	2	7	2	11
Всего	8	16	5	29

Диагноз ХГС подтверждался выявлением спектра а/ HCV методом иммуноферментного анализа (в динамике в течение не менее 6 месяцев) и HCV РНК методом полимеразной цепной реакции с определением генотипа вируса и вирусной нагрузки. По данным метода полимеразной цепной реакции, 3a/b-генотип HCV был выявлен у 19 больных, 1b-генотип – у 9 больных, 2-й генотип – у 1 больного.

В исследование не включались пациенты с циррозом печени, а также инфицированные вирусом гепатита В или ВИЧ. Больные с отягощенным наркологическим анамнезом получали ПБТ только при условии отсутствия наркотизации в течение 12 месяцев.

Пациенты получали один из трех препаратов: интерферон-альфа-2b (подкожно по 3 млн ЕД ежедневно в течение 4 недель с последующим переходом на введение 1 раз в 2 дня при наличии быстрого вирусологического ответа; препарат получали 9 больных), пегинтерферон-альфа-2b (подкожно 1 раз в неделю; препарат получали 11 больных) или цеппегинтерферон-альфа-2b (подкожно 1 раз в неделю; препарат получали 9 больных) в комбинации с рибавирином. Подбор доз препаратов осуществлялся, исходя из веса больного и генотипа HCV. Коррекция доз препаратов интерферона и рибавирина в ходе лечения проводилась в соответствии с международными стандартами. Больные с 1b-генотипом HCV получали ПБТ в течение 48 недель, больные с 2- и 3a/b-генотипами – в течение 24 недель.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов программ «Excel» и «Биостат». Для оценки достоверности различий использовались критерий хи-квадрат Пирсона и двойной метод Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из побочных эффектов, индуцированных препаратами интерферона, наиболее часто регистрировались:

гриппоподобный синдром – у 20 из 25 больных, что составило 80% (причем у 48% отмечалось повышение температуры выше 38 °С), лейкопения – у 20 из 26 больных (77%, причем у 8% лейкоциты снизились менее $2 \times 10^9/\text{л}$), потеря массы тела – у 14 из 29 больных (48%), тромбоцитопения – у 13 из 29 больных (45%, причем у 14% зарегистрировано снижение уровня тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$), депрессия – у 10 из 25 больных (40%).

Гриппоподобный синдром несколько чаще регистрировался при использовании пегинтерферона-альфа-2b, чем при лечении интерфероном-альфа-2b и цеппегинтерфероном-альфа-2b (89, 75 и 75% соответственно), однако различия по этому показателю не были достоверными.

Следует отметить, что гриппоподобный синдром не оказывает существенного влияния на качество жизни пациентов, получающих ПБТ, поскольку легко купируется однократным приемом антипиретиков в их обычных дозировках. Кроме того, уже после нескольких инъекций интерферонов гриппоподобный синдром, как правило, исчезает или его проявления значительно уменьшаются, что отражает адаптацию иммунной системы больного к экзогенному интерферону.

Как правило, гриппоподобный синдром развивается через 3–6 часов после введения препарата. Поэтому интерфероны рекомендуют вводить в вечерние часы. Снизить выраженность гриппоподобного синдрома помогает и обильное питье (оптимальный суточный объем употребляемой жидкости составляет около 3 л).

Гриппоподобный синдром имеет и положительное значение: он отражает выраженность реакции иммунной системы на вводимый интерферон. Таким образом, он может расцениваться как дополнительный ранний предиктор эффективности терапии. Эту информацию, на наш взгляд, следует доводить до больного для повышения его мотивации и приверженности к лечению.

Всем пациентам, проходившим ПБТ, были рекомендованы умеренные физические нагрузки и обильное питье, что, как известно, позволяет снизить выраженность депрессии. Согласно результатам наших наблюдений начальные симптомы депрессии успешно купируются быстрой ходьбой в течение 40–60 минут

Депрессия является одним из наиболее значимых побочных эффектов интерферонотерапии: нарушения настроения встречаются часто и при этом значительно снижают качество жизни пациентов. У части больных преобладает снижение настроения и жизненной активности, что создает сложности при выполнении социальных функций. Другие больные, напротив, становятся раздражительными, конфликтуют с членами семьи и коллегами по работе. Выраженность депрессии оценивается лечащим врачом или психоневрологом при помощи специальных опросников.

В нашем исследовании депрессия чаще регистрировалась при использовании пегинтерферона-альфа-2b,

чем при лечении интерфероном-альфа-2b и цеpegинтерфероном-альфа-2b (56, 25 и 38% соответственно), но эти различия не были статистически значимыми.

Члены семей пациентов были предупреждены о возможных изменениях в поведении больных и в большинстве случаев оказывали им поддержку, помогая преодолеть трудности ПБТ. Сложнее была ситуация с коллегами по работе, поскольку пациенты скрывали от них наличие у себя гепатита С и, соответственно, прохождение интерферонотерапии.

Всем пациентам, проходившим ПБТ, были рекомендованы умеренные физические нагрузки и обильное питье, что, как известно, позволяет снизить выраженность депрессии. Согласно результатам наших наблюдений начальные симптомы депрессии успешно купируются быстрой ходьбой в течение 40–60 минут.

В более серьезных случаях выраженность нарушений настроения диктует необходимость назначения психотропных препаратов. Однако желательно, чтобы их подбор производил психиатр, а большинство пациентов негативно относятся к направлению на консультацию к данному специалисту.

Потеря веса в ходе ПБТ не воспринимается большинством пациентов как нежелательное явление. Напротив, больные с избыточной массой тела воспринимают его как дополнительный лечебный эффект интерферонов. Однако значительное снижение веса требует уменьшить дозу препарата. После окончания терапии, как правило, масса тела увеличивается, иногда превышая исходный уровень. Динамика массы тела после окончания терапии зависит от больного: умеренные физические нагрузки и соблюдение диеты позволяют зафиксировать вес на приемлемом уровне.

Снижение массы тела в нашем исследовании было отмечено у 48% больных (14 из 29 больных). Чаще снижение веса наблюдалось при использовании цеpegинтерферона-альфа-2b – 56% (5 из 9 больных). У больных, получавших пегинтерферон-альфа-2b и интерферон-альфа-2b, снижение веса наблюдалось реже: 46% (у 5 из 11 больных) и 44% (у 4 из 9 больных) соответственно. Однако различия по данному признаку не были достоверными.

Отдельно анализировалось снижение веса более 10% от исходного. Такая динамика наблюдалась у 7 из 29 больных, причем чаще регистрировалась в группе пациентов, получавших интерферон-альфа-2b (33%), реже – при применении пегинтерферона-альфа-2b (27%) и цеpegинтерферона-альфа-2b (11%). Достоверных различий по данному признаку не было выявлено.

Гематологические побочные эффекты ПБТ обычно не проявляют себя клинически при отсутствии у пациента цирроза печени [8]. Вместе с тем, именно они чаще всего являются поводом к снижению доз препаратов либо назначению гемопозитических средств.

Лейкопения чаще всего отмечалась при использовании цеpegинтерферона-альфа-2b (8 из 9 больных, 89%). Наиболее безопасным в этом отношении препаратом оказался пегинтерферон-альфа-2b: при его использовании лейкопения регистрировалась у 6 из 9 больных (67%).

При этом среди больных, получавших любой из пегилированных интерферонов, у 11% (1 больной из 9) уровень лейкоцитов опускался ниже $2 \cdot 10^9/\text{л}$. В отличие от пегилированных препаратов интерферон-альфа-2b не вызывал столь выраженной лейкопении, хотя в целом частота лейкопении при его использовании была относительно высокой (75%; 6 из 8 больных). Достоверных различий по частоте развития лейкопении выявлено не было.

Тромбоцитопения с близкой частотой регистрировалась при использовании цеpegинтерферона-альфа-2b и пегинтерферона-альфа-2b (56 и 55% соответственно), причем у 33 и 9% соответственно уровень тромбоцитов снижился менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$. Интерферон-альфа-2b вызывал тромбоцитопению значительно реже (22%), причем ни у одного из этих больных уровень тромбоцитов не снижался менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ безопасности препаратов не выявил достоверных различий по частоте основных побочных эффектов, вызываемых интерфероном-альфа-2b, пегинтерфероном-альфа-2b и цеpegинтерфероном-альфа-2b. Гриппоподобный синдром и депрессия несколько чаще регистрируются при использовании пегинтерферона-альфа-2b. Снижение веса, лейкопения и выраженная тромбоцитопения чаще наблюдались при использовании цеpegинтерферона-альфа-2b. Интерферон-альфа-2b показал наилучший профиль безопасности, однако, следует учитывать его меньшую эффективность по сравнению с пегилированными препаратами.

Отсутствие достоверных различий связано, по-видимому, с небольшим числом больных. Вместе с тем, полагаем, наши данные заслуживают внимания и могут быть основой для дальнейших исследований.



ЛИТЕРАТУРА

1. Мукомолов С.Л., Левакова И.А., Синайская Е.В. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Проблемы и решения. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*, 2012, 2(7): 789–791.
2. Трифонова Г.Ф., Левакова И.А., Болсун Д.Д., Мукомолов С.Л. Острый и хронический гепатит С в Российской Федерации в 1994–2013 гг. *Инфекция и иммунитет*, 2014, 3(4): 267–274.
3. Лиознов Д.А., Николаенко С.Л., Горчакова О.В., Дьячков А.Г. Качество жизни лиц молодого возраста, больных хроническим гепатитом С. *Журнал инфектологии*, 2012, 2(4): 56–59.
4. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 2012, 3: 4–10.
5. Бакулин И.Г. Актуальные вопросы противовирусной терапии хронического гепатита В и С. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2010, 5: 3–9.
6. Lok Sharma. Interferon-Free Treatment Regimens for Hepatitis C: Are We There Yet? *Gastroenterology*, 2011, 141: 1963–1967.
7. Хунафина Д.Х., Кутуев О.И., Орехова Н.А. Опыт применения $\alpha 2$ -пегилированного интерферона («пегасис») в этиотропной терапии больных хроническим гепатитом С. *Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии*, 2008, 12: 201–202.
8. Бакулин И.Г., Шарabanов А.С. Клиническое значение лейко- и нейтропении у пациентов хроническим гепатитом С при проведении различных режимов противовирусной терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2010, 5: 27–32.

М.А. КРУЧИНИНА¹, к.м.н., К.В. ПЮРВЕЕВА¹, к.м.н., О.Н. МИНУШКИН¹, д.м.н., профессор, Н.В. ЛЬВОВА², к.м.н.

¹ Поликлиника №1 Управления делами Президента РФ, кафедра терапии и гастроэнтерологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ, Москва

² Московский научно-исследовательский центр медицинской реабилитации восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ «ДОНАТ МГ»

В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В статье показаны основные свойства минеральных вод, позволяющие использовать их в гастроэнтерологической практике. Определены основные показания для лечебной минеральной воды «Донат Мг», основанные на примерах практического применения. Представлен спектр показаний для применения минеральной воды «Донат Мг» у больных с заболеваниями верхних и нижних отделов ЖКТ, а также гепатобилиарной системы.

Ключевые слова: минеральные воды, «Донат Мг», санаторно-курортное лечение, заболевания ЖКТ.

М.А. KRUCHININA¹, PhD in medicine, K.V. PYURVEEVA¹, PhD in medicine, O.N. MINUSHKIN¹, MD, Prof., N.V. LVOVA², PhD in medicine

¹ Polyclinic No. 1 of RF President Affairs Administration Affairs, Department of Medicine and Gastroenterology of the Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation

² Moscow Research Center for Rehabilitation and Sports Medicine i the Moscow Healthcare Department

EXPERIENCE OF DONAT MG MINERAL WATER USE IN GASTROINTESTINAL PRACTICES

The article shows the basic properties of mineral water that can be used in gastrointestinal practices. The basic indications for the Donat Mg therapeutic mineral water have been identified based on practical use examples. A range of indications for the use of Donat Mg mineral water in patients with diseases of the upper and lower divisions of GT as well as of the hepatobiliary system is provided.

Keywords: Mineral water, Donat Mg, spa treatment, GT diseases.

Важное значение в комплексном лечении гастроэнтерологических заболеваний, помимо лекарственных средств, имеют нефармакологические, и в частности курортные, факторы лечения, которые уже давно зарекомендовали себя с положительной стороны. В полной мере это относится к минеральным водам (МВ), основное действие которых реализуется, прежде всего, в пищеварительной системе. Этот метод широко и с большой эффективностью применяется также и вне курортов – в больницах и домашних условиях [1].

В соответствии с ГОСТ Р-54316-2011 «Воды минеральные природные питьевые. Общие технические условия» к минеральным водам относят природные воды, оказывающие на организм человека лечебное воздействие, обусловленное особым ионно-солевым и газовым составом, повышенным содержанием биологически активных веществ и специфическими физико-химическими свойствами. Минеральные воды отличаются от пресных количеством сухого остатка на один литр воды. Основные показатели бальнеологической значимости минеральных вод – общая минерализация, ионный состав, наличие растворенных и спонтанных газов, содержание органических веществ и микроэлементов, обладающих биологической активностью, радиоактивностью, показателем реакции воды, характеризующейся величиной pH, температурой [2].

Известно, что МВ оказывают специфическое и неспецифическое действие. Неспецифическое подразумевает общие механизмы действия МВ (термический, механический фактор). Специфическое зависит от ее химического состава.

Методика бальнеотерапии сводится к двум главным формам: наружному и внутреннему употреблению воды.

География бальнеологического курорта приобретает особое значение в связи с современной теорией курортного лечения, которая объясняет полезное его действие не только силами лечебной воды, но и всей совокупностью курортных факторов в данном месте (климат, природа, режим, перемена места и пр.) [1].

Основные показания к применению минеральных вод представлены в *таблице 1* [3, 12].

Абсолютных противопоказаний к применению минеральных вод нет. Относительными противопоказаниями являются [3, 12]:

- обострения хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (хронического панкреатита, холецистита и др.) с выраженным болевым синдромом;
- желчнокаменная болезнь (наличие мелких подвижных конкрементов);
- острый холецистит;
- недостаточность кровообращения 3-й степени;
- острая почечная недостаточность.

Одним из известных бальнеологических курортов является Рогашка Слатина. Как гласит легенда, «родник рогашской минеральной воды забил, когда Пегас коснулся почвы своим копытом, вызвав движение подземных пластов», что и явилось причиной образования источника природной минеральной воды «Донат Мг», который находится недалеко от места, где сегодня расположен бальнеологический курорт Рогашка Слатина.

Целью нашего обзора является напомнить о полезных свойствах минеральной воды «Донат Мг», которая на протяжении многих лет успешно применяется в клинической медицине.

«Донат Мг» поставляется в бутилированном виде из словенского города Рогашка Слатина, относится к минеральной питьевой лечебной, сульфатно-гидрокарбонатной натриево-магниевой воде, высокоминерализованной (более 13 г/л), а концентрация ионов магния очень высока (1050 мг/л). Если учесть, что суточная потребность человека в этом ионе составляет около 400 мг, то получается, что 3 стакана минеральной воды в сутки полностью могут закрыть проблему магниевого дефицита. В *таблице 2* представлен основной состав минеральной воды «Донат Мг».

Общими показаниями для применения минеральной воды «Донат Мг» являются [4]:

■ **Восстановление моторики ЖКТ, детоксикационные свойства.**

«Донат Мг» оказывает спазмолитическое действие на желудок (снимает спазмы), улучшает перистальтику, улучшает моторно-эвакуаторную функцию желудка, усиливает обмен веществ, кровообращение, оказывает желчегонное действие, способствует выведению токсинов, быстро обновляет клетки.

Применение: за 15–20 мин до еды утром натощак 200–300 мл; за 15–20 мин перед обедом, ужином 150–200 мл.

■ **Сахарный диабет.**

«Донат Мг» снижает сахар в крови, улучшает его усвоение тканями, способствует лучшей выработке инсулина клетками поджелудочной железы, предупреждает развитие сосудистых осложнений сахарного диабета.

Применение: за 15–20 мин до еды утром натощак 150–200 мл; за 15–20 мин до обеда 100–150 мл; за 15–20 мин перед ужином 100–150 мл. При наличии сопутствующих заболеваний курс приема (режим, дозировку, температуру) желательно согласовать с врачом.

Таблица 1. Основные показания к применению минеральных вод

Заболевания	Минеральные воды
- хронический гастрит с повышенной и нормальной секрецией желудка - хронический колит и энтероколит, хронические заболевания печени, хронический панкреатит	гидрокарбонатно-хлоридно-сульфатные, натрий-кальций-магниевые воды
атрофический гастрит	гидрокарбонатно-хлоридно-сульфатные, натрий-кальциевые воды
неосложненная язвенная болезнь, хронические заболевания верхних дыхательных путей – ларингит, трахеит, бронхит	гидрокарбонатно-сульфатные воды
хронические заболевания мочевыводящих путей	гидрокарбонатно-сульфатные и минерально-органические воды
сахарный диабет и другие болезни обмена веществ – ожирение, подагра	хлоридно-сульфатные натрий-кальций-магниевые воды
железодефицитные и другие виды анемий	железистые воды
эндемический зоб	гидрокарбонатно-йодные воды

Таблица 2. Основной состав минеральной воды «Донат Мг»

Катионов (мг/л):				Анионов (мг/л):	
Na	1 200–2 000	Mg	850–1200	HCO ₃	6 300–9 400
Ca	300–480			SO ₄	1 800–2 700
				Cl	<100

■ **Подагра.**

«Донат Мг» улучшает нуклеиновый обмен, снижает уровень мочевой кислоты в крови.

Применение: за 15–20 мин до еды утром натощак 200 мл, за 15–20 мин перед едой 150 мл.

■ **Запор.**

«Донат Мг» повышает выделение желчи, а также усиливает перистальтику кишечника, тем самым оказывая слабительное действие.

Применение: в теплом виде за 15–20 мин до еды утром натощак 300–350 мл, перед обедом 100–200 мл (температура воды 20–25 °С).

■ **Ожирение.**

«Донат Мг» стимулирует обмен веществ, повышает расщепление и выведение жиров, ускоряет выведение шлаков и жидкости из организма, снижает вес без потери макро- и микроэлементов.

Применение: за 15–20 мин до еды утром натощак 200–300 мл; за 15–20 мин до обеда, ужина 150–200 мл.

■ **Гастрит, изжога, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки.**

«Донат Мг» нейтрализует кислотность, снимает спазмы, стимулирует перистальтику, улучшает кровообращение, стимулирует регенерацию слизистой желудка и кишечника.

Применение: за 15–20 мин до еды утром натощак 100–200 мл, за 15–20 мин перед едой 150 мл.

■ **Хронический гепатит, панкреатит, холецистит.**

«Донат Мг» улучшает опорожнение желчного пузыря, расслабляет сфинктер на выходе желчного канала, улучшает состав желчи, стимулирует регенерацию клеток печени, улучшает кровообращение печени и поджелудочной железы.

Применение: за 15–20 мин до еды утром натощак 100–200 мл, за 15–20 мин перед обедом, ужином 150 мл.

■ **Оксалурия и фосфатурия.**

«Донат Мг» – натуральный ингибитор образования кальциевых камней.

Применение: за 15–20 мин до еды утром натощак 100–200 мл, за 15–20 мин перед едой 150 мл.

■ **Рефлюкс (ГЭРБ).**

«Донат Мг» уменьшает гиперемии и отек слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, снижает кислотность желудочного сока, уменьшает количество гастроэзофагеальных и дуоденогастральных рефлюксов.

Применение: за 15–20 мин до еды утром натощак 150–200 мл, за 15–20 мин перед едой 150 мл.

■ **Стресс, синдром хронической усталости.**

«Донат Мг» снимает симптомы депрессии, апатии, уменьшает раздражительность, возбудимость, накапливает энергию в клетках, повышает внимание, память, нормализует

зует передачу импульсов на мышечные клетки, повышая силу и тонус мышц.

Применение: за 15–20 мин до еды утром натошак 100–200 мл, за 15–20 мин перед едой 150 мл.

■ **ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ, СНИЖЕНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА В КРОВИ.** Магний благотворно влияет на тонус сосудов, снимая их спазмы, и тем самым нормализует артериальное давление, как следствие, снимаются симптомы мигрени, исчезает одышка.

Применение: за 15–20 мин до еды утром натошак 100–200 мл, перед едой 100–200 мл.

■ **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ ЖЕЛЧНЫХ КАМНЕЙ.**

Ионы магния улучшают опорожнение желчного пузыря и одновременно расслабляют сфинктер на выходе желчных протоков.

Применение: утром натошак 100–200 мл, перед едой 100–200 мл.

■ **МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ.**

Магний обеспечивает высокую подвижность сперматозоидов в случае нарушения в них обмена магния или при его недостатке, что приводит к снижению двигательной активности.

Применение: утром, натошак 100–200 мл, перед едой 100–200 мл.

■ **ДЕФИЦИТ МАГНИЯ.**

В 500 мл минеральной воды «Донат Mg» содержится суточная норма магния (Mg²⁺), который хорошо усваивается в организме. В случае дефицита магния «Донат Mg» является достаточным средством для эффективного лечения.

Применение: утром натошак 100–200 мл, перед едой 100–200 мл (обед, ужин).

Противопоказания к приему минеральной воды «Донат Mg» [4]:

- острая и хроническая почечная недостаточность;
- желчнокаменная болезнь, требующая хирургического вмешательства;
- онкологические заболевания, период обострения или декомпенсации основного заболевания;
- состояния, требующие госпитализации и больничного режима;
- недавние обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с кровотечениями.

В России и за рубежом проведены исследования, подтверждающие целебные свойства «Донат Mg». Состав и бальнеологические характеристики воды «Донат Mg» остаются неизменными до настоящего времени. Е.А. Пугиной (2006) в эксперименте на животных были изучены механизмы влияния минеральной воды с высоким содержанием ионов на инсулиновую регуляцию обмена углеводов и липидов. Автор показал, что прием воды «Донат Mg» в условиях эксперимента оказывает стимулирующее влияние на энтероинсулярные гормональные взаимосвязи, улучшает чувствительность тканевых рецепторов к действию инсулина и обеспечивает оптимизацию метаболических реакций за счет активации магний-зависимой Са-АТФазы. Лечебная минеральная вода с высоким содержанием магния влияет на регуляцию липидного и углеводного обмена у пациентов с абдоминальным ожирением [5].

У пациентов с хроническим бескаменным холециститом достоверно показана эффективность на этапе санаторно-курортного лечения сочетанного приема лечебной минеральной воды «Донат Mg» и физиотерапевтических процедур (магнитотерапия). Установлено, что у больных уменьшились клинические проявления основного заболевания, улучшились показатели биохимии желчи. При курсовом приеме минеральной воды уровень холестерина снижался на 25–38%, на 20–24% улучшилась сократительная способность желчного пузыря [6].

В исследовании больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) под наблюдением находилось 40 больных (ГЭРБ с эзофагитом I ст. – 17 мужчин и 23 женщины в возрасте от 18 до 78 лет). Пациенты получали минеральную воду «Донат Mg» 3 раза в день за 20 мин до еды в общей суточной дозировке 500 мл. Контроль клинических проявлений показал положительную динамику у 80% пациентов основной группы и у 40% контрольной группы пациентов. Исчезли жалобы на изжогу, отрыжку, тяжесть в эпигастрии после еды, нормализовалась деятельность кишечника. При эндоскопическом исследовании в основной группе исчезли (60%) или уменьшились (40%) гиперемия, отек слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки. В группе контроля данная динамика отмечена лишь в 35% случаев. Проведенное pH-мониторирование показало, что даже однократный прием минеральной воды приводил к снижению кислотности желудочного сока и уменьшению рефлюксов. Результаты исследования показали, что прием минеральной воды «Донат Mg» при ГЭРБ оказывает регулирующее влияние на моторику пищевода и желудка [7].

Описан опыт применения лечебной минеральной воды «Донат Mg» при метаболических нарушениях у больных сахарным диабетом 2-го типа. Пациенты основной группы получали дополнительно к терапии сахароснижающими препаратами минеральную воду «Донат Mg». В группе больных, получавших комплексную терапию с минеральной водой, отмечена положительная динамика общего состояния. Показатели системы гомеостаза и свертывающей системы крови свидетельствовали о снижении риска развития нарушений микроциркуляции, улучшилась функциональная активность β-клеток, снизился индекс инсулинорезистентности, нормализовались процессы перекисного окисления липидов при повышении активности системы антиоксидантной защиты [8].

В исследовании на базе санатория ФГУ ЦДКС «Малаховка» МЗ РФ показана роль комплексной реабилитационной терапии с применением минеральной воды «Донат Mg» при сахарном диабете 1-го типа у детей. Под наблюдением находилось 17 детей с сахарным диабетом 1-го типа, получавших «Донат Mg» в дозе 3 мл/кг 3 р/сут за 20 мин до еды в течение 21 дня. Показанием для включения минеральной воды в терапию реабилитационного периода послужило нарушение поступления магния в организм и его интенсивный расход при сахарном диабете. В результате применения минеральной воды с высоким уровнем магния отмечалось повышение магния в крови, улучшение метаболизма углеводов, повышение чувствительности периферических

клеток к инсулину, снижение потребности в экзогенном инсулине, снижение гликированного гемоглобина и стабилизация массы тела на фоне нормализации гликемии [9].

На базе ФГБУ УНМЦ в начале 2000 г. также проводилось исследование по изучению целебных свойств минеральной воды «Донат Mg» в клинической практике. Полученный результат подтвердил возможность применения данной минеральной воды у больных с функциональным запором, дискинезией желчевыводящих путей, гастроэзофагельной рефлюксной болезнью.

Минеральная вода «Донат Mg» нашла свое применение и в детской практике, в частности при запорах. Она показала высокую эффективность и хороший профиль безопасности при длительном применении. На базе РМАПО в 2004 г. д.м.н. Захарова И.Н. оценила эффективность применения данной воды у 30 детей, страдавших хроническим запором функционального генеза и на фоне долихосигмы. В обеих группах достигнут хороший результат по нормализации стула, приближающийся к 100% на 7 день приема «Донат Mg». Существенных побочных эффектов не отмечалось. Лишь 1 ребенка беспокоила тошнота, купированная на 3-й день приема минеральной воды и не требующая отмены лечения [10].

На базе ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ проведены клинические исследования по изучению влияния минеральной воды «Донат Mg» при различных заболеваниях ЖКТ.

ЗАБОЛЕВАНИЯ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

Цель изучения: оценивалось влияние минеральной воды «Донат Mg» на моторику билиарного тракта и на регенераторные возможности организма с расширением спектра применения данного вида минеральной воды.

Материалы и методы. Нами обследованы 30 пациентов с различной патологией желчевыводящей системы. Из них 22 женщины и 8 мужчин. Средний возраст $37 \pm 7,5$ (25–61) года. Группу контроля составили 15 пациентов, не получающих терапию. Группа контроля была сопоставима по полу и возрасту, пациенты данной группы не имели жалоб, при этом по объективным данным клиническая картина не отличалась от исследуемой группы. Всем пациентам выполнены биохимические анализы крови, клинический анализ кала, УЗИ с определением сократительной функции желчного пузыря (ЖП).

Все пациенты до начала исследования предъявляли диспепсические жалобы различного характера (представлены исходно и на фоне лечения в *таблице 3*).

В исследовании кала выявлены следующие изменения: у 18 (60%) больных зарегистрирована стеаторея (в виде нейтрального жира и жирных кислот) и у 5 (15%) – креаторея. Скрытой крови выявлено не было.

По данным УЗИ желчного пузыря с определением моторной функции отмечено: у 24 пациентов – гипомоторная дискинезия ЖП, 6 – гипермоторная. У 8 пациентов с гипомоторной дискинезией по данным УЗИ отмечен сладж в желчном пузыре.

Кроме того, 5 пациентам было выполнено фракционное дуоденальное зондирование с последующей микро-

скопией желчи, по результатам которого выявлены различные функциональные расстройства (2 – спазм сфинктера Одди, 2 – диссинергизм сфинктеров Одди и Люткинса, 1 – диссинергизм сфинктеров Одди и Мирицци) и гипохолерез у всех 5 пациентов. У них по данным УЗИ отмечался гипомоторный вариант дискинезии ЖП.

Всем 30 пациентам была назначена терапия минеральной водой по 200 мл 3 р/д до еды в течение 28 дней. После курса лечения проведен повторный спектр исследований.

Результаты и их обсуждение. На фоне проводимой терапии отмечена отчетливая положительная динамика по уменьшению диспепсических жалоб, которая представлена в *таблице 3*.

При копрологическом исследовании по окончании терапии зарегистрированы следующие изменения: нейтральный жир и жирные кислоты зарегистрированы лишь у 5 (15%) больных, креаторея не фиксировалась.

На фоне терапии отмечена отчетливая положительная динамика: улучшение или нормализация сократительной функции ЖП у исследуемых больных. В то время как в группе сравнения сократительная активность желчного пузыря не изменилась у 8 пациентов, у 2 отмечалась отрицательная динамика, что свидетельствует о высокой эффективности применения минеральной воды. Это отражено в *таблице 4*.

Также на фоне терапии билиарный сладж не определялся у 3 из 8 больных без применения дополнительных литических и желчегонных средств.

Резюмируя вышесказанное, следует признать, что минеральная вода «Донат Mg» показала хорошую эффективность при использовании у пациентов с различными функциональными расстройствами билиарного тракта.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ЗАПОР

Цель изучения: оценка влияния минеральной воды «Донат Mg» на моторно-эвакуаторную функцию толстой кишки и эффективность ее применения у больных с гипомоторной дискинезией толстой кишки и хроническим запором.

Таблица 3. Динамика жалоб пациентов на фоне терапии минеральной водой «Донат Mg»

		Гипомоторный вариант, абс. (%)		Гипермоторный вариант, абс. (%)	
		до	после	до	после
Боль	Правое подреберье	18 (60%)	6 (20%)	5 (15%)	1 (5%)
	Эпигастрий	3 (10%)	0	0	0
	Левое подреберье	5 (15%)	0	5 (15%)	3 (10%)
Характер боли	Ноющие	9 (30%)	3 (15%)	0	0
	Тупые	5 (15%)	1 (5%)	5 (15%)	3 (10%)
	Схваткообразные	9 (30%)	0	3 (10%)	0
Другие жалобы	Рвота	5 (15%)	0	1 (5%)	0
	Отрыжка	15 (50%)	1 (5%)	3 (10%)	1 (5%)
	Нарушение стула	15 (50%)	1 (5%)	5 (15%)	1 (5%)

Таблица 4. Динамика сократительной активности желчного пузыря на фоне приема минеральной воды «Донат Мг»

	Гипомоторный вариант			Гипермоторный вариант		
	До	После	p	До	После	p
Исходный объем желчного пузыря, мл	27,6 ± 3,9	21,4 ± 3,6	0,056	21,3 ± 2,3	6,8 ± 2,6	0,28
После лечения	28,9 ± 3,7	11,4 ± 2,3	0,045	24,3 ± 1,8	9,7 ± 1,9	0,13

Материалы и методы. Участвовали 20 пациентов с хроническим запором. Из них 15 женщин и 5 мужчин. Средний возраст $32 \pm 4,7$ (27–40 года). Всем пациентам выполнена колоноскопия для исключения органической причины замедленного кишечного транзита. Критерием исключения являлось наличие органической патологии толстой кишки. Группу контроля составили 10 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту, имевших запор.

Пациенты исследуемой группы получали 300 мл минеральной воды «Донат Мг» в течение 30 дней, а пациенты контрольной группы получали терапию слабительными препаратами различных групп, регуляторы моторики толстой кишки не применялись.

Результаты и их обсуждение. На фоне проводимой терапии минеральной водой «Донат Мг» прослежена отчетливая положительная динамика по нормализации времени кишечного транзита у пациентов исследуемой группы: у 15 (75%) пациентов из 20 отмечена нормализация стула. В группе контроля нормализация стула отмечена у 8 (80%), но у 5 (50%) отмечено появление болей в животе, эпизоды диареи, что не могло не отразиться на качестве жизни больных.

Таким образом, лечебная минеральная вода «Донат Мг» показала эффективность в лечении больных с гипомоторной дискинезией толстой кишки, сопоставимую с приемом слабительных препаратов с позиции нормализации времени транзита. Учитывая минимальное количество противопоказаний и побочных действий, она должна использоваться в лечении данной категории больных.

КИСЛОТЗАВИСИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖКТ

Цель изучения: оценить кислотонейтрализующий эффект минеральной воды «Донат Мг» у больных с различными кислотозависимыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Таблица 5. Длительность антацидного эффекта при приеме минеральной воды «Донат Мг»

Патология	До приема воды, pH	После приема воды, pH	Длительность, мин	p
ЯБДК	1,1 ± 0,33	6,0 ± 1,2	34 ± 6,3	0,035
ЯБЖ	1,4 ± 0,25	5,8 ± 1,1	48 ± 2,3	0,046
ГЭРБ	0,9 ± 0,36	6,1 ± 0,9	28 ± 5,1	0,034

Материалы и методы. Приняли участие 15 больных: 3 пациента с язвенной болезнью (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ПК), 2 – ЯБ желудка, 10 – с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Среди исследуемых пациентов было 7 женщин и 5 мужчин. Средний возраст составил $43 \pm 2,8$ (40–50 лет) года.

Всем пациентам выполнена внутрижелудочная pH-метрия до и после приема минеральной воды. У 10 пациентов отмечен максимальный уровень кислоты (гиперакцидность), у 5 – субмаксимальный. После нагрузки («Донат Мг» 150–200 мл) проведена оценка уровня и длительности поддержания pH в течение 60 мин.

Результаты и их обсуждение. После нагрузочной пробы у всех пациентов отмечался кислотонейтрализующий эффект, длительность которого отражена в таблице 5.

Таким образом, спектр больных, у которых может быть использована минеральная вода «Донат Мг», должен быть расширен за счет включения обширной группы больных с кислотозависимыми заболеваниями ЖКТ.

ВЫВОДЫ

1. Минеральная вода «Донат Мг» показана к применению у больных с заболеваниями ЖКТ.
2. «Донат Мг» показала высокую эффективность при заболеваниях билиарного тракта, нарушениях моторно-эвакуаторной функции толстой кишки, кислотозависимых заболеваниях ЖКТ. Данная вода может быть рекомендована в качестве дополнения к комплексной терапии и профилактическому приему при данной группе заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Питательные минеральные воды в лечебно-профилактических и реабилитационных программах. Клинические рекомендации. Под ред. Герасименко М.Ю., Филимонова Р.М. М., 2015.
2. ГОСТ Р-54316-2011 «Воды минеральные питьевые лечебные и лечебно-столовые».
3. Боголюбов В.М. Общая физиотерапия. М.: Медицина. 2003. 430 с.
4. Электронный ресурс удаленного доступа (Internet). Режим доступа: <http://www.donatmg.eu/ru/istoriya>.
5. Пугина Е.А. Оптимизация регуляции углеводного и липидного обмена с применением магнийсодержащих минеральных вод: дис. канд. мед. наук: 14.00.51. М., 2006, 110 с.
6. Шмаков Н.А. Физические факторы в санаторно-курортной терапии больных хроническим бескаменным холециститом: дис. канд. мед. наук: 14.00.51. М., 2003, 130 с.
7. Эфендиева М.Т., Бадшиева В.А., Русенко Н.И. Магнийсодержащие минеральные воды в лечении больных с кардиальными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*, 2006, 6: 31–33.
8. Балаболкин М.И. Изучение влияния «ДОНАТ Мг» на состояние больных инсулинонезависимым сахарным диабетом [Электронный ресурс]. М. Балаболкин. Электрон. текстовые дан. М., 2003. Режим доступа: <http://www.rusmedserv.com/misc/izuchenie-vlianiyalechebnoy-mineralnoy-vody-quotdonat-mgquot-na-sostoyanie-uglevodnogo-i-lipidnogo-obmena-perekisnoe-okislenie-lipidov-insulinovuyurezistentnost-funktsionalnuyu-aktivnost-b-kletok-i-sekretsiiu-gormonov-zhirovoy-140506.html>, свободный.
9. Смирнова Г.Е., Елешева Л.И., Шмаков Н.А. Использование минеральной воды «Донат Мг» в комплексной реабилитации сахарным диабетом 1 типа. Материалы Международного конгресса «Здравница-2008». М., 2008: 181–182.
10. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Гаврюшова Л.П., Творогова Т.М., Мумладзе Э.Б. Применение минеральной воды «Донат Мг» при соматической патологии у детей. Пособие для практикующих врачей-педиатров. М., 2004: 9–57.
11. Esti Dvorjetski. Leisure, pleasure, and healing: spa culture and medicine in ancient eastern Mediterranean. Brill, 2007 (illustrated). ISBN 900415681X.
12. Carola Koenig. Specialized Hydro-, Balneo- and Medicinal Bath Therapy. Publisher: iUniverse, 2005. ISBN 0-595-36508-6.



Предотвращает запоры



Устраняет изжогу



Природная минеральная вода с самым высоким содержанием магния*



**КЛИНИЧЕСКИ
ДОКАЗАНО
НОРМАЛИЗУЕТ
ПИЩЕВАРЕНИЕ**



Как правильно принимать Donat Mg?
Скачайте приложение Donat Mg Moments бесплатно.



Загрузите в
App Store



Завантажте на
Google Play

Здоровье от природы
www.donatmg.eu
www.donat.ru

**Donat
Mg**

Л.А. ТЕТЕРИНА, к.м.н., Д.Б. ЦУРЦУМИЯ, к.м.н., П.В. СЕЛИВЕРСТОВ, к.м.н., С.И. СИТКИН, к.м.н., Л.С. ОРЕШКО, д.м.н., профессор,
В.Г. РАДЧЕНКО, д.м.н., профессор
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ L-ОРНИТИНА-L-АСПАРТАТА

В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

На сегодняшний день НАЖБП одна из самых часто встречающихся патологий в структуре заболеваний печени. Поскольку печень сама вовлечена во многие патологические процессы, то нарушение ее функций способствует развитию серьезных нарушений метаболизма, детоксикации и антимикробной защиты организма. Одним из частых осложнений заболеваний печени является печеночная энцефалопатия, которая в большинстве случаев носит латентный характер.

Ключевые слова: печень, НАЖБП, энцефалопатия, L-орнитин-L-аспартат.

L.A. TETERINA, PhD in medicine, D.B. TSURCUMIA, Ph.D., P.V. SELIVERSTOV, Ph.D., S.I. SITKIN, PhD in medicine,
L.S. ORESHKO, MD, V.G. RADCHENKO, MD, Prof.

North-Western State Medical University of Mechnikov, Saint-Petersburg

POSSIBILITIES TO USE L-ORNITHINE-L-ASPARTATE IN THERAPY OF NON-ALCOHOL FATTY LIVER DISEASE PATIENTS

Today, NAFLD is one of the most common pathologies in the structure of liver diseases. Because the liver itself is involved in many pathological processes, its dysfunction contributes to the development of serious metabolic disorders, detoxification and antimicrobial defense of the body. One of the most frequent complications of liver disease is hepatic encephalopathy, which in most cases is latent.

Keywords: liver, NAFLD, encephalopathy, L-ornithine-L-aspartate.

С каждым годом не стихает интерес к проблеме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), как, впрочем, и рост заболеваемости. На сегодняшний день НАЖБП одна из самых часто встречающихся патологий в структуре заболеваний печени. В 95% случаях НАЖБП выявляется у пациентов, страдающих морбидным ожирением, но в 9% случаев формирование стеатоза происходит у лиц, имеющих нормальный индекс массы тела. В России НАЖБП встречается у 27% населения, при этом у 80,3% выявляется стеатоз, у 16,8% – стеатогепатит, у 2,9% пациентов заболевание диагностировалось на стадии цирроза. В действительности распространенность НАЖБП может быть даже больше, поскольку заболевание длительное время протекает бессимптомно и зачастую выявляется случайно при обследовании пациентов по поводу проявлений других болезней: ожирения, ИБС, ГБ, СД, ЖКБ и др. Длительное время оставаясь нераспознанной при отсутствии адекватной терапии, в 50% случаев НАЖБП прогрессирует, способствуя развитию фиброза и цирроза печени. Наблюдения, проведенные в течение 15 лет в Швеции за 129 пациентами с ожирением и морфологически доказанной НАЖБП на фоне хронической активности печеночных ферментов, демонстрируют, что 12,7% пациентов умерли от ССЗ и только 1,6% от печеночной патологии. Эти данные подтверждают факт того, что НАЖБП является междисциплинарной проблемой, требующей к себе пристального внимания [1].

Поскольку печень сама вовлечена во многие патологические процессы, то нарушение ее функций, в том числе на фоне НАЖБП, способствует развитию серьезных

нарушений метаболизма, иммунного ответа, детоксикации и антимикробной защиты организма [20].

На сегодняшний день выделяют пять основных механизмов, запускающих процесс гибели печеночной клетки:

- 1) повреждение плазматической мембраны и нарушение цитоскелета;
- 2) митохондриальная дисфункция;
- 3) утрата внутриклеточного ионного гомеостаза;
- 4) активация ферментов деградации веществ;
- 5) окислительный стресс.

В России НАЖБП встречается у 27% населения, при этом у 80,3% выявляется стеатоз, у 16,8% – стеатогепатит, у 2,9% пациентов заболевание диагностировалось на стадии цирроза

В свою очередь, среди клинко-морфологических видов повреждения печени выделяют следующие формы: белковая дистрофия гепатоцитов, фиброз, холестаз, веноокклюзионная болезнь, гипervитаминозы, непрямо повреждающее действие токсических факторов на гепатоциты, индукция и конкурентное ингибирование ферментов и митохондриальные поражения. Последние способны вызывать функциональные и биохимические изменения в обмене как жиров, так и белков и углеводов, снижение активности ферментов дыхательной цепи, активацию провоспалительных цитокинов, что влечет за собой разрушение клетки.

Клинические признаки острых и хронических заболеваний печени свидетельствуют о том, что независимо от их этиологического фактора в клинических проявлениях

на первый план выходят явления, характерные для митохондриальной цитопатии, такие как мышечная слабость, склонность к тахикардии, астенический синдром, повышенная утомляемость, непереносимость физических нагрузок, нарушения сна, психоэмоциональная лабильность и пр. Подобные проявления также являются признаком одного из наиболее часто встречающегося осложнения различных заболеваний печени, которое значительно осложняет жизнь пациентов, требуя привлечения большого количества лечебных ресурсов, – печеночной энцефалопатии (ПЭ) [9, 18, 19].

Наблюдения, проведенные в течение 15 лет в Швеции за 129 пациентами с ожирением и морфологически доказанной НАЖБП на фоне хронической активности печеночных ферментов, демонстрируют, что 12,7% пациентов умерли от ССЗ и только 1,6% от печеночной патологии

Печеночная энцефалопатия рассматривается как комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих вследствие острой или хронической печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови. Различают эндогенную и экзогенную формы ПЭ. Эндогенная, как правило, наблюдается при заболеваниях, сопровождающихся фульминантной печеночной недостаточностью, и имеет острейшее течение и плохой прогноз. Экзогенная форма преобладает при хронических заболеваниях печени (ХЗП), сопровождающихся формированием portoкавальных анастомозов, и по форме течения может быть острой, хронической или ремитирующей.

В зависимости от стадии процесса ПЭ подразделяется на:

- латентную, чрезвычайно распространенное состояние при ХЗП, включая НАЖБП, верифицируется лишь при помощи специальных психометрических тестов;
- I стадия ПЭ характеризуется развитием диссомнии (сонливость днем и бессонница ночью);
- II стадия, сонливость нарастает, прогрессируют нарушения интеллекта, развиваются нарушения «тонкой моторики».
- III стадия характеризуется присоединением дезориентации во времени и пространстве и дальнейшим прогрессированием нарушения сознания;
- IV стадия – кома, при которой у пациентов на фоне глубоких нарушений сознания отсутствуют реакции на болевые раздражители [18, 19–21].

Патогенез ПЭ рассматривается как многофакторный процесс, который протекает параллельно на 2

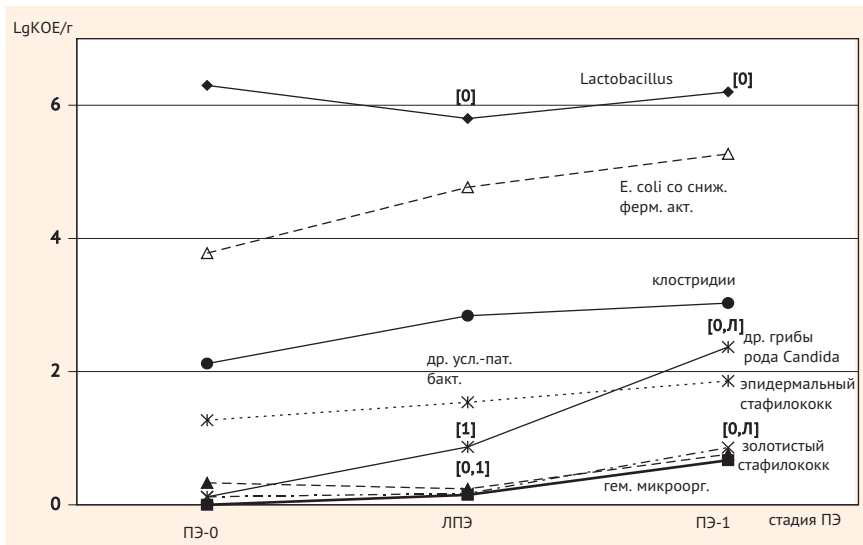
уровнях – печени и головного мозга, а также является результатом комплексного воздействия и взаимного усиления нескольких факторов: эндогенных нейротоксинов, среди которых ведущее значение имеет аммиак, аминокислотного дисбаланса и изменения функциональной активности нейротрансмиттеров и их рецепторов.

На сегодняшний день существуют три теории развития печеночной энцефалопатии: токсическая, ложных нейротрансмиттеров и нарушения обмена γ -аминомасляной кислоты (ГАМК). Также важная роль в развитии ПЭ отводится кишечной микрофлоре, которая наряду с печенью участвует в процессах детоксикации и может быть источником токсичных нейромедиаторов [26, 29, 33].

Так, нарушения процессов синтеза и экскреции компонентов желчи при заболеваниях печени способствуют развитию дисбиоза кишечника, который встречается у подавляющего большинства больных ХЗП [4, 5, 19, 23].

В свою очередь, увеличение содержания потенциально патогенных бактерий способствует повышению образования эндотоксинов, которые проникают через слизистую оболочку кишечника в местную систему кровообращения, а затем через воротную вену в печень. Попадая в печень, эндотоксины сначала вызывают митохондриальную дисфункцию, которая реализуется в виде нарушения регуляции жира в печени, а затем и повреждение гепатоцитов, что способствует как формированию стеатоза печени, так и развитию ПЭ. Частота развития и степень ПЭ увеличивается в зависимости от выраженности нарушений микрофлоры кишечника, вследствие снижения количества *Lactobacillus*, роста *E. coli* со сниженной ферментативной активностью, золотистого стафилококка, гемолитических *E. coli*, условно-патогенных микроорганизмов и грибов рода *Candida*. В наших исследованиях показана прямая корреляция зависимости степени дисбиоза толстой кишки от стадии ПЭ (рис. 1) [1, 5, 8, 17–25, 32, 34, 35].

Рисунок 1. Профиль микробиоценоза толстой кишки пациентов с печеночной энцефалопатией при заболеваниях печени



Таким образом, эндотоксемия, митохондриальная дисфункция, накопление реактивных форм кислорода, повышение перекисного окисления липидов, активация цитохрома P450, увеличение концентрации жирных кислот, повышение продукции ФНО- α жировой тканью, являются важными факторами формирования как осложнений, в частности ПЭ, так и прогрессирования стеатоза при НАЖБП.

Печеночная энцефалопатия рассматривается как комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих вследствие острой или хронической печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови

В зависимости от этиологических факторов развития ХЗП, особенностей патогенеза, клинических проявлений, наличия осложнений в лечебной практике используются различные лекарственные препараты. Основой патогенетической терапии ХЗП являются гепатопротекторы [6, 7, 14-16].

В зависимости от их химической структуры и происхождения выделяют 5 групп гепатопротективных препаратов:

1. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши: гепабене, легалон, карсил и др.
2. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений: хофитол, ЛИВ-52 и др.
3. Органопрепараты животного происхождения: проге-пар, гепатосан и др.
4. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды: фосфоглив, гепагарт актив и др.
5. Препараты разных групп: адеметионин (гептрал), урсодезоксихолевая кислота (урсофальк), кислота липоевая (берлитион), L-орнитин-L-аспартат (орнилтекс).

В целом патогенетическая терапия ПЭ на фоне НАЖБП включает ряд мероприятий: лечение основного заболевания, устранение разрешающих факторов ЭП, диету с ограничением животного белка [3, 4, 8, 9, 11, 26].

В связи с этим целесообразным является применение препаратов, стимулирующих процессы детоксикации и оказывающих гепатопротективный эффект, среди которых лидирующие позиции занимает препарат L-орнитин-L-аспартат (Орнилтекс). Так, в ряде рандомизированных контролируемых исследований была доказана высокая эффективность L-орнитин-L-аспартата в коррекции нарушений нервно-психического статуса при ПЭ [13, 31]. L-орнитин-L-аспартат способен стимулировать детоксикацию аммиака как в печени, так и в мышечной ткани [17]. Молекула орнитина представляет собой ключевой субстрат в цепи реакций детоксикации аммиака цикла синтеза мочевины, протекающего в перипортальных гепатоцитах. Образование нетоксичной мочевины служит главным механизмом обезвреживания аммиака в организме в

физиологических условиях. В присутствии орнитина наблюдается активация фермента карбамоилсинтетазы, отвечающей за синтез карбамоила (производного аммиака) и, таким образом, вовлечение аммиака в реакцию детоксикации. Аспартат также является субстратом в цикле синтеза мочевины. Кроме того, аспартат играет важную роль в обезвреживании аммиака в реакции синтеза глутамина из глутамата, которая протекает в перивенозных гепатоцитах и мышечной ткани. Роль этого механизма детоксикации аммиака существенно возрастает при хронических заболеваниях печени любой этиологии, в условиях снижения ее функционального резерва на фоне нарастающей митохондриальной дисфункции [12, 16, 17].

Из мышц и кишечника избыток аммиака выводится преимущественно в виде аланина, являющегося продуктом катаболизма аспартата, который оказывает непосредственное цитопротекторное действие на гепатоциты, предотвращая снижение внутриклеточной концентрации АТФ в пораженных гепатоцитах и выброс из них трансаминаз, что способствует уменьшению повреждения ткани печени [13, 14, 22, 26–30].

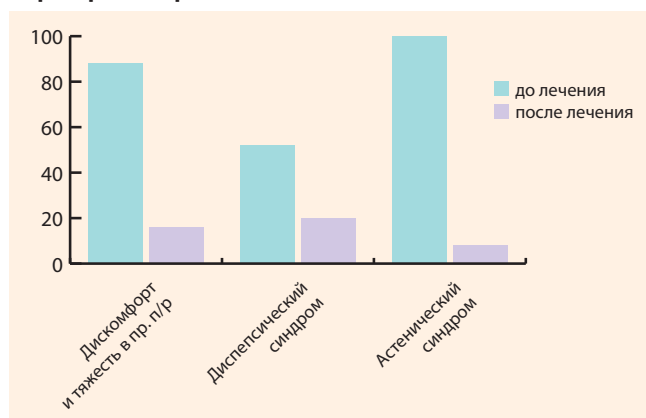
Помимо того, что орнитин играет важную роль в синтезе полиаминов (спермин, спермидин, путресцин), являющихся биологически активными веществами, регулирующими синтез белка, рост и дифференциацию клеток, он также обеспечивает продукцию энергетических субстанций (никотинамидадениндинуклеотидфосфат – НАДФ), что обуславливает гепатопротективный эффект за счет увеличения энергетического резерва митохондрий гепатоцитов, являющихся важным аспектом в прогрессировании стеатоза при НАЖБП [1, 2, 9, 11].

В ряде рандомизированных контролируемых исследований была доказана высокая эффективность L-орнитин-L-аспартата в коррекции нарушений нервно-психического статуса при ПЭ. L-орнитин-L-аспартат способен стимулировать детоксикацию аммиака как в печени, так и в мышечной ткани

Так, в работе немецких авторов, основанной на результатах лечения 1 167 больных (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) в 250 медицинских центрах Германии, была продемонстрирована высокая эффективность и хорошая переносимость L-орнитин-L-аспартата при ХЗП. По итогам исследования препарат был рекомендован для симптоматического лечения больных с ХЗП, в отношении которых безмедикаментозное лечение оказалось неэффективным. Так, отмечалось снижение активности АЛТ, АСТ, ГГТП на 50% у больных с НАЖБП при использовании малых доз препарата. Переносимость препарата была хорошей, а побочные эффекты в виде тошноты и рвоты были зафиксированы лишь в 0,7% случаев [10].

Также в контролируемом клиническом исследовании китайскими авторами была показана эффективность и безопасность L-орнитин-L-аспартата у пациентов с НАСГ,

Рисунок 2. Динамика жалоб пациентов на фоне терапии препаратом Орнитатекс



при этом более высокие дозы (6 г) продемонстрировали повышенную клиническую эффективность при низком уровне побочных эффектов. В другом исследовании были выявлены преимущества L-орнитин-L-аспартата перед глицирризиновой кислотой при хронических заболеваниях печени у пациентов с высоким уровнем ГГТП [31, 36].

Целью нашего исследования было изучение клинической эффективности и безопасности препарата Орнитатекс у пациентов с НАЖБП на стадии стеатогепатита. В исследовании приняли участие 25 пациентов с клинически подтвержденной НАЖБП, средний возраст составил $47,3 \pm 11,2$ года. Все пациенты получали препарат по 20 мл в/в, 2 раза в неделю на протяжении месяца.

Всем пациентам до начала лечения и через месяц после выполнялся следующий перечень исследований: опросник (использовался стандартизированный опросник), оценка качества жизни (опросник SF-36), тест связи чисел, физикальное обследование, клинический и биохимический анализы крови, ФиброМакс-тест, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из наиболее важных результатов явилось благоприятное влияние изучаемого препарата на субъективные клинические проявления заболевания печени. Основные жалобы, которые предъявляли пациенты до лечения, были связаны с дискомфортом и тяжестью в правом подреберье, признаками синдрома диспепсии (тошнота, горечь во рту, нарушение стула) и астенического синдрома (слабость, повышенная утомляемость, раздражительность, снижение работоспособности).

После курса терапии отмечалась отчетливая положительная динамика по частоте выявления вышеперечисленных жалоб (рис. 2). Полученные данные свидетельствуют об эффективном действии препарата на субъективные признаки заболеваний печени.

На основании теста связи чисел до начала терапии у подавляющего большинства обследуемых (92%) была

выявлена латентная энцефалопатия (время на выполнение теста составило более 40 с). После проводимого лечения регистрировалась нормализация показателей у 87% пациентов (время на выполнение теста менее 40 с), в двух случаях отмечалась положительная динамика (43 и 46 с).

Данные клинического анализа крови (гемоглобин, лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, СОЭ) как до, так и после лечения были в пределах нормальных значений. У всех больных на протяжении последнего года до включения в исследование отмечалось стабильное повышение активности ферментов АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ в 1,5–2 раза. На фоне проводимой терапии регистрировалось снижение активности указанных ферментов до нормальных значений (рис. 3).

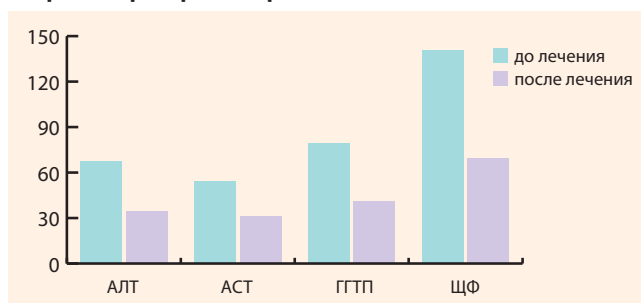
На фоне проводимой терапии препаратом Орнитатекс, по данным ФиброМакс-теста, включающего в себя оценку активности процесса, фиброза, стеатоза, метаболических нарушений, также отмечалась положительная динамика по всем шкалам. Достоверно значимых результатов отмечено не было, поскольку 3-месячного наблюдения недостаточно для оценки влияния терапии на изменение структуры печени.

В контролируемом клиническом исследовании китайскими авторами была показана эффективность и безопасность L-орнитин-L-аспартата у пациентов с НАСГ, при этом более высокие дозы (6 г) продемонстрировали повышенную клиническую эффективность при низком уровне побочных эффектов

На основании данных ультразвукового исследования гепатобилиарной системы отмечалась положительная динамика за счет нормализации размеров печени у пациентов с гепатомегалией и регрессии признаков жировой инфильтрации печени (по методике УЗ-критериев жирового гепатоза Бацкова С.С., 2005 г.), что может являться признаком гепатопротективного действия исследуемого препарата.

Переносимость препарата была хорошей, из нежелательных побочных эффектов отмечалась только тошнота у двух больных, которая не помешала завершить им курс терапии.

Рисунок 3. Динамика активности ферментов на фоне терапии препаратом Орнитатекс



При оценке качества жизни с помощью опросника SF-36 до лечения у всех пациентов отмечалось снижение показателей, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья. После проведенной терапии выявлялось достоверное улучшение показателей, характеризующих физический компонент здоровья: повышение уровня физического функционирования, снижение интенсивности болевого синдрома, за счет изменения которых отмечено повышение уровня ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, и, соответственно, повышение уровня общего состояния здоровья.

В процессе наблюдения, а также по результатам лабораторно-инструментальных методов обследования серьезных нежелательных явлений у пациентов, находящихся под наблюдением, зарегистрировано не было. Приверженность пациентов к лечению в среднем составила 98%.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности, безопасности и хорошей переносимости препарата Орниталекс, назначаемого пациентам с НАЖБП на стадии НАСГ в дозе по 20 мл в/в 2 раза в неделю в течение месяца.



ЛИТЕРАТУРА

1. Радченко В.Г. и др. Алгоритм лечения неалкогольной жировой болезни печени и роль митохондриальной дисфункции в ее развитии. *Фарматека*, 2017, 6: 14–21.
2. Цурцумия Д.Б. и др. Алгоритм лечения неалкогольной жировой болезни печени. *Фарматека*, 2017, 13: 12–17.
3. Ардатская М.Д. Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения. Приложение №14 к Российскому журналу гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии «Материалы XVI сессии Академической школы-семинара имени А.М. Уголева», 2001, XI(4): 91–102.
4. Богомолов П.О., Петраков А.В. Коррекция печеночной энцефалопатии: патофизиологические основы применения пребиотиков. *Consilium medicum*, 2006, 8(7): 18–20.
5. Селиверстов П.В. и др. Возможные пути коррекции дисбиоза кишечника и печеночной энцефалопатии у больных хроническими заболеваниями печени. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*, 2011, 1: 6–10.
6. Селиверстов П.В. и др. Взаимоотношения печени и кишечника на фоне дисбаланса микрофлоры толстой кишки. *Врач*, 2009, 10: 27–31.
7. Гальченко О.Е., Морозова В.А., Бабаева А.Р. Современные возможности применения гепатопротекторов в лечении хронических диффузных заболеваний печени. *Лекарственный вестник*, 2015, 9, 2(58): 7–17.
8. Жигунова А.К. Взаимосвязь гепатопротекции и детоксикации в терапии при функциональных нарушениях работы печени. *Украинский медицинский журнал*, 2013, 4(96), VII/VIII.
9. Радченко В.Г. и др. Заболевания печени и желчевыводящих путей. СПб.: Спецлит., 2011, 526 с.
10. Зингеренко В.Б. Фармаконутриент – орнитин в полном парентеральном питании больных перитонитом. *Новости анестезиологии и реаниматологии*, 2007, 3: 22–27.
11. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Золотаревский В.Б. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. М.: Вести, 2002. С. 416.
12. Клярская И.Л., Вильцанюк И.А., Иськова И.А., Чернуха С.Н. Особенности дифференцированного применения гепатопротекторов при хронической патологии печени невирусного генеза. *КТЖ*, 2008, 1(1): 106–108.
13. Корсунская И.М., Серов Д.В., Теблогова А.М. и др. Опыт применения Гепат-Мерц в комплексной терапии псориаза. *Клин. дерматол. венерол.*, 2008, 6: 76–78.
14. Крамарев С.А. Современные гепатопротекторы в гепатологии. *Дитячий лікар*, 2011, 1: 5–9.
15. Надинская М.Ю. Латентная печеночная энцефалопатия: как помочь пациенту. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.*, 2001, 1: 10–17.
16. Надинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. М.: Вести, 2002. С. 177.
17. Надинская М.Ю. Современные подходы к лечению печеночной энцефалопатии. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.*, 2001, 6: 16–23.
18. Шульпекова Ю.О. Опыт применения препарата Гепат-Мерц в лечении хронической печеночной энцефалопатии. *WWW.CHIL.COM.UA – Национальный медицинский Интернет-конгресс*.
19. Радченко В.Г. и др. Пути коррекции латентной печеночной энцефалопатии у пациентов хроническими заболеваниями печени. Усовершенствованная медицинская технология. СПб., 2010. 40 с.
20. Радченко В.Г. и др. Пищевые волокна в клинической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2010, 1: 20–27.
21. Радченко В.Г. и др. Печеночная энцефалопатия и дисбиоз толстой кишки: возможные подходы к коррекции: усовершенствованная медицинская технология. Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, СПбГМА им. И.И. Мечникова. СПб., 2011. 52 с.
22. Тетерина Л.А. и др. Роль микрофлоры толстой кишки в развитии латентной печеночной энцефалопатии. *Лечащий врач*, 2012, 9: 73–78.
23. Северин Е.С. Биохимия: Учеб. для вузов. ISBN 5-9231-0254-4. 2003. 779 с.
24. Тетерина Л. и др. Пищевое волокно псилиум при хронических заболеваниях печени и печеночной энцефалопатии. *Врач*, 2010, 9: 29–32.
25. Blanc P et al. Lactulose-neomycin combination versus placebo in the treatment of acute hepatic encephalopathy. Result of a randomized controlled trial. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1994, 18: 1063–1068.
26. Butterworth RE. Portal-systemic encephalopathy: a disorder of neuroastrocytic metabolic trafficking. *Dev. Neurosci.*, 1993, 13: 313.
27. Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. *Metab. Brain Dis.*, 2002, 17(4): 221–227.
28. Häussinger D. Hepatische enzephalopathie. *Schweiz. Rundsch. Med. Praxis*, 2002, Bd 91: 957–963.
29. Iwasa M, Nakao M, Kato Y, Kobayashi Y, Takagi K, Kaito M, Adachi Y. Dietary fiber decreases ammonia levels in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2005, 41(1): 217–218.
30. Kircheis G. Critical Flicker Frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 2002, 35: 357–366.
31. Riordan SM, Williams R. The intestinal flora and bacterial infection in cirrhosis. *J Hepatol*, 2006, 45(5): 744–757.
32. Stewart CA, Menon KVN, Kamath PS. Hepatic encephalopathy – diagnosis and management. In: *Neurological Therapeutics Principles and Practice*. Second ed. Vol. 2. Ed. by J.H. Noseworthy. Ch. 119. Abingdon: Informa Healthcare, 2006: 1432–40.
33. Tian LY, Lu LG, Tang CW, Xie Y, Luo HS, Tan SY, Pang Z, Zhang YL, Gong LB, Li YM, Chen SH, Shi JP. Aspartate-ornithine granules in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a multiple-dose parallel controlled clinical trial. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2013 Jul, 21(7): 528–32. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.07.013.
34. Weissenborn KD, Zakim TD. Boyer Clinical features of hepatic encephalopathy. In: *Hepatology – A Textbook of Liver Disease*. Philadelphia, London, N-Y, St. Louis, Sydney, Toronto: W.B. Saunders. 2003, 1: 431–444.
35. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology*, 2005, 41(3): 422.
36. Wigg AJ, Robert – Thompson JG, Dymock RB. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor – alpha in a pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*, 2001, 48: 206–211.
37. Wu WC, Zhao W, Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(2): 313–317.
38. Yan Z, Wang Y, Mao Q, Wang X, Zhang X, Wang Y, Jiang Y, Xiang DD, Jiang L, Wang J. Effect of L-ornithine L-aspartate granules in treating chronic liver disease in patients with high-level serum gamma-glutamyltransferase. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2014 Jul, 22(7): 525–8. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.07.010.

ОРНИЛАТЕКС®

Очищение на высоте

Орнитин. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/мл 10 мл №10



Эффективное средство для лечения печени



- In vivo образует два активных метаболита: аспартат и орнитин
- Нормализует повышенную концентрацию аммиака в организме при заболеваниях печени
- Активирует орнитиновый цикл образования мочевины
- Улучшает белковый обмен при заболеваниях, требующих парентерального питания
- Производится из Европейской субстанции высокого качества

Регистрационный номер: ЛП-002691 от 31.10.2014
Отпускается по рецепту врача. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией
Реклама



А.В. ПОЛУХИНА, Е.В. ВИННИЦКАЯ, д.м.н., Ю.Г. САНДЛЕР, к.м.н., Т.Ю. ХАЙМЕНОВА, к.м.н.

Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии

АДЕМЕТИОНИН

В ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

В статье представлены современные положения о патогенезе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), а также краткий обзор методов терапии. Рассмотрены основные механизмы антиоксидантного действия адеметионина в лечении НАЖБП, анализ доказательной базы его эффективности. Приводятся клинические наблюдения, свидетельствующие в пользу положительного влияния применения адеметионина у больных НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, гепатопротективная терапия, адеметионин.

A.V. POLUKHINA, E.V. VINNITSKAYA, MD, Y.G. SANDLER, PhD in medicine, T.Y. KHAIMENOVA, PhD in medicine

Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Moscow Healthcare Department of the Central Scientific and Research Institute of Gastroenterology

ADEMETHIONINE IN THERAPY OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

The article describes the current views on the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease and a short overview of possible methods of therapy. The main mechanisms of antioxidant action of ademetionine in the treatment of NAFLD and the analysis of the evidence base of its effectiveness are discussed. We present clinical cases of a positive impact of ademetionine in NAFLD patients.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, steatosis, nonalcoholic steatohepatitis, hepatoprotectors, ademetionine.

ВВЕДЕНИЕ, АКТУАЛЬНОСТЬ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Неалкогольная жировая болезнь печени определяется как накопление липидов в гепатоцитах в размере более 5% от массы печени при условии отсутствия токсического воздействия алкоголя (потребление менее 40 г/сут для мужчин и 20 г/сут для женщин) и включает широкий спектр состояний, начиная от стеатоза (накопление липидов без повреждения гепатоцитов) до выраженного фиброза и цирроза печени [1].

До недавнего времени точные показатели распространенности НАЖБП были неизвестны ввиду отсутствия неинвазивных методов диагностики стеатоза печени при отсутствии гепатита и цирроза печени с явлениями портальной гипертензии. И до настоящего времени не существует специфических биохимических маркеров НАЖБП. Однако в течение последних лет в клиническую практику все больше входят такие неинвазивные методы диагностики, как фиброэластометрия печени с функцией контролируемого параметра ультразвукового затухания (КПУЗ), а также различные лабораторные тесты, что позволило получить достоверные данные о распространенности НАЖБП в популяции, а также среди различных групп пациентов [2, 3].

Проблема НАЖБП быстро приобретает огромные масштабы в мире: по данным различных источников, распространенность НАЖБП достигает 30% населения в развитых странах и около 10% в развивающихся странах.

В России эпидемиология НАЖБП изучалась в серии исследований DIREG: распространенность НАЖБП в РФ варьирует от 27 до 37% населения, причем за последнее десятилетие отмечается значительный рост заболеваемо-

сти [4, 5]. Частота НАЖБП среди больных с ожирением особенно высока и варьирует в пределах от 70 до 100%, в то время как больные с СД 2-го типа имеют НАЖБП в 10–70% случаев [1, 6].

В США НАЖБП является наиболее частой причиной повышения печеночных ферментов [7]. Так, в 2004 г. были представлены данные обследования 2 287 пациентов, по данным которого у 34% обследуемых была выявлена жировая болезнь печени и у 90% из них заболевание было обусловлено метаболическим синдромом [8]. Другое исследование, посвященное оценке распространенности НАЖБП среди жителей США различной этнической принадлежности, имело сходные результаты – около 33% обследуемых имели НАЖБП [9].

Частота НАЖБП среди больных с ожирением особенно высока и варьирует в пределах от 70 до 100%, в то время как больные с СД 2-го типа имеют НАЖБП в 10–70% случаев

Несмотря на относительно медленные темпы развития фиброза при НАЖБП по сравнению с другими заболеваниями печени (аутоиммунные, вирусные гепатиты и т.п.), прогрессирование болезни в течение многих лет приводит к фиброзу и циррозу печени, который длительное время может оставаться недиагностированным [10].

Неалкогольный стеатогепатит является клинически значимой стадией НАЖБП: при развитии воспалительного процесса фибротические изменения печени идут быстрее, приводя к циррозу. По данным исследования, опубликованного в 2004 г., прогрессирование фиброза

при неалкогольном стеатогепатите наблюдалось у 30% пациентов через 4,3 года после первой биопсии, причем основным патологическим фактором у таких больных было ожирение [11].

Учитывая высокие показатели инвалидизации и смертности от цирроза печени (по данным ВОЗ, ЦП как причина смертности занимает 9-е место в популяции и 6-е место среди больных трудоспособного возраста), диагностика НАЖБП на доцирротической стадии имеет важное прогностическое значение, и, учитывая зачастую бессимптомное течение процесса, необходим целенаправленный диагностический поиск в этом направлении.

ДИАГНОСТИКА

В настоящее время золотым стандартом диагностики НАЖБП остается биопсия печени (БП), которая позволяет не только установить наличие стеатоза, но и исключить другие возможные этиологические факторы, а также установить стадию фиброза. Однако инвазивность вмешательства, риск побочных эффектов, низкая мотивация пациентов, а также необходимость госпитализации значительно ограничивают использование данного метода и не позволяют использовать БП для скрининга.

Все большую популярность среди практических врачей в настоящее время приобретают современные неинвазивные методы, такие как фибротесты, которые позволяют оценить степень стеатоза, активность воспалительного процесса в печени, стадию фиброза. Данный метод можно рассматривать как скрининговый благодаря своей безопасности и простоте исполнения, а также использовать для оценки эффективности терапии в динамике.

Другой популярный метод диагностики стеатоза и фиброза печени – фиброэластометрия печени с функцией контролируемого параметра ультразвукового затухания (КПУЗ) [2, 12].

Внедрение в широкую клиническую практику неинвазивных методов диагностики позволило не только повысить выявляемость стеатоза и фиброза печени в популяции, но и проводить адекватное лечение и мониторинг [13].

ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время проводится большое количество исследований, посвященных патогенезу НАЖБП, ведь разработка новых методов лечения невозможна без глубокого понимания механизмов развития данного заболевания.

На сегодняшний день общепризнанной теорией, объясняющей формирование НАЖБП, является теория инсулинорезистентности: большое количество исследований показало четкую взаимосвязь между внутриклеточным накоплением липидов и снижением чувствительности тканей к инсулину.

В основе патогенеза НАЖБП выделяют 2 этапа: накопление липидов в клетках печени (стеатоз) и развитие оксидативного стресса.

Инсулинорезистентность и наличие избыточной жировой ткани способствуют как накоплению липидов в ткани гепатоцитов вследствие перераспределения жиров, так и усилению липогенеза в печени. В дальнейшем под действием свободных радикалов и провоспалительных цитокинов развивается стеатогепатит, а в дальнейшем и фиброз.

Следует подчеркнуть, что НАЖБП представляет собой важный самостоятельный компонент метаболического синдрома и является фактором риска кардиоваскулярных осложнений. Важно, что НАЖБП ассоциируется с более высокой частотой смертности от любых причин и повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний вне зависимости от пола, возраста, наличия дислипидемии, курения и т. д.

В течение последних лет в клиническую практику все больше входят такие неинвазивные методы диагностики, как фиброэластометрия печени с функцией контролируемого параметра ультразвукового затухания, а также различные лабораторные тесты, что позволило получить достоверные данные о распространенности НАЖБП в популяции, а также среди различных групп пациентов

Несмотря на существование целого ряда теорий, посвященных механизму развития НАЖБП, до настоящего времени не существует единой концепции патогенеза НАЖБП.

Особое внимание уделяется изучению кишечной микрофлоры и ее связи с заболеваниями печени: 70% венозной крови от кишечника попадает в печень, которая является первой линией защиты от антигенов микрофлоры кишки, таким образом, подвергаясь значительному токсическому воздействию [14]. Было показано, что моносахариды грамотрицательных бактерий, попадая в портальный кровоток, посредством активации TLR4-рецепторов инициируют иммунный ответ и, как следствие, развитие и прогрессирование воспалительных и фибротических изменений в печени [15].

В последние годы активно обсуждается роль генетических факторов в формировании НАЖБП: современные достижения в области генетики позволили расшифровать ряд генов, ответственных за наследственную предрасположенность к НАЖБП: PNPLA3, GSKR, LYPLAL1 и др. [16].

Патогенез НАЖБП многогранен и малоизучен, данной проблеме посвящено огромное количество работ российских и зарубежных авторов: исследуются и активно изучаются новые звенья патогенеза НАЖБП, что в перспективе возможно использовать для разработки новых лекарственных агентов.

ЛЕЧЕНИЕ

Учитывая широкую распространенность данной проблемы, лечение НАЖБП является актуальной задачей.

Снижение массы тела и умеренные аэробные физические нагрузки являются общепризнанными мерами, способными снизить стеатоз печени: показано, что снижение веса даже на 10% приводит к улучшению гистологической картины [17]. Тем не менее, учитывая, что не для всех пациентов возможно выполнение регулярных физических упражнений, снижение и поддержание веса на должном уровне по ряду причин, разработка медикаментозной терапии является абсолютной необходимостью.

Начиная с середины прошлого столетия проводится поиск эффективного и безопасного лекарственного препарата для лечения НАЖБП: ряд исследований посвящен влиянию метформина на течение НАЖБП, в результате чего получены противоречивые данные. В 2009 г. представлены результаты наблюдения за пациентами с НАСГ, которые получали терапию метформином в дозе 2000 мг/сут в течение года: 30% больных продемонстрировали ответ на терапию в виде улучшения гистологических показателей и снижения уровня АЛТ [18]. В ряде других исследований статистически значимых различий в группах пациентов, принимающих метформин и плацебо, получено не было.

В настоящее время золотым стандартом диагностики НАЖБП остается биопсия печени, которая позволяет не только установить наличие стеатоза, но и исключить другие возможные этиологические факторы, а также установить стадию фиброза

Во многих исследованиях изучался и такой общеизвестный препарат, обладающий антиоксидантным действием, как пентоксифиллин: было показано, что степень стеатоза в группе пентоксифиллина снизилась, в то время как значимого влияния на трансаминазную активность выявлено не было [19].

Активно изучалось и применение гипогликемического препарата пиоглитазон в качестве терапии НАЖБП. Хотя полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии в отношении стеатоза и воспаления в печени, однако, учитывая риск набора веса при длительном приеме, а также имеющиеся сведения о повышении риска рака мочевого пузыря, применение препарата в клинической практике в терапии НАЖБП не нашло своего применения [20].

Обетихоловая кислота (ОХК) – полусинтетический аналог естественной хенодезоксихолевой кислоты, агонист фарнезоидного X-рецептора – в 2016 г. одобрена FDA для лечения больных с первичным билиарным циррозом. В многоцентровом исследовании FLINT, посвященном влиянию обетихоловой кислоты, 141 пациент получал ОХК в дозе 25 мг/сут и 142 пациента – плацебо: пациенты, получавшие препарат, продемонстрировали улучшение гистологической картины по сравнению с группой плацебо (45 и 21% соответственно) [21]. Однако очевидно, что для внесения препарата в рекомендации

по лечению НАЖБП требуются дальнейшие исследования и длительное наблюдение [22].

Несмотря на наличие фармакоагентов, оказывающих положительное влияние на течение НАЖБП, эффект данных видов терапии незначителен, что требует разработки новых направлений в лечении НАЖБП.

АДЕМЕТИОНИН

Как известно, ключевым звеном патогенеза НАЖБП является развитие «оксидативного стресса», таким образом, антиоксидантные препараты обоснованно занимают свою нишу в лечении НАЖБП.

В течение многих лет в клинической практике применяется адеметионин (Гептор), и уже накоплена значительная доказательная база эффективности препарата при ряде заболеваний и состояний, таких как неалкогольная и алкогольная жировая болезнь печени, токсическое, в т. ч. лекарственное, поражение, гепатиты различной этиологии и др.

Адеметионин – производное метионина, одной из незаменимых аминокислот – является донатором метильных групп для реакций трансметилирования, широко представлен в клетках самых различных органов и систем и участвует во многих биохимических процессах в организме человека [23, 24].

В гепатоците адеметионин образуется в результате взаимодействия между метионином и аденозинтрифосфатом под действием фермента метионинаденозилтрансферазы (MAT), в то время как его распад катализируется ферментом глицин-N-метилтрансфераза (GNMT).

MAT состоит из 2 субъединиц: $\alpha 1$ и $\alpha 2$, кодируемых участками гена MAT1A и MAT2A соответственно. MAT1A экспрессируется преимущественно в гепатоцитах, в то время как MAT2A широко распространена и были получены данные о ее роли в развитии ГЦР [24].

Следует подчеркнуть, что до 85% всех реакций трансметилирования приходится на печень, где адеметионин выступает донатором метильной группы для гормонов, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот, фосфолипидов и других биологически активных веществ [23].

В моделях на мышах было показано, что среди особей с дефицитом MAT и GNMT частота развития НАЖБП и ГЦР была достоверно выше [24]. Эти результаты легли в основу гипотезы о том, что длительное снижение уровня адеметионина в печени может приводить к трансформации стеатоза в стеатогепатит. Таким образом, определение уровня метаболитов адеметионина может иметь практическое значение для уточнения стадии НАЖБП и определения тактики лечения.

Отдельно следует остановиться на том, что метилирование фосфолипидов играет огромную роль в жировом обмене и отвечает за текучесть клеточной мембраны и стабильность отношения «фосфатидилэтаноламин (PE)/фосфатидилхолин (PC)». Было показано, что колебания отношения PE/PC участвуют в развитии стеатогепатита [25].

Фосфатидилхолин образуется в печени посредством двух основных механизмов: с помощью фосфохолинци-

тидилтрансферазы образуется около 70% фосфатидилхолина, с участием PEMT (фосфатидилэтаноламин-М-метилтрансферазы) – оставшиеся 30% [26–28].

Ключевую роль адеметионина объясняет тот факт, что снижение его уровня в гепатоцитах способствует запуску каскада биохимических реакций и активации провоспалительных цитокинов, что можно предотвратить приемом адеметионина

В эксперименте было установлено, что у мышей с удаленным геном MAT1A синтез фосфатидилхолина был достоверно ниже [27, 28]. При нарушении соотношения PC/PE печень регулирует восстановление его до нормального уровня посредством ингибирования секреции PC, что в свою очередь ухудшает экспорт липопротеидов очень низкой плотности и повышает уровень триглицеридов [27, 28]. В результате каскада биохимических реакций активируется процесс окисления жирных кислот. Снижение отношения PC/PE повышает проницаемость клеточных мембран, в результате чего происходит утечка клеточных компонентов, активация клеток Купфера и, как следствие, повреждение гепатоцитов [29, 30]. Кроме того, снижение уровня адеметионина в клетке способствует активации провоспалительных цитокинов [30, 31].

В ходе реакций деметилирования адеметионина образуется S-аденозилгомоцистеин (SAH) – мощный конкурентный ингибитор метилтрансферазы, который впоследствии расщепляется до гомоцистеина и аденозина при участии SAH-гидролазы. Гомоцистеин при помощи ферментов метионинсинтетазы и бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазы образует метионин. При хронических заболеваниях печени метаболизм метионина в печени нарушается в первую очередь за счет снижения активности MAT и PEMT (фосфатидилэтаноламин-М-метилтрансферазы). Синтез фосфатидилхолина – наиболее устойчивого структурного компонента клеточной мембраны – также снижается [32].

При реакции транссульфирования происходит превращение гомоцистеина в цистеин и в конечном счете образование глутатиона – важного внутриклеточного антиоксиданта [23, 24], который связывает и детоксицирует ряд токсичных соединений.

Было показано, что прием адеметионина нормализует уровень глутатиона у больных с АЖБ и НАЖБ [33]. Большое количество исследований, посвященных влиянию адеметионина на течение хронических заболеваний печени, показали значительную эффективность препарата [34].

С другой стороны, модели на мышах с удаленным геном GNMT демонстрируют увеличение уровня адеметионина, что в свою очередь приводит к активации натуральных киллеров в печени, активации PEMT и увеличению синтеза PC, в ответ на это происходит активация экспорта ЛПОНП и ЛПВП.

Другим важным компонентом, участвующим в обмене адеметионина, является бетаин, который необходим для образования метионина из гомоцистеина. Изучались эффекты бетаина для лечения НАСГ в 2 исследованиях: пилотное исследование с участием 10 пациентов с НАСГ и затем рандомизированное контролируемое клиническое исследование с оценкой гистологических исходов у 50 пациентов [35, 36]. Хотя в пилотном исследовании было продемонстрировано улучшение показателей печеночных ферментов на фоне терапии бетаином, однако по результатам рандомизированного исследования улучшения гистологической картины отмечено не было. Тем не менее к данным результатам следует относиться с определенной долей критики, т. к. 32% исследуемых не была проведена биопсия печени после лечения [37].

Первые данные о пользе терапии адеметионином были получены в моделях на животных: мыши получали диету со сниженным содержанием метионина и холина, у данных животных применение адеметионина позволило снизить частоту развития НАЖБП, улучшить показатели печеночных трансаминаз, маркеров воспаления и фиброза печени [38].

Ключевую роль адеметионина объясняет тот факт, что снижение его уровня в гепатоцитах способствует запуску каскада биохимических реакций и активации провоспалительных цитокинов, что можно предотвратить приемом адеметионина [39].

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ АДЕМЕТИОНИНА

За многолетний период использования адеметионина в лечении ХЗП накоплена значительная доказательная база эффективности и безопасности препарата, в т. ч. результаты метаанализов, систематических обзоров, рандомизированных клинических исследований.

Впервые адеметионин был открыт в 1952 г. G.L. Cantoni, и в последующие годы происходил активный поиск практического применения адеметионина в качестве терапевтического агента.

Адеметионин – производное метионина, одной из незаменимых аминокислот – является донатором метильных групп для реакций трансметилирования, широко представлен в клетках самых различных органов и систем и участвует во многих биохимических процессах в организме человека

Однако лишь в 1974 г. была получена форма, пригодная для парентерального использования, причем клиническое применение адеметионина берет свое начало с использования в психиатрии.

В последующем в результате наблюдения за пациентами, получавшими адеметионин при депрессии, было отмечено его положительное влияние на течение сопутствующих заболеваний опорно-двигательного аппарата у таких больных в виде уменьшения воспалительных явлений.

В ходе изучения метаболизма адеметионина было установлено, что он является незаменимым фактором в процессе синтеза в печени глутатиона – одного из важнейших клеточных антиоксидантов. Эти данные легли в основу теории о возможном гепатопротективном эффекте адеметионина, что впоследствии получило множество подтверждений как в моделях на животных, так и в клинических исследованиях.

Масштабное исследование по изучению эффективности адеметионина в зависимости от путей введения было проведено Fiorelli G. в 1990 г. В результате было показано, что внутримышечный и внутривенный пути введения имеют сопоставимую эффективность в отношении динамики лабораторных показателей [40].

В ходе изучения метаболизма адеметионина было установлено, что он является незаменимым фактором в процессе синтеза в печени глутатиона – одного из важнейших клеточных антиоксидантов

В 1992 г. представлены результаты исследования эффективности адеметионина при синдроме холестаза при ХЗП различной этиологии, в т. ч. НАЖБП. В исследование было включено более 400 пациентов из 12 клиник Италии, которые получали адеметионин парентерально в течение 2 недель с последующим продолжением перорального приема. В результате 60% исследуемых продемонстрировали улучшение биохимических показателей, более 70% пациентов отметили уменьшение кожного зуда, что достоверно превышало соответствующие показатели в контрольной группе, получавшей плацебо [41].

В 1993 г. были опубликованы результаты первого метаанализа, включающего данные 6 плацебо-контролируемых клинических исследований. В исследование были включены пациенты с различными хроническими заболеваниями печени. В результате парентерального применения адеметионина в течение 15–30 дней было показано положительное влияние препарата в отношении синдрома холестаза: снижение или купирование кожного зуда – более 70%, снижение лабораторных маркеров холестатического синдрома (билирубин, ГГТП, ЩФ), АЛТ [40].

Одним из наиболее крупных систематических обзоров, посвященных эффективности и безопасности адеметионина, является метаанализ, опубликованный в 2002 г. M. Hardy et al. Проводился анализ источников из 25 баз медицинской информации, проанализировано более полутора тысяч статей, в результате использованы данные 294 статей, посвященных исследованию эффективности адеметионина. В результате авторы получили данные, сопоставимые с результатами предыдущих исследований, и в очередной раз продемонстрировали эффективность и безопасность терапии адеметионином [42].

Говоря о применении адеметионина в лечении НАЖБП, следует отметить, что данный вопрос требует дальнейших исследований. В основе эффектов адеметионина при НАЖБП лежит его влияние на синтез основных

внутриклеточных антиоксидантов, фосфатидилхолина, глутатиона.

Наш собственный опыт позволяет рассматривать адеметионин в качестве эффективного и безопасного средства в лечении НАЖБП. За 2016 г. 64 пациента в НАЖБП на стадии стеатогепатита получали адеметионин в дозе 800 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней, из них снижение трансаминазной активности продемонстрировали 64%, снижение показателей холестаза (ЩФ, ГГТП, билирубин) – около 60%.

Учитывая столь широкую распространенность НАЖБП (до 30% в популяции в развитых странах), с проблемой ведения таких пациентов все чаще сталкиваются не только узкопрофильные специалисты (гепатологи), но и терапевты и гастроэнтерологи как в стационарах, так и на амбулаторном приеме. Безусловно, при первичном обращении пациента с синдромом цитолиза требуется тщательное обследование у гепатолога с целью исключения других возможных этиологических факторов гепатита, впоследствии же при установленном диагнозе НАЖБП лечение и наблюдение таких пациентов возможно и в условиях поликлиники участковым терапевтом или гастроэнтерологом.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больные с артериальной гипертонией, ожирением, сахарным диабетом составляют значительную долю пациентов участкового терапевта. Важно помнить, что при наличии компонентов метаболического синдрома необходимо проводить скрининг на предмет НАЖБП.

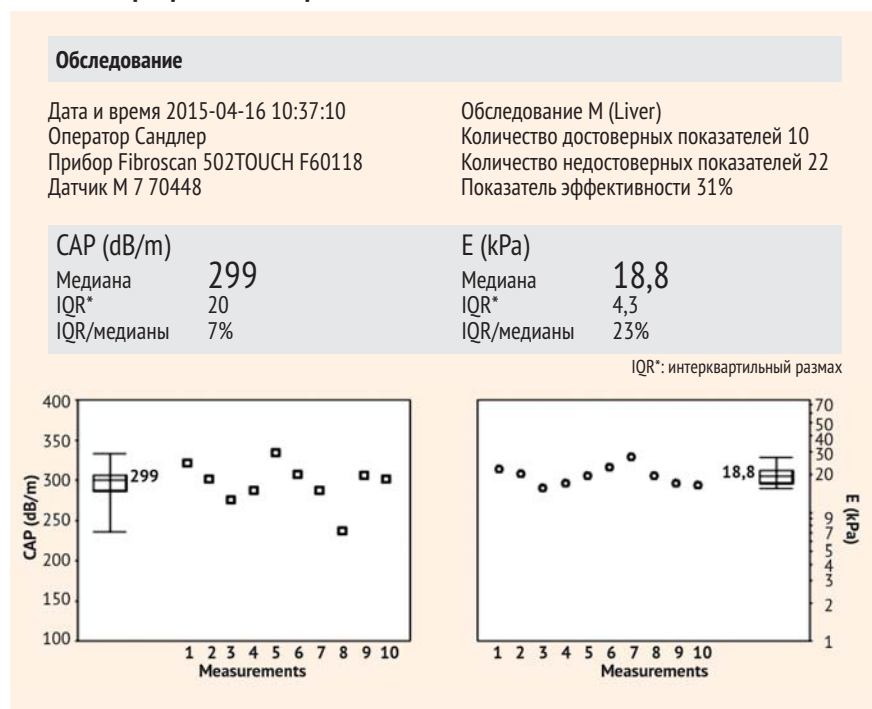
В представленном клиническом наблюдении рассмотрен случай неалкогольной жировой болезни печени с трансформацией в цирроз: дифференциальная диагностика и успешная медикаментозная терапия с использованием препарата Гептор.

Пациент Л. 1957 года рождения в ноябре 2015 г. госпитализирован в стационар с хроническим гепатитом неясной этиологии (на амбулаторном этапе отмечен умеренный синдром цитолиза – повышение АЛТ и АСТ до 3,5–4 норм, латентная тромбоцитопения (уровень тромбоцитов – 110)) (табл.).

Из анамнеза известно, что пациент около 12 лет страдает сахарным диабетом 2-го типа (по поводу чего получает метформин), артериальной гипертонией, более 30 лет имеет избыточную массу тела (ИМТ 30 кг/м² и более). Учитывая эти данные, уже при первичном обращении на амбулаторном этапе можно предположить наличие жировой болезни печени, что определяет направление диагностического поиска.

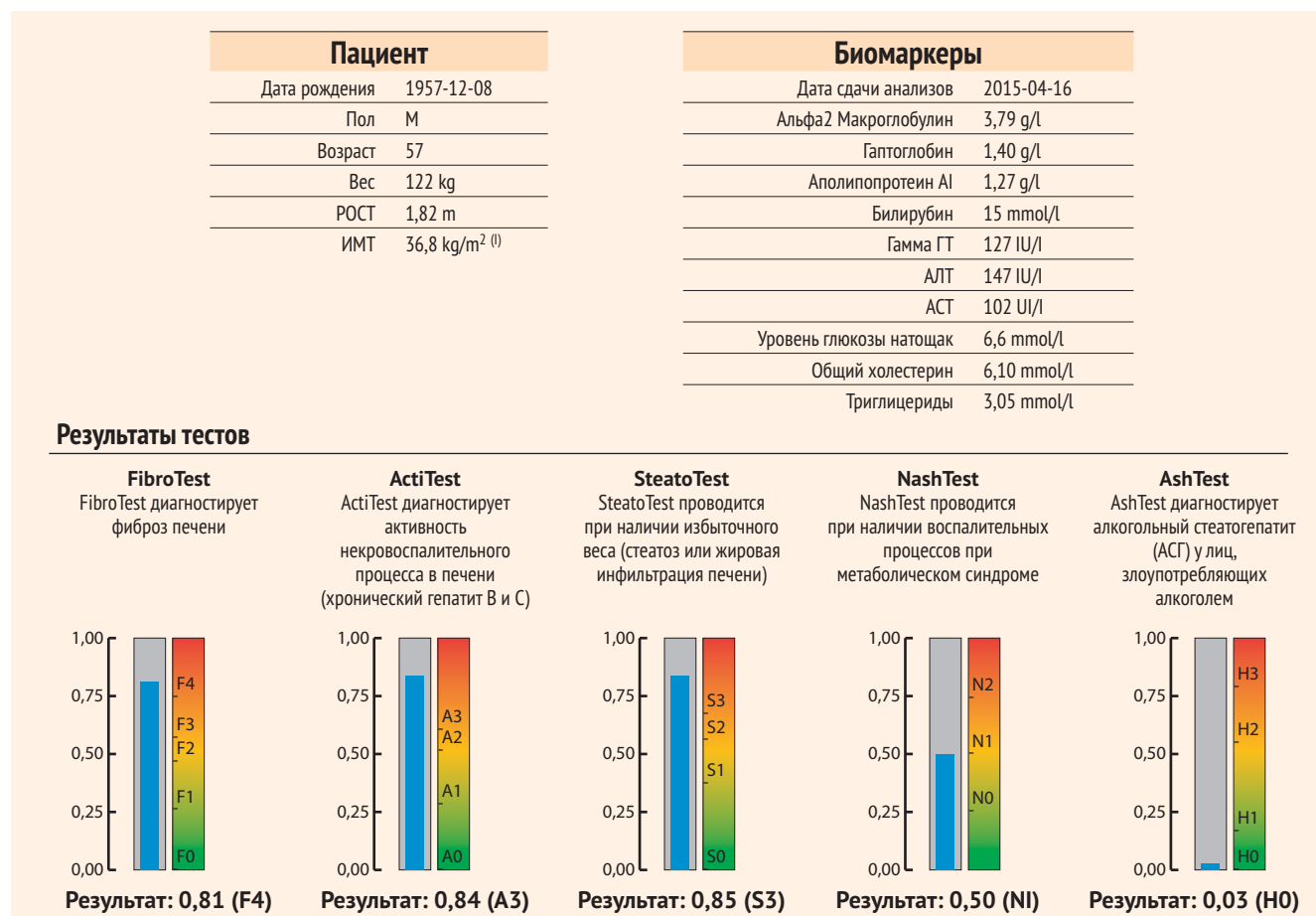
Проведена дифференциальная диагностика: лабораторно были исключены вирусные гепатиты, аутоиммунное поражение печени (лабораторные маркеры аутоиммунного гепатита отрицательны), болезни накопления, алкогольная болезнь печени (опросник AUDIT Alcohol Use Disorders Identification Test – 4 балла, что свидетельствует об отсутствии алкогольного фактора). При объективном осмотре выявлено наличие абдоминаль-

Рисунок 1. Результаты исследования – оценка стеатоза и фиброза печени методом фиброэластометрии



ного ожирения (окружность живота – 120 см, ИМТ 36,8 кг/м²), лабораторно – синдром цитолиза (АЛТ 118, АСТ 212, ГГТП 70), дислипидемический синдром (холестерин 8,6, ЛПНП 5,2, ТГ 2,1), повышение уровня глюкозы (7,1) и гликированного гемоглобина (7,5%). По данным УЗИ органов брюшной полости выявлены эхо-признаки стеатоза, гепатомегалии и умеренной спленомегалии. Проводилась оценка стеатоза и фиброза печени методом фиброэластометрии с функцией контролируемого параметра ультразвукового затухания: стадия фиброза соответствует F4 по METAVIR (18,8 кПа), S3 по Brunt (299 дБ/м) (рис. 1). В рамках научной работы был проведен серологический тест «ФиброМакс», по результатам которого определена активность воспалительного процесса – A3, получены сходные данные в отношении стеатоза и фиброза (S3, F4) (рис. 2).

Рисунок 2. Результаты серологического теста «ФиброМакс»



Пациент дал согласие на проведение пункционной биопсии печени, по результатам морфологического исследования был верифицирован диагноз «мелкоузловой активный цирроз печени в исходе НАЖБП, METAVIR – A2 F4». Индекс стеатоза – 2 (Brunt) (рис. 3).

Учитывая цитолитическую активность, больному был назначен Гептор внутривенно капельно в дозе 800 мг/сут. По данным контрольного биохимического анализа крови отмечено снижение показателей цитолиза на 60% за 10 дней, что можно расценить как хороший биохимический ответ (табл.).

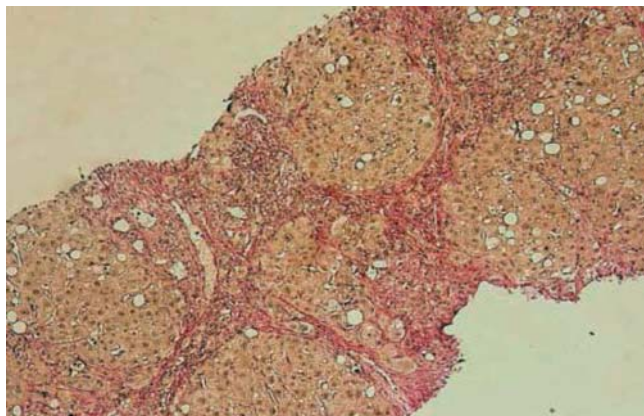
Одним из наиболее крупных систематических обзоров, посвященных эффективности и безопасности адеметионина, является метаанализ, опубликованный в 2002 г. M. Hardy et al.

Немаловажно, что значимое положительное влияние даже короткого парентерального курса применения Гептора на динамику биохимических показателей, а также сопутствующее антидепрессивное действие повышает приверженность пациентов к лечению и позволяет назначать данный препарат на длительное время. Таким образом, было принято решение о проведении степ-терапии: после курса инъекций пациент продолжил пероральный прием препарата в течение 2

Таблица. Результаты биохимического анализа крови в динамике пациента Л. 1957 года рождения

	Амбулаторно	Исходно в стационаре	На 10-й день терапии
АЛТ	124 Ед/л	118 Ед/л	48 Ед/л
АСТ	110 Ед/л	121 Ед/л	49 Ед/л
ГГТП	61 Ед/л	70 Ед/л	42 Ед/л
Гликированный гемоглобин	7,5%	7,6%	
Глюкоза		7,1 ммоль/л	
ХС		8,6 ммоль/л	
ТГ		2,1 ммоль/л	
ЛПНП		5,2 ммоль/л	
тромбоциты	112 x 10 ³ /мкл	110 x 10 ³ /мкл	118 x 10 ³ /мкл
ANA		Не выявлены	
LKM		Не выявлены	
ASMA		Не выявлены	
SMA		Не выявлены	
AMA		Не выявлены	

Рисунок 3. Морфологическое исследование: мелкоузловой активный цирроз печени в исходе НАЖБП, METAVIR – A2 F4



месяцев в дозе 800 мг/сут. На фоне лечения, помимо улучшения лабораторных показателей, отмечалась положительная динамика и клинически: больной отметил купирование астенического синдрома и диспептических явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая широкую распространенность ожирения и СД, НАЖБП является проблемой современности.

В отличие от многих других лекарственных препаратов, применяемых для лечения НАЖБП, хорошая переносимость и низкая токсичность адеметионина (Гептор) дает возможность назначать препарат на длительный период [24].

Значимое положительное влияние даже короткого парентерального курса применения Гептора на динамику биохимических показателей, а также сопутствующее антидепрессивное действие повышает приверженность пациентов к лечению и позволяет назначать данный препарат на длительное время

Подводя итоги, можно говорить об эффективности и безопасности применения адеметионина (Гептор) в лечении пациентов с НАСГ, особенно в случаях с изначально низким уровнем адеметионина в клетке. Механизм действия препарата заключается в улучшении свойств клеточной мембраны гепатоцитов, корректировке нарушенного экспорта ЛПОНП из печени, снижении количества провоспалительных цитокинов.

Анализ литературы, а также наш собственный опыт применения адеметионина в лечении НАЖБП на стадии стеатогепатита позволяет рассматривать его в качестве препарата выбора первой линии.

ЛИТЕРАТУРА

- Smith BW & Adams LA. Non-alcoholic fatty liver disease. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 2011, 8: 97-113.
- Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Кейян В.А., Драпун С.В. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? *Доктор.Ру. Гастроэнтерология*, 2015, 12: 57-64.
- Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., Ротин Д.Л. Новый неинвазивный метод оценки стеатоза при хронических заболеваниях печени. *Терапевтический архив*, 2016, 88(2): 49-57.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (методические рекомендации). М.: «Издательский дом "М-Вести"», 2009: 20.
- Павлов Ч.С., Глушков Д.В., Ивашкин В.Т. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени с использованием методов неинвазивного скрининга населения. *Врач*, 2010, 12: 13-19.
- Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Бращенкова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение. *Лечащий Врач*, 2008, 2.
- Ahmed MH, Byrne CH. Non-alcoholic steatohepatitis. *The Metabolic Syndrome*, 2005: 279-305.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*, 2004, 40: 1387-1395.
- Szczepaniak LS, Nuremberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, Hobbs HH, Dobbins RL. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2005, 288: 462-468.
- Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*, 2013, 58: 593-608.
- Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology*, 2004, 40: 820-826.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*, 2011, 43: 17-49.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*, 2011, 43: 51-62.
- Compare D, Coccoli P, Rocco A et al. Gut-liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012, 22: 471-476.
- Aron-Wisniewsky J, Gaborit B, Dutoir A, Clement K. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: new insights. *J. Clin Microbiol Infect*, 2013, 19: 338-348.
- Day CP. Genetic and environmental susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*, 2010, 28(1): 55-60.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 2012: 18-23.
- Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, Ricks M, Feld JJ, Borg BB, Modi A, Nagabhyru P, Sumner AE, Liang TJ, Hoofnagle JH. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Therapeut*, 2009, 29: 172-82.
- Van Wagner LB, Koppe SW, Brunt EM, Gottstein J, Gardikotes K, Green RM, Rinella ME. Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *Ann Hepatol*, 2011, 10: 277-86.
- LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh KL, Hamid SS, Isakov V, Lizarzabal M, Penaranda MM, Ramos JF, Sarin S, Stimac D, Thomson AB, Umar M, Krabshuis J, LeMair A. Review Team. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48: 467-73.
- Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarthy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E, NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015, 385: 956-65.
- Silveira MG, Lindor KD. Obeticholic acid and budesonide for the treatment of primary biliary cirrhosis. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15: 365-72.
- Mato JM, Martinez-Chantar ML, Lu SC. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. *Ann Hepatol*, 2013, 12: 183-9.
- Lu SC, Mato JM. S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer. *Physiol Rev*, 2012, 92: 1515-42.
- Li Z, Agellon LB, Allen TM, Umeda M, Jewell L, Mason A, Vance DE. The ratio of phosphatidylcholine to phosphatidylethanolamine influences membrane integrity and steatohepatitis. *Cell Metab*, 2006, 3: 321-31.
- Vance DE. Physiological roles of phosphatidylethanolamine N-methyltransferase. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831: 626-32.
- Cano A, Buque X, Martinez-Una M, Aurekoetxea I, Menor A, Garcia-Rodriguez JL, Lu SC, Martinez-Chantar ML, Mato JM, Ochoa B, Aspichueta P. Methionine adenosyltransferase 1A gene deletion disrupts hepatic very low-density lipoprotein assembly in mice. *Hepatology*, 2011, 54: 1975-86.
- Walker AK, Jacobs RL, Watts JL, Rottiers V, Jiang K, Finnegan DM, Shioda T, Hansen M, Yang F, Niebergall LJ, Vance DE, Tzoneva M, Hart AC, Naar AM. A conserved SREBP-1/phosphatidylcholine feedback circuit regulates lipogenesis in metazoans. *Cell*, 2011, 147: 840-52.
- Caballero F, Fernandez A, Matias N, Martinez L, Fucho R, Elena M, Caballeria J, Morales A, Fernandez-Checa JC, Garcia-Ruiz C. Specific contribution of methionine and choline in nutritional nonalcoholic steatohepatitis: impact on mitochondrial S-adenosyl-L-methionine and glutathione. *J Biol Chem*, 2010, 285: 18528-36.
- Chawla RK, Bonkovsky HL, Galambos JT. Biochemistry and pharmacology of S-adenosyl-L-methionine and rationale for its use in liver disease. *Drugs*, 1990, 40(Suppl 3): 98-110.
- Fu S, Yang L, Li P, Hofmann O, Dicker L, Hide W, Lin X, Watkins SM, Ivanov AR, Hotamisligil GS. Aberrant lipid metabolism disrupts calcium homeostasis causing liver endoplasmic reticulum stress in obesity. *Nature*, 2011, 473: 528-31.
- Friedel HA, Goa KL, Benfield P. S-adenosyl-L-methionine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in liver dysfunction and affective disorders in relation to its physiological role in cell metabolism. *Drugs*, 1989, 38: 389-416.
- Vendemiale G, Altomare E, Trizio T, Le Grazie C, Di Padova C, Salerno MT, Carrieri V, Albano O. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol*, 1989, 24: 407-15.
- Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol*, 2012, 57: 1097-109.
- Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96: 2711-17.
- Abdelmalek MF, Sanderson SO, Angulo P, Soldevila-Pico C, Liu C, Peter J, Keach J, Cave M, Chen T, McClain CJ, Lindor KD. Betaine for nonalcoholic fatty liver disease: results of a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*, 2009, 50: 1818-26.
- Medici V, Virata MC, Peerson JM, Stabler SP, French SW, Gregory JF, 3rd, Albanese A, Bowlus CL, Devaraj S, Panacek EA, Richards JR, Halsted CH. S-adenosyl-L-methionine treatment for alcoholic liver disease: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res*, 2011, 35: 1960-5.
- Oz HS, Im HJ, Chen TS, de Villiers WJ, McClain CJ. Glutathione-enhancing agents protect against steatohepatitis in a dietary model. *J Biochem Mol Toxicol*, 2006, 20: 39-47.
- Chawla RK, Watson WH, Eastin CE, Lee EY, Schmidt J, McClain CJ. S-adenosylmethionine deficiency and TNF-alpha in lipopolysaccharide-induced hepatic injury. *Am J Physiol*, 1998, 275: G125-9.
- Fiorelli G. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. *Curr Ther Res Clin Exp*, 1999, 60(6):335-48.
- Manzillo G, Piccinino F, Surrenti C, Frezza M, Giudici GA, Grazie DCL. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-Adenosyl-L-Methionine (SAME) in Cholestatic Patients with Liver Disease. *Drug Invest*, 1992 Jan 1, 4(4): 90-100.
- Hardy M, Coulter I, Morton SC et al. S-Adenosyl-L-Methionine for Treatment of Depression, Osteoarthritis, and Liver Disease. Evidence Report/Technology Assessment Number 64 (Prepared by Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-97-0001). AHRQ Publication No. 02-E034. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. October 2002.

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА:

ВЗГЛЯД ТЕРАПЕВТА

В статье даны сведения о сфере применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), приведены наиболее доказательные позитивные эффекты терапии при желчнокаменной болезни (ЖКБ) и при первичном билиарном циррозе (ПБЦ). Обсуждена вероятность использования УДХК как средства профилактики ЖКБ при билиарном сладже (БС) и в группе риска – у лиц пожилого и старческого возраста. Представлены данные собственного исследования результатов применения УДХК у 34 больных с неалкогольной жировой болезнью печени, сочетающейся с дисформией желчного пузыря (ДЖП), БС и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Прием препарата УДХК Гринтерол продемонстрировал высокую клиническую эффективность, безопасность и отсутствие побочных эффектов.

Ключевые слова: УДХК, Гринтерол, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, стеатогепатит, первичный билиарный цирроз, желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, дисформия желчного пузыря, холестероз желчного пузыря.

V.M. MAKHOV, MD, Prof., L.N. UGRUMOVA, PhD in medicine, A.A. BALAKHONOV, Z.A. MAMIEVA
Sechenov First Moscow State University
URSODEZOKSIHOLEVAJA ACID: THERAPIST'S VIEW

The article gives information on the scope of ursodeoxycholic acid (UDCA). The most evident positive effects of therapy for cholelithiasis (SCI) and in primary biliary cirrhosis (PBC). The probability of using UDCA as a means of preventing CLS in cases of biliary sludge (SB) and in the risk group in elderly and elderly people is discussed. The data of our own study of the results of UDCA in 34 patients with non-alcoholic fatty liver disease, combined with the dyskinesia of the gallbladder (BL), BS and gastroesophageal reflux disease (GERD) are presented. Admission UDCA Grinterol demonstrated high clinical efficacy, safety and the absence of side effects.

Keywords: UDCA, Grinterol, nonalcoholic fatty liver disease, steatosis of the liver, steatohepatitis, primary biliary cirrhosis, cholelithiasis, biliary sludge, gallbladder deformity, holsters galldbladder.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – широко используемое средство, позиционируемое как гепатопротектор и по настоящее время вызывающее разноречивые суждения о сфере ее применения.

Успешное применение УДХК как нехирургического подхода при желчнокаменной болезни (ЖКБ) для растворения холестериновых конкрементов объясняется воздействием УДХК на основные звенья механизмов литогенеза. Главным успехом УДХК при ЖКБ является изменение соотношения желчных кислот (ЖК) в пользу гидрофильной кислоты в пуле желчных кислот и, естественно, в желчном пузыре.

Желчь у здорового человека является стабильным коллоидным раствором. Ведущая роль в генезе камнеобразования принадлежит нарушению соотношения в желчи солей желчных кислот (в норме 12%), фосфолипидов (4%) и холестерина (0,7–1,6%). Стабильность коллоидного состояния обеспечивают сформированные мицеллы. Каждая мицелла состоит из 1 молекулы холестерина, 6 молекул желчных солей и 2 молекул лецитина (фосфолипидов).

Из общего количества желчных кислот 97–99% являются гидрофобными (липофильными). Липофильные свойства позволяют осуществить ведущую роль в процессе пищеварения: эмульгировании жиров, гидролизе жиров, активации панкреатических и кишечных ферментов.

УДХК – третичная желчная кислота, обладает наименьшей липофильностью и наибольшей гидрофильностью. В общем циркулирующем пуле желчных кислот на УДХК приходится 1–3%.

В основе холестеринового литогенеза лежат перенасыщение желчи холестерином, нуклеация и преципитация кристаллов холестерина, формирование микролитов и камней. Естественно, что без нарушения полноценности мицелл этот процесс не происходит. К их неполноценности приводит нарушение синтеза, секреции и рециркуляции ЖК и холестерина.

В основе воздействия на приостановление литогенеза и редуцирование желчных камней лежит «эффект замещения». Качественный состав циркулирующих ЖК и, естественно, ЖК в желчном пузыре возможно изменить, назначая пациенту УДХК. Известно, что ежедневный прием в сутки 10–15 мг/кг массы тела препаратов УДХК приводит к повышению ее доли в пуле ЖК с 1–3% до 40–50%, а хенодезоксихолевая кислота (ХДХК) снижается до 15% при исходном уровне 45%.

УДХК – единственное лекарственное средство с доказанным воздействием на основные звенья билиарного литогенеза.

Внимание к УДХК как альтернативе холецистэктомии обусловлено эффективностью лизирующей терапии – растворение камней происходит в 30–60% случаев. Имеет значение и возрастание заболеваемости ЖКБ, особенно с возрастом, когда осложнения операции могут быть весьма существенными. Следует отметить, что распространенность ЖКБ увеличивается с возрастом (до 9,53–11,6% у женщин) [1]. При этом остаются и факторы риска ЖКБ у лиц пожилого и старческого возраста, это:

- прогрессирующее нарушение липидного обмена, гиперхолестеринемия, повышение секреции холестерина в желчь,

- нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот из-за атрофических изменений слизистой тонкой кишки и микробной контаминации,

- нарастание ИМТ, абдоминальное ожирение,

- «пищевые» барьеры, уменьшение потребления жиров,

- гипотония и дискинезия желчного пузыря.

Прием УДХК при ЖКБ рекомендован Американским агентством по контролю пищевых продуктов (FDA) и Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА) [2].

К условиям успешности консервативной терапии ЖКБ препаратами УДХК относят:

- полную проходимость внепеченочных желчных путей,

- сохранность сократительной функции ЖП, нормальную концентрационную способность пузыря,

- холестериновые камни диаметром не более 8 мм,

- единичные камни, а если множественные, то они должны занимать менее 50% объема пузыря.

Во многом эффективность литолиза зависит от тщательности первичного обследования пациента. Необходимо убедиться, что камни в желчном пузыре рентгенонегативны и не дают при УЗИ «теневую дорожку». ЭГДС позволяет исключить патологию большого дуоденального сосочка. Рекомендован прием 2/3 суточной дозы УДХК перед сном для ночного накопления препарата в пузыре. Больного целесообразно подготовить к возможным ситуациям: эффект не стопроцентный, возможны рецидивы камнеобразования, повторные курсы и поддерживающая терапия. Следовательно, из трех стадий ЖКБ: первой – предкаменной, с возможным формированием билиарного сладжа, второй стадии – с формированием желчных камней и третьей стадии – с хроническим рецидивирующим калькулезным холециститом, а иногда и в стадии осложнений урсолитису подлежат больные 1-й стадии и некоторые больные 2-й стадии. В то же время частота рецидивов камнеобразования после успешного растворения довольно высока. У 30–50% пациентов рецидив отмечается в течение 5 лет, при дальнейшем наблюдении частота рецидивов продолжает расти [3]. Рекомендуются дозы 10–15 мг/кг массы тела; увеличение суточной дозы не целесообразно, т.к. это может привести к увеличению в циркуляции токсичной литохолевой кислоты. Можно полагать, что рекомендации, касаемые консервативной терапии ЖКБ, следует отнести к другим состояниям, которые можно считать предрасполагающими к ЖКБ. При неэффективном растворении камней повторные более короткие курсы УДХК и в меньшей дозе могут предотвратить рост конкрементов, а также оптимизируют эвакуацию желчи, улучшают моторику кишечника и его микробный состав.

К группам риска ЖКБ можно отнести:

- лиц с дисформией и дискинезией ЖП,

- пациентов, соблюдающих диету без жиров,

- желающих похудеть с ожирением и исповедующих лечебное голодание,

- принимающих эстрогенсодержащие препараты.

Важной предстадией ЖКБ является билиарный сладж (БС). В различных популяциях частота выявления БС колеблется в широких пределах и составляет:

- в общей популяции среди лиц, не страдающих ЖКБ, – 1,7–4%;

- среди лиц, предъявляющих жалобы со стороны органов пищеварения, – 7–8%;

- среди лиц, предъявляющих жалобы, характерные для диспепсии билиарного типа, – 24,4–55% [4].

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (ТУЗИ) примерно в 70% выявляет вариант БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц, определяемых точечными единичными или множественными гиперэхогенными частицами без акустической тени (в отличие от одномиллиметровых конкрементов). Частицы смещаются при изменении положения тела больного. ТУЗИ обладает чувствительностью при диагностике БС 55–65% и специфичностью 90% [5]. Можно считать, что консервативный литолитический лечебный подход, рекомендуемый для «каменной», неосложненной стадии ЖКБ, можно применить и к ранним по патогенезу стадиям – билиарному сладжу. Развитие осложнений при БС происходит в 10–15%. С ним связывают развитие т.н. криптогенного острого и хронического панкреатита. Считают, что прохождение микролитов сладжа может сопровождаться повреждениями слизистой дистального отдела ВЖП, спазмом сфинктера Одди с развитием желчной колики и повышением давления в панкреатической дуктальной системе. Папиллит и стенозирование отверстия большого дуоденального сосочка также могут быть обусловлены БС. О влиянии БС на функциональное состояние желчевыводящей системы и клиническую симптоматику говорят данные по выявляемости БС. Так, в общей популяции БС наблюдают в 1,7–4%, а среди обследованных по поводу жалоб, характерных для билиарной диспепсии, БС обнаруживают у 24–55% обследованных. Являются тревожными следующие данные: при естественном течении БС за 3 года исчез в 12,5%, сохранился у 44,3%, трансформировался в ЖКБ у 43,2% [6].

Единого положения по тактике ведения в отношении БС нет. Часто после констатации БС терапевтические действия не проводятся [5]. Так, предлагают начинать терапию, если БС персистирует 3 мес. По нашему мнению, ждать саморазрешения нецелесообразно, и подход должен быть идентичен терапии при лизисе желчных камней. Убедившись в проходимости внепеченочных желчевыводящих протоков и сохранной сократительной способности ЖП, следует начать терапию УДХК по 10–15 мг/кг на ночь с ежемесячным контролем. Эффективность терапии УДХК составляет за 3 мес. 75–85%. Отмечена целесообразность назначения миотропных спазмолитиков для снятия гипертонуса сфинктера Одди. Об эффективности приема УДХК при БС можно судить по результатам уже цитируемого источника [6], в отличие от «естественного» течения при терапии УДХК БС ни в одном наблюдении в камни не трансформировался. Целесообразность активного воздействия на билиарный сладж препаратами УДХК подтверждает трехлетнее наблюдение, продемонстрировавшее, что БС трансформировался в ЖКБ у 43,2%,

а исчез только у 12,5%. При терапии УДХК камни в ЖП не образовывались, а БС не трансформировался в камни. В поликлинической практике врачи чаще всего встречаются следующие варианты, ассоциированные с ЖКБ:

- Пациенты с классическим болевым (желчные колики) вариантом.
- Больные с диспептическим вариантом.
- Вариант бессимптомного «немного» камненосительства.
- Пациенты с билиарным сладжем (БС).
- Лица, перенесшие холецистэктомию по поводу ЖКБ.
- Лица с высоким риском развития ЖКБ.

В основе литогенеза лежит главным образом нарушение липидного обмена, в первую очередь ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Так, при избыточной массе тела (ИМТ 25–29,9 кг/м²) ЖКБ наблюдают у 64,7%, а при ожирении – у 100% [7]. УЗИ у больных метаболическим синдромом (МС) выявило холестероз ЖП и БС у 55,8% обследованных [8]. Актуальность проблемы состоит в постоянном возрастании лиц с ожирением и СД 2-го типа. Так, выборочные исследования, проведенные в России, показывают, что около 30% трудоспособного населения имеют избыточную массу тела, а у четверти диагностировано ожирение [9]. У 6,7% больных с избыточной массой тела и у 11,6% с ожирением имелись данные, указывающие на ЖКБ [10]. Ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия лежат в генезе НАЖБП. Показано, что при НАЖБП изменение гепатоцитов приводит к формированию неполноценных желчных мицелл с повышением холестерина и снижению фосфолипидов и желчных кислот [11]. О позитивной возможности патогенетического воздействия можно говорить исходя из того, что прием УДХК приводит к уменьшению в желчи холестерина, уменьшая всасывание его в кишечнике, при одновременном снижении синтеза в гепатоците и его секреции в желчь [12].

Терапевтический подход к ЖКБ – это компромисс мнения, что безопасных камней в желчном пузыре не бывает, и позиции, что холецистэктомия не избавляет от основной причины камнеобразования, то есть от нарушения обмена холестерина, фосфолипидов и желчных кислот. Одним из последствий холецистэктомии является постхолецистэктомический синдром (ПХЭС), или дисфункция сфинктера Одди (ДСО). Как следствие операции выключается синхронное с поступлением пищи в двенадцатиперстную кишку (ДПК) порционное выделение желчи, достаточное для эмульгирования жиров, активации панкреатических ферментов и гидролиза жиров. Выпадение накопительной и эвакуаторной функции ЖП уменьшает нейтрализацию соляной кислоты и пепсина в ДПК, ведет к снижению моторики кишечника и нарушению его микробиотного характера. Холецистэктомия нередко сопровождается клиническими проявлениями желчной диспепсии и болями по билиарному типу. Без воздействия на нормализацию липидного обмена холецистэктомия не устраняет факторов литогенеза. Поэтому применение УДХК после операции – профилактика холедохолитиаза. Так, прием УДХК уменьшает образование камней в холедохе в 3 раза [13]. Эффект УДХК при ПХЭС – результат улучшения реологических свойств

желчи и предотвращения формирования микролитов. Один из моментов успешного использования УДХК при ПХЭС – заместительная терапия при наличии билиарной недостаточности [13]. Прием УДХК также при ПХЭС приводит к ускорению перистальтики, позитивному влиянию на биосферу кишечника, активизации ферментов.

Самым эффективным является применение УДХК при первичном билиарном циррозе (ПБЦ). РГА рекомендует применение УДХК при ПБЦ как обязательный компонент лечения [14]. В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению холестаза EASL–2009 и РГА/РОПИП–2013 пациенты с ПБЦ, включая больных с бессимптомным течением заболевания, должны получать терапию УДХК из расчета 13–15 мг/кг/день (I/A1) длительно (II–2/B1). Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению болезней печени прием препаратов УДХК в дозе 13–15 мг/кг/день показан всем пациентам с ПБЦ с измененным уровнем печеночных ферментов независимо от гистологической стадии заболевания (IA) [15]. Заболевание, при лечении которого также активно применяют УДХК, – первичный склерозирующий холангит (ПСХ). При всех заболеваниях печени, протекающих с холестазом, лечебный эффект УДХК отмечен как положительный.

Применение препаратов УДХК в лечении острых и хронических вирусных гепатитов продемонстрировало положительное воздействие на клинические и биохимические показатели, но на уровень вирусной нагрузки терапия не влияла [16–18]. Прием УДХК при вирусных гепатитах сопровождался еще и улучшением сопутствующих болезней – ДЖВП, холецистита, ГЭРБ [19].

Отмечен позитивный эффект УДХК при внутрипеченочном холестазе беременных – относительно доброкачественном заболевании, которое развивается в III триместре беременности. Клиническая картина проявляется кожным зудом, желтухой и лабораторными признаками холестаза, которые самостоятельно разрешаются через несколько дней после родов и часто рецидивируют при последующих беременностях. По данным метаанализа 11 РКИ по применению УДХК для лечения внутрипеченочного холестаза беременных, у 73% женщин отмечено уменьшение зуда, а у 82% – улучшение печеночных проб на фоне терапии УДХК [20]. Клинические рекомендации по лечению холестаза EASL–2009 и РГА/РОПИП–2013 для лечения клинически манифестных холестатических заболеваний печени у беременных разрешают использовать УДХК во втором и третьем триместрах.

Определенную роль в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и пищевода Баррета могут играть гидрофобные желчные кислоты, попадающие при рефлюксе в пищевод, стимулируя выработку провоспалительных цитокинов эпителиальными клетками пищевода, усиливая апоптоз, а также способствуя экспрессии генов, связанных с развитием метаплазии эпителия. В связи с потенциальной возможностью изменения состава ЖК в желудочном соке на фоне приема препаратов УДХК обсуждается возможность их применения для лечения ГЭРБ и пищевода Баррета [21]. Подключать УДХК к терапии ГЭРБ следует, когда не эффективен прием двойных

доз ИПП. Продemonстрировано, что прием УДХК в дозе 13–15 мг/кг в течение полугода приводит к увеличению доли УДХК среди желчных кислот желудочного сока до 98%, однако это не сопровождается достоверными изменениями показателей оксидативного повреждения ДНК, пролиферации и апоптоза эпителия пищевода [22].

Если применение УДХК при ЖКБ и ПБЦ подтверждено позитивными результатами и санкционировано рекомендациями европейских и российских гастроэнтерологических и гепатологических научных сообществ, то вопрос о использовании урсотерапии при НАЖБП, в частности при НАСГ, при вирусных и алкогольных гепатитах остается открытым. В российских литературных источниках преобладает мнение о позитивном опыте применения УДХК при НАЖБП. В рекомендациях Российского общества по изучению печени 2016 г. приводятся убедительные литературные данные о позитивных результатах применения УДХК в лечении НАЖБП на стадии стеатогепатита. Рекомендации констатируют, что УДХК обладает плеiotропными свойствами, определяющими ее эффективность в терапии НАЖБП, цитопротективным, антиоксидантным и антифибротическим действием [2]. Согласно Рекомендациям по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) 2012 г. в лечении НАЖБП используются такие эффекты УДХК, как противовоспалительный, антиоксидантный, антиапоптотический и антифибротический. Ожидаемый результат – снижение активности сывороточных трансаминаз и выраженности жировой дистрофии [23]. Курсовое лечение может длиться от нескольких месяцев до 2 лет. УДХК при лечении НАЖБП успешно сочетают с другими лекарствами. Так, методические рекомендации МЗ РФ (2014) предлагают схему, сочетающую прием УДХК и статинов, пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, дислипидемией и сопутствующей патологией печени [24]. Сообщается, что препараты УДХК оказывают комплексное позитивное воздействие на липидный обмен. Прием УДХК сопровождается увеличением концентрации ЛПВП и снижением ЛПНП [25]. Подчеркивается, что прием УДХК при НАЖБП позволяет не только снизить уровень АЛТ, АСТ, ГГТ, но и уменьшить степень стеатоза и фиброза печени [2]. В 1991 г. впервые продемонстрировано улучшение биохимических показателей и клинических проявлений вследствие приема УДХК при алкогольной болезни печени в стадии цирроза [26]. Позитивно оценивая результаты применения УДХК при алкогольных гепатитах, авторы дозу УДХК и длительность курса определяют этапом заболевания: аутоиммунные и фиброзные изменения требуют курса в 6–12 и более месяцев [27]. В дальнейшем было показано, что многообразие физиологических и иммунологических воздействий УДХК позволяет использовать ее при любых формах АБП [28]. Весьма показательны выводы при сравнительном анализе результатов монотерапии хронического гепатита УДХК и эссенциальными фосфолипидами (ЭФЛ): исследование показало, что эффект применения УДХК, проявившийся в уменьшении холестаза, цитолиза, а также суммарного среднего показателя ЭХО-плотности печени при УЗ-эластометрии, превысил эффект ЭФЛ [29]. Наиболее

понятен эффект «вытеснения», когда принимаемая УДХК повышает концентрацию в пуле желчных кислот и при этом уменьшается негативное воздействие липофильных ЖК на структуры гепатоцитов, холангиоцитов и эпителия желудочно-кишечного тракта. Цитопротективное влияние на клетки билиарного эпителия реализуется через предотвращение выхода цитохрома С из митохондрий, что блокирует активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов [12].

УДХК становится все более часто назначаемым препаратом. Круг пациентов, нуждающихся в терапии УДХК, расширяется, и актуальной становится проблема выбора из присутствующих на рынке лекарств, содержащих УДХК. Нами было проведено изучение эффективности и безопасности курсового лечения препаратом УДХК Гринтерол (производитель АО «Гриндекс») у пациентов с НАЖБП.

В открытое несравнительное исследование было включено 24 женщины и 12 мужчин. Возрастной диапазон от 18 до 74 лет, средний возраст $38,4 \pm 9,6$ лет. НАЖБП диагностирована при исключении ежедневного употребления алкоголя в гепатотоксических дозах, при выявленной с помощью УЗИ гепатомегалии, при исключении вирусной, аутоиммунной причины гепатомегалии. Этиологическими факторами НАЖБП были ожирение (ИМТ по группе $31,5 \pm 4,2$ кг/м²). Сахарный диабет 2-го типа был диагностирован у 11 больных. Неалкогольный стеатогепатит определен у 12 больных (35,3%). В этой группе отмечено повышение АЛТ от 89 до 169 ед/л, АСТ от 72 до 116 ед/л, ГГТП от 124 до 174 ед/л. В группе больных НАСГ отмечено повышение уровня холестерина $6,12 \pm 1,23$ ммоль/л, повышение ИМТ $32,1 \pm 3,69$ кг/м². Клиническое и инструментальное исследование позволило определить сопутствующие заболевания: дисморфию ЖП у 30 (88,2%), БС – у 18 (52,9%), ЖКБ – у 3 (8,8%), ГЭРБ – у 19 (55,9%) пациентов. Жалобы на ноющие боли в правом подреберье, не связанные с приемом и характером пищи, предъявили 11 человек, острые боли в правом подреберье и эпигастрии после еды – 19 человек. Горечь во рту беспокоила 14 больных, изжога – 12. Вздутие живота, урчание, отхождение газов беспокоило 21 больного. Запор (стул реже, чем 1 раз в 48 часов, твердый кал) – у 18 человек. Острые боли в правом подреберье были у больных с БС (12 человек), у 1 пациента с мелкими конкрементами в ЖП и у 5 больных с перегибом ЖП в области шейки пузыря.

Все больные получали препарат УДХК Гринтерол в дозе 10 мг/кг/день в два приема. Курс приема Гринтерола составил 45 дней. Случаев отказа от приема препарата, побочных эффектов, осложнений лекарственной терапии не было. Динамика жалоб и лабораторных показателей представлена в *таблице*.

Как видно из таблицы, прием Гринтерола заметно ослабил боли, связанные с ЖП (дисморфия, БС), значительно позитивно повлиял на ДГЭР и улучшил моторику кишечника. Прием Гринтерола сопровождался улучшением клинической картины – уменьшением выраженности жалоб, улучшением показателей биохимического обследования и данных инструментального исследования. В группе больных НАСГ курс терапии Гринтеролом привел к снижению уровня ГГТП с $142 \pm 12,6$ ед/л до $96 \pm 10,6$ ед/л, нормали-

зации активности АЛТ, АСТ в крови. Значимых изменений показателей холестерина не отмечено. Прием Гринтеролы привел к исчезновению БС у 11 (61,1%) человек.

ВЫВОДЫ

1. Курсовое лечение препаратом УДХК Гринтерол 34 больных с НАЖБП (стеатоз у 22 человек, стеатогепатит – у 12) в течение 45 дней в дозе 10 мг/кг/день привело к улучшению клинической картины: к уменьшению болей, ассоциированных с ЖП и гепатомегалией, нормализации стула и уменьшению дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. БС исчез на терапии Гринтеролом у 61% больных.
2. Прием Гринтеролы не сопровождался появлением побочных эффектов и осложнений.
3. Препарат Гринтерол находится в доступном ценовом диапазоне в сравнении с другими УДХК-содержащими препаратами.

Гринтерол при НАЖБП показал высокую эффективность, продемонстрировав позитивное влияние на клиническую картину и инструментально-лабораторные показатели. Гринтерол является препаратом полного цикла производства – предприятие АО «Гриндекс» само производит субстанцию УДХК из экологически чистого, сертифицированного сырья, подвергает ее микронизации и

Таблица. Динамика жалоб/симптомов при приеме Гринтеролы у больных НАЖБП

Жалобы/симптомы	До лечения, n = 34		После лечения, n = 34	
	n	%	n	%
Ноющие боли в правом подреберье	11	32,3	8	23,5
Острые боли в эпигастрии и правом подреберье	19	55,9	3	8,8
Горечь во рту	14	41,2	3	8,8
Изжога	12	35,3	4	11,7
Метеоризм	12	35,3	2	5,8
Запор	12	35,3	2	5,8

использует для выпуска готовой формы (капсулы 250 мг). Препарат УДХК АО «Гриндекс» имеет европейский сертификат исследования биоэквивалентности. Терапевтическая эффективность препарата Гринтерол, хорошая переносимость и выгодные ценовые характеристики позволяют рекомендовать его широкое применение при НАЖБП, сочетающейся с дисформией ЖП, БС и ГЭРБ.



ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимова Е.В., Козлова И.В., Волков С.В., Мещеряков В.Л. Патология органов пищеварения при ожирении (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*, 2011, 7(4): 851-856.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. [и др.]. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *РЖГТК*, 2016, 2: 24-42.
3. Guarino MPL, Cossa S, Altomare A, Emerenziani S, Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol*, 2013 Aug 21, 19(31): 5029-5034.
4. Ильченко А.А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа. *РМЖ. Болезни органов пищеварения*, 2010, 28: 1707-1713.
5. Ильченко А.А. Билиарный сладж: причины формирования, диагностика, лечение. *Consilium medicum (гастроэнтерология)*, 2012, 2: 14-18.
6. Абгаджав Э.З., Тельных Ю.В. Патогенетическая терапия и исходы сладжа желчного пузыря. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2016, 128(4): 67-71.
7. Анисимова Е.В., Козлова И.В., Волков С.В., Мещеряков В.Л. Патология органов пищеварения при ожирении (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*, 2011, 7(4): 851-856.
8. Звенигородская Л.А., Овсянникова О.Н. Стеатогепатит и холестероз желчного пузыря у больных с метаболическим синдромом. *Трудный пациент*, 2010, 8(3): 54-58.
9. Демидова Т.Ю. Ожирение и инсулинорезистентность. *Трудный пациент*, 2006, 7: 87-93.
10. Попова И.Р., Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Распространенность заболеваний печени и желчного пузыря у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. *Клиническая медицина*, 2012, 10: 38-43.
11. Буторова Л.И., Калашникова М.А., Крайникова Н.Г., Осадчук М.А., Плавник Т.Э., Токмулина Г.М. Гепатопротективная терапия жировой болезни печени неалкогольного и алкогольного генеза. *Эффективная фармакотерапия*, 2016, 34: 12-21.
12. Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: Прима принт, 2015, с. 56.
13. Yamamoto R, Tazuma S, Kanno K, Igarashi Y et al. Ursodeoxycholic acid after bile duct stone removal and risk factors for recurrence: a randomized trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2016 Feb, 23(2): 132-6.
14. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российской общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2015, 2: 41-57.
15. Lindor KD, M Gershwin E, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*, 2009, 50(1): 291-308.
16. Wijaya I. The Role of Ursodeoxycholic Acid in Acute Viral Hepatitis: an Evidence-based Case Report. *Acta Med Indones.*, 2015 Oct, 47(4): 352-7.
17. Oh B, Choi WS, Park SB, Cho B, Yang YI, Lee ES, Lee JH. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid composite on fatigued patients with elevated liver function and/or fatty liver: a multi-centre, randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract*, 2016 Apr, 70(4): 302-11.
18. Guo T, Chang L, Xiao Y, Liu Q. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2015 Mar 16, 10(3): e0122124.
19. Рейзис А.Р., Матанина Н.В., Никитина Т.С. и др. Применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (урсосана) в лечении острых и хронических вирусных гепатитов. Информационное письмо ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, 2006 г.
20. Grand'Maison S, Durand M, Mahone M. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies. *J Obstet Gynaecol Can.*, 2014 Jul, 36(7): 632-41.
21. McQuaid KR, Laine L, Fennerty MB, Souza R, Spechler SJ. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2011 Jul, 34(2): 146-65.
22. Banerjee B, Shaheen NJ, Martinez JA et al. Clinical Study of Ursodeoxycholic Acid in Barrett's Esophagus Patients. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2016 Feb 23. pii: canprevres.0276.2015.
23. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. 2-е изд., 2012.
24. Диспансерное наблюдение больных хроническими инфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации. Под ред. Бойцова С.А., Чучалина А.Г. М., 2014, 112 с. Интернет-ресурс: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.rogniz.ru>.
25. Овчинников О.М. Холестероз желчного пузыря и атерогенная дислипидемия: патогенез, клиника, лечение. Автореф. ... дисс. кандидата медицинских наук. М., 2007.
26. Plevris JN, Hayes PC, Bouchier IAD. Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease. *Eur J Gastroenterol. Hepatol.*, 1991, 3: 653-656.
27. Мехтиев С.Н., Кравчук Ю.А., Танчо В.Ю., Карпов С.В. Современный взгляд на проблему диагностики, прогноза и лечения алкогольного гепатита. *Лечащий врач*, 2009, 8: 57-64.
28. Федосина Е.А., Маевская М.В. Применение урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольном стеатогепатите. *РЖГТК*, 2010, 3: 29-36.
29. Маев И.В., Еремич М.Н., Каракозов А.Г. [и др.]. Динамика фиброгенеза печени у больных хроническим алкогольным гепатитом при длительной монотерапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты или эссенциальными фосфолипидами. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2013, 4: 3-14.

Grindex

Здоровье. Традиции. Качество.

Реклама

Рег. номер ЛП-002649 от 08.10.2014



 **ГРИНТЕРОЛ®**
урсодезоксихолевая кислота

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ? ВЫХОД ЕСТЬ

Базовая терапия холестаза,
сервисная гепатопротекция
и липолиз

www.cholestazu.net

А.А. ЯКОВЕНКО ¹, к.м.н., А.Г. БОРИСКИН ¹, к.м.н., А.Ш. РУМЯНЦЕВ ², д.м.н., профессор, М.В. СТЕПИНА ³, В.М. СОМОВА ⁴

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

² Санкт-Петербургский государственный университет

³ «Брянскфарм», дневной стационар диализа, Брянск

⁴ Поликлиника №48, Санкт-Петербург

Исследование выполнено на базе кафедры нефрологии и диализа ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург.

РОЛЬ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ *HELICOBACTER PYLORI* В КОРРЕКЦИИ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

Цель исследования. Оценить вклад эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* в коррекцию белково-энергетической недостаточности (БЭН) у пациентов на гемодиализе. **Пациенты и методы.** Обследовано 102 пациента, получающих лечение хроническим гемодиализом, среди них 52 мужчины и 50 женщин в возрасте $49 \pm 7,7$ года. Всем больным была выполнена фиброгастродуоденоскопия с биопсией из антрального отдела и тела желудка и определением инфицированности *Helicobacter pylori* (Hp). Состояние питания и компонентный состав тела больного оценивались с помощью метода комплексной нутриционной оценки, калиперометрии, биоимпедансометрии. Определение уровня ацил-грелина сыворотки крови проводилось посредством метода иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов (Spi-bio, Montignyle Bretonneux, Франция). Всем пациентам с положительным результатом на Hp была проведена 14-дневная трехкомпонентная эрадикационная терапия: амоксициллин 1000 мг/сут, кларитромицин 500 мг/сут, пантопразол 80 мг/сут. **Результаты.** В ходе проведенного исследования продемонстрировано ухудшение ряда основных показателей нутриционного статуса в зависимости от наличия *Helicobacter pylori*. Уровень ацил-грелина сыворотки крови у пациентов с обсемененностью слизистой оболочки желудка Hp был снижен. После 14-дневной эрадикационной терапии Hp отмечалось улучшение основных нутриционных показателей и увеличение концентрации ацил-грелина. **Заключение.** Проведение эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* можно считать одним из дополнительных методов коррекции БЭН у Hp-положительных гемодиализных больных.

Ключевые слова: белково-энергетическая недостаточность, эрадикационная терапия, *Helicobacter pylori*, гемодиализ, ацил-грелин.

A.A. YAKOVENKO ¹, PhD in medicine, A.G. BORISKIN ¹, PhD in medicine, A.S. RUMYANTSEV ², MD, Prof., M.V. STEPINA³, V.M. SOMOVA ⁴

¹ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University

² Saint-Petersburg State University

³ Bryanskpharm, Day Dialysis Inpatient Department, Bryansk

⁴ Polyclinic No.48, Saint-Petersburg

ROLE OF ERADICATION THERAPY OF *HELICOBACTER PYLORI* IN CORRECTION OF PROTEIN-ENERGY INSUFFICIENCY IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

The aim of the study. To evaluate the contribution of eradication therapy of *Helicobacter pylori* to the correction of protein-energy wasting (PEW) in patients on hemodialysis. **Patients and methods.** 102 patients with end-stage renal disease receiving chronic hemodialysis, among which 52 men and 50 women aged 49 ± 7.7 years. All patients was performed endoscopy with biopsy of antrum and body of the stomach and the determination of infection of *Helicobacter pylori*. The nutritional status and composition of the patient's body was estimated using the method of a comprehensive nutritional evaluation, caliperometry, bioimpedance analysis body composition. Determining the level of acyl-ghrelin serum was performed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using commercial kits (Spi-bio, Montignyle Bretonneux, France). All patients with a positive Hp result received 14-day three-component eradication therapy: amoxicillin 1000 mg/day, clarithromycin 500 mg/day, pantoprazole 80 mg/day. **Results.** In the course of the study demonstrated the deterioration of some key indicators of nutritional status based on the presence of *Helicobacter pylori* (HP). The level of acyl-ghrelin serum in patients with HP colonization was reduced. After the 14 days of eradication therapy of HP we saw improvements in key nutrition indicators and increase the concentration of acyl-ghrelin. **Conclusion.** Eradication therapy *Helicobacter pylori* can be considered as an additional method of PEW correction in Hp-positive hemodialysis patients.

Keywords: protein-energy wasting, eradication therapy, *Helicobacter pylori*, hemodialysis, acyl-ghrelin.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших проблем современной заместительной почечной терапии является развитие белково-энергетической недостаточности (БЭН) у пациентов, получающих терапию программным гемодиализом [1]. После пяти лет терапии хроническим гемодиализом доля боль-

ных с БЭН составляет около 50% и продолжает нарастать в дальнейшем [1]. Состояние питания является одним из независимых прогностических факторов заболеваемости и смертности у данной когорты больных [2]. При наличии признаков БЭН риск смертности гемодиализных больных увеличивается на 27% [3]. Несмотря на актуальность данной проблемы, до настоящего момента не существует

единой точки зрения на механизмы развития и методы коррекции БЭН у гемодиализных больных.

Основными механизмами развития БЭН являются: снижение потребления основных нутриентов, увеличение их потерь, метаболические нарушения, свойственные самой терминальной почечной недостаточности, интеркуррентные заболевания, среди которых ведущую роль играют заболевания желудочно-кишечного тракта, а также влияние факторов, связанных с самой процедурой гемодиализа [4].

Патология желудочно-кишечного тракта встречается практически у 90% пациентов, получающих терапию хроническим гемодиализом, наибольший интерес при оценке влияния патологии ЖКТ на развитие БЭН представляет изучение роли обсемененности слизистой оболочки желудка (СОЖ) *Helicobacter pylori* (*Hp*), которая встречается более чем у 50% гемодиализных больных [5]. Хорошо изучена последовательность структурных изменений СОЖ, возникающих при ее колонизации *Hp* (так называемый «каскад Correa») [5]. *Helicobacter pylori* благодаря наличию ферментативной активности (уреазной, фосфолипазной и т.д.), а также способности вырабатывать цитотоксины, приводит к повреждению эпителиальных клеток СОЖ и запускает каскад иммуновоспалительных реакций, ведущих к развитию атрофических изменений СОЖ. При атрофических изменениях СОЖ отмечается снижение функциональной активности «Х/А-подобных клеток», секретирующих орексигенный гормон – грелин (ацил-грелин), основной функцией которого является воздействие на дугообразное ядро гипоталамуса, благодаря чему осуществляется регуляция аппетита. В последние годы было установлено, что ацил-грелин оказывает и другие эффекты анаболического характера: способствует нарастанию мышечной массы, повышает в крови уровень глюкозы и гормона роста, блокирует ингибирующий эффект инсулина на глюконеогенез [6]. В ряде исследований продемонстрировано снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови у пациентов, получающих лечение гемодиализом, на фоне атрофических изменений и *Hp*-инфекции СОЖ [7].

Принимая во внимание широкое распространение *Hp*-инфекции у гемодиализных больных и ее роль в развитии атрофических изменений в слизистой оболочке желудка, ведущих к снижению продукции ацил-грелина, представляется целесообразным более детальное изучение влияния *Hp* на патогенез БЭН и оценка роли эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* как метода коррекции БЭН у гемодиализных больных.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить вклад эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* в коррекцию белково-энергетической недостаточности у пациентов на гемодиализе.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 102 пациента с ТПН, получающих лечение программным ГД, среди них 52 мужчины и 50 жен-

щин в возрасте $49 \pm 7,7$ года. У всех пациентов основным заболеванием был первичный хронический гломеруло-нефрит, подтвержденный морфологически. Средняя длительность ГД составила $6,5 \pm 2,5$ года. Применяли бикарбонатный ГД на аппаратах «искусственная почка» фирмы Fresenius с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, использовали капиллярные диализаторы с площадью $1,2-2,0$ м². Сеансы диализа проводили три раза в неделю по 4,0–5,5 ч.

У всех пациентов проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона пациенты заполняли пищевые дневники, где указывался качественный и количественный состав потребляемой ими пищи в течение недели. Калиперометрию использовали для оценки состояния жировой (нормальным считали содержание жира в организме 10–23% от общей массы тела) и мышечной массы тела с расчетом окружности мышц плеча (ОМП) (нормальной считали окружность в пределах 23–25,5 см у мужчин и 21–23 см у женщин), активной массы тела. Кроме того, больным выполняли интегральную двухчастотную импедансометрию с помощью прибора КМ-АР-01 фирмы «Диамант» (Россия) с определением мышечной (нормальным считали диапазон 23,1–27% от общей массы тела) и жировой массы (нормальным считали диапазон 10–23% от общей массы тела) [8]. Оценку состояния питания больного производили с помощью метода комплексной нутриционной оценки [8]. В качестве нормативов потребления основных питательных веществ использовали рекомендации ERBP (European Renal Best Practice) [8].

Всем пациентам проводили фиброгастродуоденоскопическое обследование (ФГДС) желудка до и после (через 8 недель) эрадикационной терапии *Hp*. Обследование выполняли фиброгастродуоденоскопами фирмы Pentax (Япония). Исследование выполняли натощак по общепринятой методике. Эндоскопическое описание состояния слизистой оболочки желудка и характеристику гастрита проводили в соответствии с OLGA – Operative Link for Gastritis [9], во время исследования также проводили оценку кислотности (красителем Конго-рот) и при помощи щипцов под визуальным контролем брали биопсию из антрального отдела и тела желудка в стандартных точках. Материал был использован для определения *Hp*-инфицированности, изучения цитологической и гистологической картины слизистой оболочки желудка. Трактовку гистологических изменений производили согласно OLGA – Operative Link for Gastritis Assessment. Наличие *Hp* определяли при помощи инвазивных диагностических методик: по наличию уреазной активности в гастробиоптате с помощью быстрого уреазного теста, цитологически – микроскопией мазков-отпечатков, окрашенных по методу Романовского – Гимзы. Всем пациентам с положительным результатом на *Hp* была проведена 14-дневная трехкомпонентная эрадикационная терапия: амоксициллин 1000 мг/сут, кларитромицин 500 мг/сут, пантопразол 80 мг/сут [10]. Определение уровня ацил-грелина сыворотки крови проводили посредством мето-

да иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов (Spi-bio, Montigny Bretonneux, Франция) в соответствии с инструкцией производителя. Диапазон нормального значения уровня ацил-грелина сыворотки крови составлял $70,70 \pm 4,06$ пг/мл.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$). Статистическую значимость междугрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ STATISTICA Ver. 8.0 (StatSoft, Inc.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам комплексного метода нутриционной оценки у всех 102 пациентов были выявлены признаки БЭН: 1-й степени – у 50 больных (49%), БЭН 2-й степени – у 48 больных (47%), БЭН 3-й степени – у 4 пациентов (4%). Результаты оценки адекватности потребления основных питательных веществ свидетельствовали, что больные, питавшиеся адекватно, составляли большую часть всех обследованных больных – 97 (95%). У 5 (5%) пациентов были выявлено неадекватное потребление основных нутриентов, в связи с чем они были исключены из дальнейшего исследования. На протяжении всего исследования строго контролировалась приверженность пациентов

рекомендованному рациону. Оставшимся в исследовании 97 пациентам была проведена ФГДС. По данным морфологического обследования атрофия слизистой тела желудка была выявлена у 71 (73%) пациента. Сходный процент выявляемости атрофии слизистой оболочки был получен и для антрального отдела желудка.

Доля пациентов, у которых было выявлено наличие *Нр* – 75 (77%), более чем в 3 раза превышала долю пациентов – 22 (23%) с отрицательным результатом теста ($\chi^2 = 16,6$, $p < 0,0001$). Характер изменений основных лабораторных и антропометрических показателей, показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии в зависимости от обсемененности *Нр*, представлен в таблице 1.

Снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови ниже нормальных значений выявлено у 68 больных (70%) – $53,6 \pm 16,1$ пг/мл, у 29 пациентов (30%) была выявлена нормальная концентрация гормона – $69,1 \pm 2,5$ пг/мл. В среднем уровень ацил-грелина сыворотки крови составил $55,4 \pm 2,6$ пг/мл, без превалирования по половому признаку (у женщин – $58,4 \pm 3,7$ пг/мл, у мужчин – $52,5 \pm 3,7$ пг/мл, $p = 0,271$). Достоверной взаимосвязи между концентрацией ацил-грелина и длительностью диализного лечения ($p = 0,837$) не выявлено.

У пациентов с обсемененностью СОЖ *Нр* отмечалось статистически значимое снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови (ANOVA $F = 7,255$, $p = 0,008$).

Всем 75 пациентам с положительным результатом на *Нр* была проведена 14-дневная трехкомпонентная эрадикационная терапия: амоксициллин 1 000 мг/сут, кларитромицин 500 мг/сут, пантопразол 80 мг/сут. Через 8 недель при выполнении контрольной ФГДС для оценки эффективности эрадикационной терапии у 70 пациентов был получен отрицательный результат теста на *Нр*, у 5 пациентов наличие *Нр* сохранялось ($\chi^2 = 125,6$, $p < 0,0001$). Все пациенты с повторным положительным

тестом на *Нр* были исключены из дальнейшего исследования.

Пациенты с отрицательным повторным тестом на *Нр* активно наблюдались на протяжении 12 месяцев, у каждого оценивали адекватность потребления основных нутриентов, а каждые 6 месяцев проводили контроль основных лабораторных и антропометрических показателей, показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, а также уровня ацил-грелина сыворотки крови. Характер изменений уровня ацил-грелина, основных лабораторных и антропометрических показателей, показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии до и после эрадикационной терапии *Нр*, представлен в таблице 2.

Таблица 1. Характер изменений основных лабораторных и антропометрических показателей, показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии в зависимости от обсемененности *Helicobacter pylori*

Показатели	<i>Helicobacter pylori</i> нет (n = 22)	<i>Helicobacter pylori</i> есть (n = 75)	P
Общий белок, г/л	$64,0 \pm 7,0$	$59,3 \pm 6,9$	0,006
Трансферрин, г/л	$1,96 \pm 0,38$	$1,67 \pm 0,31$	0,001
ФМТ/РМТ, %	$106,0 \pm 17,3$	$96,2 \pm 12,2$	0,002
ИМТ, кг/м ²	$24,3 \pm 2,8$	$22,7 \pm 2,8$	0,016
Жировая масса по данным калиперометрии, %	$25,9 \pm 5,5$	$22,0 \pm 4,9$	0,001
ОМП по данным калиперометрии, см	$22,1 \pm 2,8$	$20,6 \pm 2,9$	0,029
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	$23,2 \pm 4,9$	$19,3 \pm 4,4$	0,0005
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	$22,3 \pm 1,7$	$21,2 \pm 1,8$	0,013

Обсуждение. *Нр* является одним из значимых патогенетических факторов развития атрофических изменений СОЖ. Сопоставляя данные о патогенетической роли ацил-грелина в развитии БЭН и широком распространении *Нр*-инфекции и атрофических изменений в слизистой оболочке желудка, сопровождающихся снижением продукции ацил-грелина, у больных, получающих лечение ГД, нами была принята попытка изучения непосредственного влияния обсемененности СОЖ *Нр* на развитие БЭН у когорты гемодиализных больных.

У 97 гемодиализных пациентов с наличием *Нр* выявлено значимое снижение уровня ряда основных показателей нутриционного статуса, включавших как белковые компоненты сыворотки крови (общий белок, трансферрин), так и компоненты состава тела (жировая и мышечная масса по данным биоимпедансометрии). Одновременно у них отмечалось также значимое снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови. Вместе с тем после успешно проведенной 14-дневной эрадикационной терапии *Нр* продемонстрирован статистически значимый рост уровня ацил-грелина сыворотки крови и основных показателей нутриционного статуса – альбумина и трансферрина сыворотки крови, жировой и мышечной массы по данным биоимпедансометрии.

В настоящее время не вызывает сомнения мультифакторный характер БЭН у гемодиализных пациентов. В нашем исследовании мы попытались показать вклад в развитие этого грозного осложнения терминальной почечной недостаточности только одной из причин, которой уделяется недостаточное внимание. Обсемененность слизистой оболочки желудка *Нр*, способствуя формированию атрофических изменений слизистой оболочки

Таблица 2. Характер изменений уровня ацил-грелина, основных лабораторных и антропометрических показателей, показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии до и после эрадикационной терапии *Нр*

Показатели	до эрадикационной терапии <i>Нр</i> (n = 75)	через 6 месяцев (n = 70)	через 12 месяцев (n = 70)	Р
	1	2	3	
Ацил-грелин, пг/мл	53,6 ± 16,1	72,1 ± 14,2	71,3 ± 12,3	½<0,001
Общий белок, г/л	59,3 ± 6,9	63,8 ± 5,9	64,5 ± 6,5	½<0,010 ⅓<0,001
Альбумин, г/л	29,4 ± 4,0	30,2 ± 5,7	35,8 ± 5,8	⅓<0,0001
Трансферрин, г/л	1,67 ± 0,31	1,95 ± 0,38	2,01 ± 0,41	½<0,001 ⅓<0,001
Фактическая масса тела/рекомендованная масса тела, %	96,2 ± 12,2	99,8 ± 10,2	99,6 ± 11,2	½<0,001 ⅓<0,001
ИМТ, кг/м²	22,7 ± 2,8	24,3 ± 3,1	24,5 ± 3,3	½<0,001 ⅓<0,001
Кожно-жировая складка над трицепсом (калиперометрия), мм	10,8 ± 1,8	12,5 ± 2,1	12,5 ± 2,2	½<0,001 ⅓<0,001
Жировая масса (калиперометрия), %	22,0 ± 4,9	25,3 ± 5,1	25,5 ± 5,0	½<0,001 ⅓<0,0001
Окружность мышц плеча (калиперометрия), см	20,6 ± 2,9	22,7 ± 3,1	22,6 ± 3,3	½<0,001 ⅓<0,0001
Жировая масса (биоимпедансометрия), %	19,3 ± 4,4	23,7 ± 4,5	23,6 ± 4,4	½<0,001 ⅓<0,001
Мышечная масса (биоимпедансометрия), %	21,2 ± 1,8	21,5 ± 1,7	23,1 ± 1,8	⅓<0,001

желудка, вызывает развитие гипогрелинемии и снижение аппетита, которое является одним из важных механизмов БЭН. Поэтому проведение эрадикационной терапии *Нр* может не только способствовать улучшению морфофункционального состояния СОЖ, но и служить дополнительным методом в комплексе мер коррекции БЭН у *Нр*-положительных гемодиализных больных.

Никто из авторов не имеет конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2008, 73(4): 391-398.
2. Kang SS, Chang JW, Park Y. Nutritional Status Predicts 10-Year Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. *Nutrients*, 2017, 9(4): E399.
3. Basic-Jukic N, Radic J, Klaric D et al. Croatian guidelines for screening, prevention and treatment of protein-energy wasting in chronic kidney disease patients. *Lijec Vjesn*, 2015, 137(1-2): 1-8.
4. Ikizler TA. A patient with CKD and poor nutritional status. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(12): 2174-2182.
5. Gu M, Xiao S, Pan X, Zhang G. Helicobacter pylori Infection in Dialysis Patients: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*, 2013, 2013: 785892.
6. Delhanty PJ, Neggers SJ, van der Lely AJ. Mechanisms in endocrinology: Ghrelin: the differences between acyl- and des-acyl ghrelin. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(5): 601-608.
7. Osawa H. Ghrelin and Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol*, 2008, 14 (41): 6327-6333.
8. European best practice guidelines Guideline on Nutrition. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(Suppl 2): 45-87.
9. Rugge M, Correa P, Di Mario F et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis*, 2008, 40(8): 650-658.
10. Makhloogh A, Fakhri H, Farkhani AR et al. A comparison between standard triple therapy and sequential therapy on eradication of Helicobacter pylori in uremic patients: A randomized clinical trial. *Adv Biomed Res*, 2014, 6(3): 248.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ 5-АСК

ПРИ ЛЕГКОМ И СРЕДНЕТЯЖЕЛОМ РАСПРОСТРАНЕННОМ (РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ) ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Воспалительные заболевания кишечника – хронические рецидивирующие иммуноопосредованные заболевания, поражающие желудочно-кишечный тракт. Целью терапии язвенного колита (как одного из вариантов ВЗК) является достижение и поддержание бесстероидной ремиссии, профилактика осложнений ЯК, предупреждение операций и своевременное назначение хирургического лечения при прогрессировании процесса и развитии опасных для жизни осложнений. В основном диагностируется у молодых людей и приводит к значительному снижению качества жизни. Особенность ЯК заключается в его хроническом рецидивирующем течении. Работа по выбору наиболее рациональных схем терапии продолжается. Новые данные клинических исследований по эффективности и безопасности современных методов фармакотерапии в дополнение к данным по фармакоэпидемиологии и фармакоэкономике должны помогать врачебному сообществу разрабатывать наиболее оптимальные стратегии лечения с учетом клинических и социально-экономических факторов. Стандартом терапии на первом этапе являются препараты 5-АСК, такие как сульфасалазин и месалазин. С учетом эффективности и безопасности каждого из этих препаратов можно прогнозировать частоту перехода больных на более сложные варианты терапии системными ГКС и биологическими агентами, с вытекающими в связи с этим возможными побочными эффектами и дополнительной экономической нагрузкой на лечебный процесс. В статье приведена экономическая оценка применения двух альтернативных препаратов первой линии терапии – месалазина и сульфасалазина; показана возможная нагрузка на бюджет и последующая выгода при переходе на наиболее оптимальный вариант терапии.

Ключевые слова: язвенный колит, ЯК, 5-АСК, месалазин, Месакол, сульфасалазин, инфликсимаб, рецидив, ремиссия.

P.A. BALUNOV, Remedium

PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF 5-ASA APPLICATION IN LIGHT AND MEDIUM GRAVE DISSEMINATED (RECURRING) ULCERATIVE COLITIS

Inflammatory bowel diseases are chronic relapsing immune-mediated diseases affecting the gastrointestinal tract. The goal of therapy of ulcerative colitis (one of the IBD variants) is the achievement and maintenance of steroid-free remission, prevention of UC complications, prevention of surgeries and the timely use of surgical treatment when the process progresses and life-threatening complications develop. It is predominantly diagnosed in young people and leads to a significant reduction of quality of life. The peculiarity of the UC is its chronic recurrent course. Work on the choice of the most rational schemes of therapy continues goes on. New data from clinical studies on the efficacy and safety of modern methods of pharmacotherapy in addition to data on pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics should help the medical community to develop the most optimal treatment strategies based on clinical and socio-economic factors. The standard therapy in the first phase is 5-ASA preparations, such as sulfasalazine and mesalazine. Given the efficacy and safety of each of these preparations it is possible to predict the frequency of transition of patients to more difficult treatment options systemic corticosteroids and biological agents arising in connection with this the possible side effects and additional economic load on the healing process. The article presents economic assessment of the use of two alternative first-line drugs for therapy - mesalazine and sulfasalazine; it shows a possible burden on the budget and subsequent benefit when switching to the most optimal treatment option.

Keywords: ulcerative colitis, UC, 5-ASA, mesalazine, Mesacol, sulfasalazine, infliximab, relapse, remission.

Воспалительные заболевания кишечника – хронические рецидивирующие иммуноопосредованные заболевания, поражающие желудочно-кишечный тракт, возникают преимущественно у молодых людей и приводят к значительному снижению качества жизни [1].

Язвенный колит (ЯК) является хроническим заболеванием толстой кишки, характеризующимся иммунным воспалением ее слизистой оболочки. Этиология ЯК, как и других ВЗК, не установлена: заболевание возникает в результате комплексного воздействия нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность,

дефекты иммунитета, кишечную микрофлору и различные факторы окружающей среды [2].

По уровню распространенности ВЗК уступают другим заболеваниям желудочно-кишечного тракта, в отличие от таких показателей, как тяжесть течения, частота осложнений и летальности, по которым ВЗК занимают ведущее место в структуре заболеваний ЖКТ. Заболеваемость ЯК составляет от 0,6 до 24,3 случая на 100 тыс. человек. Распространенность достигает 505 случаев на 100 тыс. человек [2].

В последние десятилетия во всем мире регистрируется рост заболеваемости и распространенности ВЗК.

При этом ежегодный прирост заболеваемости составляет от 5 до 20 случаев на 100 тыс. населения, и этот показатель продолжает увеличиваться (приблизительно в 6 раз за последние 10 лет). Россия занимает 10-е место по заболеваемости в Европе: показатель составляет 5,1 на 100 тыс. населения.

Как и во всем мире, в России также отмечается неуклонный рост заболеваемости ВЗК. По данным Минздрава, прирост язвенного колита с 2012 по 2015 г. составил 31,7%. По данным отдельных эпидемиологических исследований, распространенность ВЗК по всей России составляет 19,3–29,8 на 100 тыс. населения для ЯК. Однако, по данным существующих немногочисленных региональных регистров, распространенность ВЗК гораздо выше. Так, в Московской области она составляет 58 на 100 тыс. населения, 40 на 100 тыс. в Республике Татарстан, 49 на 100 тыс. в Новосибирской области. При этом следует признать, что данные по распространенности и заболеваемости язвенным колитом в Российской Федерации в большинстве своем являются недостоверными, так как проводились на малочисленных выборках и ограниченной территории. Таким образом, распространенность и заболеваемость ВЗК в России в целом неизвестна [3].

Наиболее часто ЯК страдают люди молодого возраста, от 20 до 30 лет. Половых различий в частоте возникновения ЯК не отмечено. Золотого стандарта в диагностике ЯК не существует. Диагноз выставляется на основании данных анамнеза, клинических проявлений, типичной эндоскопической картины и гистологических признаков [4].

Симптоматика ЯК зависит от распространенности патологического процесса и от тяжести заболевания. Наиболее типичные симптомы ЯК – диарея с кровью, ректальные кровотечения и неотложные позывы к дефекации (тенезмы). У значительной доли больных (82%) регистрируют внекишечные проявления ЯК, среди которых артропатии, кожные поражения, поражения глаз и слизистых, анкилозирующий спондилит, псориаз, остеопороз, холелитиаз, стеатоз печени, амилоидоз и др. [2, 5].

Язвенный колит является хроническим заболеванием толстой кишки, характеризующимся иммунным воспалением ее слизистой оболочки. Этиология ЯК, как и других ВЗК, не установлена: заболевание возникает в результате комплексного воздействия нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты иммунитета, кишечную микрофлору и различные факторы окружающей среды

Течение ЯК характеризуется сменой фаз обострения, фазами ремиссии, при которых происходит исчезновение основных клинических симптомов и заживление оболочки толстой кишки. Поскольку полное излечение больных язвенным колитом достигается только путем удаления субстрата заболевания (колопроктэктомия), при достиже-

нии ремиссии неоперированный больной должен оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии. Целью терапии ЯК является достижение и поддержание бесстероидной ремиссии, профилактика осложнений ЯК, предупреждение операций и своевременное назначение хирургического лечения при прогрессировании процесса и развитии опасных для жизни осложнений [2].

Рекомендации по индукции и поддержанию ремиссии при легкой и среднетяжелой форме распространенного ЯК: 1-я линия терапии при первой атаке или рецидиве – назначение внутрь месалазина (2400 мг/сут) или сульфасалазина (4000 мг/сут). Продолжительность терапии – 8 недель

Дифференцированный подход и прогнозирование неблагоприятного течения заболевания важны при выборе терапии для более активной тактики ведения [6]. В основе лечебного процесса при ЯК лежит фармакотерапия, хирургическое лечение, психосоциальная поддержка и соблюдение диеты [2].

Рекомендации по индукции и поддержанию ремиссии при легкой и среднетяжелой форме распространенного ЯК: 1-я линия терапии при первой атаке или рецидиве – назначение внутрь месалазина (2400 мг/сут) или сульфасалазина (4000 мг/сут). Продолжительность терапии – 8 недель. В случае положительного ответа на терапию, в фазе ремиссии назначают поддерживающую терапию (per os: месалазин – 1200 мг/сут или сульфасалазин – 2000 мг/сут). В случае отсутствия ответа на терапию 5-АСК рекомендуется переход на 2-ю линию терапии системными глюкокортикостероидами и иммуносупрессорами. В частности, преднизолон совместно с азатиоприном (2 мг/кг/сут). ГКС назначают в дозе 40 мг/сут, с последующим еженедельным снижением дозы на 5 мг до его полной отмены. Оценка состояния происходит после 4-й недели приема системных ГКС. При успешном исходе и достижении ремиссии начинают поддерживающую терапию азатиоприном в той же дозировке – 2 мг/кг/сут в течение двух лет. При отсутствии эффекта от ГКС-терапии рекомендовано перейти на третью линию терапии – биологическую. Например, препаратом инфликсимаб, который также применяют совместно с азатиоприном. Схема приема инфликсимаба должна соответствовать рекомендованной схеме инструкции по применению. И в случае положительного результата продолжаться в течение двух лет [2].

При неэффективности консервативного лечения рекомендовано рассмотрение хирургического лечения. Кишечные осложнения (кровотечение, токсическая дилатация, перфорация толстой кишки), колоректальный рак – показания для хирургического лечения [2].

Особенность ЯК заключается в его хроническом рецидивирующем течении. Это, в свою очередь, обуславливает постоянное (пожизненное) диспансерное наблюдение

таких пациентов, которое можно отменить только при удалении толстой кишки. Основная цель таких наблюдений – профилактика колоректального рака. С точки зрения долгосрочного прогноза течения ЯК обоснованным выглядит постоянная оценка наличия эндоскопической ремиссии – раз в полгода следует проводить исследование кала на уровень фекального кальпротектина и/или ректороманоскопию [2].

Поскольку полное излечение больных язвенным колитом достигается только путем удаления субстрата заболевания (колопроктэктомия), при достижении ремиссии неоперированный больной должен оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии

Социальную значимость ЯК определяют преобладание заболевания среди лиц молодого трудоспособного возраста – пик заболеваемости язвенным колитом приходится на 20–30 лет, а также ухудшение качества жизни из-за хронизации процесса, а следовательно, частого стационарного лечения [7].

Работа по выбору наиболее рациональных схем терапии ЯК продолжается. Новые данные клинических исследований по эффективности и безопасности современных методов фармакотерапии в дополнение к данным по фармакоэпидемиологии и фармакоэкономике должны помогать врачебному сообществу разрабатывать наиболее оптимальные стратегии лечения с учетом клинических и социально-экономических факторов.

Как было сказано ранее, стандартом терапии на первом этапе являются препараты 5-АСК, такие как сульфасалазин и месалазин. С учетом эффективности и безопас-

ности каждого из этих препаратов можно прогнозировать частоту перевода больных на более сложные варианты терапии системными ГКС и биологическими агентами, с вытекающими в связи с этим возможными побочными эффектами и дополнительной экономической нагрузкой на лечебный процесс.

С учетом вышесказанного особенно актуальным становится вопрос выбора наиболее выгодного варианта терапии как с точки зрения эффективности, так и экономической нагрузки на бюджет.

Цель данной работы – фармакоэкономическая оценка применения сульфасалазина и месалазина в терапии распространенного язвенного колита.

Для достижения поставленной цели нами были обозначены следующие задачи:

- Оценка эффективности препаратов 5-АСК по показателям частоты рецидивов и индукции ремиссии в фазе обострения и ремиссии.
- Оценка эффективности системных ГКС в терапии ЯК по показателям частоты достижения ремиссии.
- Фармакоэкономический анализ двух альтернативных вариантов терапии ЯК (сульфасалазин и месалазин) методом моделирования.

МЕТОДЫ

Настоящий анализ был проведен в рамках сравнения препаратов Месакол (месалазин; группа «М») и Сульфасалазин-ЕН (сульфасалазин; группа «С»). В ходе информационного поиска было обнаружено исследование Рогозиной В.А. (2003) [8], в котором сравнивалась эффективность Месакола и сульфасалазина в лечении хронического рецидивирующего язвенного колита. По результатам данного исследования клинико-эндоскопи-

Таблица 1. Схемы фармакотерапии язвенного колита

Линия терапии	Фаза	Группа «М»	Группа «С»
		N = 100	N = 100
I линия терапии	ФО	Месакол 2400 мг/сут; 8 недель	Сульфасалазин-ЕН 4000 мг/сут 8 недель
	ФР «поддерживающая терапия»	Месакол 1200 мг/сут; 52 недели	Сульфасалазин-ЕН 2000 мг/сут 52 недели
II линия терапии	ФО (после 8 недель 5-АСК)	Преднизолон: 40 мг/сут в 1 неделю с последующим снижением дозировки до полной отмены (40, 35, 30, 25, 20, 20, 20, 20, 15, 10, 5 мг/сут). По итогам 4 недель терапии – оценка состояния + Азатиоприн: 2 мг/кг/сут 11 недель	
	ФР (после 11 недель приема ГКС) «поддерживающая терапия»	Азатиоприн: 2 мг/кг/сут 85 недель	
III линия терапии	ФО (после 4 недель приема ГКС)	Инфликсимаб 5 мг/кг 0, 2, 6, 14, 22, 30, 38, 46, 54, 62, 70, 8, 86-я недели (13 раз) + Азатиоприн: 2 мг/кг/сут 92 недели	

ФО – фаза обострения; ФР – фаза ремиссии.

ческая ремиссия к 8-й неделе лечения была достигнута у 60% больных в группе сульфасалазина и у 86,7% больных в группе получающих Месакол.

По данным Ham M. и Moss A.C. (2012), на конец первого года наблюдения ремиссия продолжалась у 54% пациентов на месалазине и 46% на сульфасалазине [9].

Также в ходе информационного поиска была проанализирована эффективность терапии ГКС на 2-й линии терапии ЯК. Так, по данным Faubion W.A. (2001), по итогам 1-го месяца терапии у 54 и 30% пациентов была отмечена полная или частичная ремиссия, лишь у 16% пациентов не было улучшений [10].

Для оценки прямых медицинских затрат на фармакотерапию был использован метод моделирования, в ходе которого были разработаны две стратегии терапии с учетом основных рекомендаций по фармакотерапии легкой и среднетяжелой формы распространенного ЯК, частоты рецидивов при применении альтернативных вариантов ЛП.

В рамках нашей модели были сделаны следующие допущения:

- анализировались две «теоретические» когорты пациентов (группа «М» и группа «С»), по 100 человек в каждой;
- оценивались только прямые медицинские затраты на основные группы ЛП (5-АСК, ГКС и биологическая терапия с иммуносупрессорами);
- временной горизонт – 2 года терапии (104 недели);
- вес пациента 70 кг.

Схемы фармакотерапии представлены в *таблице 1*.

Для расчета стоимости затрат использовались данные стоимости 1 мг действующего вещества всех вышеуказанных ЛП. Источник стоимости: Месакол, Сульфасалазин-ЕН – Quintiles IMS (среднерозничные цены 2016 г.); Преднизолон, Азатиоприн, Инфликсимаб – Государственный реестр цен на ЖНВЛП (ЖНВЛС).

Наиболее типичные симптомы ЯК – диарея с кровью, ректальные кровотечения и неотложные позывы к дефекации (тенезмы)

В ходе исследования также учитывалось, что у пациентов, перешедших в фазу ремиссии после I линии терапии, в течение первого года может возникнуть рецидив и часть из них перейдет в фазу обострения I линии терапии (второй цикл).

РЕЗУЛЬТАТЫ

С учетом данных информационного поиска была построена следующая модель ведения пациентов.

Из *рисунка 1* видно, что на 1-й линии терапии частота рецидива на месалазине составляет 13% по сравнению с 60% на сульфасалазине. Это говорит о том, что, применяя Месакол, большее количество пациентов перейдут на поддерживающую терапию в фазе ремиссии и им



МЕСАКОЛ

МЕСАЛАЗИН

таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой 400 мг №50

Длительная экспозиция 5-АСК
в зоне воспаления
благодаря кишечнорастворимой
оболочке ЭУДРАГИТ L и S

БЕСКОМПРОМИССНАЯ ТЕРАПИЯ ВЗК

Защита действующего
вещества от инактивации
во время транзита^{1,2}

Высвобождается
в толстой кишке 60-79%,
в тонкой кишке 15-30%³

Хорошая переносимость терапии
по сравнению с сульфасалазином¹

1. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника //М. Миклош, 2008.

2. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial // BMJ – 1989.- Vol.298. – P.82-86.

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Месакол.

Только ли аквалангистам нужна
НАДЕЖНАЯ ЗАЩИТА,
чтобы достичь места назначения?!



При возникновении возможных нежелательных реакций (НР) на препараты компании "Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд" просьба информировать об этом своего регионального представителя, а также медицинский отдел представительства компании "Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд" в России по телефону: + 7(495) 234 56 11, доб. 2126, 2102 или по электронному адресу: drugsafety.russia@sunpharma.com.

Адрес: 129223, г. Москва, проспект Мира, д. 119, стр. 537/2. Телефон: (495) 234-56-11; Факс: (495) 234-56-19

РУ: П N011198 от 01.11.2008

www.sunpharma.com

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Mesa+Health-19-09-2017

не потребуется более серьезная терапия ГКС и биологическая терапия. Также можно отметить, что после 1 года пребывания в фазе ремиссии только у 46% пациентов на месалазине и у 56% пациентов на сульфасалазине произойдет повторный рецидив с переходом в фазу обострения.

Стоимость 1 мг действующего вещества представлена в *таблице 2*.

Затраты на три линии терапии первого цикла представлены в *таблице 3*.

Затраты на три линии терапии второго цикла представлены в *таблице 4*.

Рисунок 1. Модель ведения пациентов

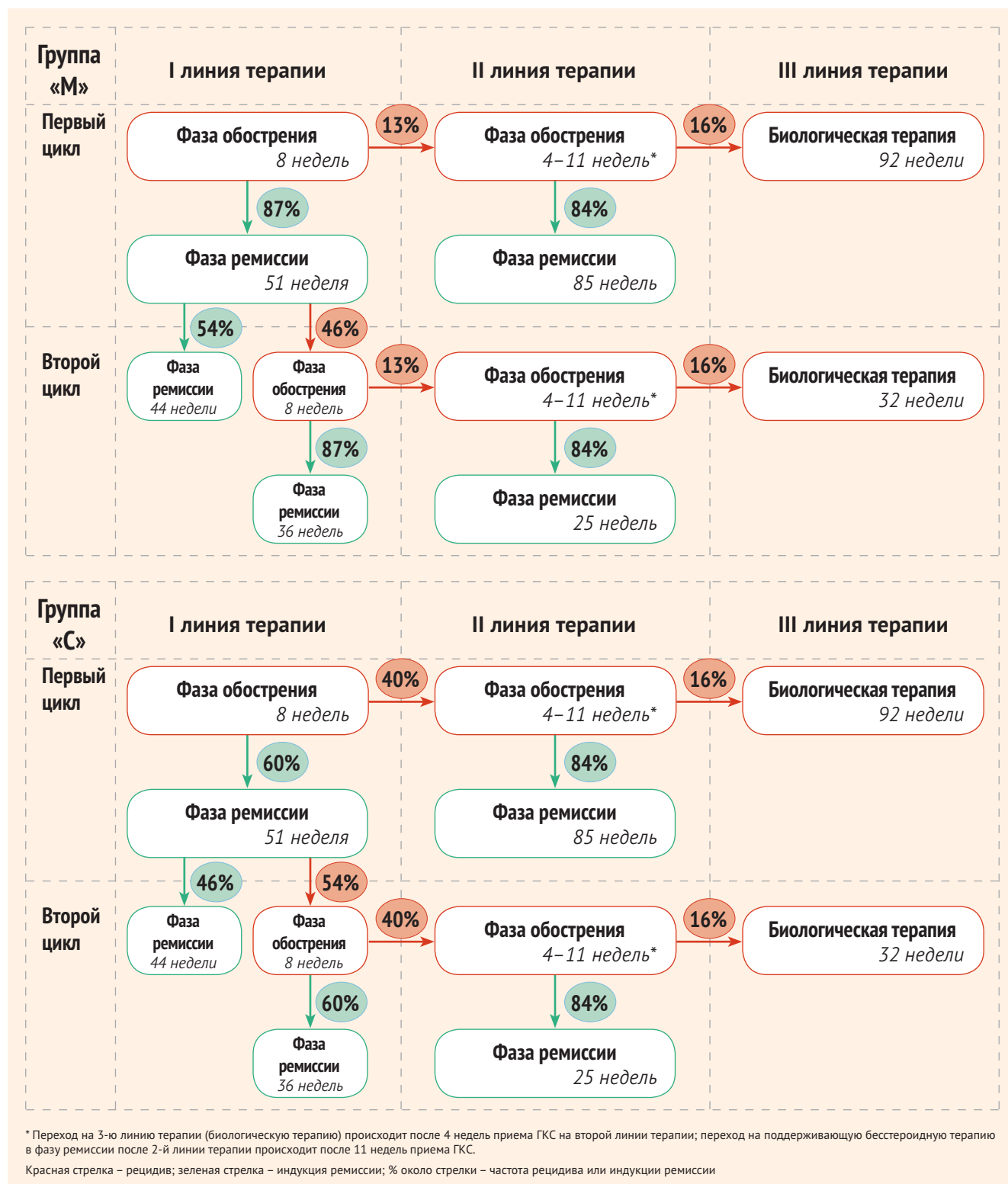


Таблица 2. Стоимость 1 мг действующего вещества

Стоимость 1 мг	Руб.
Месакол	0,04302
Сульфасалазин-ЕН	0,01581
Преднизолон	0,44179
Азатиоприн	0,07487
Инфликсимаб	435,24410

Стоимость упаковки Месакола составляет 860 руб. (400 мг №50), а стоимость упаковки Сульфасалазина-ЕН 395 руб. (500 мг №50). Несмотря на это, затраты в группе «С», где применяли сульфасалазин на 1-й линии терапии, в целом существенно выше (табл. 5).

Это связано, прежде всего, с тем, что в группе «М» меньшее количество пациентов будут нуждаться в терапии ГКС и дорогостоящей биологической терапии инфликсимабом. Во-вторых, большее количество пациентов на месалазине (54%) продолжают находиться в стадии ремиссии к концу первого года поддерживающей тера-

Таблица 3. Затраты на терапию первого цикла

Группа	ЛП	СД, мг	Длительность, нед.	ИТОГО на 1 пациента, руб.	n	ИТОГО на группу, руб.
Стоимость I линии терапии						
фаза обострения:						
[М]	Месакол	2400	8	5 781	100	578 170
[С]	Сульфасалазин-ЕН	4000	8	3 540	100	354 095
фаза ремиссии:						
[М]	Месакол	1200	52	18 790	87	1 634 775
[С]	Сульфасалазин-ЕН	2000	52	11 508	60	690 485
Стоимость II линии терапии						
фаза обострения:						
[М] перейдут на ремиссию	преднизолон	40–5	11	742	11	8 164
	азатиоприн	140	11	807	11	8 878
						17 042
[С] перейдут на ремиссию	преднизолон	40–5	11	742	34	25 235
	азатиоприн	140	11	807	34	27 441
						52 676
[М] не перейдут на ремиссию	преднизолон	40–25	4	402	2	804
	азатиоприн	140	4	293	2	586
						1 391
[С] не перейдут на ремиссию	преднизолон	40–25	4	402	6	2 412
	азатиоприн	140	4	293	6	1 761
						4 173
фаза ремиссии:						
[М]	азатиоприн	140	85	6 237	11	68 602
[С]	азатиоприн	140	85	6 237	34	212 041
Стоимость III линии терапии						
[М]	инфликсимаб	350	92 (13 приемов)	1 980 360	2	3 960 721
	азатиоприн	140	92	6 750	2	13 500
						3 974 222
[С]	инфликсимаб	350	92 (13 приемов)	1 980 360	6	11 882 164
	азатиоприн	140	92	6 750	6	40 501
						11 922 665

Таблица 4. Затраты на терапию второго цикла

Группа	ЛП	СД, мг	Длительность, нед.	ИТОГО на 1 пациента, руб.	n	ИТОГО на группу, руб.
продолжение фазы ремиссии после 52-й недели:						
[М]	Месакол	1200	44	15 899	47	747 284
[С]	Сульфасалазин-ЕН	2000	44	9 737,61	28	272 653
Стоимость I линии терапии						
фаза обострения:						
[М]	Месакол	2400	8	5 781	40	231 268
[С]	Сульфасалазин-ЕН	4000	8	3 540	32	113 310
фаза ремиссии:						
[М]	Месакол	1200	36	13 008	35	455 309
[С]	Сульфасалазин-ЕН	2000	36	7 967	19	151 376
Стоимость II линии терапии						
фаза обострения:						
[М] перейдут на ремиссию	преднизолон	40–5	11	742	4	2 969
	азатиоприн	140	11	807	4	3 228
						6 197
[С] перейдут на ремиссию	преднизолон	40–5	11	742	11	8 164
	азатиоприн	140	11	807	11	8 878
						17 042
[М] не перейдут на ремиссию	преднизолон	40–25	4	402	1	402
	азатиоприн	140	4	293	1	293
						696
[С] не перейдут на ремиссию	преднизолон	40–25	4	402	2	804
	азатиоприн	140	4	293	2	587
						1 391
фаза ремиссии:						
[М]	азатиоприн	140	25	1 834	4	7 337
[С]	азатиоприн	140	25	1 834	11	20 177
Стоимость III линии терапии						
[М]	инфликсимаб	350	32 (6 приемов)	914 012	1	914 013
	азатиоприн	140	32	2 348	1	2 348
						916 360
[С]	инфликсимаб	350	32 (6 приемов)	914 012	2	1 828 025
	азатиоприн	140	32	2 348	2	4 696
						1 832 721

пии по сравнению с пациентами, принимающими сульфасалазин (46%).

Выгода применения Месакола составляет 70 тыс. руб. на 1 пациента по сравнению с использованием Сульфасалазина-ЕН в качестве 1-й линии терапии (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты показывают, что применение Месакола в качестве основного 5-АСК на 1-й линии терапии в фазу обострения обеспечивает в 87% случаев индукцию ремиссии, которая сохраняется у 54% пациентов после первого года поддерживающей терапии. Применение Сульфасалазина-ЕН в данной схеме позволит добиться лишь 60% случаев ремиссии, из которых по итогам первого года сохранится только 46%.

Более низкие затраты на Сульфасалазин-ЕН на первой линии терапии перекрываются более высокими затратами на второй и третьей линии терапии, если в качестве стандарта выбирать сульфасалазин. Если же в качестве основного препарата первой линии выбрать Месакол, то общие затраты за два цикла позволят сэкономить около 70 тыс. руб. на одного пациента в течение двух лет по сравнению с Сульфасалазином-ЕН.

Самым высокочрезмерным этапом терапии является биологическая терапия инфликсимабом на 3-й линии терапии, которая составляет от 56% (в группе месалазина) до 88% (в группе сульфасалазина) всех затрат, связанных с фармакотерапией пациентов с ЯК. Так, в группе «С» на долю инфликсимаба приходится 13,7 млн руб. при общих затратах в 15,6 млн руб. А в группе «М» лишь 4,8 млн руб. при общих затратах в 8,6 млн руб. Полученные данные позволяют утверждать, что применение Месакола в первой линии терапии может существенно сократить затраты на дорогостоящую биологическую терапию третьей линии терапии.

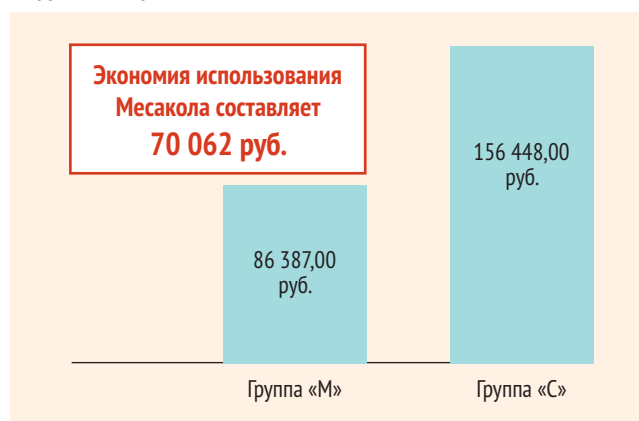
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Язвенный колит потенциально тяжелое прогрессирующее заболевание с возможностью развития жизнеугрожающих осложнений. Рациональная терапия, особенно на первой линии терапии, позволяет сократить вероятность

Таблица 5. Затраты на двухгодичный курс фармакотерапии ЯК

Группа	ИТОГО на 100 пациентов, руб.	ИТОГО на 1 пациента, руб.
[М]	8 638 653	86 387
[С]	15 644 804	156 448
Экономия при использовании Месакола	7 006 152	70 062

Рисунок 2. Затраты на 2-летнюю фармакотерапию одного пациента



возможных неблагоприятных событий, а также существенно экономить бюджет, минимизировав необходимость в дорогостоящей терапии третьей линии. Уменьшение использования системных ГКС также положительно сказывается на бюджете, так как происходит минимизация случаев осложнений, связанных с приемом данной группы препаратов.

Применение Месакола позволяет сэкономить около 70 тыс. руб. в течение двух лет на одного пациента с ЯК по сравнению с применением Сульфасалазина-ЕН, совокупные затраты при котором составляют более 156 тыс. руб. на одного пациента.



ЛИТЕРАТУРА

1. Cho JH Inflammatory bowel disease: genetic and epidemiologic considerations. *World J Gastroenterol*, 2008 Jan 21, 14(3): 338-47.
2. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. 2017.
3. Шкурко Т. Воспалительные заболевания кишечника: проблемы, достижения и перспективы. 19 сентября 2016 г. <http://www.nioz.ru/publications/pub20160919/>.
4. Liverani E. How to predict clinical relapse in inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol*, 2016 Jan 21, 22(3): 1017-1033.
5. Manser ChN. Risk factors for complications in patients with ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J*, 2016 Apr, 4(2): 281-7. doi: 10.1177/2050640615627533. Epub 2016 Jan 19.
6. Скалинская М.И. Пациент с язвенным колитом: дифференцированный подход. СЗГМУ им. Мечникова. Доклад. Кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии. Санкт-Петербург. 12 мая 2017 г.
7. Шелыгина Ю.А. Клинические рекомендации. Колопроктология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 528 с.
8. Рогозина В.А. Сравнительная Эффективность Мезакола и Сульфасалазина в лечении хронического рецидивирующего язвенного колита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2013, 1: 58-59.
9. Ham M. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2012 March, 5(2): 113-123. doi:10.1586/ecp.12.2.
10. Faubion WA. The Natural History of Corticosteroid Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *Gastroenterology*, 2001, 121: 255-260.

ДИАРЕЯ:

ПРАВИЛЬНЫЙ АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА

В статье приведены основные причины развития диарейного синдрома, сформулированы общие подходы к механизмам развития диареи и алгоритм действия для успешного лечения пациента.

Ключевые слова: диарея, патофизиологические типы диареи, лечение.

E.A. BELOUSOVA, MD, Prof., N.V. NIKITINA

Vladimirsky Moscow Regional Scientific and Research Clinical Institute

DIARRHEA: A CORRECT ALGORITHM OF DOCTOR'S ACTIONS

The article provides major reasons of diarrheal syndrome development, major approaches to mechanisms of diarrhea development are formulated as well as algorithm of actions for successful treatment of the patient.

Keywords: diarrhea, pathophysiologic types of diarrhea, treatment.

Диарея – один из наиболее частых синдромов, с которыми сталкивается врач общей практики, терапевт и гастроэнтеролог. Причины развития диарейного синдрома многообразны и необязательно связаны с патологией пищеварительной системы. При заболеваниях тонкой и толстой кишки, как острых, так и хронических, диарея является почти обязательным симптомом, но часто сопровождает и другие болезни органов пищеварения (табл. 1) [1–3]. Кроме того, диарея может являться следствием целого ряда других заболеваний или токсических влияний или быть ятрогенной [3–6, 11]. В таблице 1 приведены основные причины развития диарейного синдрома при разных заболеваниях. Для успешного лечения диареи необходимы как минимум три условия: установление причины диареи, понимание патофизиологического механизма ее развития и знание механизмов действия назначаемых лекарственных средств (табл. 2). К сожалению, клиническая практика показывает, что лечение при диарее обычно назначается симптоматически, исходя из факта ее существования, без учета патофизиологических механизмов, а антидиарейные препараты используются без учета их точек приложения. Такое лечение в лучшем случае неэффективно, в худшем – может нанести вред больному. Незнание возможных причин и механизмов развития диареи приводит к диагностическим ошибкам и, соответственно, к тяжелым осложнениям недиагностированного вовремя заболевания.

В задачу настоящей статьи не входит рассмотрение вопросов постановки диагноза и дифференциального диагноза при различных видах диареи.

Цель работы: сформулировать общие подходы к оценке механизмов развития диареи и к принципам оптимального выбора антидиарейных средств.

Понимание этих вопросов позволит практическому врачу определить правильный алгоритм действий в каждом конкретном случае.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В определении понятия «диарея» имеются существенные разночтения, связанные с тем, какой именно критерий должен лежать в основе этого понятия: частота стула или суточный объем стула. Чаще всего и врачи, и больные определяют диарею как «частый жидкий стул». По ряду мнений, диареей следует считать учащенные дефекации с частотой жидких испражнений более 3 раз в сутки, однако такая формулировка представляется недостаточно информативной, т.к. учитывает только клинические характеристики: частоту и консистенцию стула, но это приемлемо главным образом для хронических функциональных диарей (СРК) [1, 5–7]. Временной интервал используется для характеристики острой или хронической диареи: менее 12 недель – острая, более 12 недель – хроническая. В некоторых источниках хронической считается диарея длительностью не менее 6 мес. С точки зрения физиологии диареей считают водянистый, жидкий или кашицеобразный, обязательно каловый стул, суточный объем (вес) которого превышает физиологическую норму – 200 г (мл) [2, 3, 6, 8, 11]. В этом определении ведущей характеристикой диареи является суточный объем каловых масс, а частота стула является вторичной характеристикой, т.к. вполне понятно, что объемный стул должен быть многократным. Нам представляется, что диарейный синдром должен оцениваться и с клинических, и с физиологических позиций. Такой подход к пониманию диареи универсален, т.к. позволяет разобраться в механизмах диареи любого генеза. Так, например, вариант СРК с жидким стулом частотой 3 р/сут расценивается как диарея, но если при этом суточный объем каловых масс едва достигает 200 г, то, говоря физиологическим языком, диарея отсутствует. Аналогично срочные позывы на дефекацию (urgency) с выделением небольшого количества кала с обильной слизью (при СРК, при анальной недостаточности) или тенезмы с выделением крови и воспалительного

экссудата, но без каловых масс («ректальный плевок») при воспалительных заболеваниях кишечника могут быть многократны, но диареей фактически не являются, т.к. суточный объем стула весьма мал и стул не носит калового характера. В то же время больной и врач могут определить это состояние как «частый жидкий стул», т.е. диарею, что приведет к неправильной трактовке симптома, ошибочному диагнозу и неправильному лечению. При профузной диарее любого происхождения частота стула значения не имеет, важен только суточный объем, т.к. именно это определяет тяжесть заболевания, обезвоживание и/или развитие синдрома мальабсорбции. Приведенные

примеры являются иллюстрацией того, что при характеристике диарейного синдрома должны учитываться все признаки: объем, частота, консистенция, каловый характер стула и наличие примесей. Только в этом случае можно правильно ориентироваться в диагностическом поиске и оценить механизмы развития диареи, что необходимо для адекватного лечения. В свете сказанного нам представляется наиболее удачным достаточно давнее определение A. Tompson, квалифицирующее диарею как жидкий каловый стул объемом более 200 мл, частотой более 3 р/сут, который может сопровождаться экстренными позывами или анальным недержанием [9].

Таблица 1. Причины диареи

Причина развития	Заболевания, приводящие к диарее
Заболевания желудка	Атрофический гастрит со снижением кислотообразования
	Резекция желудка
	Демпинг-синдром
Заболевания поджелудочной железы	Хронический панкреатит
	Кистозный фиброз (муковисцидоз)
	Резекция поджелудочной железы
Заболевания печени и желчевыводящих путей	Гепатиты разной этиологии
	Цирроз печени
	Заболевания фатерова сосочка
	Патология желчевыводящих путей (органическая или функциональная, холецистэктомия)
Заболевания кишечника инфекционные	Бактериальные (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз и др.)
	Вирусные (СПИД, герпес, цитомегаловирус, ротавирусы и др.)
	Энтеротоксигенные (стафилококковая кишечная инфекция)
	Паразитарные
	Грибковые
Заболевания тонкой кишки неинфекционные	Ферментопатии (лактазная, дисахаридазная недостаточность)
	Целиакия
	Болезнь тяжелых цепей
	Лимфома
	Болезнь Крона
	Болезнь Уиппла
	Интестиальная ишемия
	Синдром вариабельного иммунодефицита
	Лимфофолликулярная гиперплазия
	Синдром избыточного бактериального роста
	Опухоли тонкой кишки

Причина развития	Заболевания, приводящие к диарее
Заболевания толстой кишки неинфекционные	Язвенный колит
	Болезнь Крона
	Ишемический колит
	Радиационный колит
	Микроскопический колит (лимфоцитарный, коллагеновый)
	Антибиотико-ассоциированная диарея (включая псевдомембранозный колит)
	Диффузный полипоз толстой кишки
Функциональные (нейрофункциональные) энтеральные расстройства	Опухоли толстой кишки
	Синдром раздраженного кишечника (СРК)
Гормонально активные опухоли	Функциональная диарея
	ВИПома
	Гастронома
	Карциноид
Эндокринные	Медуллярная карцинома щитовидной железы
	Сахарный диабет
	Гипертиреоз
Токсические	Болезнь Аддисона
	Алкоголь
Лекарственные	Уремия
	Секреторные слабительные, препараты простагландинов, препараты желчных кислот
Другие	Системная склеродермия (висцеральная форма)
	Амилоидоз
	Васкулиты
	Лимфопролиферативные заболевания
	Синдром короткой кишки

Таблица 2. Причины развития разных патофизиологических типов диареи

Патофизиологический тип	Причина развития
Секреторная	Бактериальные и вирусные кишечные инфекции
	Гормонально активные опухоли
	Лекарственные (секреторные слабительные, препараты простагландинов, препараты желчных кислот)
	СИБР, ранняя деконъюгация желчных кислот
	Идиопатическая желчнокислая диарея
	Распространенные формы воспалительных заболеваний кишечника
	Соли желчных кислот, гидроокиси жирных кислот
Осмотическая	Нарушение переваривания и всасывания любого геноза (ферментопатии, панкреатическая недостаточность, целиакия, демпинг-синдром, интестинальная ишемия)
	СИБР
	Осмотические слабительные
	Другие лекарственные средства, содержащие осмотически активные вещества
Дисмоторная с гипермоторикой и ускоренной перистальтикой	СРК с диареей
	Функциональная диарея
	Демпинг-синдром
Дисмоторная с гипомоторикой и снижением тонуса	Диабетическая энтеропатия
	Склеродермия
	Амилоидоз
	Постваготомическая диарея
Экссудативная (воспалительная)	Воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона)
	Псевдомембранозный колит
	Ишемический колит
	Опухоли толстой кишки
	Радиационный (лучевой) колит
	Острые инвазивные кишечные инфекции (бактериальная и амебная дизентерия)
	Туберкулез кишечника

В более поздней литературе приводится то же самое определение с небольшими вариациями [2, 4–6].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДИАРЕИ

Принято выделять четыре патофизиологических типа диареи: секреторную, осмотическую, моторную и экссудативную [2, 4–6, 10, 11].

Секреторная диарея – обусловлена прямой стимуляцией секреции (цАМФ-зависимой) воды и электролитов в

просвет тонкой и/или толстой кишки при действии секреторных агентов [2, 3]. Такими агентами могут быть бактериальные токсины (холерный, сальмонеллезный, термостабильный токсин кишечной палочки, шигелл, стафилококка и др.), энтеровирусы. Практически все острые инфекционные диареи являются секреторными. Классическим примером острой секреторной диареи является холера. К этой же категории можно отнести так называемую «диарею путешественников», которая характеризуется персистирующей (более 14 дней) водной диареей средней тяжести. Персистирующая диарея путешественников встречается приблизительно у 3% людей, посещающих развивающиеся страны, особенно эндемичные в отношении нетипичных для острых кишечных инфекций возбудителей, таких как *Schistosoma mansoni* или *haematobium*, *Giardia*, *Cryptosporidium*, другие кишечные паразиты [12].

В последние годы выросла частота инфекции, обусловленной новыми высоковирулентными штаммами *Clostridium difficile* (CD): риботип NAP1/B1/027 и риботип ПЦР078, которые стали причиной повышения заболеваемости и смертности от CD-инфекции как в популяции, так и в замкнутых коллективах. Если ранее CD-инфекцию связывали только с приемом антибиотиков, то с появлением новых штаммов появилось новое понятие «Community-associated CD-инфекция», включая и диарею путешественников, вызванную этим микроорганизмом [13, 14]. Инфекция CD является одной из частых причин массовой внутрибольничной заболеваемости с тяжелой диареей [15–18]. По нашим данным, частота CD-инфекции в гастроэнтерологическом стационаре достигает 40% [19].

Часто диарея развивается на фоне приема антибиотиков. Частота развития этого состояния составляет 5–30% у взрослых и 8–26% у детей. Механизмы развития такой диареи включают много компонентов, но ведущим является секреторный. Антибиотико-ассоциированная диарея (AAD) может быть обусловлена CD, но в ее развитии могут принимать участие и другие микроорганизмы (*Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella spp.*, *Candida spp.*). Псевдомембранозный колит (ПМК) в 100% случаев обусловлен CD. Угнетение антибиотиками облигатной интестинальной микрофлоры приводит к размножению условно-патогенных микроорганизмов, продуцирующих цитотоксины или энтеротоксины, которые стимулируют секрецию воды и электролитов, повреждают кишечный эпителий и снижают активность мембранных ферментов в тонкой кишке. При AAD диарея в большей степени секреторная, при ПМК ведущими являются секреторный и воспалительный (экссудативный) компоненты. Дополнительно и в том и в другом случае присоединяется осмотический компонент.

Секреторная водная диарея возникает при гормонально активных опухолях (ВИПома, карциноид, гастринома, медуллярная карцинома щитовидной железы). Эти опухоли синтезируют интестинальные пептиды и биоамины (вазоактивный интестинальный пептид-ВИП, гастрин, серотонин, простагландины), которые являются мощными стимуляторами кишечной секреции. Так, например, ВИПома (синдром Вернера – Моррисона), опухоль, синте-

зирующая вазоактивный кишечный пептид (ВИП), имеет еще одно название – пакреатическая холера, отражающее клиническую картину (профузная холероподобная диарея, гипокалиемия, ахлоргидрия). Таким же действием обладают стимулирующие секреторные слабительные – производные сены и дифенилметана (бисакодил, пикосульфат натрия), касторовое масло, соли желчных кислот.

При секреторной диарее не только увеличивается кишечная секреция, но и уменьшается всасывание жидкости и электролитов. Характер стула – водянистый, многократный, большого объема – 1000–3000 мл и более. Как правило, быстро развивается обезвоживание и дефицит основных электролитов, прежде всего калия.

К секреторной диарее можно отнести и случаи, обусловленные нарушением всасывания воды и электролитов в кишечнике вследствие повреждения и нарушения структуры всасывающей поверхности. Например, воспалительные заболевания кишечника с большой поверхностью воспаления, микроскопический колит, нарушение структуры поверхности всасывания при амилоидозе, висцеральной форме системной склеродермии, диабетической энтеропатии. Хотя в этих случаях нет механизма активной секреции, но большое количество жидкого кишечного содержимого с высокой концентрацией ионов дает тот же эффект – профузную водянистую диарею [4, 6].

Как и другие ингибиторы моторики, лоперамид противопоказан при инфекционной диарее, т. к. задержка инфекционного агента в организме продлевает диарею и усиливает интоксикацию

Осмотическая диарея обусловлена:

- нарушением полостного или мембранного пищеварения и накоплением в просвете кишки осмотически активных нутриентов (атрофический гастрит со снижением секреции, резекция желудка, демпинг-синдром, панкреатит с экскреторной недостаточностью, ферментопатии (лактазная, дисахаридазная недостаточность), целиакия, билиарная недостаточность и др.),
- злоупотреблением осмотическими слабительными (солевые слабительные, ксилит, сорбит, маннит, реже лактулоза),
- приемом других лекарственных препаратов, содержащих ионы (магний-содержащие антациды, препараты лития и др.).

В англоязычной литературе осмотическую диарею со стеатореей и развитием мальабсорбции вследствие нарушений переваривания (экскреторная недостаточность поджелудочной железы, целиакия) часто называют жирной диареей (fatty diarrhea) [20, 21].

Повышение осмолярности кишечного содержимого вызывает выход воды в полость кишки по осмотическому градиенту и увеличение массы жидкого химуса.

Характер стула: жидкий или кашицеобразный, суточный объем 300–600 мл, редко больше, частота 2–4 раза, в большинстве случаев прослеживается связь с приемом пищи. Интенсивность диареи зависит от степени осмо-

лярности кишечного содержимого, т. е. от концентрации осмотически активных веществ в просвете кишки. Наибольшей осмолярностью обладают моно- и дисахара и ионы, наименьшей – белки. В отличие от секреторной диареи при осмотической нет электролитных потерь, но при длительном течении и высокой осмолярности химуса может развиваться обезвоживание.

Моторная диарея может быть двух видов. Чаще всего она связана с усилением обоих компонентов кишечной моторики – пропульсивной активности, вызывающей ускорение транзита и диарею, и тонического компонента с развитием спазма вследствие усиления стимулирующих моторику регуляторных влияний (серотонин, мотилин, холецистокинин). Возможна связь со стрессом. Такой вариант моторной диареи типичен для СРК, функциональной диареи.

Характер стула: необильный, полуоформленный, небольшими порциями, объем не более 200 мл. Именно поэтому больные СРК не теряют в весе и соматически сохранены.

Как дополнительный компонент моторная диарея может присутствовать при диареях другого механизма, например после резекции желудка, демпинг-синдроме, синдроме короткой кишки вследствие стимуляции рецепторов кишечной стенки большим объемом непереваренных каловых масс и стимулирующими агентами (серотонин, мотилин).

Другой вариант моторной диареи – гипотонический со снижением тонуса кишечной стенки, встречается гораздо реже. Это характерно, например, для диабетической энтеропатии. Энтеропатия – это, по сути дела, одно из проявлений нейропатии, свойственной диабету [3, 4, 10]. При этом происходит холинергическая денервация тонкой и толстой кишки, нарушающая тонический и пропульсивный компоненты моторики. В то же время α-адренергическая денервация вызывает нарушение всасывания и избыточную секрецию воды и электролитов в просвет кишки, т. е. присоединяется секреторный компонент диареи [4]. Именно смешанные механизмы делают диарею при диабетической энтеропатии рефрактерной к лечению. Ослабление кишечной моторики сопровождает диарею при таких заболеваниях, как системная склеродермия с висцеральными проявлениями, амилоидоз, поскольку формирование соединительной ткани или амилоида нарушает структуру подслизистого и межмышечного энтеральных нервных сплетений. Все три указанных вида диареи имеют смешанный механизм развития: моторный и секреторный вследствие нарушения всасывания по всей длине кишечника.

Экссудативная диарея (воспалительная) возникает при воспалении и изъязвлении слизистой оболочки толстой кишки (язвенный колит, болезнь Крона, псевдомембранозный колит, ишемический колит, дивертикулит, инвазивные инфекции, туберкулез). В клинической картине преобладают тенезмы с выделением в просвет крови, слизи, гноя, белкового экссудата («ректальный плевок»). Если к доминирующему экссудативному компоненту диареи не присоединяется секреторный, то стул

жидкий, многократный, скудный, объем в пределах суточной нормы, с небольшим количеством каловых масс или без них.

ЯТРОГЕННАЯ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ДИАРЕЯ

Частой причиной развития диареи являются разного рода хирургические вмешательства или длительный прием лекарственных препаратов [4, 11, 21]. Причем механизмы развития этих диарей совершенно различны и подходы к их лечению строго индивидуальны. Например, у 5–10% пациентов, перенесших холецистэктомию, развивается секреторная диарея вследствие зияния сфинктера Одди и непрерывного истечения желчи. Желчные кислоты и их соли являются мощными стимуляторами кишечной секреции. Такие больные, как правило, отвечают на лечение холестирамином, связывающим желчные кислоты. Ятрогенной следует считать диарею при синдроме короткой кишки, при повреждении вагуса во время операций на желудке [4]. В таблице 3 суммированы препараты, вызывающие диарею.

Таблица 3. Лекарственные препараты, вызывающие диарею [21]

Механизм развития диареи	Лекарственный препарат
Секреторная	Хинидин
	Антибиотики
	Цитостатики и иммуносупрессоры
	Бигуаниды
	Кальцитонин
	Сердечные гликозиды (наперстянка)
	Колхицин
	НПВС (могут вызывать микроскопический колит)
	Препараты простагландинов
	Препараты желчных кислот
Осмотическая	Секреторный слабительные (сена, препараты дифенилметана, касторовое масло)
	Солевые слабительные (сульфаты, фосфаты)
	Магний-содержащие антациды и слабительные
	Углеводно-спиртовые слабительные (ксилит, сорбит, маннит)
Моторная	Препараты лития
	Амилорид
	Макролиды (эритромицин)
	Пропранолол
	Тримебутин

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) –

это колонизация проксимальных отделов тонкой кишки условно-патогенными микроорганизмами свыше 10^4 м.к. (КОЕ)/мл. Патологическая колонизация тонкой кишки возникает при поступлении микроорганизмов из верхних отделов ЖКТ или верхних дыхательных путей, при ретроградной транслокации бактерий из толстой кишки или при размножении условно-патогенных микроорганизмов непосредственно в тонкой кишке при снижении ее защитных барьеров и нарушении переваривания и всасывания [22–24]. Развитие СИБР обусловлено как эндогенными, так и экзогенными факторами, приводящими к нарушению колонизационной резистентности тонкой кишки. Эндогенными причинами СИБР могут быть практически любые заболевания ЖКТ, экзогенными – факторы внешней среды, лекарственные препараты, например ингибиторы протонной помпы или антибиотики. Механизмы диареи при СИБР складываются из нескольких компонентов [3, 24]:

■ Прямого повреждающего действия микробных токсинов на структуру и активность мембранных ферментов, что приводит к нарушению мембранного гидролиза нутриентов и осмотической диареи.

■ Стимуляции микробными токсинами секреции воды и электролитов энтероцитами, увеличения секреции, снижения абсорбции и развития секреторной диареи.

■ Преждевременной деконъюгации желчных кислот в тонкой кишке, что приводит к нарушению эмульгирования жиров, снижению переваривающего действия панкреатической липазы на триглицериды, стеаторее и осмотической диареи.

ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИДИАРЕЙНЫХ СРЕДСТВ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИАРЕИ

Антидиарейными можно назвать все средства, способствующие прекращению диареи, однако они имеют разные механизмы действия и рекомендуются при разных вариантах диарейного синдрома. Соответственно, правильный выбор антидиарейного средства зависит не только от правильного диагноза, но и от понимания механизмов диареи при конкретном заболевании и механизмов действия лекарственных препаратов.

Антидиарейные средства можно разделить на три основных группы: симптоматические, патогенетические и этиотропные. Симптоматические средства купируют или уменьшают симптомы диареи (частоту стула, срочные позывы или недержание), но не влияют на причину возникновения диареи, т. е. симптомы возобновятся, как только прием этих средств будет прекращен [4, 20, 25]. К симптоматическим относятся ингибиторы кишечной моторики и ингибиторы кишечной секреции, пероральные регидратанты, сорбенты и вяжущие средства. Ингибиторы моторики способствуют замедлению кишечного транзита и увеличению времени контакта кишечного содержимого со слизистой оболочкой. Ингибиторы секреции уменьшают объем поступающей в кишечник жидкости и электролитов. Ингибиторы кишечной мотори-

ки и секретию включают препараты разных групп. Поскольку мышечный тонус и пропульсивная активность кишечника находится под холинергическим контролем, то холинолитики хорошо ингибируют моторику и вызывают мышечную релаксацию, но их прием ограничен короткими курсами из-за побочных эффектов. Лоперамид – препарат с антидиарейным действием, относится к группе синтетических μ -опиатных агонистов периферического действия. Его антидиарейный эффект обусловлен в основном ингибированием моторного компонента диареи, но частично блокируется и кишечная секреция [3, 25]. Препарат может быть с успехом использован при моторной диарее с усилением перистальтики (при СРК и функциональной диарее), но не будет эффективен при диабетической энтеропатии, склеродермии, амилоидозе. Как и другие ингибиторы моторики, лоперамид противопоказан при инфекционной диарее, т. к. задержка инфекционного агента в организме продлевает диарею и усиливает интоксикацию. При язвенном колите лоперамид и холинолитики не рекомендуются из-за блокирующего действия на тонус кишечной стенки и опасности развития токсической дилатации, при болезни Крона их назначение допустимо, но малоэффективно.

К настоящему времени накопилась масса данных, свидетельствующих о роли нарушения кишечной микрофлоры в формировании симптомов СРК. Деятельность микроорганизмов, населяющих кишечник, приводит к увеличению объема каловых масс, газообразованию, снижению порога чувствительности миоцитов, стимуляции выработки холецистокинина и др. Это оказывает негативное влияние на работу кишечника, особенно на его моторику [26].

Именно поэтому в последних Римских критериях IV для лечения симптомов СРК впервые рекомендованы антибактериальные препараты. С этой целью при СРК с диареей рекомендуется использование антибактериальных препаратов, практически невсасывающихся из кишечника, таких как рифаксимин и нифуроксазид.

Для лечения моторной диареи при СРК также предложены препараты других групп: антагонисты серотониновых рецепторов 3-го типа (5-HT₃) – алосетрон, цилансетрон. Алосетрон применяется в США и Европе для лечения тяжелого СРК с диареей у женщин при рефрактерности к другим видам лечения, в РФ не зарегистрирован. Цилансетрон показал высокую эффективность в отношении висцеральной гипералгезии и диареи при СРК-Д в базовых клинических испытаниях, но в связи с побочными эффектами находится сейчас в стадии дополнительных исследований.

Элюксадолин – агонист μ - и κ -опиатных рецепторов и антагонист δ -опиатных рецепторов. В РФ не зарегистрирован.

Синтетический аналог соматостатина октреотид обладает одновременно и моторной, и секреторной ингибирующей активностью. Соматостатин и его аналоги уникальны и универсальны по своей способности подавлять синтез регуляторных пептидов, стимулирующих как моторику, так и кишечную секрецию (ВИП, гастрин, серотонин,

мотилин, холецистокинин, простагландины и др.). Кроме того, октреотид улучшает всасывание воды и электролитов в кишечнике. Благодаря разностороннему действию препараты соматостатина можно считать патогенетическим средством лечения секреторных гормональных диарей и симптоматическим средством для купирования секреторной, моторной и осмотической диареи, особенно при диарее, имеющей смешанные механизмы развития или рефрактерной к другим видам лечения (демпинг-синдром, диабетическая энтеропатия, диарея при СПИД) [4].

При СРК сорбенты не оказывают в буквальном смысле антидиарейного эффекта, т. к. диарея носит моторный характер и нет секреторного компонента. Не показан прием сорбентов при осмотических диареях, обусловленных нарушением переваривания и всасывания, т. к. дополнительная сорбция нутриентов будет способствовать прогрессированию синдрома мальабсорбции

Кортикостероиды, не являясь антидиарейными средствами, могут тем не менее в небольших дозах стимулировать абсорбцию электролитов и – опосредованно – воды за счет блокирования кишечной Na^+ - Ca^{++} -АТФазы. Преднизолон в дозе 15–20 мг может применяться при синдроме мальабсорбции разного генеза для улучшения всасывания [25].

Клонидин (клофелин) – альфа-адренергический агонист, оказывает антидиарейное действие при снижении адренергической иннервации, в частности, в ряде случаев эффективен при диабетической энтеропатии. Кроме того, препарат стимулирует абсорбцию натрия и хлоридов и блокирует секрецию ионов хлора, т. е. может быть использован при секреторных диареях как симптоматическое средство. При этом его гипотензивный эффект выражен незначительно [4, 25].

Рацекадотрил – ингибитор энкефалиназ, препарат антисекреторного действия. Препарат снижает избыточную секрецию воды и электролитов в тонкой кишке, вызванную микробными агентами или воспалением. В России препарат пока не зарегистрирован. Энкефалиназа – это фермент, расщепляющий энкефалины. Ингибируя энкефалиназу, рацекадотрил пролонгирует антисекреторное действие энкефалинов. При приеме внутрь препарат не оказывает действия на центральную нервную систему, его активность ограничена слизистой тонкого кишечника. Он также не влияет на базальную секрецию и перистальтику кишечника.

Вместе с тем активная пероральная регидратация солевыми растворами (регидрон) является обязательным компонентом лечения при всех видах секреторной диареи, т. к. не только компенсирует водно-электролитный дисбаланс, но и уменьшает секрецию и улучшает всасывание.

Вязущие средства и сорбенты представляют большую разнородную группу (табл. 4) с общим механизмом дей-

ствия – способностью сорбировать жидкость, токсины и газ в кишечнике. Эти средства могут использоваться как симптоматические почти при всех секреторных и экссудативных диареях и при выраженном метеоризме [3, 4].

Благодаря этому спектр их применения очень широк, в том числе при вирусных и бактериальных диареях, воспалительных заболеваниях кишечника. При СПК сорбенты не оказывают в буквальном смысле антидиарейного эффекта, т. к. диарея носит моторный характер и нет секреторного компонента. Однако возможность сорбции газов значительно уменьшает метеоризм и облегчает самочувствие больного, хотя и не влияет на диарейный синдром [3]. Не показан прием сорбентов при осмотических диареях, обусловленных нарушением переваривания и всасывания, т. к. дополнительная сорбция нутриентов будет способствовать прогрессированию синдрома мальабсорбции.

Таблица 4. Основные группы антидиарейных средств

Группы антидиарейных средств	Лекарственные препараты
Ингибиторы кишечной моторики	Опиаты • Лоперамид (агонист μ-опиатных рецепторов) • Элуксадолин (агонист μ- и κ-опиатных рецепторов и антагонист δ-рецепторов)
	аналоги соматостатина (октреотид)
	холинолитики
	антагонисты серотониновых рецепторов 3 типа (5-HT ₃) • алосетрон • цилансетрон
Ингибиторы кишечной секреции	препараты соматостатина (октреотид) ингибиторы синтеза простагландинов (НПВС)
Стимуляторы всасывания жидкости и электролитов	препараты соматостатина (октреотид) кортикостероиды
Вяжущие, сорбенты	Смектит Препараты белой глины (каолин, каопектат, аттапульгит) Препараты висмута Полифепан Энтеродез Отруби
Секвестранты желчных кислот	Холестирамин
Антибактериальные	Препараты разных групп
Пробиотики	Бифидо- и лактосодержащие <i>Saccharomyces boulardii</i>
Ферментные препараты	Микрогранулы, мини-микрогранулы, микроаблетки
Оральные регидратанты	Регидрон
Препараты других групп	Альфа-адренергические агонисты (клонидин-клофелин) Ингибиторы энкефалиназ (рацекадотрил)

Холестирамин – секвестрант желчных кислот в виде ионно-обменной смолы. Связывает желчные кислоты в толстой кишке, препятствуя их реабсорбции. Показан при секреторных диареях, стимулированных желчными кислотами (после холецистэктомии, при идиопатической желчнокислотной диарее) [4].

Антимикробный спектр и приведенные механизмы действия позволяют с успехом использовать нифуроксазид при острых кишечных инфекциях, что доказано широкой клинической практикой. По ряду литературных данных, препарат не подавляет нормофлору и поддерживает равновесие микробных популяций при острой бактериальной диарее. Недавно в России зарегистрирован новый препарат нифуроксазида Адисорд

При лечении любой диареи ключевой задачей является устранение ее причины или, если это невозможно, блокирование патогенетических механизмов, ее вызывающих. С этих позиций антибактериальные препараты относятся к категории этиотропных антидиарейных средств. Их применение рекомендовано в качестве основного метода лечения с учетом чувствительности возбудителя при кишечных инфекциях и не требует дополнительных комментариев. Из рекомендуемых препаратов следует отметить нифуроксазид как местно действующий кишечный антисептик. Он эффективен при острых бактериальных секреторных диареях, с минимальным числом побочных эффектов. Недавно в России зарегистрирован новый препарат нифуроксазида Адисорд®.

Спектр антибактериального действия нифуроксазида доказан *in vitro* и *in vivo* и достаточно широк. В него входят *Staphylococcus* spp., *Citrobacter* spp., *Escherichia* spp., *Enterobacter*, *Proteus* spp., различные штаммы клебсиеллы, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp. Нифуроксазид подавляет активность дегидрогеназ, угнетает дыхательные цепи, цикл Кребса в микробной клетке, разрушает клеточную мембрану микроорганизма, снижает продукцию микробных токсинов и препятствует синтезу белков у представителей патогенной микрофлоры. В умеренных дозах препарат оказывает бактериостатическое действие (подавляет рост и развитие микроорганизмов), а в терапевтических дозах проявляет бактерицидное действие, т. е. уничтожает патогенные микроорганизмы, находящиеся в радиусе его активности. У нифуроксазида очень низкая кишечная абсорбция, практически это препарат исключительно внутрикишечного действия, благодаря чему почти не имеет побочных эффектов. Антимикробный спектр и приведенные механизмы действия позволяют с успехом использовать нифуроксазид при острых кишечных инфекциях, что доказано широкой клинической практикой. По ряду литературных данных, препарат не подавляет нормофлору и поддерживает равновесие микробных популяций при острой бактериальной диарее. Хотя острые энтеровирусные инфекции не требуют назначения антибиоти-

ков, нифуроксазид можно назначать с точки зрения профилактики развития бактериальной суперинфекции. Нифуроксазид активирует иммунитет: повышает фагоцитоз и титр комплемента. Важным фактором является также то, что при повторном применении препарата к нему не развивается резистентность условно-патогенных бактерий, он не изменяет чувствительность микроорганизмов к другим антимикробным средствам [27]. Нифуроксазид можно также использовать при СИБР любого происхождения *ex juvantibus* для селективной деконтаминации микроорганизмов в тонкой кишке, поскольку бактерии, находящиеся в сфере его влияния (протей, клебсиелла, цитробактер, разные штаммы эшерихий), с высокой долей вероятности участвуют в избыточном обсеменении этого биотопа.

Пробиотики (энтерол, бифидо- и лактосодержащие) могут быть полезны в качестве вспомогательной терапии при диарее любого генеза и в случае развития СИБР. Пробиотик энтерол на основе сахаросбраживающего дрожжевого грибка *Saccharomyces boulardii* применяют при секреторных бактериальных и вирусных диареях. Энтерол лишь частично может заменить основные антибактериальные средства и назначается при невозможности их использования, чаще в педиатрической практике.

Всего несколько антибактериальных препаратов эффективны для лечения острых инфекций, вызванных *Cl. difficile*, ААД и ПМК. Обычно используют ванкомицин и/или метронидазол, сравнимые по эффективности [15, 17]. Преимуществом ванкомицина является его низкая абсорбция из кишечника, поэтому в просвете достигается высокая концентрация препарата, что приводит к быстрому подавлению микроорганизма. В качестве дополнительного средства используется энтерол [28].

Ферментные препараты можно отнести к антидиарейным средствам патогенетического действия для лечения осмотической «жирной» диареи, вызванной нарушением полостного или мембранного пищеварения. Они являются базисными средствами для коррекции экскреторной недостаточности поджелудочной железы при различных ее заболеваниях. В соответствии с международными и российскими рекомендациями для эффективного купирования панкреатической недостаточности и диареи при заболеваниях поджелудочной железы ферментные препараты рекомендуются в виде мини-микрогранул, микрогранул или микро таблеток в высоких дозах: 120 000–170 000 единиц липазы в сутки [29, 30]. При ферментопатиях и целиакии основным методом лечения является элиминационная диета. При целиакии для улучшения переваривания жиров дополнительно применяют ферментные средства.

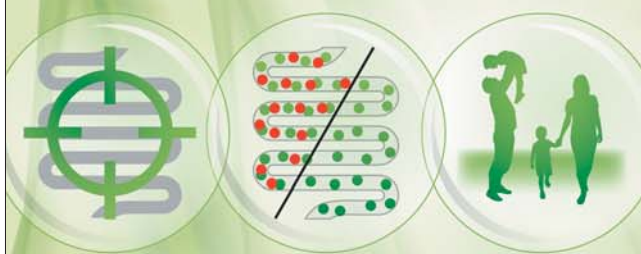
В случае упорной диареи, не отвечающей на этиотропное, патогенетическое или рутинное симптоматическое лечение, рекомендуется пересмотреть диагноз и причину развития диареи. За рубежом иногда практикуется эмпирическое назначение высоких доз лоперамида до 16–24 мг/день, клонидина (клофелина) 0,1 мг дважды в день, алосетрона 1 мг х 2 р/сут или октреотида. Однако такой подход не имеет достаточной доказательной базы [4].

Основные группы антидиарейных препаратов приведены в таблице 4.

Адисорд®

**доступная и безопасная
терапия диареи
у взрослых и детей 3+**

- Действует на наиболее частые возбудители диареи
- Сохраняет баланс кишечной микрофлоры
- Не вызывает метеоризм



Информация предназначена
для медицинских и фармацевтических
работников

КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН
www.canonpharma.ru

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Таблица 5. Принципы лечения диареи с разными патофизиологическими типами

Вид и причина диареи	Основная терапия	Дополнительная терапия
Секреторная, острая, бактериальная	Антибактериальные препараты с учетом чувствительности возбудителя Активная парентеральная (солевые растворы) и пероральная (регидрон) регидратация	Пробиотики (при невозможности назначить антибиотики) Сорбенты, вяжущие
Ингибиторы моторики (лоперамид) не показаны		
Секреторная, вирусная или энтеротоксигенная	Активная регидратация	Saccharomyces boulardii Сорбенты, вяжущие
Ингибиторы моторики не показаны		
Клостридиальная диарея или ПМК	Ванкомицин/метронидазол Регидратация	Saccharomyces boulardii Сорбенты, вяжущие
Секреторная, гормональная	Препараты соматостатина НПВС	Регидратация (при необходимости)
Осмотическая	Элиминационная диета при ферментопатиях, целиакии Отказ от лекарственных препаратов с осмотическим действием Ферментные препараты	Пробиотики
Гипермоторная (функциональная)	Ингибиторы кишечной моторики Опиатные (лоперамид) Холинолитики Опиаты + холинолитики (дифеноксилат) Антибактериальные препараты (рифоксимин, нифуроксазид) при СРК-Д	Аналоги соматостатина (применяются редко) Серотонинергические препараты (в РФ не зарегистрированы) Опиатные (элюксадол) в РФ не зарегистрирован
Экссудативная (воспалительная)	Противовоспалительные в зависимости от заболевания Антибактериальные препараты (нифуроксазид) Стероиды Иммуносупрессоры	Сорбенты, вяжущие Пробиотики

Таблица 6. Варианты смешанных диарей и подходы к лечению

Патология	Механизм диареи		Лечение диареи	
	Основной	Дополнительные	Базисное	Симптоматическое
Демпинг-синдром	Осмотический Моторный	Секреторный	Ферментные препараты Октреотид Лоперамид Холинолитики	Пробиотики
Диабетическая энтеропатия	Гипомоторный Секреторный	Осмотический	Октреотид Клонидин	Вяжущие, сорбенты Ферментные препараты Пробиотики
Амилоидоз, висцеральная склеродермия	Гипомоторный Секреторный	Осмотический	Октреотид	Вяжущие, сорбенты Ферментные препараты Пробиотики
Болезнь Крона тонкой кишки	Экссудативный	Секреторный Осмотический	Стероиды Иммуносупрессоры Антибиотики	Вяжущие, сорбенты Ферментные препараты пробиотики
Язвенный колит, болезнь Крона толстой кишки	Экссудативный	Секреторный Осмотический	Стероиды Иммуносупрессоры Антибиотики	Вяжущие, сорбенты Пробиотики
Клостридиальная диарея и колит	Секреторный Экссудативный		Ванкомицин Метронидазол	Saccharomyces boulardii Вяжущие, сорбенты
СИБР	Секреторный Осмотический		Лечение основного заболевания	Селективная деконтаминация: (нифуроксазид, рифаксимин) Пробиотики
СПИД	Секреторный	Экссудативный	Антивирусные	Антибиотики Октреотид Вяжущие, сорбенты

В таблице 5 приведены варианты лечения диареи с различными патофизиологическими типами.

При большинстве заболеваний и патологических состояний диарея имеет смешанные механизмы, среди которых можно выделить доминирующие и дополнительные. Сложность лечения диареи и ее рефрактерность к терапии связана обычно с неправильной трактовкой этих механизмов. Можно привести несколько клинических примеров смешанных механизмов диареи и подходов к лечению (табл. 6). Так, например, сложный механизм диареи при демпинг-синдроме обусловлен доминирующими осмотическим и моторным компонентами из-за нарушения переваривания на уровне желудка и двенадцатиперстной кишки и поступлением в тонкую кишку высокоосмолярного содержимого большого объема. Дополнительный секреторный компонент связан с выработкой биологически активных пептидов и аминов (ВИП, серотонина), стимулирующих кишечную секрецию. Серотонин усиливает также кишечную моторику. Секреторный и осмотический компоненты усиливаются также из-за обычно развивающегося СИБР. При болезни Крона и язвенном колите ведущей является экссудативная диарея вследствие иммунного воспаления и изъязвления слизистой оболочки, что требует противовоспалительной базисной терапии. В случае язвенного панколита нарушается структура слизистой оболочки и всасывание воды и электролитов в правой половине толстой кишки, т.е. присоединяется секреторный компонент. СИБР вносит свою лепту в виде секреторного и осмотического компонента.

Суммируя вышеизложенное, можно сказать, что алгоритм лечения любой диареи должен включать следующие обязательные этапы:

Верификацию диагноза и идентификацию основных механизмов диареи.

Устранение причины диареи, если это возможно (коррекция негативных лекарственных влияний, отказ от алкоголя и др.).

Нифуроксазид можно также использовать при СИБР любого происхождения ex juvantibus для селективной деконтаминации микроорганизмов в тонкой кишке, поскольку бактерии, находящиеся в сфере его влияния (протей, клебсиелла, цитробактер, разные штаммы эшерихий), с высокой долей вероятности участвуют в избыточном обсеменении этого биотопа

Лечение основного заболевания, вторичным симптомом которого может быть сахарный диабет, тиреотоксикоз, склеродермия, уремия и др.

Этиотропную или патогенетическую терапию заболеваний, ведущим симптомом которых является диарея (кишечные инфекции, СИБР, ААД, СРК с диареей, болезни тонкой и толстой кишок и др.). Выбор дополнительного симптоматического антидиарейного средства при необходимости.

Именно такой подход, с нашей точки зрения, определяет успех лечения.



ЛИТЕРАТУРА

- Diarrhea. Diagnostic and Therapeutic Advances. Ed by: Guandalini S, Vaziri H. Springer, 2011.
- Binder HJ. Causes of Chronic Diarrhea. *N Engl J Med*, 2006, 355: 236-239.
- Белоусова Е.А., Златкина А.Р. Синдром диареи в практике гастроэнтеролога: патофизиология и дифференцированный подход к лечению. *Фарматека*, 2003, 10: 65-71.
- Camilleri M. Chronic diarrhea: a review on pathophysiology and management for the clinical gastroenterologist. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004 Mar, 2(3): 198-206.
- Schiller LR. Chronic Diarrhea In: Practical Gastroenterology and Hepatology Board Review Toolkit. Ed by: KR DeVault, MB Wallace, BA Aqel, KD Linder, Wiley Blackwell 2016, 680 p.
- Schiller LR, Pardi DS, Spiller R, Semrad CE, Surawicz CM, Giannella RA, Krejs GJ, Farthing MJ, Sellin JH. Gastro 2013 APDW/WCOG Shanghai working party report: chronic diarrhea: definition, classification, diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014 Jan, 29(1): 6-25. doi: 10.1111/jgh.12392.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. М., 2002. 164 с.
- Хендерсон Д.М. Патофизиология органов пищеварения: пер. с англ. Бином, 2010, 272 с.
- Thompson WG. Diarrhea. in: First Principles of Gastroenterology. Ed. By Thompson A. and Shaffer E. Canadian Association of Gastroenterology. 1997: 21-24.
- Salmeron M, Rambaud. Diarrhees chroniques. *Revue Française de Gastro-Enterologie*, 1995, 21(205): 3-1.
- Navaneethan U, Gianella RA. Definition, Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Classification, and Differential Diagnosis of Diarrhea. In: Diarrhea. Diagnostic and Therapeutic Advances. Ed by: Guandalini S, Vaziri H. Springer, 2011.
- DuPont HL. Persistent Diarrhea. *A Clinical Review. JAMA*, 2016, 315(24): 2712-2723.
- McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Eng J Med*, 2005, 353: 2433-2441.
- Kuffy PK et al. Risk factors for and estimated incidence of community-associated *Clostridium difficile* infection, North Carolina, USA. *Emerg Infect Dis*, 2010, 16: 197-204.
- Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, Monnet DL, van Dissel JT, Kuijper EJ, ECDC Study Group. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*, 2011 Jan 1, 377(9759): 63-73.
- Zilberberg MD, Tillotson GS, McDonald C. *Clostridium difficile* infections among hospitalized children, United States, 1997-2006. *Emerg Infect Dis*, 2010 Apr, 16(4): 604-9. doi: 10.3201/eid1604.090680.
- Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103: 1443-1450.
- Powell N, Jung SE, Krishnan B. *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease: a marker for disease extent? *Gut*, 2008, 57: 1183-1184.
- Волчкова Е.В., Белоусова Е.А., Макачук П.А., Русанова Е.В., Великанов Е.В. Частота выявления инфекции *Clostridium difficile* в больничных условиях. *Альманах клинической медицины*, 2014, (33): 71-76.
- Schiller LR. Chronic Diarrhea In: Practical Gastroenterology and Hepatology Board Review Toolkit. Ed by: KR DeVault, MB Wallace, BA Aqel, KD Linder, Wiley Blackwell 2016, 680 p.
- Juckett G, Trivedi R. Avaluation of chronic diarrhea. *Am Fam Physician*, 2011, 84(10): 1119-1126.
- Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему. *Фарматека*, 2009, 2: 8-16.
- Young RJ, Vanderhoof AJ. Bacterial Overgrowth. In: Diarrhea. Diagnostic and Therapeutic Advances. Ed by: Guandalini S, Haleh Vaziri H. Springer, 2011.
- Schiller LR. Evaluation of small bowel bacterial overgrowth. *Curr Gastroenterol Rep*, 2007, 9: 373-377.
- Schiller LR. Review article: anti-diarrhoeal pharmacology and therapeutics. *Aliment Pharmacol Ther*, 1995, 9: 87-106.
- Salonen Microbiology 2010, Serra NeurogastroenterolMotil 2010, Tana NeurogastroenterolMotil 2010. Hentges DJ. Humanintestinal microflora in health and disease. New York: Academic Press, 1983.
- Буторова Л.И., Токмулина Г.М., Плавник Т.Э., Рассыпнова Л.И., Мамиева З.А. Римские критерии IV синдрома раздраженного кишечника: эволюция взглядов на патогенез, диагностику и лечение. *Лечащий врач*, 2017, 3, www.lvrvch.ru.
- Парфенов А.И. Энтерология. М.: Триада, 2002
- Хатков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р., Алексеенко С.А., Алиева Э.И. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Терапевтический архив*, 2017, 89(2): 105-113.
- Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *РЖГТК*, 2013, 23(1): 66-87.

А.Г. ШУЛЕШОВА, д.м.н., профессор, О.Н. МИНУШКИН, д.м.н., профессор, Е.В. ПОТЕХИНА, Д.В. ДАНИЛОВ, З.Н. ГОЛИКОВА
Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

ПОДГОТОВКА К КОЛОНОСКОПИИ, ДОПОЛНЕННОЙ СОВРЕМЕННЫМИ УТОЧНЯЮЩИМИ МЕТОДИКАМИ, У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

В статье представлен анализ изучения диагностической ценности эндоскопической диагностики эпителиальных образований толстой кишки – комбинации новейших методов визуализации, таких как NBI и ZOOM с конфокальной лазерной эндомикроскопией. Исследование проведено у 202 пациентов в возрасте от 40 до 84 лет, обнаружены 447 образований. Также оценены результаты подготовки толстой кишки к исследованию препаратами Фосфо-сода и макрогол. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что применение КЛЭМ позволяет определить структуру полипа в режиме реального времени (in vivo) и повышает диагностическую точность исследования до 96,5%, а качество подготовки толстой кишки имеет решающее значение.

Ключевые слова: колоноскопия, полипы толстой кишки, КЛЭМ, Фосфо-сода.

A.G. SHULESHOVA, MD, Prof., O.N. MINUSHKIN, MD, Prof., E.V. POTEKHINA, D.V. DANILOV, Z.N. GOLIKOVA
Central State Medical Academy of the Administration of Affairs of the Russian Federation President, Moscow
PREPARATION TO COLONOSCOPY COMPLEMENTED BY MODERN ADJUSTING METHODS IN PATIENTS WITH EPITHELIAL LESIONS OF THE COLON ТОЛСТОЙ КИШКИ

The article provides analysis of the study of diagnostic value of the epithelial lesions of the column – a combination of newest visualization methods as NBI and ZOOM with confocal laser endomicroscopy. The study was conducted in 202 patients aged 40–84, 47 lesions were identified. Results of preparation of the colon to the study by drugs Phospho-Soda and Macrogol were evaluated. The obtained results allow making a conclusion that use of CLEM allows determining the structure of the polyp in the real time regime (in vivo) and increases the diagnostic accuracy of the study up to 96.5%, and quality of preparation of the colon has the decisive meaning.

Keywords: colonoscopy, polyps of the colon, CLEM, Phospho-Soda.

Актуальность проблемы диагностики эпителиальных изменений слизистой оболочки толстой кишки определяется ростом их распространенности во всем мире.

Заболеваемость полипами толстой кишки достигает 49% от общего количества болезней толстой кишки. Наиболее часто полипы толстой кишки выявляются в возрасте 40–60 лет, при этом отмечается преобладание их у мужчин [1]. Доказано, что полипы с определенной морфологической структурой рассматриваются как облигатные предраковые заболевания [2, 3].

В последние десятилетия во многих странах мира, в том числе и в России, происходит рост заболеваемости колоректальным раком (КРР). По прогнозам экспертов, в следующие два десятилетия абсолютное число колоректального рака в мире увеличится в 2 раза в результате роста населения в целом и его старения как в развитых, так и в развивающихся странах. КРР в Российской Федерации по смертности от онкологических заболеваний занимает 2-е место после рака легкого. В структуре смертности мужчин рак ободочной кишки занимает 4-е

место (5,6%), рак прямой кишки – 5-е место (5,3%), у женщин – 3-е (6,4%) и 5-е (6,4%) место соответственно. Смертность от рака ободочной кишки в последнее десятилетие увеличилась у мужчин на 5,2%, у женщин – на 8,1%. Это обстоятельство обусловлено тем, что при первичном обращении пациентов к врачу запущенные формы рака (III–IV стадии) диагностируются у 71,4% больных раком ободочной кишки и у 62,4% в случаях заболевания раком прямой кишки. При этом выявляемость КРР на I–II стадиях составляет около 7,0%, что намного ниже, чем в странах Европы, США и Японии [4–6].

«Золотым стандартом» диагностики рака толстой и прямой кишки является колоноскопия, которая позволяет одновременно выявлять и удалять новообразования. Исследования подтверждают, что применение диагностической колоноскопии с полипэктомией снижает смертность от рака толстой кишки. Диагностическая эффективность колоноскопии опирается на надежную визуализацию неопластических образований [7–10].

Однако проблемы эндоскопического скрининга состоят в том, что 15–25% аденом размерами менее 5 мм и 0–6%

аденом более 10 мм не диагностируются при стандартной колоноскопии. В России менее 10% случаев колоректального рака диагностируется эндоскопически в стадии раннего рака, тогда как в Японии этот показатель превышает 25%.

Кроме этого, в последнее время также становится актуальным риск развития КРР в период между плановыми колоноскопиями (интервальный КРР). Возможными причинами интервального КРР служат пропущенные или не полностью удаленные во время последнего исследования образования. Свой вклад вносят и новые, быстро прогрессирующие опухоли [11].

Заболеваемость полипами толстой кишки достигает 49% от общего количества болезней толстой кишки. Наиболее часто полипы толстой кишки выявляются в возрасте 40–60 лет, при этом отмечается преобладание их у мужчин

Эпителиальные изменения слизистой оболочки толстой кишки не имеют специфических клинических проявлений. Для выявления заболевания на ранней стадии важна точная эндоскопическая оценка деталей слизистой оболочки. В последние годы появилось большое количество дополнительных, уточняющих методик, активно внедряющихся в клиническую практику (хромоколоноскопия, NBI, FICE, i-Scan, аутофлюоресценция, эндосонография, увеличительная эндоскопия, виртуальная компьютерная колоноскопия). Большинство этих методик помогают определить макроскопические признаки эпителиальных изменений слизистой оболочки толстой кишки, без возможности оценки изменений на клеточном уровне.

Принципиально новым направлением эндоскопической диагностики, позволяющим осуществлять постановку точного диагноза непосредственно во время проведения исследования, является конфокальная лазерная эндомикроскопия (КЛЭМ), позволяющая исследовать ткани на клеточном уровне в состоянии физиологической жизнедеятельности. Методика представляет собой мост между эндоскопией и гистологией и дает возможность получать «прижизненные» гистологические изображения слизистой оболочки [12–15]. Для того чтобы использовать весь арсенал новых эффективных технологий в диагностике новообразований толстой кишки, необходимо обеспечить хорошую визуализацию слизистой оболочки. Поэтому важным моментом является также и адекватная подготовка толстой кишки к исследованию, включающая в себя специальную диету и выбор слабительного средства в соответствии с потребностями пациента.

В настоящее время основным способом подготовки к исследованию является лаважный способ, который сводится к механическому вымыванию содержимого кишечника посредством применения большого количества жидкости. При этом в состав смесей вводятся различные компоненты, компенсирующие или предотвращающие возможные водно-электролитные нарушения, связанные с процедурой. Идеальная схема очищения кишечника

предусматривает полное отсутствие каловых масс и минимальное количество остаточной жидкости. Оценка подготовки кишки врачами носит субъективный характер и оценивается как «плохая», «хорошая» или «отличная». Позднее для оценки эффективности подготовки толстой кишки к исследованию были разработаны несколько шкал: Бостонская, Чикагская и шкала Оттава. Шкалы Оттава и Бостон являются валидизированными ресурсами для оценки состояния толстой кишки и используются в основном в клинических исследованиях.

Для подготовки кишечника к исследованию используются препараты, содержащие растворы солей магния (цитрата или сульфата), маннитола, полиэтиленгликоля (ПЭГ, или макрогол) и фосфата натрия. До недавнего времени в нашей стране чаще всего применялся ПЭГ (с молекулярной массой 4000 кДа) – неперевариваемый, неадсорбируемый, осмотически сбалансированный лаважный раствор, с большим объемом жидкости (как, правило, до 4 л). Иногда применение ПЭГ сопровождается тошнотой и рвотой. Прием большого количества жидкости и нежелательные побочные явления влияют на недостаточную приверженность пациентов к назначенной схеме и препятствуют адекватной подготовке толстой кишки.

В последнее время стали широко использоваться препараты, содержащие фосфат натрия – гиперосмолярный раствор, направляющий воду по осмотическому градиенту из плазмы в просвет кишечника, тем самым стимулируя эвакуацию содержимого. Раствор фосфата натрия (Фосфо-сода) представляет собой гиперосмотический раствор малого объема, в 100 мл которого содержится 54,2 г (натрия дигидрофосфата дигидрат) одноосновного фосфата натрия и 24 г (натрия гидрофосфата додекагидрат) двуосновного фосфата натрия [16]. Малый объем лекарственного препарата позволяет достичь высокой приверженности пациентов лечению.

«Золотым стандартом» диагностики рака толстой и прямой кишки является колоноскопия, которая позволяет одновременно выявлять и удалять новообразования. Исследования подтверждают, что применение диагностической колоноскопии с полипэктомией снижает смертность от рака толстой кишки

Таким образом, широкая распространенность, отсутствие специфических клинических проявлений, большая социально-экономическая значимость эпителиальных образований толстой кишки диктуют необходимость продолжить совершенствование их диагностики с использованием новейших современных технологий и оптимизации выбора средств очистки кишечника.

Целью нашего исследования является оценка использованных методов подготовки пациентов к колоноскопии и совершенствование диагностики поверхностных очаговых изменений слизистой оболочки толстой кишки с использованием современных эндоскопических методик (NBI, ZOOM и КЛЭМ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Среди обследованных нами больных были лица обоих полов в возрасте от 40 до 84 лет. Большинство составили мужчины (72,3%), остальные женщины (27,7%).

Средний возраст пациентов составил $62,0 \pm 8,3$ года. Средний возраст мужчин – $62,5 \pm 7,8$ года, женщин – $60,7 \pm 9,3$ года.

Пациенты перед исследованием изучали и подписывали информированное добровольное согласие на выполнение колоноскопии, где указывалась суть исследования, особенности проведения и возможные осложнения. Все исследования выполнялись в условиях глубокой седации с использованием дипривана (пропофола) в первой половине дня.

Пациентам предлагались два варианта подготовки кишечника к исследованию: 1 – с использованием препарата Фосфо-сода (раствор фосфата натрия); 2 – с использованием ПЭГ-препарата (макрогол). Подготовка проходила согласно инструкциям производителя с обязательным соблюдением бесшлаковой диеты в течение трех дней до колоноскопии.

Подготовку толстой кишки препаратом Фосфо-сода выбрали 93 пациента, остальные 109 пациентов готовились препаратом макрогол. Колоноскопию выполняли три врача. Качество подготовки к исследованию оценивали по субъективным суждениям пациентов, а также по мнению врачей, определявших объективные показатели подготовки кишки по Бостонской шкале.

Согласно Бостонской шкале, каждый из трех сегментов толстой кишки (правый сегмент – слепая и восходящая ободочная кишка, поперечный сегмент – поперечно-ободочная кишка с печеночным и селезеночным изгибами, левый сегмент – нисходящая ободочная, сигмовидная ободочная и прямая кишка) оценивались в баллах от 0 до 3 (табл. 1), характеризующих качество подготовки отдела толстой кишки к колоноскопии. После оценки каждого сегмента толстой кишки, находили общий балл готовно-

сти толстой кишки к исследованию путем складывания показателей по отделам. Общий балл согласно шкале варьировал от 0 до 9 баллов.

Подготовка считается успешной, если общий балл составлял 6 и более баллов (при условии, что 1 балл был получен не чаще чем в 1 сегменте толстой кишки). При получении общего балла, равного 5 и менее, подготовка считается недостаточной или плохой.

Для подготовки кишечника к исследованию используются препараты, содержащие растворы солей магния (цитрата или сульфата), маннитола, полиэтиленгликоля (ПЭГ, или макрогол) и фосфата натрия

Пациенты (93 человека), готовившиеся к колоноскопии по первому варианту, принимали Фосфо-соду два раза в день с интервалом 12 часов (прием в 7:00 и в 19:00). Между приемами двух порций препарата рекомендован минимальный объем жидкости 2 литра, но для того, что бы восполнить потери жидкости в ходе дефекации рекомендовано пить как можно больше прозрачных жидкостей. Механизм действия Фосфо-соды основан на осмотическом принципе: создавая высокое осмотическое давление в просвете кишки, солевая композиция вызывает выход жидкости в просвет кишки, что приводит к усилению перистальтики, размягчению содержимого кишечника и его последующему высвобождению. Фосфатные соли, воздействуя на рецепторы и раздражая их, также способствуют усилению перистальтики.

Пациенты (109 человек), готовившиеся к колоноскопии по второму варианту, принимали ПЭГ – изоосмотический раствор, который проходит через кишечник, не всасываясь и не метаболизируясь, в результате чего удается избежать нарушения водно-электролитного баланса и обеспечить эффективный кишечный лаваж. Макрогол, расфасованный в пакетики для приготовления 1 л раствора, назначали пациентам из расчета 1 л готового раствора на каждые 20 кг массы тела. Прием препарата начинали в 15:00 накануне исследования. За время подготовки пациенты принимали от 3 до 5 л (чаще 4 л). Порцию препарата рекомендовали выпивать дробно в течение часа (по 250 мл каждые 15 минут).

Перед исследованием пациенты заполняли анкету-опросник.

Всем пациентам выполнена колоноскопия с использованием видеоколоноскопа CF-H180 AL фирмы OLYMPUS EVIS EXERA II (Япония) с осмотром в режимах NBI, ZOOM. Для выполнения КЛЭМ использовалась система Cellvizio фирмы Mauna Kea Technologies (Франция). Для оценки эндомикроскопических изображений применялась программа Mauna Kea Technologies Cellvizio-Viewer 1.4.2. и использовались критерии, которые разработаны и представлены на конференции пользователей КЛЭМ в Майяме в 2009 г. Из выявленных образований производился забор биоптата для окончательного гистологического заключения.

Таблица 1. Характеристика качества подготовки толстой кишки по Бостонской шкале в баллах

Балльная оценка	Характеристика
0	сегмент кишки не подготовлен к исследованию, слизистая оболочка не доступна осмотру из-за наличия в просвете твердых каловых масс, не поддающихся отмыванию
1	часть слизистой оболочки сегмента доступна для визуального осмотра, а другая часть плохо доступна осмотру за счет наличия окрашенного остаточного кишечного содержимого и/или непрозрачной жидкости в просвете кишки
2	наличие в просвете кишки окрашенного остаточного содержимого в небольшом количестве, небольшие фрагменты каловых масс и/или непрозрачной жидкости, однако слизистая оболочка сегмента хорошо доступна для осмотра
3	вся слизистая оболочка сегмента хорошо видна, в просвете кишки отсутствует окрашенное остаточное содержимое, фрагменты стула или непрозрачная жидкость

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от качества подготовки толстой кишки согласно Бостонской шкале (n = 202)

Баллы	ПЭГ n = 109 Абс. (%)	Фосфо-сода n = 93 Абс. (%)
6	1 (0,9%)	1 (1,1%)
7	2 (1,8%)	3 (3,2%)
8	6 (5,5%)	5 (5,4%)
9	100 (91,7%)	84 (90,3%)

Примечание. $p > 0,05$.

Для оценки выявленных визуальных изменений с применением NBI и ZOOM в своей работе мы использовали классификацию сосудистого рисунка слизистой оболочки Sano, классификации ямочного рисунка слизистой оболочки Kudo и NICE.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Качество подготовки толстой кишки оценивали по мнению врачей-эндоскопистов, сформированному на основе Бостонской шкалы (табл. 2) и данных статистической обработки анкет-опросников пациентов, которые включали в себя мнения о вкусовых качествах каждого препарата, легкости приема, количестве дефекаций, качестве ночного сна или иных субъективных ощущений (табл. 3).

В последнее время стали широко использоваться препараты, содержащие одноосновной и двухосновной фосфат натрия, являющиеся гиперосмолярными растворами и направляющими воду по осмотическому градиенту из плазмы в просвет кишечника, тем самым стимулируя эвакуацию содержимого

Мы не отметили статистически значимой разницы в качестве подготовки кишечника с использованием ПЭГ и раствора Фосфо-сода. У 91,7% пациентов, принимавших макрогол, качество подготовки оценено в 9 баллов, в группе пациентов, принимавших Фосфо-сода, у 90,3% пациентов качество также оценено в 9 баллов ($p > 0,05$). У 5,5% пациентов первой группы и 5,4% пациентов второй группы степень очистки кишечника составила 8 баллов ($p > 0,05$). Оценку 7 баллов получили 1,8% и 3,2% пациентов первой и второй групп соответственно ($p > 0,05$).

Неприятный вкус отмечен большинством пациентов (92,7%), принимавших ПЭГ, имеющий горьковато-приторный привкус. Учитывая большой объем жидкости, который необходимо принять за короткий промежуток времени, и неприятный вкус (в случае подготовки ПЭГ), это обуславливает малое количество пациентов (2,8%), отметивших

легкость приема. Кроме того, пациенты отмечали тошноту и ощущение переполненности желудка – 30,3 и 54,1% соответственно.

Большинство пациентов (81,7%), принимавших Фосфо-сода, отметили приемлемый вкус раствора, что достоверно больше, чем среди пациентов, принимавших ПЭГ ($p < 0,05$). Легкость приема отмечена достоверно большим количеством пациентов (90,3%), чем в группе ПЭГ ($p < 0,05$).

На первом этапе всем пациентам проведена колоноскопия в белом свете, при которой выявлено 314 образований.

Следующим этапом нашего исследования являлось применение NBI и ZOOM при медленном выведении колоноскопа для тотального осмотра слизистой оболочки толстой кишки в режимах NBI и ZOOM. При использовании данных методик при выведении аппарата нами дополнительно обнаружено еще 133 эпителиальных образований, что составило 29,8% от всех выявленных образований. Таким образом, у 202 пациентов выявлено 447 эпителиальных образований.

В зависимости от применяемого дополнительного уточняющего эндоскопического метода все пациенты разделены на две группы: основную и контрольную. В основной группе после проведения скрининговой колоноскопии в режиме белого света были применены дополнительные методики NBI, ZOOM, КЛЭМ, забор биопсийного материала. В контрольной группе после проведения колоноскопии в режиме белого света мы применили NBI и ZOOM, забор биопсийного материала для подтверждения диагноза. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 3. Распределение пациентов первой и второй групп в зависимости от субъективных ощущений, возникших во время подготовки (n = 202)

	Фосфо-сода n = 93	ПЭГ n = 109
Вкус: приемлемый/нет. Абс. (%)	76/17** (81,7/18,3)	8/101** (7,3/92,7)
Легкость приема: да/нет. Абс. (%)	84/9** (90,3/9,7)	3/106** (2,8/97,2)
Количество дефекаций. Абс.	7–14	7–24
Нарушение ночного сна: да/нет. Абс. (%)	8/85** (8,6/91,4)	10/99** (9,2/90,8)
Тошнота: есть/нет. Абс. (%)	14/79** (15,1/84,9)	33/76** (30,3/69,7)
Слабость: есть/нет. Абс. (%)	19/74** (20,4/79,6)	22/87** (20,2/79,8)
Рвота: есть/нет. Абс. (%)	0/93 (0/100)	5/104 (4,6/95,4)
Ощущение переполнения желудка: есть/нет. Абс. (%)	10/83** (10,8/89,2)	59/50 (54,1/45,9)

* Различия статистически значимы при сравнении показателей между группами ($p > 0,05$). ** Различия статистически значимы при сравнении показателей внутри группы ($p > 0,05$).

Таблица 4. Распределение пациентов ОГ и КГ в зависимости от применяемых эндоскопических методик (n = 202)

Наименование эндоскопической методики	Количество больных	Количество исследуемых объектов
КС с применением NBI + ZOOM + КЛЭМ (ОГ)	102	259
КС с применением NBI + ZOOM (КГ)	100	188
Всего	202	447

Как показано в *таблице 4*, в ОГ у 102 пациентов выявлено 259 эпителиальных образований, в КГ – у 100 пациентов верифицировано 188 эпителиальных образований.

Данные классификации сосудистого рисунка слизистой оболочки Sano, классификации ямочного рисунка слизистой оболочки Kudo и NICE и гистологического исследования в КГ представлены в *таблице 5*.

Механизм действия препарата Фосфо-соды основан на осмотическом принципе: создавая высокое осмотическое давление в просвете кишки, солевая композиция вызывает выход жидкости в просвет кишки, что приводит к усилению перистальтики, размягчению содержимого кишечника и его последующему высвобождению

При осмотре в режиме NBI и ZOOM с учетом эндоскопической картины капиллярного рисунка по Sano и архитектоники слизистой оболочки толстой кишки по Kudo, а также данных классификации NICE выявлено 85 гиперпластических полипов. Все выявленные образования были направлены на гистологическое исследование. В результате исследования гистологического материала верифицировано 87 гиперпластических полипов. При осмотре в режиме NBI и ZOOM выявлено 88 аденом, после гистологического исследования биопсийного материала диагностировано 97 аденом. В режимах NBI и ZOOM в КГ диагностировали 2 аденомы с тяжелой степенью дисплазии и фокусами в/д

аденокарциномы, что подтверждено при гистологическом исследовании. Диагностическая ценность колоноскопии с применением NBI- и ZOOM-диагностики гиперпластических полипов в КГ представлена в *таблице 6*.

Эндоскопическая картина при осмотре в режимах NBI и ZOOM, учитывая изменения капиллярного рисунка и архитектоники слизистой оболочки толстой кишки, в 85 (46,3 ± 3,6%) случаях соответствовала гиперпластическому полипу, что подтверждено при гистологическом исследовании (ИП). В 2 (1,1 ± 0,8%) случаях эндоскопическая картина в этих режимах соответствовала аденоме, но при гистологическом исследовании диагноз не подтвержден. Гистологическое заключение верифицировало гиперпластический полип (ЛО). Диагностическая чувствительность, специфичность и точность теста диагностики ГП составили 97,7%; 100% и 98,9% соответственно.

Диагностическая ценность колоноскопии с осмотром в режиме NBI- и ZOOM-диагностики аденом в КГ представлена в *таблице 7*.

При эндоскопическом осмотре, учитывая изменения капиллярного рисунка и архитектоники слизистой

Таблица 6. Результаты и диагностическая значимость КС с осмотром в режиме NBI + ZOOM гиперпластических полипов КГ

Параметры	n = 188
Истинно положительный результат (ИП)	85 (46,3 ± 3,6%)
Ложноположительный результат (ЛП)	0 (0%)
Ложноотрицательный результат (ЛО)	2 (1,1 ± 0,8%)
Истинно отрицательный результат (ИО)	101 (53,7 ± 3,6%)
Диагностическая ценность теста	
Диагностическая чувствительность	97,7%
Диагностическая специфичность	100%
Прогностическая ценность положительного результата	85%
Прогностическая ценность отрицательного результата	98%
Общая точность теста	98,9%

Таблица 5. Сопоставление результатов визуальной оценки с применением NBI и ZOOM с результатами гистологического исследования в КГ

Результат биопсийного материала		Результат в режиме NBI и ZOOM	Классификация		
			по Sano	по Kudo	NICE
Гиперпластический полип	87	85	I	II	1
Аденома со слабой и умеренной степенью дисплазии	97	88	II	IIIL	2
Аденома с тяжелой степенью дисплазии	1	1	IIIA	IIIs	2
Аденома с фокусом в/д аденокарциномы	1	1	IIIA	IV	2
Всего образований	188	175			

оболочки толстой кишки, поставлен диагноз аденомы в 88 ($46,8 \pm 3,6\%$) случаях, что было подтверждено результатами гистологического исследования (ИП). В 12 ($6,4 \pm 1,8\%$) случаях мы заподозрили аденому с тяжелой степенью дисплазии и рак, но при гистологическом исследовании выявлена аденома со слабой и умеренной степенью дисплазии (ЛО). Еще в 6 ($3,2 \pm 1,3\%$) эпизодах у образований при эндоскопическом осмотре не имелось четкой характеристики изменения капиллярного рисунка, характерного для аденом. Из них также выполнена биопсия. При гистологическом исследовании этих образований диагностированы аденомы (ЛП). Диагностическая чувствительность, специфичность и точность теста диагностики аденом составили 88%; 93,2% и 90,4% соответственно.

Основываясь на полученных результатах диагностики гиперпластических полипов и аденом толстой кишки показано, что колоноскопия, дополненная осмотром в режимах NBI и ZOOM, в 10,7% случаев дает ложноположительный и ложноотрицательный результат в выявлении очаговых изменений слизистой оболочки толстой кишки.

На следующем этапе исследования в ОГ применен новый метод КЛЭМ. Из 259 эпителиальных образований с помощью КЛЭМ выявлено 99 гиперпластических полипов. Результаты, полученные при проведении колоноскопии с применением NBI-, ZOOM-, КЛЭМ-диагностики гиперпластических полипов, представлены в *таблице 8*.

Как видно из *таблицы 8*, при осмотре с помощью КЛЭМ выявлено 97 (37,5%) гиперпластических полипов, что затем совпало с результатами гистологического исследования (ИП). В 2 (0,8%) случаях эндомикроскопическая картина гиперпластического полипа не подтверждена результатами гистологического исследования (ЛП), что объяснилось недостаточным объемом биоптата. После проведения повторной биопсии выявлена

Таблица 7. Результаты и диагностическая значимость КС с осмотром в режиме NBI + ZOOM аденом КГ

Параметры	n = 188
Истинно положительный результат	88 ($46,8 \pm 3,6\%$)
Ложноположительный результат	6 ($3,2 \pm 1,3\%$)
Ложноотрицательный результат	12 ($6,4 \pm 1,8\%$)
Истинно отрицательный результат	82 ($43,6 \pm 3,6\%$)
Диагностическая ценность теста	
Диагностическая чувствительность	88%
Диагностическая специфичность	93,2%
Прогностическая ценность положительного результата	93,6%
Прогностическая ценность отрицательного результата	87,2%
Общая точность теста	90,4%

Фосфо-сода

Удобство для пациента – залог точной диагностики!



Удобство применения для пациента*



Хорошая очистка кишечника*



Отличная визуализация*



Точный диагноз*

Краткая инструкция по применению Фосфо-сода.

Состав: действующие вещества, содержание в 1 флаконе 45 мл – натрия дигидрофосфата дигидрат – 24,4 г; натрия гидрофосфата додекагидрат – 10,8 г; Показания к применению: подготовка к эндоскопическому или рентгенологическому исследованию толстой кишки; подготовка к оперативному вмешательству на толстой кишке; Противопоказания: частичная или полная непроходимость кишечника; нарушения целостности кишечника; мегаколон (врожденный или приобретенный); острые воспалительные заболевания кишечника; хроническая сердечная недостаточность; почечная недостаточность; тошнота, рвота, боли в брюшной полости; гиперчувствительность к действующим веществам препарата или любому из вспомогательных веществ; детский возраст до 18 лет. Особые указания: не применяется для лечения запоров; в период приема препарата действие регулярно применяемых лекарств может быть снижено или вообще отсутствовать. Побочное действие: тошнота, рвота, боли в животе, вздутие живота и диарея, астения, слабость, головная боль, головокружение, аллергические реакции. Отпускают без рецепта. Компания производитель: Касен Рекордати, С.Л. (Испания). Номер РУ: ЛС-002170, дата регистрации 06.08.2010. Более подробные сведения о препарате, способе приема и дозировках, побочных действиях и пр. – см. инструкцию по применению.

Научно-информационный материал для работников здравоохранения

Организация, принимающая претензии: ООО «Русфик»

Россия, 123610 г. Москва,

Краснопресненская наб., 12

Тел./факс: +7(495)225-80-01

Факс +7(495)258-20-07

E-mail: info@rusfic.com



CASEN RECORDATI

* Amy K, Hara et al, National CT Colonography Trial (ACRIN 6664): Comparison of Three Full Lavative Bowel Preparations in More Than 2500 Average Risk Patients. AJR: May 2011, 196 : 1076-1082

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Таблица 8. Результаты и диагностическая значимость КС с осмотром в режиме NBI + ZOOM + КЛЭМ при выявлении гиперпластических полипов в ОГ

Параметры	n = 259
Истинно положительный результат	97 (37,5 ± 3,0%)
Ложноположительный результат	2 (0,8 ± 0,6%)
Ложноотрицательный результат	0 (0%)
Истинно отрицательный результат	160 (61,8 ± 3,0%)
Диагностическая ценность теста	
Диагностическая чувствительность	100%
Диагностическая специфичность	98,8%
Прогностическая ценность положительного результата	97,9%
Прогностическая ценность отрицательного результата	100%
Общая точность теста	99,2%

морфологическая картина гиперпластического полипа. Диагностическая чувствительность, специфичность и точность теста диагностики ГП составили 100%, 98,8% и 99,2% соответственно.

В ходе работы с помощью КЛЭМ исследовано 160 аденом. Результаты исследования с применением КЛЭМ-диагностики аденом представлены в *таблице 9*.

При исследовании в режимах NBI + ZOOM + КЛЭМ поставлен диагноз аденомы в 151 (58,3%) случае, которые подтверждены гистологически (ИП). В 9 (3,5%) случаях по эндомикроскопической картине мы диагностировали аденомы, но гистологическое исследование это не подтвердило (ЛП). Диагностическая чувствительность, специфичность и точность теста диагностики аденом составили 100%, 91,7% и 96,5% соответственно.

В нашем исследовании мы провели сравнение комбинированных диагностических методик с использованием NBI, ZOOM и КЛЭМ при выявлении поверхностных очаговых изменений слизистой оболочки толстой кишки (*табл.10*).

Комбинированный метод диагностики гиперпластических полипов с использованием NBI, ZOOM и КЛЭМ превышает по чувствительности и общей точности (100%, 99,2%) показатели комбинированного метода без использования КЛЭМ, а по специфичности методики уступает на 1,2%

Согласно приведенным данным в *таблице 10*, комбинированный метод диагностики гиперпластических полипов с использованием NBI, ZOOM и КЛЭМ превышает по чувствительности и общей точности (100%, 99,2%) показатели комбинированного метода без использования КЛЭМ, а по специфичности методики уступает на 1,2%.

Таблица 9. Результаты и диагностическая значимость КС с осмотром в режиме NBI + ZOOM + КЛЭ при выявлении аденом в ОГ

Параметры	n = 259
Истинно положительный результат	151 (58,3 ± 3,1%)
Ложноположительный результат	9 (3,5 ± 1,1%)
Ложноотрицательный результат	0 (0%)
Истинно отрицательный результат	99 (38,2 ± 3,0%)
Диагностическая ценность теста	
Диагностическая чувствительность	100%
Диагностическая специфичность	91,7%
Прогностическая ценность положительного результата	94,4%
Прогностическая ценность отрицательного результата	100%
Общая точность теста	96,5%

В *таблице 11* показано, что комбинированный метод диагностики аденом с использованием NBI, ZOOM, КЛЭМ превышает по чувствительности и общей точности (100%, 96,2%) показатели комбинированного метода без использования КЛЭМ, а по специфичности методики уступает на 1,5%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования показано, что оптимизация способов подготовки к колоноскопии предполагает дифференцированный подход к выбору средств очистки кишечника, необходимые ограничения в диете, строгое соблюдение рекомендаций по дозировке и режима приема препаратов. Препараты, содержащие фосфат натрия и препараты ПЭГ, обеспечивают очень высокую долю хорошей очистки кишечника, при этом препараты на основе фосфата натрия имеют лучшую переносимость, выше приверженность пациентов режиму приема: для подготовки к колоноскопии необходимо принять всего 330 мл лекарственного, имбирно-лимонного раствора Фосфо-сода, а остальной объем – «привычной» для пациента прозрачной светлой жидкости (вода, соки, бульоны). Препараты ПЭГ, имеющие соленый вкус, а также необходимость приема большого объема лекарственной жидкости, зачастую вызывают тошноту, чувство переполнения желудка и иногда рвоту. В литературе отмечены побочные эффекты со стороны почек при приеме Фосфо-сода в виде почечной недостаточности в нашем исследовании подобных нежелательных явлений не было. Качество подготовки толстой кишки к исследованию – залог успешной диагностики.

Наше исследование показало, что при колоноскопии (в качестве подготовки, к которой использовались Фосфо-сода и ПЭГ), дополненной осмотром в режимах NBI, ZOOM, при выявлении аденом чувствительность

Таблица 10. Сравнительная характеристика комбинированных эндоскопических методов выявления гиперпластических полипов

Эндоскопическая методика	Число исследованных объектов	Чувствительность методики	Специфичность методики	Общая точность методики
Колоноскопия с NBI + ZOOM в контрольной группе	87	97,7%	100%	98,9%
Колоноскопия с NBI + ZOOM + КЛЭМ в основной группе	99	100%	98,8%	99,2%

Таблица 11. Сравнительная характеристика комбинированных эндоскопических методов для выявления аденом

Эндоскопическая методика	Число исследованных объектов	Чувствительность методики	Специфичность методики	Общая точность методики
Колоноскопия с NBI и ZOOM в КГ	101	88%	93,2%	90,4%
Колоноскопия с NBI + ZOOM + КЛЭ в ОГ	160	100%	91,7%	96,2%

методики и общая точность составили 88% и 90,4% соответственно, при выявлении гиперпластических полипов чувствительность методики и общая точность – 97,7% и 98,9%. При этом новый комбинированный метод диагностики с использованием режимов NBI + ZOOM + КЛЭМ обладает более высокими диагностическими возможностями в выявлении поверхностных очаговых изменений слизистой оболочки толстой кишки. При выявлении аденом чувствительность методики и общая точность выше на 12% и 5,8% соответственно по сравнению с колоноскопией, дополненной NBI, ZOOM. При выявлении гиперпластических полипов чувствительность методики и общая точность выше на 2,3% и 0,3% соответственно.

Колоноскопия, дополненная NBI, ZOOM и КЛЭМ, позволяет точно дифференцировать морфологический характер обнаруженных изменений, их точную локализацию и границы. В случаях необходимого выполнения забора биопсии КЛЭМ в значительной степени повышает результативность гистологического исследования. Благодаря этому снижается количество ложноотрицательных результатов, необходимость в повторных биопсиях. Это имеет важное значение, так как выполнение биопсий, а особенно повторных, способствует формированию фиброза в подслизистом слое, что в дальнейшем приводит к техническим сложностям при выполнении малоинвазивных эндоскопических лечебных манипуляций.



ЛИТЕРАТУРА

- Веселов В.В., Власов С.Б., Кузнецов А.Н. и др. Результаты эндоскопического лечения ранних форм рака толстой кишки. *Клиническая эндоскопия*, 2005, 2: 6-10.
- Воробей А.В., Денисова Л.П., Хмельников В.Я. и др. Тактика лечения небольших полипов толстой кишки. 6-й Московский междунар. конгресс по эндоскопической хирургии. М., 2002: 99-100.
- Никифоров П.А., Виноградова Н.Н., Анохина Л.Я. и др. Возможности гастроинтестинальной эндоскопии в диагностике рака желудка и толстой кишки в условиях активной диспансеризации. *Кремлевская медицина*. М., 2000: 57-60.
- Kudo S. Early Colorectal Cancer. Detection of Depressed Types of Colorectal Carcinoma Tokyo: Igaku-Shoin, 1996.
- Kudo S, Kashida H, Tamura T. Colonoscopic diagnosis and management of nonpolypoid colorectal cancer. *World J. Surg.*, 2000, 24: 1081-90.
- Давыдова М.И., Акселя Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. *Вестник РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН*, 2010, 21(2, прил.1): 87.
- Веселов В.В. Эндоскопическое лечение больных с большими и гигантскими аденомами толстой кишки: Автореф. дис. докт. мед. наук: 14.00.14. Онкол. науч. центр РАМН. М., 1997. 43с.
- Веселов В.В., Кузьмин А.И. Одиночные полипы толстой кишки. *Альманах эндоскопии*, 2002, 1: 11-15.
- Мартынюк В.В. Рак ободочной кишки: заболеваемость, смертность, факторы риска, скрининг. *Практ. онкология*, 2000, 1: 3-9.
- Кашин С.В., Завьялов Д.В., Надежин А.С., Гончаров В.И., Гвоздев А.А.. Новые методики эндоскопического скрининга предопухоловой патологии и колоректального рака и необходимые условия их эффективного применения в клинической практике. *Клиническая эндоскопия*, 2009, 3: 7-13.
- Практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества (ВГО) и Международного союза по профилактике рака пищеварительной системы: Скрининг колоректального рака, 2008.
- Шулешова А.Г., Потехина Е.В., Завьялов М.О., Данилов Д.В., Фомичева Н.В. Применение сочетанных эндоскопических методик в диагностике очаговых образований толстой кишки. *Лазерная медицина*, 2016, 20(4): 42-46.
- Шулешова А.Г., Потехина Е.В., Завьялов М.О., Данилов Д.В., Фомичева Н.В. Диагностика очаговых изменений толстой кишки с применением сочетанных методик (узкоспектральной, увеличительной эндоскопии и конфокальной лазерной эндомикроскопии). *Доказательная гастроэнтерология*, 2016, 5(2): 22-29.
- Шулешова А.Г., Потехина Е.В., Ульянов Д.Н., Завьялов М.О., Брехов Е.И., Калинин В.В., Данилов Д.В. Эндоскопические методы диагностики аденоматозных полипов толстой кишки с применением современных сочетанных методик (узкоспектральной, увеличительной эндоскопии и конфокальной лазерной эндомикроскопии). *Медицинский алфавит. Практическая гастроэнтерология*, 2016, 24(3): 25-29.
- Щербаков П.Л. Рекомендации научного общества гастроэнтерологов России по конфокальной лазерной эндомикроскопии. *Экспер. Гастроэнтерология*, 2012, 5: 126-130.
- Веселов В.В., Никифоров П.А., Федоров Е.Д. и др. Подготовка пациентов к эндоскопическому исследованию толстой кишки. Клинические рекомендации. Москва: Российское эндоскопическое общество, 2011. 56 с.

Т.Г. МОРОЗОВА¹, к.м.н., А.В. БОРСУКОВ¹, д.м.н., профессор, А.О. БУЕВЕРОВ², д.м.н., профессор¹ Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России² Институт профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России

МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ ЭЛАСТОГРАФИЯ

ПРИНЦИПЫ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПОДБОРА ПРИ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Цель исследования. Оценка возможностей мультипараметрической эластографии (МПЭ) в индивидуальном подборе при диффузных заболеваниях печени (ДЗП). **Материал и методы.** Обследовано 235 пациентов с ДЗП, 128 (54,5%) мужчин и 107 (45,5%) женщин. Первая группа: 64 (27,2%) пациента со стеатогепатитом, вторая – 97 (41,3%) с гепатитом, третья – 74 (31,5%) с циррозом печени. **Выполнялось:** транзистентная эластография, компрессионная эластография (КЭГ), КЭГ при эндосонаграфии, эластография сдвиговой волной. **Результаты.** При первичном осмотре пациентов диагностической точности, чувствительности и специфичности всех типов эластографии: AUROC от 0,461 до 0,987. При динамическом наблюдении за пациентами, соблюдавшими рекомендации врача: AUROC от 0,829 до 0,997, не соблюдавшими – AUROC 0,775 до 0,840. Это позволило ввести понятие мультипараметрической эластографии (МПЭ). **Выводы.** МПЭ может рассматриваться в качестве универсального инструмента скрининговой диагностики фиброза печени на начальном этапе и в процессе динамического наблюдения.

Ключевые слова: мультипараметрическая эластография, диффузные заболевания печени.

T.G. MOROZOVA¹, PhD in medicine, A.V. BORSUKOV¹, MD, Prof., A.O. BUEVEROV², MD, Prof.¹ Smolensk State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia² Institute of professional education in the «First Moscow State Medical University after I.M. Sechenov»

MULTIPARAMETRIC ELASTOGRAPHY – PRINCIPLES OF INDIVIDUAL SELECTION IN THE DIFFUSE LIVER DISEASES

Aim of the study. Assessment of the capacity of multiparametric elastography (MPE) in the individual selection in diffuse liver diseases. **Material and methods.** A survey of 235 patients with diffuse liver diseases: 128 (54,5%) men and 107 (45,5%) women. The first group included 64 (27,2%) the patient with steatogepatitis, second – 97 (41,3%) with hepatitis, third – 74 (31,5%) with cirrhosis of the liver. **Obligatory examination:** transient elastography, compression elastography, elastography with endosonography, shear way elastography. **Results.** The initial examination of patients the results of the diagnostic accuracy sensitivity and specificity of all types of elastography: AUROC 0,461 to 0,987. **Dynamic monitoring** of patients to comply with medical advice: AUROC from 0,829 to is 0,997, who did not follow recommendations – 0,775 to 0,840. It helped to introduce the concept of multiparametric elastography (MPE). **Conclusions.** MPE can be considered as a universal tool for screening liver fibrosis both at the initial stage and in the process of dynamic observation.

Keywords: multiparametric elastography, diffuse liver diseases.

Своевременный, правильно выбранный алгоритм обследования пациентов, страдающих диффузными заболеваниями печени (ДЗП), дает возможность прогнозировать развитие жизнеугрожающих осложнений [1–4]. Обзор диагностических алгоритмов при хронической патологии печени позволяет констатировать активное использование эластографических методов для диагностики фиброза печени [5–9]. Мультипараметрическая эластография (МПЭ) относится к числу современных методик, с каждым годом все шире применяющихся в гепатологии. Это обусловлено повсеместным распространением и существенной медико-социальной значимостью ДЗП, а также ограниченными возможностями выполнения и квалифицированной интерпретации пункционной биопсии печени [10–14]. Интерес к возможностям всех видов эластографии (транзистентная, компрессионная, эластография сдвиговых волн) для диагностики фиброзного процесса печени нашел свое отраже-

ние во «Всемирных рекомендациях по клиническому применению ультразвуковой эластографии – 2017», в которых оценены возможности эластографии печени в зависимости от этиологии, подчеркнута ее роль в определении степени фиброза, которая играет важное значение для планирования терапии и оценки прогноза ДЗП [1–4, 9, 12]. Опубликовано много работ о значении сывороточных маркеров для оценки фибротических процессов в печени (тромбоциты, коллаген IV типа и др.), однако доказано, что на их уровень могут влиять внепеченочные факторы [15–18]. В Европейских рекомендациях по клиническому применению ультразвуковой эластографии (2017 г.) печени также указано на влияние жесткости, механических свойств ткани, геометрических факторов (площадь сечения образца ткани) на результат, то есть стадию фиброза [2]. В вышеуказанных основополагающих документах рассмотрена точность каждого вида эластографического исследования для каждой клиниче-

Таблица 1. Распределение больных основной группы по полу и возрасту в зависимости от клинических форм ДЗП

Клинические группы	Средний возраст, лет	Мужчины (n = 128)		Женщины (n = 107)		Всего (n = 235)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I – стеатогепатит (n = 64)	39,7 ± 9,24	29	22,7	35	32,7	64	27,2
II – гепатит (n = 97)	44,75 ± 3,54	57	44,5	40	37,4	97	41,3
III – цирроз (n = 74)	48,52 ± 9,47	42	32,8	32	29,9	74	31,5

ской формы ДЗП с обязательным обсуждением влияний этиологии и лабораторных изменений (например, холестерина) на результаты [1–3, 19–21].

Целью нашего исследования явилась оценка возможностей мультипараметрической эластографии (МПЭ) в индивидуальном подборе при диффузных заболеваниях печени (ДЗП).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе ОГБУЗ «Клиническая больница №1» обследовано 235 пациентов в возрасте от 21 до 62 лет, страдающих различными клиническими формами ДЗП; среди них 128 (54,5%) мужчин и 107 (45,5%) женщин. Пациенты были рандомизированы на 3 группы. Первая группа включала 64 (27,2%) человека со стеатогепатитом, вторая – 97 (41,3%) человек с гепатитом, третья – 74 (31,5%) с циррозом печени класса В по Чайлд – Пью (*табл. 1*). Стеатогепатит был обусловлен алкогольной болезнью печени (АБП), неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), хроническим гепатитом (ХГ) С; гепатит – АБП, ХГ В, ХГ С, лекарственным поражением печени (ЛПП) и патологией печени смешанного генеза; цирроз – АБП, ХГ В, ХГ С и патологией смешанного генеза (*табл. 2*).

Всем пациентам с ДЗП исследуемой группы предварительная диагностика осуществлялась ультразвуковым (УЗ) методом со стандартным описанием эхоструктуры, размеров, гемодинамики. В процессе углубленного обследования больных применялись следующие методики: транзитная эластография (ТЭГ; FibroScan (Echosens, Франция), компрессионная эластография (КЭГ; Hitachi Preirus (Hitachi, Япония), эластография сдвиговых волн (ЭСВ; Ангиодин-Соно/П-Ультра (НПФ «БИОСС», Россия), КЭГ при эндосонографии (PENTAX EG 387OUTK (Pentax, Япония) и Hitachi Preirus). Задачей этого комплекса исследований являлось осуществление мультипараметрической диагностики при исходно и в процессе динамического наблюдения. В качестве референтного метода в 199 (84,6%) случаях использовалась биопсия печени с морфологической верификацией диагноза и определением степени фиброза печени по METAVIR. В данную группу не вошли 17 больных с варикозно-расширенными венами пищевода и 19 – с признаками портальной гипертензии по данным ультразвуковой доплерографии вен портальной системы (размеры портальной и селезеночной вен, линейной и объемной скорости кровотока).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета программ Statistica-7, SPSS-10, вычислялась область ROC (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника) и определяемая AUC (Area Under Curve – площадь под кривой). Значения оценивались с помощью сравнительного теста ROC (MedCalc) с 95%-ным доверительным интервалом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ чувствительности и специфичности предложенных видов эластографии (ТЭГ, КЭГ, КЭ при эндосонографии, ЭСВ) для всех клинических форм ДЗП сравнивался с биопсией печени.

ТЭГ печени оказалась информативна при всех клинических формах ДЗП в 211 (89,7%) случаях (AUROC 0,809, ДИ 0,796–0,899). В 24 (10,2%) случаях результаты ТЭГ не были получены в связи с избыточной массой тела и узкими межреберными промежутками у пациентов (AUROC 0,603, ДИ 0,549–0,621), что требовало проведения другого вида эластографии данной группе пациентов. КЭ (n = 151) показала высокую информативность в группе пациентов с гепатитом (AUROC 0,906, ДИ 0,898–0,978), снижение чувствительности и специфичности на стадии стеатогепатита (AUROC 0,595, ДИ 0,506–0,648) и цирроза (AUROC 0,772, ДИ 0,448–0,794). Диагностическая точность КЭ для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (n = 59) (неправильные передаточные движения сердечных

Таблица 2. Этиологические факторы клинических форм ДЗП

Этиологические факторы	Клинические формы		
	Стеатогепатит (n = 64)	Гепатит (n = 97)	Цирроз (n = 74)
Алкогольный генез	28 (43,8%)	32 (32,9%)	46 (62,2%)
Неалкогольный генез	19 (29,7%)	-	-
ХГ В	-	24 (24,7%)	11 (14,8%)
ХГ С	17 (26,5%)	15 (15,6%)	8 (10,8%)
ЛПП	-	7 (7,2%)	-
Смешанный генез	-	19 (19,6%)	9 (12,2%)
Всего	64 (27,2%)	97 (41,3%)	74 (31,5%)

Рисунок 1. Сравнительный анализ ROC-кривых всех видов эластографии, биопсии печени у пациентов со стеатогепатитом

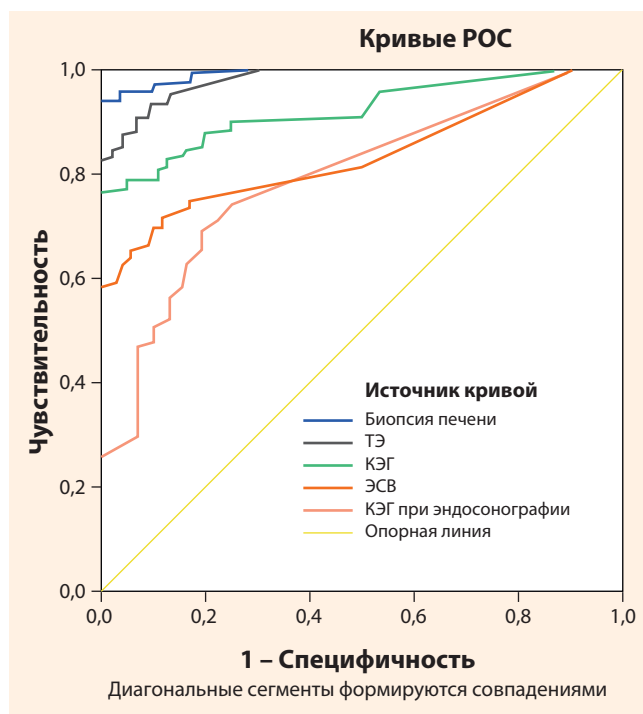
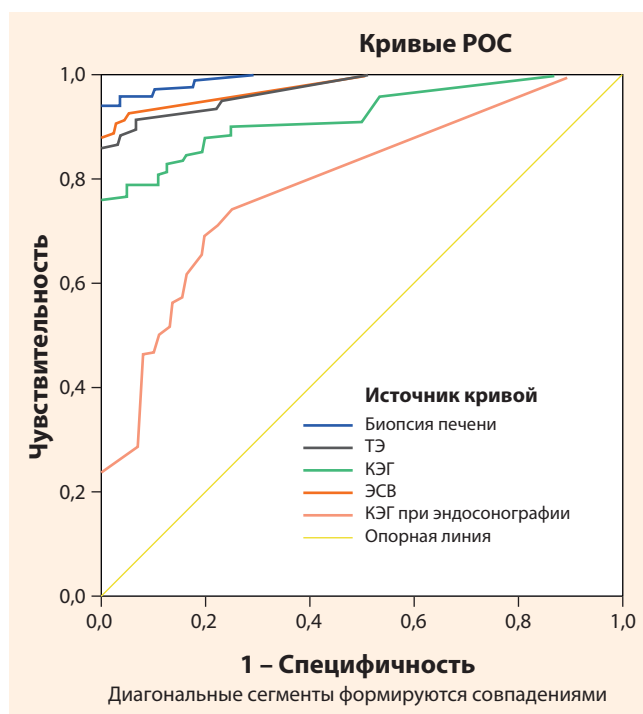


Рисунок 2. Сравнительный анализ ROC-кривых всех видов эластографии, биопсии печени у пациентов с гепатитом

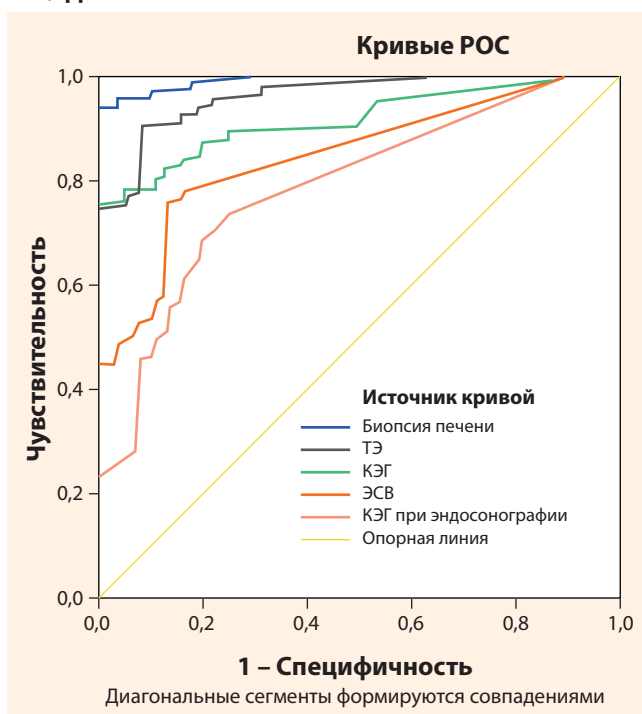


сокращений на поверхность эластографического датчика), асцитом ($n = 10$), избыточной массой тела ($n = 15$) невысокая (AUROC не превышает 0,613, ДИ 0,557–0,639). При проведении ЭСВ отмечается высокая информативность в диагностике стеатогепатита (AUROC 0,986, ДИ 0,801–0,998), гепатита (AUROC 0,917, ДИ 0,853–0,979) и цирроза (AUROC 0,987, ДИ 0,776–0,995). КЭ печени при эндосонографии целесообразно применять при наличии у пациента других показаний ($n = 87$): панкреатит, очаговые образования гепатопанкреатодуоденальной зоны, холедохолитиаз и т. д. (AUROC 0,884, ДИ 0,668–0,995). Прилежание крупных сосудистых структур к поверхности эндосонографического датчика и плохая переносимость процедуры больными являлись факторами, ограничивающими использование этого метода в качестве оценки фиброза печени при любой клинической форме ДЗП (AUROC 0,461, ДИ 0,231–0,651). Прогностическая ценность биопсии печени при поступлении для пациентов имела очень высокую информативность AUROC 0,998 (ДИ 0,981–1,000).

Оценка площади под кривой (AUROC) позволила сопоставить все виды эластографического исследования, результаты биопсии печени для каждой клинической формы ДЗП (рис. 1–3).

Применение всех видов эластографии указало на возможность использования любого типа эластографического исследования для оценки фиброзного процесса в печени при различных клинических формах ДЗП с учетом особенностей проведения эластометрии. Комбинация различных типов эластографии позволяет получать оптимальные результаты для оценки незначительного фибро-

Рисунок 3. Сравнительный анализ ROC-кривых всех видов эластографии, биопсии печени у пациентов с циррозом



за, выраженного фиброза и цирроза. Данное заключение подтверждается во «Всемирных рекомендациях по клиническому применению ультразвуковой эластографии – 2017» и в Европейских рекомендациях по клиническому применению ультразвуковой эластографии (2017 г.): получение эластографических результатов с выделением только одной стадии невозможно. Таким образом, возможность комбинаций различных типов эластографий, с учетом особенностей их проведения, возможности использования любого вида свидетельствует о необходимости введения понятия «мультипараметрическая эластография» («МПЭ»). ROC-анализ указывает на необходимость биопсии печени на первом этапе обследования пациентов, но в случае наличия противопоказаний к ее проведению МПЭ с высокой степенью достоверности позволит косвенно судить о возможных стадиях фибротического процесса в печени.

Оценка чувствительности и специфичности предложенных типов эластографии и биопсии печени проводи-

лась при динамическом наблюдении за пациентами. Таким образом, при динамическом наблюдении за пациентами, соблюдавшими предписанный врачом режим лечения ($n = 154$), диагностическая точность МПЭ, а именно ТЭ, КЭГ и ЭСВ и биопсии печени была значительна (AUROC превышает 0,8), чувствительность и специфичность КЭГ при эндосонографии имела обратную тенденцию (табл. 3).

У 97 пациентов отмечалась отрицательная клинико-лабораторная и инструментальная динамика (появление и/или прогрессирование анемического синдрома, синдрома портальной гипертензии, желтухи, дисциркуляторной энцефалопатии, печеночно-клеточной недостаточности) на фоне проводимого лечения ($n = 60$) и отказа от лечения ($n = 21$). Для данной когорты пациентов сохранялась высокая информативность референтного метода – биопсии печени (AUROC 1,000, ДИ 0,999–1,000) и снижались диагностические возможности МПЭ (AUROC менее 0,7–0,8) (табл. 4).

Таблица 3. Прогностическая ценность мультипараметрической эластографии и биопсии печени для пациентов, соблюдавших рекомендации врача ($n = 154$)

Вид эластографического исследования	Тестовые переменные: предполагаемая вероятность				
	AUC	Стандартная ошибка ¹	Асимптотическая значимость ²	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
Транзиентная эластография	0,829	0,023	0,0001	0,747	0,901
Компрессионная эластография	0,986	0,029	0,0001	0,893	0,969
Компрессионная эластография при эндосонографии	0,502	0,020	0,0001	0,254	0,601
Эластография сдвиговых волн	0,997	0,023	0,0001	0,975	0,998
Биопсия печени	0,998	0,022	0,0001	0,920	1,000

Примечание: ¹ – в непараметрическом случае; ² – истинная площадь

Таблица 4. Прогностическая ценность мультипараметрической эластографии и биопсии печени для пациентов, не соблюдавших рекомендации врача ($n = 97$)

Вид эластографического исследования	Тестовые переменные: предполагаемая вероятность				
	AUC	Стандартная ошибка ¹	Асимптотическая значимость ²	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
Транзиентная эластография	0,801	0,022	0,0001	0,682	0,853
Компрессионная эластография	0,775	0,040	0,0001	0,627	0,811
Компрессионная эластография при эндосонографии	0,203	0,040	0,0001	0,119	0,284
Эластография сдвиговых волн	0,840	0,043	0,0001	0,701	0,872
Биопсия печени	0,999	0,015	0,0001	0,999	1,000

Примечание: ¹ – в непараметрическом случае; ² – истинная площадь

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Оценка клинического и прогностического значения сочетания всех типов эластографии печени и данных результатов ее биопсии позволила с высокой предсказательной способностью выделить те типы эластографий, которые наиболее информативны при первичном осмотре пациентов, что отражено также в публикациях Fraquelli et al. (2011) и Castera et al. (2011) [2, 3]. МПЭ в динамическом наблюдении за больными определяет тактику ведения больных – возможность воздержаться от биопсии, назначить динамическое наблюдения. При наличии у пациентов ограничивающих факторов (избыточная масса тела, заболевания сердечно-сосудистой системы, асцит), препятствующих получению результата, необходим индивидуальный подход к больным: в зависимости от клинической формы ДЗП подбор того типа эластографии, который по диагностическому значению ниже, но может ответить на вопрос о фиброзе печени [1–3]. Полученные нами результаты также встречаются в работах Arena et al. (2008), Chon et al. (2012), Zarski et al. (2012) [17, 18, 19]. Вышеуказанные особенности применения МПЭ доказывают ее диагностическое значение, но несомненный приоритет в диагностике фиброза на первом этапе наблюдения, в динамическом наблюдении за больными, особенно у которых имеется отрицательная клинико-лабораторная динамика, разнонаправленные резуль-

таты по данным МПЭ, остается за референтным методом – биопсией печени [2–21].

ВЫВОДЫ

1. МПЭ – это использование всех типов эластографии последовательно (ТЭГ, КЭГ, ЭСВ, по показаниям КЭГ при эндосонографии), с целью последующего индивидуального подбора того типа, который наиболее диагностически информативен для пациента в динамическом наблюдении за ним.
2. Результаты применения МПЭ демонстрируют ее приоритет перед проведением одного эластографического метода при оценке динамики жесткости печени.
3. МПЭ может рассматриваться в качестве универсальной скрининговой методики определения фиброза печени как при поступлении, так и в процессе динамического наблюдения за больными.
4. Биопсия печени остается приоритетным методом при первичной диагностике ДЗП, когда необходима не только оценка жесткости/эластичности печени, но и получение данных по индексу гистологической активности и показателей иммуногистохимического исследования. Таким образом, биопсия остается безальтернативным методом в случаях несоблюдений рекомендаций врача и отрицательной эластометрической динамики у пациентов с ДЗП.



ЛИТЕРАТУРА

1. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: part 3: liver. *Ultrasound in Med & Biol*, 2015, 41(5): 1161–1179.
2. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, Update 2017 (Long Version) *Ultraschall in Med*. 2017, DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-1030952>.
3. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 1: Basic Principles and Technology. *Ultraschall in Med*, 2013, 34: 169–184.
4. Cosgrove D, Bamber J, Dietrich C.F., et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 2: Clinical Applications 2013. DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1335375> Published on-line: 2013.
5. Морозова Т.Г., Борсуков А.В. Эндосонографический мониторинг в комплексной диагностике заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны и желудка. *Клиническая практика*, 2014, 2(18): 35–41.
6. Эластография сдвиговой волны: анализ клинических примеров (под редакцией А.В. Борсукова). Смоленск, 2017. 376 с.
7. Морозова Т.Г., Борсуков А.В. Эластография при эндосонографии органов гепатопанкреатодуоденальной зоны: новое направление диагностики. *Ученые записки Орловского государственного университета*, 2014, 3 (59): 239–243.
8. Борсуков А.В., Амосов В.И., Бусько Е.А., Баранник Е.А., Васильева Ю.Н., Данзанова Т.Ю., Дынник О.Б., Иванов Ю.В., Ковалев А.В., Линская А.В., Мамошин А.В., Марусенко А.И., Морозова Т.Г., Рахимжанова Сафронова М.А., Синюкова Г.Т., Смысленкова М.В., Фазылова С.А. Рекомендации по стандартизированной методике компрессионной эластографии молочной железы, щитовидной железы, регионарных лимфатических узлов, внеорганных образований и при эндосонографии (учебное пособие). Смоленск: ПНИЛ СГМУ, 2015. 36 с.
9. Ferraioli G, Tinelli C, Zicchetti M, Abov E, Poma G, Di Gregorio M. Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity. *European Journal Radiology*, 2012, 81: 3102–3106.
10. Friedrich-Rust M, Lupsor M de Kneeg. Point Shear Wave Elastography by Acoustic Radiation Force Impulse Quantification in Comparison to Transient Elastography for the Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C: A Prospective International Multicenter Study. *Ultraschall in Med*, 2015, 36: 239–247.
11. Huang Z, Zheng J, Zeng J, Wang X, Wu T, Zheng R. Normal liver stiffness in healthy adults assessed by real-time Shear wave elastography and factors that influence this method. *Ultrasound Med Biology*, 2014, 40: 2549–2555.
12. Liao LY, Kuo KL, Chiang HS, Lin CZ, Lin YP, Lin CL. Acoustic radiation force impulse elastography of the liver in healthy patients: test location, reference range and influence of gender and body mass index. *Ultrasound Med Biology*, 2015, 41: 698–704.
13. Llop E, Berzigotti A, Reig M, Erice E, Reverter E, Seijo S et al. Assessment of portal hypertension by transient elastography in patients with compensated cirrhosis and potentially resectable liver tumors. *Journal of Hepatology*, 2012, 56: 103–108.
14. Nierhoff J, Chavez Ortiz A., Herrmann E. The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *European Radiology*, 2013, 23: 3040–3053.
15. Poynard T, Munteanu M, Luckina E, et al. Liver fibrosis evaluation using real-time shear wave elastography: applicability and diagnostic performance using methods without a gold standard. *Journal of Hepatology*, 2013, 5(85): 928–935.
16. Arena U, Vizzutti F, Abalde JG et al. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut*, 2008, 57(9): 1288–1293. doi: 10.1136/gut.2008.149708. Epub 2008 Apr 30.
17. Zarski JP, Sturm N, Guechot J et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study. *J. Hepatol.*, 2012, 56(1): 55–62. doi: 10.1016/j.jhep.2011.05.024. Epub 2011 Jul 23.
18. Tang A, Cloutier G, Nikolaus M et al. Ultrasound Elastography and MR Elastography for Assessing Liver Fibrosis: Part 2, Diagnostic Performance, Confounders, and Future Directions. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 205(1): 33–40.
19. Kyu SJ, Seung UK. Clinical applications of transient elastography. *Clin. Mol. Hepatol.*, 2012, 18(2): 163–173. doi: 10.3350/cmh.2012.18.2.163.
20. Jung KS, Kim SU, Ahn SH, Park YN, Kim DY et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2011, 53: 885–894.
21. Павлов Ч.С. Резюме диссертаций: информация из ВАК России. Фиброз печени при хронических вирусных гепатитах В и С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2011, 21(6): 86–87.