

ДЕКСИЛАНТ® декслансопразол



ДЕКСИЛАНТ® – ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЭРБ ЛЮБОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ¹⁻⁴

- Заживление эрозий и язв в 92–93% случаев
- Избавление от симптомов ГЭРБ до 24 часов
- Низкий риск развития рецидивов при поддерживающей терапии



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®. Пер. уд. ЛП-002477 от 26.05.14. 3. Wittbrodt E.T., Baum C., Peura D.A. Clin Exp Gastroenterol. 2009; 2:117-28. 4. Номера патентов: 6,664,276 - 15 Desember 2020; 6,939,971 - 15 Desember 2020.

Сокращения: ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.
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 обесечение профилактикой 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 обесечение профилактикой 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 – нерозовная 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 протонной помпы (атазанавир, нефинавир), возраст до 18 лет, беременность, период лактации. **Препарат содержит сахарозу, поэтому его применение не рекомендовано пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или 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.**



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



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2018 | №3

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №3 (2018) • ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

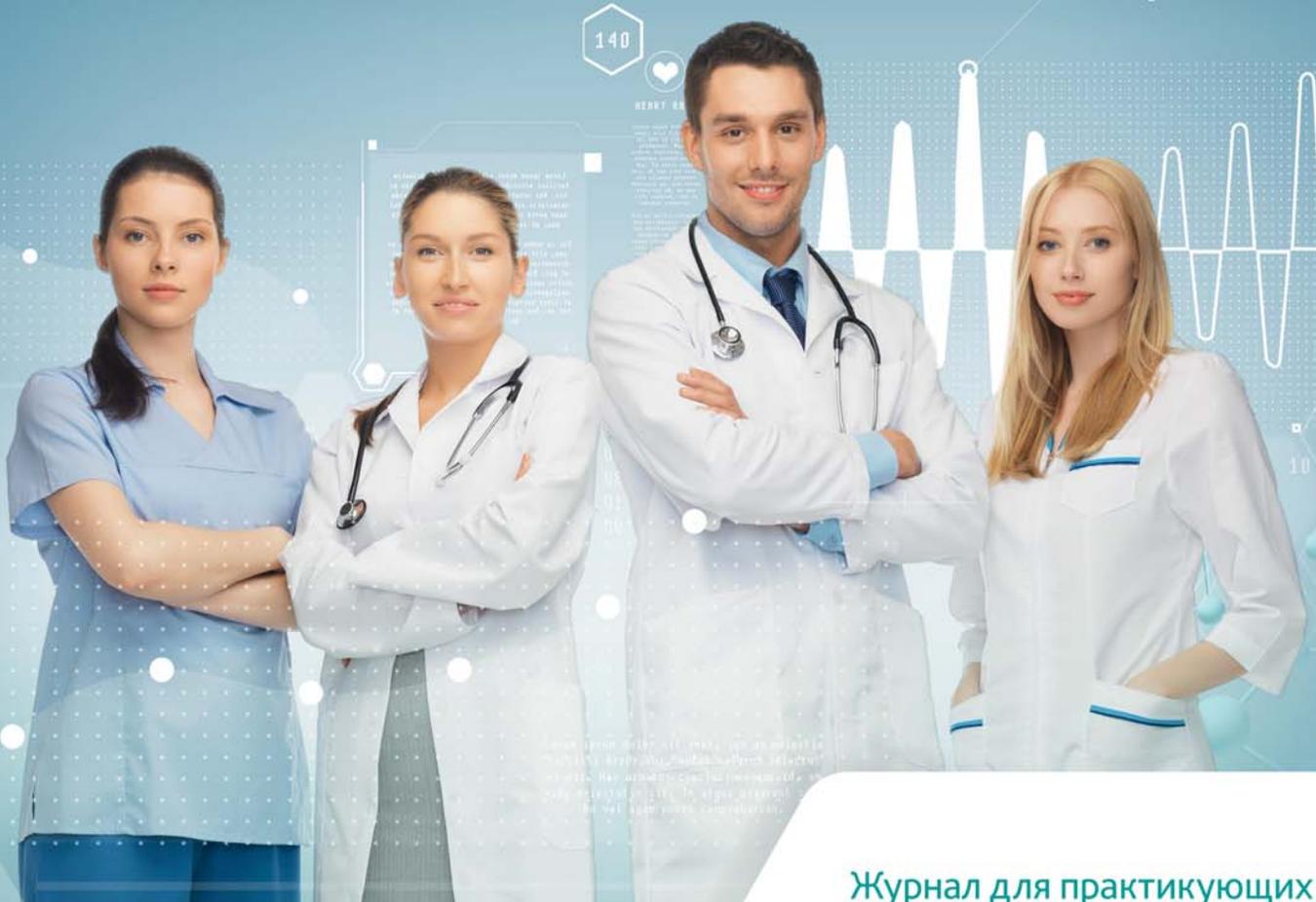
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины



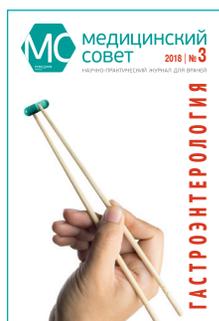
- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения



РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

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

www.med-sovet.pro



№3 2018

НОВОСТИ, ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ

6

NEWS, DISCOVERIES AND EVENTS**ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА****DISEASES OF THE ESOPHAGUS AND STOMACH**

И.В. МАЕВ, Д.Н. АНДРЕЕВ, А.В. ЗАБОРОВСКИЙ
 Фундаментальные основы кислотопродукции в желудке

7

I.V. MAEV, D.N. ANDREEV, A.V. ZABOROVSKY
 Basics of gastric acid secretion

С.А. БАРАНОВ, В.М. НЕЧАЕВ
 Функциональная диспепсия в практике врача-терапевта

15

S.A. BARANOV, V.M. NECHAEV
 Functional dyspepsia in practice of the doctor-therapist

Д.Н. АНДРЕЕВ, А.М. ВЕЛИЕВ
 Значение адекватной кислотосупрессии в рамках терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний

18

D.N. ANDREEV, A.M. VELIEV
 Significance of adequate acid suppression as part of *Helicobacter pylori*-associated disease therapy

Д.Н. АНДРЕЕВ
 Алгоритм лечения больных функциональной диспепсией с позиций современных клинических рекомендаций

22

D.N. ANDREEV
 Treatment algorithm for patients with functional dyspepsia from the perspective of current clinical guidelines

С.И. ПИМАНОВ, Е.В. МАКАРЕНКО, Е.А. ДИКЕРЕВА
 Антисекреторная терапия: убедительная польза и потенциальный риск

26

S.I. PIMANOV, E.V. MAKARENKO, E.A. DIKAREVA
 Antisecretory treatment: clear-cut benefit and potential risk

Н.В. ТОПЧИЙ, А.С. ТОПОРКОВ
 Стратегия выбора ингибитора протонной помпы нового поколения деклансопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

32

N.V. TOPCHIIY, A.S. TOPORKOV
 The strategy for choosing a new-generation proton pump inhibitor dexlansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ**LIVER DISEASES**

А.В. ПОЛУХИНА, Т.Ю. ХАЙМЕНОВА, Е.В. ВИННИЦКАЯ
 Печеночная энцефалопатия: проблема фармакотерапии

43

A.V. POLUKHINA, T.Yu. KHAIMENOVA, E.V. VINNITSKAYA
 Hepatic encephalopathy: features of pharmacotherapy

Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ
 Опыт применения адеметионина при лечении пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

49

L.A. ZVENIGORODSKAYA
 Experience of using ademethionin in treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease

Д.Т. ДИЧЕВА, Е.И. КУЗНЕЦОВА, Т.А. БАЕВА
 Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении неалкогольной жировой болезни печени

54

D.T. DICHEVA, E.I. KUZNETSOVA, T.A. BAEVA
 Efficacy of ursodezoxycolic acid in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease

ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА**Д.Т. ДИЧЕВА, Д.Н. АНДРЕЕВ, М.П. ЩЕГЛАНОВА,
Е.В. ПАРЦВАНИА-ВИНОГРАДОВА**

Синдром раздраженного кишечника в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.)

60

А.А. ПЛОСКИРЕВА

Новые подходы к этиотропной терапии острых кишечных инфекций: опыт применения препарата нифурател

67

**В.В. СКВОРЦОВ, М.В. ЛУНЬКОВ, А.В. КУЛИНИЧ,
Е.М. СКВОРЦОВА, А.В. МОРОЗОВ, А.Р. СТАРОВА,
А.А. МИРОНОВ**

Минеральная вода как немедикаментозный способ в лечении синдрома раздраженного кишечника

70

Симпозиум. Инновационный подход к лечению инфекции и аллергии

79

ПРАКТИКА**Д.Т. ДИЧЕВА, Д.Н. АНДРЕЕВ,
Е.В. ПАРЦВАНИА-ВИНОГРАДОВА, И.В. МАЕВ**Оценка эффективности и безопасности применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. Пилотное исследование

86

**М.В. ХРУСТАЛЕВА, Ю.А. ХОДАКОВСКАЯ,
Э.А. ГОДЖЕЛЛО, М.А. ДЕХТЯР, Н.А. БУЛГАНИНА,
Е.А. ГРИШИНА, И.В. ТИТОВА, Д.Н. ФЕДОРОВ,
М.М. МОРОЗОВА**

Технология спектрального цветового выделения в оценке морфологической структуры полипов толстой кишки

90

**ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ****Д.М. КОРОБКОВ, Л.М. МОСИНА, А.Г. ГОЛУБЕВ,
В.В. СТОЛЯРОВА, А.В. ВИЛКОВ, Л.В. ЧЕГОДАЕВА,
Ю.В. ТИТОЙКИНА**

Изменения портального кровотока при остром алкогольном панкреатите

97

Е.В. БАРКАЛОВА, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, И.В. МАЕВ
Манометрия высокого разрешения в диагностике нарушений двигательной функции пищевода

104

ТЕСТЫ/КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

Тесты и задачи по теме «Гастроэнтерология»

111

INTESTINAL DISEASES**D.T.DICHEVA, D.N.ANDREEV, M.P. SCHEGLANOVA,
E.V. PARTSVANIA-VINOGRADOVA**

Irritable bowel syndrome in view of the rome IV criteria (2016)

A.A. PLOSKIREVA

New approaches to thiotropic therapy of acute intestinal infections: experience in using nifuratel

**V.V. SKVORTSOV, M.V. LUNKOV, A.V. KULINICH,
E.M. SKVORTSOVA, A.V. MOROZOV, A.R. STAROVA,
A.A. MIRONOV**

Mineral water as non-medicamentous way in treatment of irritable bowel syndrome (IBS)

Symposium. Innovative approach to the treatment of infections and allergies

PRACTICE**D.T. DICHEVA, D.N. ANDREEV,
I.V. PARTSVANIA-VINOGRADOVA, I.V. MAEV**Evaluation of efficacy and safety of rebamipide use in the triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a pilot study**M.V. KHRUSTALEVA, Yu.A. KHODAKOVSKAYA,
E.A. GODZHELLO, M.A. DEKHTYAR, N.A. BULGANINA,
E.A. GRISHINA, I.V. TITOVA, D.N. FEDEROV,
M.M. MOROZOVA**

Morphological assessment of colon polyp using flexible spectral imaging color enhancement

**INSTRUMENTAL METHODS OF DIAGNOSIS
AND TREATMENT****D.M. KOROBKOV, L.M. MOSINA, A.G. GOLUBEV,
V.V. STOLYAROVA, A.V. VILKOV, Yu.V. CHERODAEVA,
Yu.V. TITOIKINA**

Changes in portal blood flow in acute alcoholic pancreatitis

E.V. BARKALOVA, Yu.A. KUCHERYAVY
High-resolution manometry in the diagnosis of oesophageal motility disorders**TESTS/CLINICAL OBJECTIVES**

Tests and tasks on the subject of «Gastroenterology»



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: И.В. МАЕВ, академик РАН

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, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, кафедра эндокринологии и диабетологии

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

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального 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 ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО

Королева И.А., д.м.н., профессор, кафедра клинической медицины последипломного образования медицинского университета «Реавиз», Самара

Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ

Леонова М.В., чл.-корр. РАЕН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Маев И.В., академик 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 Управления делами Президента 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

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

Прилесская 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

Рычкова О.А., д.м.н., главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения администрации г. Тюмени, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-исследовательской работе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, директор клиники, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

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, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

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, заведующая 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,

Наталья Марченко, Ирина Филиппова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения: Марина Кчаева, 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.

Каталог Пресса России – подписной индекс 88144.

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 26 марта 2018 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2018



FOUNDER AND PUBLISHER: REMEDIUM GROUP LLC

Editor in Chief of the Journal: I.V. MAEV, Acad. of RAS

EDITORIAL REVIEW BOARD:

Alekseeva LI, MD, Prof, Head of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints and the Centre for Osteoporosis Prevention of the RF Ministry of Health, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Antsiferov MB, Acad. of RAS, MD, Prof, GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health, Department of Endocrinology and Dialectology

Apolikhina IA, MD, Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynaecology and Rehabilitation of the FGBU V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology B.I. of the RF Ministry of Health, Sechenov First Moscow State Medical University, I.M. Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction

Bogachev VYu, MD, Prof, Head of the Department of Angiology and Vascular Surgery, Research Institute of Clinical Surgery of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Blokhin BM, MD, Prof, Head of the Department of Polyclinic and Emergency Paediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Garashchenko TI, MD, Prof, Scientific and Clinical Centre of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Gasilina ES, MD, Head of the Department of Paediatric Infections, GBOU VPO Samara State Medical University of the RF Ministry of Health

Goncharova OV, MD, Prof, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, I.M. The Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation

Zaplatnikov AL, MD, Prof, GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health, the Department of Paediatrics

Zakharova IN, MD, Prof, Head of the Department of Paediatrics, GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health

Ilina NI, MD, Prof, Deputy Director for Clinical Work, Institute of Immunology State Scientific Centre, the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Physician of the Clinic of the Institute

Ishmukhametov AA, Corr. Member of RAS, MD, Prof, Director General of FSUE Enterprise for Production of Bacterial and Viral Preparations of M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis. Federal Agency for Scientific Organizations

Koroleva IA, MD, Prof., Postgraduate Clinical Medicine Department of Reaviz Medical University, Samara

Kryukov AI, MD, Prof, Director of GBUZ Sverzhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute Л.И. of the Moscow Health Department

Leonova MV, Corr. Member of RAS, MD, Prof, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Medical Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Maev IV, Acad. of RAS, MD, Prof, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Stomatology

Melnikova IYu, MD, Prof, Head of the Department of Paediatrics and Children's Cardiology of I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the RF Ministry of Health.

Melnichenko GA, Acad. of RAS, MD, Prof, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University I.M. Department of Endocrinology; Director of the Institute of Clinical Endocrinology, FGBU Endocrinology Research Centre of the RF Ministry of Health, Deputy Director for Science of the ERC

Minushkin ON, MD, Prof, Head of the Department of Gastroenterology of the Central State Medical Academy of the Administration of the RF President

Mkrtumyan AM, MD, Prof, Head of the Department of Endocrinology and Dialectology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University.

Nasonov EL, Acad. of RAS, MD, Prof, Head of the Department of Rheumatology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Nikitina IL, MD, Head of the Research Laboratory of Paediatric Endocrinology, FGBU V.A. Almazov North-Western Federal Medical Research Centre of RF Ministry of Health, St. Petersburg

Nikiforov VS, MD, Prof, I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the RF Ministry of Health

Nedogoda SV, MD, Prof, Head of the Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Volga State Medical University

Parfenov VA, MD, Prof, Head of the Department of Nervous Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Prilepskaya VN, MD, Prof, Deputy Director for Research, FGBU V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of RF Ministry of Health

Rachin AP, MD, Prof, Head of the Department of Evolutionary Neurology and Neurophysiology of the Russian Research Centre for Medical Rehabilitation and Balneology at the RF Ministry of Health

Rusakov IG, MD, Prof, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Oncology and Radiotherapy

Rychkova OA, MD, Chief External Expert, Allergist-Immunologist, Department of Health of Tyumen Administration, Head of the Department of Children's Diseases of the Faculty of Medicine and Course in Immunology and Allergy, FGBU VO Tyumen State Medical University of the RF Ministry of Health

Ryazantsev SV, MD, Prof., Deputy Director for Scientific Coordination, FGBU Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of Otorhinolaryngology Department of FGBU VO Mechnikov North-Western Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Svistushkin VM, MD, Prof., Director of Clinic, Head of Ear, Nose and Throat Department, GBOU VPO Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Semiglazov VF, Corr. Member of RAS, MD, Prof., Chief Research Scientist of Breast Cancer Research Department, FBGU Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, FGBU VO Mechnikov North-Western Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Serov VN, President of the Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists, Acad. of RAS, MD, Prof, FGBU V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of RF Ministry of Health

Sukhikh GT, Acad. of RAS, MD, Prof, Director of FGBU V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of RF Ministry of Health

Taranushenko TE, MD, Prof, Head of the Department of Paediatrics, Institute of Postgraduate Education, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Institute of Postgraduate Education

Shestakova MV, Acad. of RAS, MD, Prof, Head of the Department of Endocrinology and Dialectology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Deputy Director of FGBU Endocrinology Research Center of the RF Ministry of Health, Director of the Institute of Diabetes, FGBU ERC

Shlyakhto EV, Acad. of RAS, MD, Prof, Director General of V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre.

Yavelov IS, MD, FGBU State Research Centre for Preventive Medicine of RF Ministry of Health

Editor in Chief: Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, MD, Prof.

Editorial Office: REMEDIUM LLC

Director General: Tatiana Kosareva

Editor-in-Chief: Aleksander Khitrov

Responsible to sign-off: Yulia Cherednichenko

Editorial team: Lyudmila Golovina, Ksenia Kirillova,

Natalia Marchenko, Irina Filippova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Sergey Patilov, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department: Marina Tkacheva, Andrey Kachalin, podpiska@remedium.ru

Tel./fax: (495) 780-34-25/26/27 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.

Certificate of Registration of Print Media No. ФЦ77-30814 of December 26, 2007 ISSN 2079-701X.

Catalogue Press of Russia-subscription index 88144.

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those

of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office, exclusive (property) rights belong to the editorial office from the date of receipt of materials. Material published may not be reproduced, redistributed,

resold or published elsewhere without written consent of the Editorial Office. The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Materials marked with a sign  are published on the rights of advertising. The Issue was sent to the printer on March 26, 2018. The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC 

© MEDITSINSKIY SOVET, 2018

УЧЕНЫЕ УСОВЕРШЕНСТВОВАЛИ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Исследователи работают над созданием новейших технологий доставки данной аблятивной терапии пациентам с использованием специальных инструментов. Американские ученые провели исследование, в ходе которого изучили воздействие нагревания и замораживания на гибель клеток злокачественных новообразований поджелудочной железы.

При криодеструкции опухолевых клеток многие из них погибают, но некоторые выживают и регенерируют. При нагревании наблюдается тот же эффект. Однако при двойной термической абляции большая часть клеток погибает и те клетки, которые выживают после обработки, через некоторое время также погибают. Исследователи нагревали и замораживали опухолевые клетки и наблюдали за воздействием, используя разнообразные технологии, позволяющие определить уровень клеточной смерти и при регенерации те пути клеточного стресса, которые были активированы.

Основной целью исследования было определение того, какие пути защиты клеток от стресса активируются при злокачественных новообразованиях поджелудочной железы. Понимание данных механизмов позволило бы полнее судить о том, какой из способов применения двойной термической абляции является наиболее эффективным. Таким образом, станет возможным оптимизировать данный метод лечения.

Результаты исследования могут привести к разработке нового метода уничтожения злокачественных опухолей поджелудочной железы.

Некоторые участники исследования также работают над созданием новейших технологий доставки данной аблятивной терапии пациентам с использованием специальных катетеров.



УЧЕНЫЕ СВЯЗАЛИ УПОТРЕБЛЕНИЕ ГОРЯЧЕГО ЧАЯ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПИЩЕВОДА

Потребление слишком горячего чая повышает риск в 5 раз у тех, кто чрезмерно потребляет алкоголь и злоупотребляет курением.

Наблюдается рост числа случаев злокачественных новообразований пищевода, показатели выживаемости при котором достаточно низкие, особенно в менее развитых регионах и среди мужчин. Курение табака и потребление алкоголя совместно с химическими компонентами и неблагоприятным термическим воздействием горячего чая значительно усложняют взаимосвязь между потреблением чая и риском злокачественных новообразований.

Ученые из Китая провели длительное наблюдение и опрос более чем 450 тыс. участников в возрасте от 30 до 79 лет в среднем на протяжении 9 лет. Ученые обнаружили синергетическую связь между потреблением горячего чая с чрезмерным потреблением алкоголя или курением и риском развития злокачественных новообразований пищевода. У участников, которые пили слишком горячий чай, злоупотребляли алкоголем и курением, риск злокачественных новообразований пищевода в 5 раз выше, чем у тех, кто не имел ни одной из этих привычек. Однако при отсутствии чрезмерного потребления алкоголя и курения ежедневное потребление чая не связано с риском злокачественных новообразований пищевода.

Авторы исследования полагают, что результаты демонстрируют положительный эффект отказа от потребления горячего чая для тех, кто злоупотребляет алкоголем и курением.



УЧЕНЫМИ ОТКРЫТ СИМБИОЗ ДВУХ БАКТЕРИЙ, НАПРЯМУЮ ВЫЗЫВАЮЩИХ РАК ПРЯМОЙ КИШКИ

Биологами открыт пример симбиоза двух совершенно разных бактерий в пищеварительной системе человека, совместно способствующих развитию рака прямой кишки. Необычный пример симбиоза двух совершенно разных бактерий в пищеварительной системе человека, совместно способствующих развитию рака прямой кишки, обнаружен Синтией Сирс (Cynthia Sears) из университета Джона Гопкинса в Балтиморе (США) и ее коллегами в ходе изучения нескольких необычных случаев развития рака прямой кишки, которые возникли у людей, генетически предрасположенных к его развитию. У исследуемых пациентов был поврежден ген APC, который отвечает за починку разрывов в ДНК. Его поломка значительно повышает вероятность появления полипов и чаще всего приводит к появлению рака прямой кишки уже в молодые годы жизни.

Биологи недавно заметили, что вероятность развития полипов и злокачественных опухолей у носителей подобных мутаций очень сильно зависит от видового состава и прочих свойств их микрофлоры. Синтия Сирс и ее коллеги заметили, что сильнее всего развитию рака способствовали два вида микробов: *Bacteroides fragilis* и один из штаммов обычной кишечной палочки (*Escherichia coli*).

Оба микроба выделяли большие количества токсинов, это заставило ученых предположить, что эти вещества могут обладать канцерогенными свойствами и ускорять развитие рака. Они проверили эту теорию, пересадив большие количества этих микробов в кишечник мышей, предрасположенных к развитию рака.

Однако данная процедура никак не повлияла на жизнь грызунов – появление колоний кишечной палочки или *Bacteroides fragilis* не ускорило формирование опухолей, а это противоречило результатам клинических результатов.

Полученные результаты натолкнули биологов на мысль, что бактерии могут ускорять развитие рака не сами по себе, а в симбиозе, усиливая действия токсинов второго микроба. Повторные эксперименты показали, что это действительно было так – комбинация бактерий ускорила рост и полипов, и злокачественных опухолей в кишечнике мышей.



ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ КИСЛОТОПРОДУКЦИИ В ЖЕЛУДКЕ

В статье проведена систематизация современных литературных данных о фундаментальных основах кислотопродукции в желудке. Описаны ионные транспортные системы париетальной клетки, задействованные в синтезе соляной кислоты. Рассмотрена молекулярная структура H^+ , K^+ -АТФазы (протонной помпы). Охарактеризованы различные пути регуляции желудочной кислотопродукции (нейральная, гормональная и паракринная) и процессы внутриклеточной сигнальной трансдукции париетальной клетки.

Ключевые слова: соляная кислота, кислотопродукция, антисекреторная терапия, кислотозависимые заболевания, ингибиторы протонной помпы.

I.V. MAEV, Acad. of RAS, MD, Prof., D.N. ANDREEV, PhD in medicine, A.V. ZABOROVSKY, PhD in medicine
 Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia
BASICS OF GASTRIC ACID SECRETION

The article provides a systematic review of modern literary data on the basics of gastric acid secretion. It describes the ionic transport systems of the parietal cell involved in the hydrochloric acid synthesis. The molecular structure of H^+ , K^+ -ATPase (proton pump) is discussed. The article characterizes various ways of regulation of gastric acid secretion (neural, hormonal and paracrine) and intracellular signal transduction processes of a parietal cell.

Keywords: hydrochloric acid, acid secretion, antisecretory therapy, acid-dependent diseases, proton pump inhibitors.

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря успехам фундаментальной биологии и медицины на сегодняшний день известно, что желудок выполняет ряд важнейших физиологических функций, одной из которых является продукция соляной кислоты [1, 2]. Исследования отечественных и зарубежных ученых позволили установить, что соляная кислота желудка обладает спектром плейотропных эффектов, играющих значительную роль в процессах пищеварения, моторики, а также протекции [1, 3]:

- создает кислую среду, необходимую для воздействия ферментов желудочного сока;
- активирует пепсиногены и трансформирует их в пепсины;
- способствует денатурации белков в полости желудка;
- влияет на моторную активность желудка (в частности, его выходного отдела);
- способствует абсорбции железа, кальция и витамина B_{12} ;
- стимулирует панкреатическую секрецию;
- обеспечивает антибактериальное действие желудочного сока.

Достижения физиологов последнего столетия позволили детально расшифровать клеточные и молекулярные механизмы, регулирующие процесс кислотопродукции в желудке, и синтезировать лекарственные средства, направленные на супрессию продукции соляной кислоты, необходимую для терапии целого ряда заболеваний [2, 4, 5]. Действительно, несмотря на многочисленные физиологические функции соляной кислоты, перечисленные выше, ее избыточная продук-

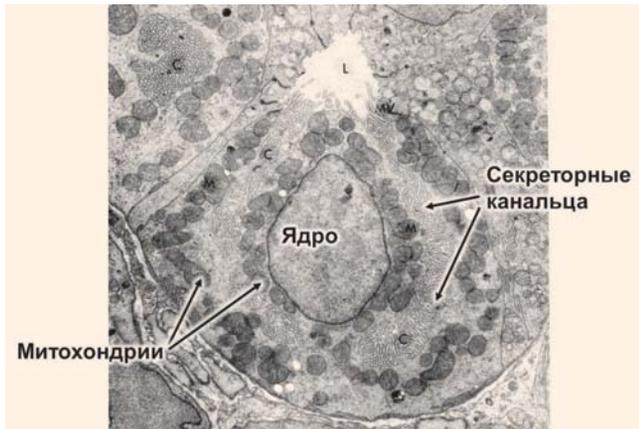
ция является сильным фактором агрессии, альтерирующим возможности кислотопротекции верхних отделов ЖКТ и приводящим к развитию кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) [3, 5, 6].

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРИЕТАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Соляная кислота вырабатывается париетальными клетками, расположенными в наружной части фундальных (главных) желез желудка [1, 3, 6]. Суммарное количество данных клеток в желудке здорового человека приближается к одному миллиарду (1000×10^6) [7].

Париетальные клетки имеют относительно большие размеры (диаметр клеток составляет 20–25 мкм), овальную или пирамидальную форму и большое количество митохондрий (рис. 1) [2]. Характерной особенностью этих клеток является наличие выпячиваний (инвагинаций), расположенных на апикальной (направленной в сторону просвета железы) мембране, благодаря чему образуются так называемые секреторные каналцы [1, 3]. Выпячивания мембраны направлены внутрь клетки. Секреторные каналцы значительно увеличиваются во время секреции кислоты. Это дало основание Гольджи еще в 1893 г. предположить, что именно париетальные клетки являются источником кислоты в желудке [1]. Механизм секреции соляной кислоты париетальными клетками обусловлен наличием специфического трансмембранного переносчика ионов водорода – H^+ , K^+ -АТФазы, также известной как протонная помпа [2, 5, 8].

Рисунок 1. Париетальная клетка (трансмиссионная электронная микроскопия)



МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ H^+ , K^+ -АТФАЗЫ

Протонная помпа относится к семейству белков – АТФаз Р-типа, отвечающих за транспорт ионов через клеточные мембраны [2, 3, 6]. Молекула H^+ , K^+ -АТФазы является гетеродимером, в состав которого входят два трансмембранных белка: α -субъединица с молекулярной массой 114 кДа (1034 или 1035 аминокислотных остатков), которая выполняет как каталитическую, так и ион-переносящую функцию, и β -субъединица, гликопротеид, белковая часть которого имеет молекулярную массу 35 кДа (291 аминокислотный остаток) [9, 10]. После гликозилирования (присоединения в нескольких участках полипептидной цепи β -субъединицы молекул полисахаридов) ее молекулярная масса увеличивается до 55 кДа [10]. Все участки гликозилирования β -субъединицы располагаются с внеклеточной стороны мембраны. Субъединицы H^+ , K^+ -АТФазы прочно связаны друг с другом и могут быть разделены только при обработке фермента такими детергентами, как додецилсульфат натрия, в результате чего нативная конформация фермента нарушается [9]. Каталитическая α -субъединица находится в цитоплазме париетальной клетки и содержит в себе домен, связывающий АТФ, а также фосфорилирующийся участок [3]. β -субъединица обращена в просвет секреторного канальца. Обе субъединицы примерно на 50% гомологичны субъединицам Na^+ , K^+ -АТФазы. При этом структура α -субъединицы на 60% гомологична структуре α -субъединицы Na^+ , K^+ -АТФазы, а структура α -субъединицы K^+ -АТФазы толстой кишки на 75% гомологична структуре соответствующих субъединиц H^+ , K^+ -АТФазы и Na^+ , K^+ -АТФазы [2, 10]. В структуре α -субъединицы H^+ , K^+ -АТФазы, так же как и других АТФаз этого класса, имеются консервативные участки – это прежде всего участок связывания с АТФ, участок фосфорилирования и участок связывания с пиридоксин-5'-фосфатом [8]. В каталитической субъединице выделяют 10 трансмембранных сегментов, которые отвечают за связывание фермента с АТФ, пространственную конформацию и транспорт ионов. В состав этих трансмембран-

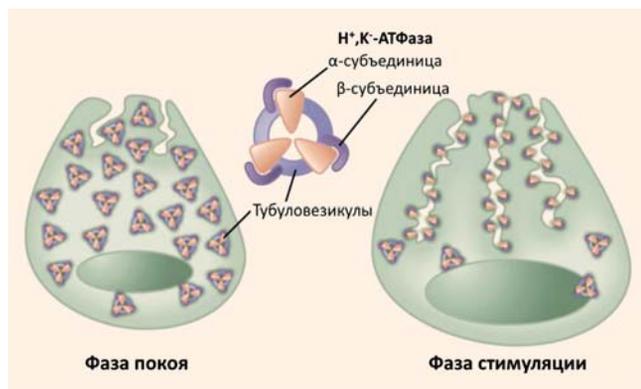
ных сегментов, имеющих структуру α -спирали, входит около 170 аминокислот [11]. Примерно 70 аминокислотных остатков α -субъединицы располагаются на наружной стороне мембраны, а остальные формируют большой цитоплазматический домен, на котором находятся центры, обеспечивающие связывание и гидролиз АТФ [8, 10, 11]. Здесь же располагается остаток аспарагиновой кислоты, который подвергается фосфорилированию (Asp-385). Именно эти трансмембранные сегменты H^+ , K^+ -АТФазы формируют в мембране канал [2, 10]. Наиболее подвижными компонентами этой системы являются трансмембранные домены 5 и 6 и связывающая их петля. Полагают, что подвижность этих доменов определяет перенос ионов. Следует отметить, что именно в этой области происходит связывание сульфамидов ингибиторов протонного насоса, что и обеспечивает ингибирование его функции [12].

β -субъединица H^+ , K^+ -АТФазы пересекает мембрану только один раз [10, 13]. Ее N-концевая часть (около 70 аминокислот) располагается внутри клетки, а трансмембранный сегмент (38–63 аминокислотных остатка) взаимодействует с 7-м и 8-м трансмембранными сегментами α -субъединицы. Большая часть β -субъединицы располагается с наружной стороны клетки и гликозилирована. Концевая часть этого фрагмента также участвует во взаимодействии с α -субъединицей. В экспонированной наружной части β -субъединицы находятся 6 цистеиновых остатков, между которыми образуются дисульфидные связи, а также участки гликозилирования [9]. Функция β -субъединицы в процессе катализа неизвестна, однако установлено, что она необходима для правильного встраивания α -субъединицы в мембрану, а также для доставки вновь синтезированного фермента к апикальной мембране [6]. Исследования других АТФаз у животных показали, что наличие β -субъединицы необходимо для стабильного положения фермента на клеточной мембране. Можно сказать, что β -субъединица является своеобразным якорем, удерживающим H^+ , K^+ -АТФазу в клеточной мембране, при этом субъединица прочно фиксируется к β -субъединице в области петли, соединяющей 7 и 8 трансмембранные сегменты [2, 10].

В фазе покоя (базальной секреции) H^+ , K^+ -АТФазы находятся в цитоплазматических тубуловезикулах париетальной клетки, однако в фазе стимуляции (стимулированной секреции) происходит морфологическая трансформация цитоскелета с интеграцией H^+ , K^+ -АТФаз в апикальную, канальцевую мембрану клеток (рис. 2) [2, 3, 6, 10]. Эта транслокация приводит к активации фермента и синтезу соляной кислоты [2, 14]. Точные механизмы, регулирующие встраивание H^+ , K^+ -АТФазы в апикальную мембрану париетальной клетки, неизвестны. Имеются данные, что в этом процессе участвуют везикулярные белки (например, клатрин), актиновые микрофиламенты цитоскелета, актинсвязывающие белки (например, эзрин), а также небольшие G-белки семейства Rab (например, Rab10, Rab11, Rab25 и Rab27b) [15–18].

В активной фазе H^+ , K^+ -АТФаза транспортирует ион H^+ через апикальную мембрану из цитозоли париеталь-

Рисунок 2. Схематическая модель, иллюстрирующая трансформацию париетальной клетки от фазы покоя в стимулированную фазу



ной клетки в просвет секреторного канальца в обмен на ион K^+ [2, 6, 10]. Источником энергии для данного транспорта является гидролиз молекулы АТФ [9, 19]. Гидролиз АТФ H^+ , K^+ -АТФазой может происходить после того, как АТФ свяжется с активным центром фермента. Известно, что ион-транспортирующие АТФазы Р-типа в конформации E_1 обладают очень высоким сродством к АТФ, поэто-

Благодаря присутствию в апикальной мембране париетальных клеток H^+ , K^+ -АТФазы, K^+ и Cl^- -ионных каналов, из клеток в секреторные канальцы секретируются ионы H^+ и Cl^- , образуя соляную кислоту, а ионы K^+ перемещаются из цитозоля клетки в окружающую среду и обратно

му даже при минимально возможных физиологических концентрациях этого нуклеотида АТФ-связывающий центр H^+ , K^+ -АТФазы будет заполнен [2, 10]. Процесс гидролиза АТФ H^+ , K^+ -АТФазой сопряжен с переносом ионов. Как уже говорилось, протонная помпа, как и другие ионные насосы, формирует канал, пересекающий цитоплазматическую мембрану [1, 2]. Этот канал имеет два участка, являющихся фрагментами каталитической субъединицы фермента, которые закрывают вход в него с внутренней и наружной стороны мембраны. В конформации E_1 ион гидроксония связывается с ион-переносящим центром H^+ , K^+ -АТФазы, находящемся на внутренней стороне мембраны [6]. В этой конформации канал открывается с внутриклеточной стороны, однако его внешний просвет остается закрытым. Связывание гидроксония в ион-связывающем центре приводит к фосфорилированию фермента и к закрытию внутриклеточной стороны канала. В результате этого ион гидроксония оказывается на некоторое время как бы «запертым» внутри канала (такое состояние иона называется окклюдированным). Затем происходит изменение конформации АТФазы (переход в конформацию E_2 -Р), вследствие чего открывается вход в канал со стороны

окружающей клетки среды [10, 11]. В конформации E_2 -Р сродство фермента к H_3O^+ снижается, и этот ион поступает во внеклеточную среду. В конформационном состоянии E_2 -Р H^+/K^+ -АТФаза приобретает высокое сродство к иону K^+ , в результате чего фермент связывает K^+ в ион-связывающем центре, расположенном с наружной стороны канала. Связывание K^+ активирует гидролиз ацилфосфатной связи, после чего канал закрывается с наружной стороны: ион K^+ на короткое время остается окклюдированным внутри канала. Затем канал открывается с внутриклеточной стороны мембраны, и ион K^+ поступает внутрь клетки. После этого каталитический цикл может повториться. Таким образом, в результате циклических изменений конформации H^+ , K^+ -АТФазы и ее последовательного фосфорилирования-дефосфорилирования, приводящих к изменению сродства фермента к переносимым катионам и закрытию-открытию наружной и внутренней части канала, осуществляется последовательный перенос иона гидроксония из париетальной клетки наружу и иона калия из окружающей среды в клетку [2, 3, 10, 20].

ИОННЫЕ ТРАНСПОРТНЫЕ СИСТЕМЫ ПАРИЕТАЛЬНОЙ КЛЕТКИ

H^+ , K^+ -АТФаза париетальных клеток обеспечивает секрецию клеткой H^+ в обмен на K^+ , однако париетальные клетки секретируют не протон, а соляную кислоту, т. е. H^+ и анион Cl^- [6, 19, 20]. Это становится возможным благодаря тому, что, помимо протонной помпы, в апикальной мембране париетальных клеток имеются K^+ - и Cl^- -каналы. Концентрация ионов K^+ в клетке высока, кроме того, функционирующий протонный насос постоянно вносит в клетку новые ионы K^+ из окружающей среды [10]. Однако в апикальной мембране секреторных канальцев присутствуют K^+ -каналы (KCNQ1, KCNJ15 и/или KCNJ10), через которые ионы K^+ выходят из клетки по градиенту концентрации [2, 21, 22]. Параллельно через Cl^- -каналы апикальной мембраны (CLIC-6, CFTR и/или SLC26A9) выходят ионы Cl^- , уравновешивая выход положительного заряда [2, 9, 23]. Таким образом, благодаря присутствию в апикальной мембране париетальных клеток H^+ , K^+ -АТФазы, K^+ и Cl^- -ионных каналов, из клеток в секреторные канальцы секретируются ионы H^+ и Cl^- , образуя соляную кислоту, а ионы K^+ перемещаются из цитозоля клетки в окружающую среду и обратно (рис. 3) [2, 3, 8, 10, 19].

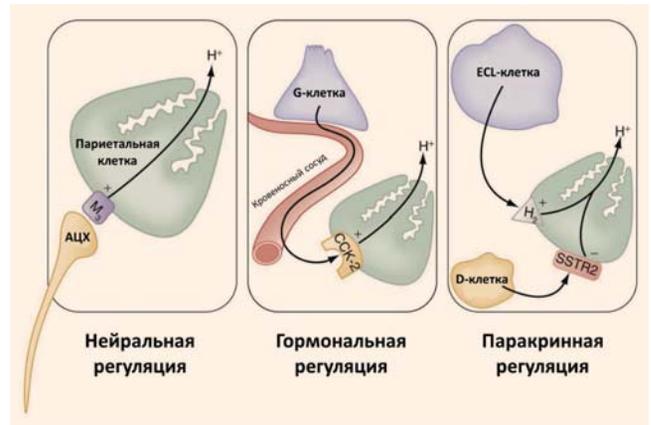
Для секреции ионов Cl^- в больших количествах париетальные клетки должны получать эти ионы из окружающей среды. Для этого на базолатеральной мембране действует другая транспортная система, обеспечивающая обмен внутриклеточного аниона HCO_3^- на внеклеточный ион Cl^- , которая называется HCO_3^-/Cl^- -анионообменником (SLC4A2) [2]. Помимо этого, источником ионов Cl^- являются базолатеральный котранспортер NKCC1 и Cl^- -канал SLC26A7 [2, 24, 25]. Анионы HCO_3^- , в свою очередь, появляются в клетке благодаря функционированию карбоангидразы, цитозольного фермента, обеспечивающего синтез HCO_3^- из углекислого газа, постоянно образующегося

в клетке в результате метаболизма [6, 19, 20]. Источником протона, секретируемого париетальной клеткой, является вода, которая диссоциирует с образованием H^+ и OH^- . Помимо воды, в клетке имеется большое количество буферных соединений, поэтому непродолжительная секреция H^+ из париетальной клетки не приводит к защелачиванию цитозоля [10]. Относительно недавно на базолатеральной мембране париетальных клеток были идентифицированы K^+ экспортеры отрицательной регуляции кислотопродукции: электронейтральный K^+ , Cl^- -котранспортер (KCC3 α) и промежуточный кальций-активируемый K^+ -канал ($K_{Ca}3.1$) [26, 27].

НЕЙРАЛЬНАЯ, ГОРМОНАЛЬНАЯ, ПАРАКРИННАЯ И ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КИСЛОТОПРОДУКЦИИ

Принято выделять три фазы желудочной секреции: цефалическую, желудочную и кишечную. Первая фаза запускается под влиянием вида и запаха пищи и опосредуется парасимпатической нервной системой с участием эфферентных волокон блуждающего нерва. Ключевым нейротрансмиттером цефалической фазы желудочной секреции является ацетилхолин, вырабатываемый постганглионарными холинергическими нейронами [2, 6, 28]. Желудочная фаза секреции начинается при попадании пищи в желудок и возбуждении механорецепторов, информация от которых по чувствительным волокнам блуждающего нерва направляется к его секреторному ядру. Эфферентные парасимпатические волокна этого нерва стимулируют желудочную секрецию, вырабатывая ацетилхолин. Помимо нейрального компонента, в эту фазу активируются местные гуморальные и паракринные механизмы стимуляции продукции соляной кислоты, заключающиеся в продукции гастрина G-клетками и гистамина ECL-клетками [1, 6, 19]. Кишечная фаза регуля-

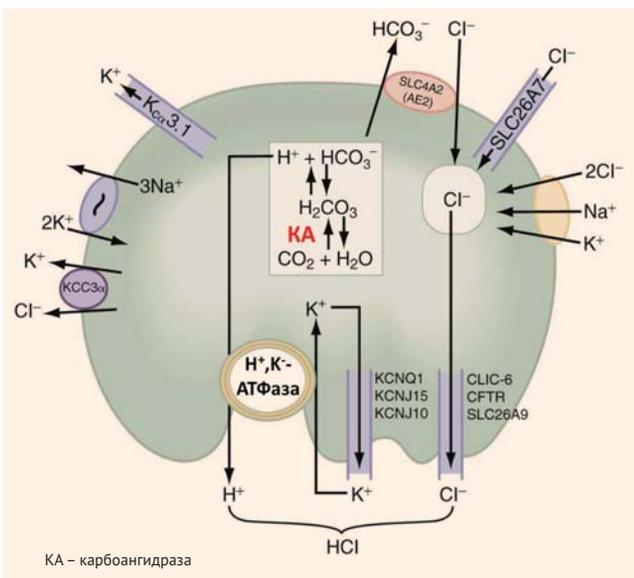
Рисунок 4. Регуляции кислотопродукции: нейральная, гормональная и паракринная



ции желудочной секреции возникает при эвакуации пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку. Снижение pH дуоденального содержимого ниже 4,0 единиц приводит к активации афферентных сигналов, активирующих симпатическую нервную систему, которая снижает желудочную секрецию. Главным нейротрансмиттером эфферентных симпатических волокон является норадреналин, вырабатываемый постганглионарными адренергическими нейронами [1, 6].

На активность секреторной функции париетальной клетки прямо или опосредованно влияют многие эндогенные субстанции. Реализация их эффектов опосредуется по нейтральному, гормональному и паракринному типу (рис. 4) [2, 6, 28]. Основными стимуляторами секреции являются ацетилхолин, гистамин и гастрин, в то время как основными эндогенными супрессорами являются соматостатин и простагландины E_2 и I_2 (рис. 5) [6, 9, 19, 20, 28]. Под воздействием вышеназванных стимуляторов происходит морфологическая трансформация париетальной клетки с переходом от фазы покоя (базальной секреции) в фазу стимуляции (стимулированной секреции) [2, 3, 6, 10].

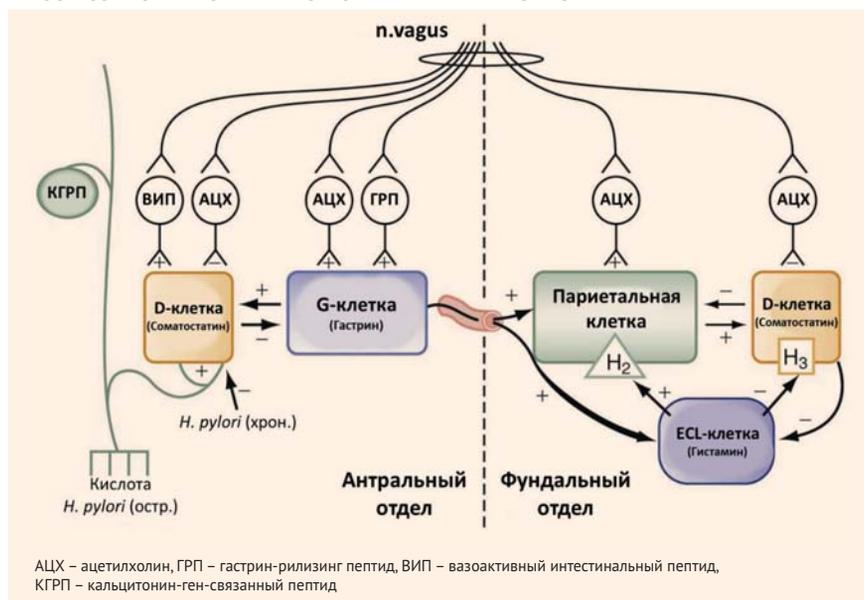
Рисунок 3. Ионные транспортные системы париетальной клетки, задействованные в кислотопродукции



Относительно недавно на базолатеральной мембране париетальных клеток были идентифицированы K^+ -экспортеры отрицательной регуляции кислотопродукции: электронейтральный K^+ , Cl^- -котранспортер (KCC3 α) и промежуточный кальций-активируемый K^+ -канал ($K_{Ca}3.1$)

Как уже говорилось выше, стимулирующее влияние блуждающего нерва на желудочную секрецию происходит посредством энтеральной нервной системы с участием нейротрансмиттера ацетилхолина [3, 6, 10]. Ацетилхолин, высвобождаясь из окончаний аксонов постганглионарных холинергических нейронов, связывается с мускариновым M_3 -холинорецептором на базолатеральной поверхности париетальной клетки [10, 19, 20]. M_3 -холинорецептор сопряжен с Gq-белком, за счет

Рисунок 5. Ключевые клетки, гормоны, нейротрансмиттеры и рецепторные структуры, участвующие в регуляции кислотопродукции

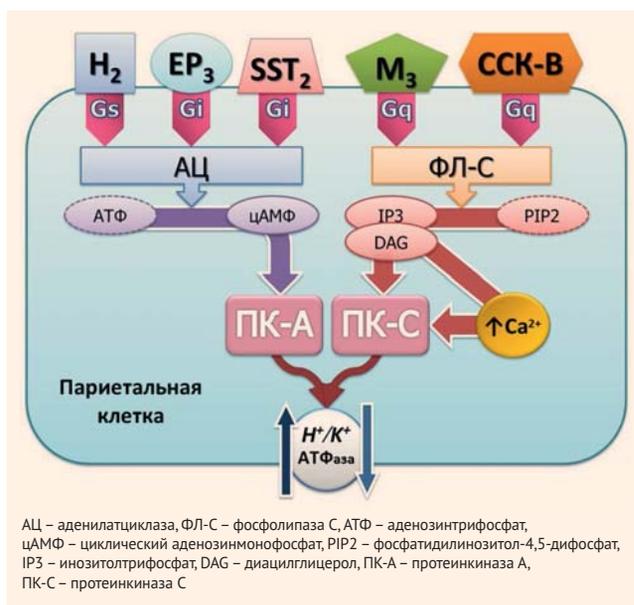


Гастрин, вырабатываемый G-клетками антрального отдела желудка в ответ на стимуляцию последних компонентами пищи (полипептиды, аминокислоты и др.), достигает париетальных клеток посредством системного кровотока [2, 3, 9, 10, 19]. Его прямое стимулирующее действие реализуется через холинестериназные ССК-В-рецепторы (ССК-2 по номенклатуре IUPHAR¹) на базолатеральной поверхности париетальной клетки, а опосредованное стимулирующее действие – через взаимодействие с тем же подтипом рецепторов на ECL-клетке [2, 6, 9, 28, 29]. Процессы внутриклеточной сигнальной трансдукции и участвующие вторичные мессенджеры при активации ССК-В-рецептора эквивалентны вышеописанным при активации M₃-холинорецептора [11, 14].

которого происходит дальнейшая сигнальная трансдукция в клетке [2, 6, 28]. Происходит активация фосфолипазы C, которая катализирует расщепление мембранного фосфолипида фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата (PIP₂) на инозитолтрифосфат (IP₃) и диацилглицерол (DAG) [28, 29]. Инозитолтрифосфат открывает кальциевые каналы в эндоплазматическом ретикулуме, что вызывает увеличение концентрации ионов Ca²⁺ в париетальной клетке. Молекулы диацилглицерола совместно с ионами кальция активируют протеинкиназы C, которые фосфорилируют ряд целевых белков, увеличивающих секреторный потенциал париетальной клетки (рис. 6) [2, 3, 9, 10, 19]. Также ацетилхолин оказывает опосредованное стимулирующее действие на париетальную клетку, оно реализуется через M₁-холинорецептор на энтерохромаффиноподобной (ECL) клетке, вызывая высвобождение гистамина [3, 10, 20].

Гистамин является локально действующим веществом, высвобождающимся при дегрануляции ECL-клеток [3]. Взаимодействие гистамина с париетальной клеткой происходит через гистаминовые H₂-рецепторы. H₂-рецепторы сопряжены с G_s-белком, стимулирующим аденилатциклазу, которая катализирует реакцию синтеза циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) из аденозинтрифосфата (АТФ). Являясь вторичным мессенджером в процессе стимуляции секреторной активности париетальной клетки, цАМФ активирует цАМФ-зависимые протеинкиназы (протеинкиназа А) (рис. 6) [2, 10, 19, 20, 28]. Таргетными белками этой протеинкиназы являются многие белки цитоскелета, в частности эзрин, который принимает ключевое участие в перестроении апикальной поверхности париетальной клетки, задействованной в процессе активации секреции СК [30]. Гистамин также оказывает опосредованное действие на секрецию соляной кислоты путем взаимодействия с H₃-рецепторами D-клеток [31].

Рисунок 6. Процессы сигнальной трансдукции в париетальной клетке, задействованные в регуляции ее секреторной активности



Вышеописанные звенья регуляции секреторной активности париетальной клетки как на межклеточном уровне взаимодействия, так и на рецепторном и сигнальном являются актуальными и потенциальными терапевтическими мишенями для антисекреторной терапии [6].

¹ The International Union of Basic and Clinical Pharmacology.

Таблица 1. Эволюция лечения кислотозависимых заболеваний

Класс препаратов		Появление на фармацевтическом рынке	Эффективность
М-холинолитики	Неселективные	1930-е	Низкая
	M ₁ -селективные	1960-е	Умеренная
Антагонисты гистаминовых H ₂ -рецепторов		1970-е	Высокая
Антагонисты гастриновых рецепторов		1970-е	Умеренная
Ингибиторы протонной помпы		1980-е	Очень высокая
Калий-конкурентные блокаторы кислотопродукции*		2010-е	Очень высокая

* Не зарегистрированы в Российской Федерации.

АНТИСЕКРЕТОРНАЯ ТЕРАПИЯ КАК ОСНОВА ЛЕЧЕНИЯ КИСЛОТЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

На сегодняшний день лечение КЗЗ, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, функциональная диспепсия, представляется актуальной проблемой современной клинической гастроэнтерологии [3, 4, 6, 32, 33]. Этот факт обусловлен не только широким распространением КЗЗ в популяции, но и хроническим паттерном течения этих заболеваний, характеризующимся затяжными обострениями и частой обращаемостью больных за медицинской помощью [4].

Несмотря на гетерогенность этиологических процессов, КЗЗ объединяет общий патофизиологический фактор – кислотно-пептическая агрессия желудочного сока [34]. Общность этого патофизиологического звена определила единую терапевтическую мишень – блокаду синтеза соляной кислоты на различных этапах ее продукции [4, 35, 36]. Эпоха лечения КЗЗ начитывает несколько этапов, связанных с применением различных групп фармакологических препаратов (табл. 1) [3, 6, 9, 32, 36]. С целью лечения этой группы патологий использовались неселективные и селективные М-холинолитики, блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов, а также блокаторы гастриновых ССК-2-рецепторов (ССК-В) [2, 3, 6, 32]. Однако введение в клиническую прак-

тику в 1980-х гг. ингибиторов протонной помпы (ИПП) привело к революционному прорыву в лечении КЗЗ [6, 34, 35]. Преимуществом ИПП является быстрое подавление секреции соляной кислоты, отсутствие синдрома «рикошета» после окончания применения препарата, а также независимость от других механизмов (ацетилхолин, гистамин и гастрин), стимулирующих желудочную кислотопродукцию [3, 6, 9, 10, 33]. Помимо этого, высокая селективность ИПП в отношении париетальных клеток желудка обуславливает хороший профиль безопасности этого класса препаратов [9, 10].

ИПП блокируют функциональную активность H⁺, K⁺-АТФазы путем взаимодействия с дисульфидными мостиками данного фермента, что, в свою очередь, приводит к снижению как базальной секреции соляной кислоты, так и стимулированной [9, 12, 37]. По химической природе все ИПП относятся к слабым основаниям, в этой форме они неактивны, однако, накапливаясь в кислой среде канальцев париетальных клеток, где происходит их протонирование, они преобразуются в активную форму – сульфенамид, блокирующую функцию H⁺, K⁺-АТФазы [32, 34]. При этом, несмотря на эквивалентный механизм действия ИПП, представленных на фармакологическом рынке, между ними имеются некоторые отличия, проявляющиеся в фармакокинетическом профиле [37, 38].

По фармакологической структуре все ИПП являются производными бензимидазола, различающимися «надстройками» ядра (табл. 2), которые обеспечивают их индивидуальные особенности [32, 34, 37, 39]. Отличительные свойства ИПП касаются в основном скорости наступления и продолжительности кислотоподавления, рН-селективности, зависимости от генетически-детерминированных вариантов метаболизма, взаимодействия с другими одновременно принимаемыми препаратами, а также плейотропного действия [34, 36, 38, 39]. В данном контексте необходимо отметить, что ИПП последнего поколения рабепразол (оригинальный препарат Париет®) обладает наиболее оптимальными характеристиками, выгодно отличающими его от других представителей разбираемого класса препаратов [38].

На сегодняшний день известно, что скорость накопления ИПП в канальцах париетальных клеток определяется показателем константы ионизации (диссоциации) – рКа: чем больше константа, тем выше скорость трансформации ИПП в активную форму [34, 36, 37]. Оригинальный рабепразол (Париет®) обладает наиболее высокой рКа = 5,0, что позво-

Таблица 2. Структурные различия молекул различных представителей ИПП [38]

ИПП	Заместители					Форма	Связь с цистеиновыми группами
	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
Омепразол	CH	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Рацемат	813 и 892
Эзомепразол	CH	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	S-энантиомер	813 и 892
Лансопразол	CH	H	CH ₃	CH ₂ CF ₃	H	Рацемат	813 и 321
Деклансопразол	CH	H	CH ₃	CH ₂ CF ₃	H	R-энантиомер	813 и 321
Пантопразол	CH	OCHF ₂	OCH ₃	CH ₃	H	Рацемат	813 и 822
Рабепразол	CH	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ OCH ₃	H	Рацемат	813, 892 и 321

ляет ему быстрее кумулироваться в кислых компартаментах париетальных клеток и оказывать антисекреторный эффект [9, 38, 40]. Так, при значении $pH = 1,2$ оригинальный рабепразол трансформируется в активную форму в течение 1,3 мин, тогда как другим представителям класса ИПП требуется как минимум 2 мин [41]. Время, которое требуется для активации оригинального рабепразола (Париет®) при более высоких значениях pH (5,1), также значительно короче, чем для омепразола, лансопразола и пантопразола [41]. В экспериментальном исследовании рабепразол полностью ингибировал активность H^+ , K^+ -АТФазы через 5 минут, тогда как омепразол и лансопразол лишь через полчаса [42]. Среди всех ИПП оригинальный рабепразол (Париет®) обладает наиболее выраженным кислотосупрессивным потенциалом в первый день применения. Так, уровень внутрижелудочного pH в течение 24 ч значительно выше после использования разовой дозы рабепразола, чем при применении лансопразола, пантопразола и омепразола [43]. Аналогичные результаты были получены при сравнении эквивалентных дозировок рабепразола (Париет®) и эзомепразола. Так, процент времени, при котором уровень pH в желудке был выше 4,0 в первые сутки использования препаратов, оказался значительно больше при использовании Париета (36,6% против 18,7%, $p < 0,001$) [44]. Отражением этого эффекта является более быстрое купирование симптоматики в первый день лечения, что подтверждается клиническими исследованиями (рис. 2) [45].

Скорость метаболизма, а соответственно, и эффективность ИПП в первую очередь детерминирована полиморфизмом гена, кодирующего изоформу системы цитохрома P450 CYP2C19 [3, 9, 38, 46]. В зависимости от типов мутаций CYP2C19-популяцию можно подразделить на 4 фенотипические группы: «быстрые», «промежуточные», «медленные» и «ультрабыстрые» метаболизаторы [46, 47]. Пациенты с фенотипом «быстрых» и «ультрабыстрых» метаболизаторов осуществляют ускоренный метаболизм ИПП, а, следовательно, антисекреторный эффект от приема ИПП у них имеет меньшую выраженность, чем у пациентов с фенотипами «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов [46, 48, 49]. Важно отметить, что увеличение дозы ИПП с энзиматическим путем метаболизма у «быстрых» метаболизаторов не гарантирует успеха в терапии КЗЗ [3, 38, 50].

Фенотип «быстрых» метаболизаторов является значимым фактором риска рефрактерности к терапии ИПП у лиц с ГЭРБ (ОШ 1,661, 95% ДИ: 1,023–2,659, $p = 0,040$) [51]. Помимо этого, менее выраженный антисекреторный эффект у «быстрых» метаболизаторов определяет низкую эффективность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у лиц этого фенотипа [50, 52]. Так, в метаанализе Padol S. и соавт. была продемонстрирована более высокая эффективность эрадикационной терапии у пациентов с фенотипами «медленных» (88,9%) и «промежуточных» (82,7%) метаболизаторов по сравнению с «быстрыми» (70,9%) [53].

Рабепразол преимущественно метаболизируется неэнзиматическим путем, за счет чего обладает более стабильным профилем фармакокинетики (наименьший разброс показателя AUC в зависимости от генотипа), в меньшей степени зависящим от полиморфизмов CYP2C19 [38, 50, 52, 54]. Данное свойство препарата обеспечивает более предсказуемый и устойчивый антисекреторный эффект по сравнению с другими ИПП. Характерной иллюстрацией этого факта являются результаты метаанализа Kirchheiner J. и соавт., включившего в себя 57 сравнительных исследований, основанных на изучении среднего интрагастрального pH при использовании различных ИПП. Так, относительная эффективность четырех ИПП по сравнению с омепразолом составила 0,23; 0,90; 1,60; 1,82 для пантопразола, лансопразола, эзомепразола и оригинального рабепразола соответственно [55]. Помимо этого, у «быстрых» метаболизаторов наиболее высокая медиана интрагастрального pH определяется при использовании рабепразола 10 мг (4,8) по сравнению с омепразолом 20 мг (3,8) и лансопразолом 30 мг (4,5) [56].

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Париет®
рабепразол

x2 ДЕЙСТВИЕ:

- быстрый^{1,2} контроль секреции³
- защита слизистых^{4,5}

ПАРИЕТ® — ЕДИНСТВЕННЫЙ⁴ ИПП⁵ С ДОКАЗАННЫМ ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ^{4,5,7} ДЛЯ НАДЕЖНОГО КОНТРОЛЯ И ЛЕЧЕНИЯ КИСЛОТЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ^{8,9}

Выраженные кислотосупрессивные свойства Париета¹⁰ наряду с гастропротективным эффектом, таким как восстановление защитной функции желудка и пищевода посредством увеличения секреции муцина и объема слизи, демонстрируют высокую эффективность Париета в лечении кислотозависимых заболеваний. При исследовании на животных действия омепразола, лансопразола и рабепразола (Париет®) протективный эффект был подтвержден только у Париета¹¹.

Информация предназначена исключительно для медицинских работников.
* Ингибитор протонной помпы.
¹ В. Т. Ивашкин и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. РЖГТК. 2017. № 4. С. 75–95. ² Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Под ред. В. Т. Ивашкина. М., 2014. С. 41. ³ Ивашкин В. Т., Трухманов А. С. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике. РМЖ. 2003. № 2. С. 43–48. ⁴ Saroski I. et al. Significant increase of esophageal mucin secretion in patients with reflux esophagitis after healing with rabeprazole: its esophageal-protective potential. Dig. Dis. Sci. 2009; 54 (10): 2137–2142. ⁵ Skoczylas T. et al. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. Dig. Dis. Sci. 2003; 48 (2): 322–328. ⁶ Takachi H. et al. Effects of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and E 55910 on the gastric mucin (abstract no. 1404 P). 10th World Congress on Gastroenterology, 1994. В ходе исследования на животных действие омепразола, лансопразола и рабепразола гастропротективный эффект был подтвержден у рабепразола. По данным обзора литературы (открытые источники PubMed, MedLine) на 12.01.2018, описание двойного механизма действия: «... Кислотосупрессия наряду с цитопротективными свойствами не описаны для других ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол, деклансопразол)». ⁷ McNicol A. G. et al. Pan-European registry on H-Pylori management (HP-EUREG): interim analysis of first-line treatment with bismuth, amoxicillin and clarithromycin. From guidelines to clinical practice. H-Pylori session at UEG Week 2016. ⁸ Ponce J. et al. On-demand therapy with rabeprazole in nonerosive and erosive gastroesophageal reflux disease in clinical practice: effectiveness, health-related quality of life, and patient satisfaction. Dig. Dis. Sci. 2004; 49 (6): 931–936. ⁹ Kirchheiner J. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors — comparison of effects on intragastric pH. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2009; 65 (1): 19–31. ¹⁰ Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Под ред. В. Т. Ивашкина. М., 2016. С. 76–80.

ООО «Джонсон & Джонсон»
121614, г. Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп. 3, этаж 3
Тел.: +7 (495) 755-83-57. Факс: +7 (495) 755-83-58
www.jnj.ru
PARIET®/E 55910 © 19.10.2018.

janssen

ЛИТЕРАТУРА

- Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology. Thirteenth edition. Elsevier, 2016.
- Schubert ML, Kaunitz JD. Gastric Secretion. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. 10th ed. 2015.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015./ Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. Stomach diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2015.
- Руководство по внутренней медицине. Под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. М., 2015./ Guide to Internal Medicine. Edited by Arutyunova GP, Martynova AI, Spassky AA. M., 2015.
- Netter's Gastroenterology, 2nd Edition. Saunders. 2010.
- Schubert ML. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. *Curr Opin Gastroenterol*, 2017, 33(6): 430-438.
- Naik SR, Bajaj SC, Goyal RK et al. Parietal cell mass in healthy human stomach. *Gastroenterology*, 1971, 61: 682-685.
- Feldman, M. American Journal of Gastroenterology lecture: Gastric acid secretion: Still relevant? *Am J Gastroenterol*, 2013, 108: 347-352.
- Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Лебедева Е.Г., Парцвания-Виноградова Е.В. Фармакологические основы применения ингибиторов протонной помпы. *Фарматека*, 2014, 14: 62-9./ Andreev DN, Dicheva DT, Lebedeva EG, Partzvanina-Vinogradova EV. Pharmacological principles for the use of proton pump inhibitors. *Farmateka*, 2014, 14: 62-9
- Ивашкин В.Т., Лопина О.Д. Клеточные механизмы секреции соляной кислоты и ингибиторы протонного насоса. В кн.: Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Под ред. акад. РАМН В.Т. Ивашкина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2013./ Ivashkin VT, Lopina OD. Cellular mechanisms of hydrochloric acid secretion and proton pump inhibitors. In the book: Prevention and treatment of chronic upper gastrointestinal tract diseases. Edited by Acad. of RAMS Ivashkin VT. Revised and additional 2nd ed. M.: MEDPRESS-INFORM, 2013
- Spicer Z, Miller ML, Andringa A et al. Stomachs of mice lacking the gastric H,K-ATPase α -subunit have achlorhydria, abnormal parietal cells, and ciliated metaplasia. *J Biol Chem*, 2000, 275: 21555-21565.
- Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. М.: Академкнига, 2001./ Isakov VA. Proton pump inhibitors: properties and administration in gastroenterology. Moscow: Akademkniga, 2001.
- Asano S, Kawada H, Kimura T et al. The roles of carbohydrate chains of the β -subunit on the functional expression of gastric H⁺,K⁺-ATPase. *J Biol Chem*, 2000, 275: 8324-8330.
- Heitzmann, D, Warth, R. No potassium, no acid: K⁺ channels and gastric acid secretion. *Physiology*, 2007, 22: 335-341.
- Forste JG, Ly B, Rong QF et al. State of actin in gastric parietal cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 1998, 274: 97-104.
- Karvar S, Yao X, Duman JG et al. Intracellular distribution and functional importance of vesicle-associated membrane protein 2 in gastric parietal cells. *Gastroenterology*, 2002, 123: 281-290.
- Suda J, Zhu L, Okamoto CT et al. Rab27b localizes to the tubulovesicle membranes of gastric parietal cells and regulates acid secretion. *Gastroenterology*, 2011, 140: 868-878.
- Ding X, Deng H, Wang D et al. Phospho-regulated ACAP4-Ezrin interaction is essential for histamine-stimulated parietal cell secretion. *J Biol Chem*, 2010, 285: 18769-18780.
- Schubert ML. Gastric acid secretion. *Curr Opin Gastroenterol*, 2016, 32(6): 452-460.
- Chu S, Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol*, 2012, 28: 587-93.
- He W, Liu W, Chew CS et al. Acid secretion-associated translocation of KCNJ15 in gastric parietal cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 301: 591-600.
- Song P, Groos S, Riederer B et al. Kir4.1 channel expression is essential for parietal cell control of acid secretion. *J Biol Chem*, 2011, 286: 14120-14128.
- Kopic S, Murek M, Geibel JP. Revisiting the parietal cell. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 298: C1-C10.
- Kosiek O, Busque SM, Foller M et al. SLC26A7 Can function as a chlorideload mechanism in parietal cells. *Pflugers Arch Eur J Physiol*, 2007, 454: 989-998.
- McDaniel N, Pace AJ, Spiegel S et al. Role of Na-K-2Cl cotransporter-1 in gastric secretion of nonacidic fluid and pepsinogen. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005, 289: G550-G560.
- Rotte A, Pasham V, Mack AF et al. Ca²⁺ activated K⁺ channel Kca3.1 as a determinant of gastric acid secretion. *Cell Physiol Biochem*, 2011, 27: 597-604.
- Fujii T, Fujita K, Takeguchi N et al. Function of K⁺-Cl⁻-cotransporters in the acid secretory mechanism of gastric parietal cells. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34: 810-812.
- Yao X, Forte J.G. Cell biology of acid secretion by the parietal cell. *Annu Rev Physiol*, 2003, 65: 103-131.
- Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology*, 2008 Jun, 134(7): 1842-60.
- Zhou R, Cao X, Watson C et al. Characterization of protein kinase A-mediated phosphorylation of ezrin in gastric parietal cell activation. *J Biol Chem*, 2003, 278(37): 35651-9.
- Vuyuru, L, Harrington, L, Arimura, A, Schubert, ML. Reciprocal inhibitory paracrine pathways link histamine and somatostatin secretion in the fundus of the stomach. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 1997, 273: G106-G111.
- Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.*, 2014, 2: 15-24./ Kucheryavy YuA, Andreev DN. Perspectives of treatment of patients with acid-dependent diseases. *Klin. perspektivy gastroenterol., gepatol.*, 2014, 2: 15-24
- Lassen AT. Acid-related disorders and use of antisecretory medication. *Dan Med Bull*, 2007, 54(1): 18-30.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Кочетов С.А., Дичева Д.Т. Фармакологические и клинические основы применения ингибиторов протонной помпы. В сб.: Актуальные проблемы гастроэнтерологии. Москва, 28 ноября 2012: 38-45./ Maev IV, Andreev DN, Kochetov SA, Dicheva DT. Pharmacological and clinical grounds for application of proton pump inhibitors. In collected works: Current gastroenterology problems. Moscow, November 28, 2012: 38-45.
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII. М.: Видокс, 2017./ Federal guidelines for prescribing drugs (formulary system). 18th Issue. M.: Vidoks, 2017.
- Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2013, 2: 9-14./ Andreev DN, Kucheryavy YuA. Prospects for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterologiya. Appendix to the Journal Consilium Medicum*, 2013, 2: 9-14.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. Elsevier Churchill Livingstone. 2012.
- Заборовский А.В., Маев И.В., Андреев Д.Н., Тарарина Л.А. Плейотропные эффекты рабепразола и их роль в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. *Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2017, 27(3): 18-26./ Zaborovskiy AV, Maev IV, Andreev DN, Tararina LA. Pleiotropic effects of rabeprazole and their role in the treatment of patients with acid-dependent diseases. *Rosciyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*, 2017, 27(3): 18-26.
- Осипенко М.Ф., Лопина О.Д., Эстулин Д.Г. Плейотропные эффекты рабепразола. *ПМЖ*, 2014, 20: 1448-1470./ Osipenko MF, Lopina OD, Estulin DG. Pleiotropic effects of rabeprazole. *PMJ*, 2014, 20: 1448-1470.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic & Clinical Pharmacology, 11e. McGraw-Hill Medical. 2009.
- Kromer W, Krüger U, Huber R, Hartmann M, Steinijans VW. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology*, 1998, 56(2): 57-70.
- Besancon M, Simon A, Sachs G, Shin JM. Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem*, 1997, 272(36): 22438-46.
- Pantoflickova D, Dorta G, Jornod P, Ravie M, Blum A. Identification of the characteristics influencing the degree of antisecretory activity of PPIs [abstract]. *Gastroenterology*, 2000, 118: A5895.
- Tejura B, Boyce M, Warrington S. Rabeprazole is more potent than esomeprazole in control of gastric pH in healthy volunteers [abstract]. Ninth United European Gastroenterology Week Meeting, Amsterdam, The Netherlands. October 2001.
- Barnett JL, Robinson M. Optimizing acid-suppression therapy. *Manag Care*, 2001, 10(10 Suppl): 17-21.
- Desta ZX, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin. Pharmacokinetics*, 2002, 41(12): 913-958. doi: 10.2165/00003088-200241120-00002.
- Li-Wan-Po A, Girard T, Farndon P, Cooley C, Lithgow J. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 69(3): 222-30. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03578.x.
- Serrano O, Torrado S, Torrado-Santiago S, Gisbert JP. The influence of CYP2C19 genetic polymorphism on the pharmacokinetics/pharmacodynamics of proton pump inhibitor-containing *Helicobacter pylori* treatments. *Curr Drug Metab*, 2012, 13(9): 1303-12.
- Chaudhry AS, Kochhar R, Kohli KK. Genetic polymorphism of CYP2C19 & therapeutic response to proton pump inhibitors. *Indian J. Med. Res.*, 2008, 127(6): 521-530.
- Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*, 2017, 89(8): 5-12./ Maev IV, Andreev DN. Molecular-genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter* therapy. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2017, 89(8): 5-12.
- Ichikawa H, Sugimoto M, Sugimoto K, Andoh A, Furuta T. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(4): 716-26.
- Kuo CH, Lu CY, Shih HY, Liu CJ, Wu MC, Hu HM, Hsu WH, Yu FJ, Wu DC, Kuo FC. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(43): 16029-36.
- Padol S, Yuan Y, Thabane M, Padol IT, Hunt RH. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(7): 1467-75.
- Sakai T, Aoyama N, Kita T, Sakaeda T, Nishiguchi K, Nishitara Y, Hohda T, Sirasaka D, Tamura T, Tanigawara Y, Kasuga M, Okumura K. CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. *Pharm Res*, 2001, 18(6): 721-7.
- Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, Klotz U, Meineke I, Seufferlein T, Brockmüller J. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(1): 19-31.
- Sugimoto M, Shirai N, Nishino M, Kodaira C, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, Kagami T, Sugimoto K, Furuta T. Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP2C19 genotype in Japanese. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(9): 1073-8.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ

В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА

Функциональная диспепсия есть распространенный синдром, проявлениями которого могут быть боль или ощущение жжения в эпигастрии, чувство раннего насыщения и переполнения в подложечной области, отмечающиеся в течение последних 3 месяцев, возникшие не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза и которые нельзя объяснить органическими заболеваниями. В соответствии с Римскими диагностическими критериями IV пересмотра диагноз «функциональная диспепсия» ставится методом исключения с органическими заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, хронический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь). Традиционно и вполне обоснованно считается, что функциональная диспепсия относится к группе психосоматических заболеваний, однако в ее патогенезе большая роль отводится местным моторным нарушениям (антродуоденальная дискоординация вследствие дисбаланса кишечных нейромедиаторов и гастроинтестинальных гормонов), а также бихевиоральным факторам (пищевой стереотип, алкоголь и табакокурение) и хроническому поражению интрамуральных нервных сплетений пищеварительного тракта токсинами патологической кишечной микрофлоры. Функциональная диспепсия значительно снижает качество жизни пациентов, что требует своевременного ее выявления и лечения.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, психосоматические расстройства, двигательные нарушения.

S.A. BARANOV, PhD in medicine, V.M. NECHAEV, PhD in medicine

Sechenov First Moscow state medical university Ministry of Healthcare of the Russian Federation

FUNCTIONAL DYSPEPSIA IN PRACTICE OF THE DOCTOR-THERAPIST

Functional dyspepsia (FD) is the widespread syndrome the pain or sensation of a burning sensation in epigastriums, feeling of early saturation and overflow in an anticardium can be which implications, becoming perceptible during last 3 months which have arisen not less than 6 months prior to statement of the diagnosis and which it is impossible to explain organic diseases. According to the Roman diagnostic criteria of IV revision, diagnosis FD is put by process of elimination with organic diseases of the top department of a gastroenteric tract (a peptic ulcer, a chronic gastritis, gastroesophageal reflux illness). Traditionally and quite soundly it is considered that FD concerns group of psychosomatic diseases, however in its pathogenesis the big role is taken away to local motor disturbances (an antroduodenal dyscoordination owing to a disbalance of intestinal neuromediators and gastrointestinal hormones), and also to behavior factors (an alimentary stereotype, alcohol and a tobacco smoking) and to a chronic lesion of intramural nervous plexuses of a digestive tube by toxins of a pathological intestinal microflora. FD considerably reduces quality of life of patients that demands its timely revealing and treatment.

Keywords: functional dyspepsia, psychosomatic disorders, impellent disturbances.

Функциональная диспепсия (ФД) является одной из наиболее часто встречающихся патологий в практике врача-терапевта. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах, диспепсия выявляется у 5–40% населения и служит причиной 4–5% всех обращений к врачам общей практики [1–3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 60 лет заболеваемость различными функциональными расстройствами пищеварительной системы возросла в 24 раза. Однако в России, в отличие от других стран, диагноз ФД ставится достаточно редко, традиционно фигурирует диагноз хронического гастрита.

В настоящее время в большинстве европейских стран хронический гастрит используется как морфологический термин, характеризующий качественные изменения слизистой оболочки желудка. Клинические симптомы рассматриваются как проявление функциональных расстройств, не связанных с морфологическими изменениями, т. е. с хроническим гастритом.

ФД можно определить как комплекс клинических симптомов, включающих в себя боль или ощущение

жжения в эпигастрии, чувство раннего насыщения и переполнения в подложечной области, отмечающихся в течение последних 3 месяцев и возникших не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями [4].

Согласно последним Римским критериям IV пересмотра, в зависимости от преобладания у больных тех или иных симптомов выделяют 2 варианта ФД:

- 1) синдром боли в эпигастриальной области (прежнее название – язвенноподобный вариант);
- 2) постпрандиальный дистресс-синдром (прежнее название – дискинетический вариант).

При первом варианте ФД в клинике ведущими является боль или чувство жжения в эпигастриальной области, возникающие после приема пищи или натошак и отмечающиеся у больного не реже чем один раз в неделю.

Постпрандиальный дистресс-синдром характеризуется жалобами на чувство тяжести и переполнения в подложечной области, а также на раннее насыщение, возникающее после еды при приеме обычного количества пищи несколько раз в неделю.

Изжога не входит в определение ФД, т. к. является проявлением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рвота не характерна для ФД и предполагает наличие другой патологии, требующей соответствующей диагностики [4].

Необходимо помнить, что ФД может сочетаться с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и синдромом раздраженного кишечника. Одновременное наличие ФД и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни отмечается в 33,8% случаев, а синдрома раздраженного кишечника – в 37%, так называемый синдром перекреста [5, 6].

ФД – полиэтиологическое заболевание, в развитии которого принимают участие многочисленные факторы.

Важную роль в развитии ФД отводят состоянию центральной нервной системы. У большинства больных развитию заболевания или ухудшению его течения предшествуют психосоциальные факторы (семейные, финансовые, производственные, жилищные и др.). Этому способствует психоэмоциональное перенапряжение и неспособность справляться с жизненными трудностями. Расстройства психоэмоциональной сферы, особенно депрессия и беспокойство, связаны с ФД и могут предшествовать началу расстройства [7, 8].

Результаты психиатрического обследования больных ФД с применением шкал Бека и Гамильтона для оценки депрессии показали, что психопатологические нарушения, выявлявшиеся у всех пациентов, укладываются в картину соматоформного расстройства. У всех больных,

согласно их оценке по шкалам Бека и Гамильтона, наблюдались признаки депрессии [9].

Одним из важнейших патогенетических факторов ФД большинство авторов считают различные нарушения двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки. Замедленное опорожнение желудка отмечается в среднем у 25–35% пациентов с ФД, в то время как быстрое опорожнение не является характерным и наблюдается менее чем у 5% больных [10].

В основе моторно-эвакуаторной дисфункции лежит дискоординация работы нейрогуморальных регуляторных звеньев на различных уровнях: местном (нервная система желудка и двенадцатиперстной кишки), периферическом (проводящие пути) и центральном (головной мозг).

Одной из причин ФД является висцеральная гиперчувствительность желудка, которая связана с нарушением рецепторного восприятия обычных раздражителей: перистальтические сокращения, растяжение стенок желудка пищей, секреция НСІ, прием лекарств, реакция на некоторые продукты питания и др.

При ФД наблюдается отсутствие адекватной адаптации желудка (чаще тела желудка) на прием пищи, особенно при неритмичном приеме пищи в больших объемах, при приеме раздражающей пищи, проявляющееся отсутствием адаптационного расслабления проксимального отдела желудка. Это влечет за собой повышение внутрижелудочного давления, быстрое попадание пищи в антральный отдел желудка с его растяжением и появлением

Амбулаторная ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ



Журнал отличается четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

ИНФОРМАЦИОННОЕ И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

Реклама

www.asurgery.ru • АРХИВ ВЫПУСКОВ

РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

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

ние таких симптомов, как чувство раннего насыщения и переполнения в эпигастральной области после еды [10].

Нарушение эвакуации пищи, которое наблюдается при ФД, связано в первую очередь с нарушением антродуоденальной координации – синхронного расслабления привратника при сокращении антрального отдела желудка. Одной из причин этих нарушений является дисбаланс нейромедиаторов, нейропептидов, гастроинтестинальных гормонов.

Гастроинтестинальные гормоны, такие как секретин, панкреозимин, желудочный ингибиторный пептид, тормозят моторику желудка. После ваготомии у пациентов отмечается замедление опорожнения желудка и растяжение его стенок. Раздражение блуждающего нерва, наоборот, приводит к активизации двигательной функции желудка [11].

Большое внимание при ФД уделяется инфекции *H. pylori*, которая выявляется у многих больных с диспептическими симптомами [12]. Однако у большинства пациентов эрадикация НР не приводит к исчезновению диспептических симптомов [13]. *H. pylori* можно рассматривать как возможный причинный фактор ФД, только когда при успешном лечении инфекции исчезают симптомы диспепсии. Предполагается, что под влиянием эрадикации могут нормализоваться желудочная секреция и гормональный статус.

Инфекции, вызывающие острый гастроэнтерит, могут стать причиной ФД у 10–20% больных [8]. *Salmonella gastroenteritis*, а также *Giardia lamblia*, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni* и норовирус могут вызвать ФД [14]. Проявления постинфекционной ФД определяются особенностями инфекционного агента и объясняются наличием вялотекущего воспалительного процесса, способствующего развитию висцеральной гиперчувствительности.

Развитие ФД связывают с нарушением режима питания и характером принимаемой пищи. Отмечено, что

такие пациенты плохо переносят пищу с высоким содержанием жира, молочные продукты, шоколад, кофе, орехи, лук [15]. Пища с высоким содержанием жира приводит к повышению уровня кишечных гормонов, и прежде всего уровня холецистокинина, участвующего в регуляции тонуса и моторики желудка, а также аппетита и чувства насыщения [8].

У некоторых больных, особенно с синдромом боли в эпигастральной области, диспепсические нарушения связаны с повышенной секрецией соляной кислоты. Видимо, возникновение боли связано с увеличением продолжительности контакта кислого содержимого со слизистой оболочкой желудка и двенадцатиперстной кишки, а также гиперчувствительностью ее хеморецепторов с формированием неадекватного ответа. Гиперчувствительность к кислоте, даже при ее нормальном количестве, через нервные и гуморальные механизмы может обуславливать задержку эвакуации содержимого из желудка и вызывать болевую симптоматику [16].

В происхождении ФД определенную роль играют наследственные факторы. Получены данные, указывающие на увеличение риска развития диспепсии у людей, имеющих близких родственников с данной патологией [17, 18].

Курение и злоупотребление алкоголем являются факторами риска ФД. Курение, по данным некоторых авторов, повышает риск развития ФД в два раза [19].

Следовательно, ФД достаточно часто встречается в практике терапевта. Вот почему так важно, чтобы врачи знали ФД, могли разумно использовать исследования и диагностические тесты и проводить эффективное лечение.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. EL-Serag HB, Talley NJ. Systematic review: The prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2004, 19: 643–654.
2. Mahadeva S, Goch K. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J. Gastroenterol.*, 2006, 12: 2661–2666.
3. Tack J, Talley NJ, Camilleri M et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*, 2006, 130: 1466–1479.
4. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1380–92.
5. Piessevaux H, De Winter B, Louis E, Muls V, De Looze D, Pelckmans P. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21: 378–388.
6. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8: 401–409.
7. McQuaid KR. Dyspepsia. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Ed.: M. Feldman et al. 7th ed. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo, 2002: 102–118.
8. Tally N, Ford A. Functional dyspepsia. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373: 1853–1863.
9. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *РЖГТК*, 2012, 3: 80–92. / Ivashkin VT, Sheptulin AA, Lapina TL, et al. The Russian Gastroenterological Association Clinical Guidelines: diagnosis and treatment of the functional dyspepsia. *RJGGK*, 2012, 3: 80–92
10. Stanghellini V, Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? *Gut*, 2014, 63: 1972–1978.
11. Caldarella MP, Azpiroz F, Malagelada J-R. Antrofundic dysfunction in functional dyspepsia. *Gastroenterology*, 2003, 124: 1202–1229.
12. O'Morain C. Role of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol*, 2006, 12: 2677–2680.
13. Talley NJ, Janssens L, Lauritsen K et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 month follow up. *Br. Med. J.*, 1999, 318: 833–837.
14. Hanevik K, Dizdar V, Langeland N, Hausken T. Development of functional gastrointestinal disorders after *Giardia lamblia* infection. *Gastroenterol*, 2009, 21(9): 27.
15. Holtmann G, Talley NJ. Clinician's manual on managing dyspepsia. Life Science Communications. London, 2000. 88 p.
16. Simren M, Vos R, Janssens J, Tack J. Acid infusion enhances duodenal mechanosensitivity in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 285: G309–G315.
17. Locke GR, Zinsmeister AR, Talley NJ, et al. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorder. *Mayo Clin. Proc*, 2000, 122: 907–912.
18. Buonavolonta R, Goccorullo P, Boccia G et al. Familial aggregation in children affected by functional gastrointestinal disorders. *Gut*, 2008, 57(Suppl. II): A3.
19. Boekema PJ, van Dam EF, Bots ML et al. Associations between use of alcohol, coffee and smoking and functional bowel symptoms in the general dutch population. DDW – New Orleans, 1998. Abstract A1070.

ЗНАЧЕНИЕ АДЕКВАТНОЙ КИСЛОТУСУПРЕССИИ

В РАМКАХ ТЕРАПИИ *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В статье систематизированы литературные данные о роли адекватной кислотосупрессии в рамках терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. Повышение уровня pH в желудке коррелирует с эффективностью проводимой эрадикационной терапии. Так, при более высоких значениях pH снижаются минимальные ингибирующие концентрации амоксициллина, кларитромицина и метронидазола, увеличивая чувствительность *Helicobacter pylori* к этим антибактериальным препаратам. Помимо этого, увеличение pH в желудке способствует повышению устойчивости ряда антибактериальных средств, что повышает вероятность успешной эрадикации микроорганизма.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, ингибиторы протонной помпы, рабепразол, эрадикационная терапия.

D.N. ANDREEV, PhD in medicine, A.M. VELIEV

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia

SIGNIFICANCE OF ADEQUATE ACID SUPPRESSION AS PART OF *HELICOBACTER PYLORI*-ASSOCIATED DISEASE THERAPY

The article presents a systematized review of the literature data on the role of adequate acid suppression in the treatment of *Helicobacter pylori*-associated diseases. The increased pH levels in the stomach correlate with the efficacy of eradication therapy. Thus, minimal inhibitory concentrations of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole decrease at higher pH levels, increasing the *Helicobacter pylori* sensitivity to these antibacterial drugs. In addition, the increased pH levels in the stomach contribute to the stability of some antibacterial agents, which increases the likelihood of eradication success.

Keywords: *Helicobacter pylori*, proton pump inhibitors, rabeprazole, eradication therapy.

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является ведущим этиологическим фактором различных заболеваний гастродуоденальной зоны, включая хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также аденокарциному и MALT-лимфому желудка [1, 2]. Согласно последнему систематическому обзору, около 4,35 млрд человек инфицировано данным микроорганизмом, что соответствует 45,4% населения Земли [3, 4]. При этом наиболее высокие показатели распространенности инфекции *H. pylori* наблюдаются в развивающихся странах, достигая 70–80% популяции [2]. В Российской Федерации, по данным из различных регионов, показатель инфицированности взрослого населения составляет 65–92% [5].

Согласно последним европейским (Маастрихт V, 2015 г.) и североамериканским (Торонто, 2016 г.; ACG, 2017 г.) рекомендациям по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, эрадикационная терапия (ЭТ) должна назначаться всем инфицированным пациентам [6–8]. Такая тактика позволяет добиться разрешения воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, профилактики развития предраковых состояний (атрофический гастрит, кишечная метаплазия) и, соответственно, аденокарциномы желудка [9–11]. Характерной иллюстрацией обоснованности применения ЭТ у всех инфицированных пациентов являются недавно опубликованные результаты эпидемиологического исследования, проведенного в Японии, где был про-

демонстрирован достоверный тренд к снижению летальности от рака желудка после широкого внедрения тактики эрадикации инфекции *H. pylori* в 2013 г. [12]. Помимо этого, клинические и экономические преимущества эрадикации инфекции *H. pylori* заключаются в профилактике развития эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, которые сопряжены с жизнеугрожающими осложнениями (кровотечение, перфорация и пенетрация) [1, 2, 13]. Более того, эрадикация *H. pylori* снижает риск развития НПВП-индуцированных язв и необъяснимых диспепсических симптомов [1, 14, 15].

На настоящий момент в рамках лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний применяется большое количество протоколов ЭТ, обязательным компонентом которых являются антибактериальные препараты и ингибиторы протонной помпы (ИПП) [16–18]. В соответствии со всеми современными консенсусами, ИПП являются неотъемлемым компонентом всех схем ЭТ, так как во многом от адекватной кислотосупрессии зависит эффективность эрадикации *H. pylori* [6–8, 16, 17]. О принципиальном значении антисекреторного действия в рамках ЭТ прямо или косвенно свидетельствуют результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований.

Известно, что *H. pylori*, как правило, находится в нерепликативном состоянии, когда уровень pH в желудке низкий (3–6 ед.). С повышением уровня pH в желудке бактерия переходит в репликативное состояние и стано-

вится чувствительной для амоксициллина и кларитромицина [19]. Подъем уровня pH в желудке способствует снижению минимальных ингибирующих концентраций при воздействии на *H. pylori* таких антибактериальных препаратов, как амоксициллин, кларитромицин и метронидазол (табл. 1) [19]. Более того, было показано, что при уровне внутрижелудочного pH более 6 ед. увеличивается устойчивость антибактериальных средств (в частности, амоксициллина, кларитромицина), что повышает вероятность успешной эрадикации [1, 20, 21]. Действительно, согласно экспериментальным данным, добиться 100%-ной эрадикации инфекции *H. pylori* можно только в том случае, если среднесуточный pH в желудке достигает 6,4 (5,0–7,6), что достоверно выше среднего pH в желудке у лиц с неэффективным лечением (5,2 (2,2–6,2), $p = 0,0131$) [22]. Кроме того, 100%-ная эрадикация возможна только у тех пациентов, у которых отмечался уровень pH в теле желудка выше 4 на протяжении 90% времени и более в течение суток даже в присутствии кларитромицин-резистентных штаммов *H. pylori* [22]. Так, в исследовании G. Manes и соавт. (2005) увеличение дозы омепразола до 80 мг/сут давало 20%-ное преимущество у лиц с кларитромицин-резистентными штаммами [23]. В пользу указанных выше наблюдений следует отнести и преимущество эффективности ЭТ у лиц с нормацидностью на момент начала приема антибиотиков по сравнению с пациентами с исходно избыточным кислотообразованием [24]. Отдельно стоит отметить, что у пациентов, страдающих заболеваниями, ассоциированными с гиперсекрецией соляной кислоты (синдром Золлингера – Эллисона, идиопатическая гиперсекреция соляной кислоты, системный мастоцитоз), как правило, отмечается более низкая эффективность стандартных схем ЭТ [20, 25].

Молекулярно-генетические исследования, проведенные к настоящему времени, также свидетельствуют о наличии корреляции между кислотосупрессией и эффективностью ЭТ [26, 27]. Так, было показано, что полиморфные варианты IL-1 β способны изменять профиль секреции соляной кислоты в желудке [27]. Данный цитокин является одним из самых сильных эндогенных ингибиторов желудочной кислотной продукции [28]. У лиц с генотипами IL-1 β -511 C/T или T/T продукция данного цитокина значи-

Таблица 1. Влияние уровня pH в желудке на чувствительность различных антибактериальных препаратов по отношению к *H. pylori* [19]

Антибактериальный препарат	Минимальная ингибирующая концентрация		
	pH 5,5	pH 6,0	pH 7,5
Амоксициллин	0,5	0,25	0,025–0,06
Кларитромицин	8	2	0,05
Метронидазол	0,5	0,25	0,12
Тетрациклин	2	2	2

тельно больше, чем у лиц, гомозиготных по немутантному аллелю (C/C) этого гена, что обуславливает более высокие показатели pH в желудке, повышая эффективность ЭТ [29, 30]. Согласно систематическому обзору, эффективность ЭТ при генотипе IL-1 β -511 C/C составляет 77,4% (95% ДИ: 71,9–92,3), что значительно ниже по сравнению с генотипами C/T и T/T (87,2%; 95% ДИ: 84,5–89,5, $p = 0,0002$) [31].

Роль адекватной кислотосупрессии в рамках эффективности ЭТ подчеркивается результатами многочисленных клинических исследований, свидетельствующих, что увеличение дозы ИПП способствует более высокой частоте эрадикации *H. pylori* [32]. Так, в метаанализе M. Vallve и соавт. (2002) удалось показать, что использование стандартных доз ИПП повышает эффективность эрадикации на 6,2% (анализ ИТТ) и 8% (анализ РР) в сравнении с половинными дозами [33]. Подтверждение результатов вышеназванного исследования было продемонстрировано и в более поздней работе. Так, по результатам метаанализа, проведенного A. Villoria и соавт. (2008), двойные дозы ИПП дают в среднем 8%-ное преимущество над стандартными дозами ИПП при использовании классической тройной схемы ЭТ [34]. Происходит ли аналогичный эффект при использовании иных схем, а также растет ли эффективность при утроении и большем увеличении доз ИПП, на сегодняшний день остается предметом изучения.

В пользу значения адекватной кислотосупрессии при проведении ЭТ говорят и первые клинические результаты по использованию нового класса антисекреторных препаратов – калий-конкурентных блокаторов кислотопродукции (К-КБК) в схемах эрадикации *H. pylori* [35]. Как и ИПП, К-КБК блокируют конечную стадию кислотообразования париетальной клетки H⁺, K⁺-АТФазу. Однако в отличие от ИПП, которые реализуют свой кислотосупрессивный эффект за счет ковалентного связывания с цистеиновыми группами H⁺, K⁺-АТФазы, К-КБК конкурентно взаимодействуют с ионным K⁺-связывающим доменом фермента [36, 37]. Все К-КБК являются кислотостабильными, липофильными слабыми основаниями с высокими показателями константы ионизации (pKa), варьирующими в зависимости от препарата от 5,6 до 9,06. Это обеспечивает очень высокую аккумуляцию действующего вещества в секреторных канальцах париетальной клетки. Все описанные свойства позволяют К-КБК оказывать более длительный и быстрый антисекреторный эффект [36, 38]. В рамках ЭТ использование К-КБК, зарегистрированного в Японии как вонопрозан, позволяет повысить эффективность эрадикации на 16,7–18,2% по сравнению с использованием ИПП [39, 40]. Отметим, что в настоящее время препараты этого класса в России не зарегистрированы.

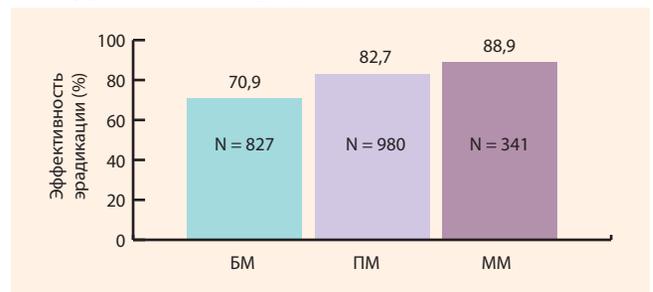
Необходимость более мощной кислотоподавляющей терапии в рамках ЭТ нашла свое отражение в метаанализе A. G. McNicholl и соавт. (2012), включившем в себя 35 исследований (5 998 пациентов). Данная работа показала достоверные преимущества более мощных в плане антисекреторного эффекта эзомепразола и рабепразола над ИПП первых генераций в схемах ЭТ на 4,7 и 4,1% соответственно (ОШ 1,32; 95% ДИ: 1,01–1,73 и ОШ 1,21; 95%

Таблица 2. Фенотипические варианты метаболизма ИПП и их клиническое значение [42]

Фенотип CYP2C19	Генотип CYP2C19	Распространенность в популяции	Выраженность антисекреторного действия и эффективность ЭТ
«Быстрые» метаболизаторы	*1/*1	43%	Низкая
«Промежуточные» метаболизаторы	*1/*2 *2/*17 *1/*3 *3/*17	30%	Умеренная
«Медленные» метаболизаторы	*2/*2 *3/*3 *2/*3	10%	Высокая
«Ультрабыстрые» метаболизаторы	*1/*17 *17/*17	17%	Очень низкая

ДИ: 1,02–1,42) [41]. Как известно, скорость метаболизма, а соответственно, и эффективность ИПП в первую очередь детерминирована полиморфизмом гена, кодирующего изоформу системы цитохрома P450 CYP2C19 [26, 27, 42, 43]. В зависимости от типов мутаций CYP2C19-популяцию можно подразделить на 4 фенотипические группы: «быстрые», «промежуточные», «медленные» и «ультрабыстрые» метаболизаторы (табл. 2) [27, 43, 44]. Пациенты с фенотипом «быстрых» и «ультрабыстрых» метаболизаторов осуществляют ускоренный метаболизм ИПП, а, следовательно, антисекреторный эффект от приема ИПП у них имеет меньшую выраженность, чем у пациентов с фенотипами «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов [43, 45, 46]. Менее выраженный антисекреторный эффект у «быстрых» и «ультрабыстрых» метаболизаторов определяет низкую эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* у лиц этих фенотипов [26, 27]. Так, в метаанализе Padol S. и соавт. (2006) была продемонстрирована более высокая эффективность эрадикационной терапии у пациентов с фенотипами «медленных» (88,9%) и «промежуточных» (82,7%) метаболизаторов по сравнению с «быстрыми» (70,9%) (рис.) [47]. Важно отметить, что увеличение дозы ИПП с энзиматическим путем метаболизма у «быстрых» метаболизаторов не гарантирует успеха в рамках ЭТ [26].

На сегодняшний день благодаря фармакокинетическим исследованиям известно, что метаболизм рабепразола и эзомепразола в минимальной степени зависит от полиморфизма CYP2C19, что делает актуальным использование этих ИПП в схемах ЭТ [48]. Исходя из этих данных в обновленных европейских рекомендациях Маастрихт V (2015) регламентируется использование рабепразола и эзомепразола в рамках ЭТ в странах Европы и Северной Америки, где отмечается высокий уровень распространенности фенотипа «быстрых метаболизаторов» [6]. Эта же позиция касается и России, где распространенность фенотипа «быстрых» метаболизаторов составляет 32,65%, а «ультрабыстрых» – 39,75% [49].

Рисунок. Влияние различных фенотипов CYP2C19 на эффективность ЭТ [47]

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что ИПП являются неотъемлемым компонентом всех схем ЭТ, так как во многом от адекватной кислотосупрессии зависит эффективность эрадикации *H. pylori*. О принципиальном значении антисекреторного действия в рамках ЭТ прямо или косвенно свидетельствуют результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований. Так, при более высоких значениях pH снижаются минимальные ингибирующие концентрации амоксициллина, кларитромицина и метронидазола, увеличивая чувствительность *H. pylori* к этим антибактериальным препаратам. Помимо этого, увеличение pH в желудке способствует повышению устойчивости ряда антибактериальных средств, что повышает вероятность успешной эрадикации микроорганизма. MC

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016./ Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. *Helicobacter pylori* infection. Moscow: GEOTAR-Media, 2016.
2. Morgan DR, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. 10th ed. 2015.
3. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 420-429.
4. World Population Clock: 7.6 Billion People (2017) – Worldometers. Available from URL: <http://www.worldometers.info>.
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков Р.А., Алексеенко С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Кляритская И.Л., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Хлынов И.Б. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*, 2017, 27(4): 4-21./ Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, Sheptulin AA, Trukhmanov AS, Abdulkhakov RA, Alekseenko SA, Dehnic NN, Kozlov RS, Klyaritskaya IL, Kurilovich SA, Osipenko MF, Simanenkov VI, Khlynov IB. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and novation. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol*, 2017, 27 (4): 4-21.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30.
7. 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.
8. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(2): 212-239.
 9. Zhou L, Sung JY, Lin S et al. A five-year follow-up study on the pathological changes of gastric mucosa after H. pylori eradication. *Chin Med J*, 2003, 116: 11-14.
 10. Okubo M, Tahara T, Shibata T et al. Changes in gastric mucosal patterns seen by magnifying NBI during H. pylori eradication. *J Gastroenterol*, 2011, 46: 175-82.
 11. Lee YC, Chen THH, Chiu HM et al. The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*, 2013, 62: 676-82.
 12. Tsuda M, Asaka M, Kato M, Matsushima R, Fujimori K, Akino K, Kikuchi S, Lin Y, Sakamoto N. Effect on Helicobacter pylori eradication therapy against gastric cancer in Japan. *Helicobacter*, 2017, 22(5): e12415.
 13. Roderick P, Davies R, Raftery J et al. Cost-effectiveness of population screening for Helicobacter pylori in preventing gastric cancer and peptic ulcer disease, using simulation. *J Med Screen*, 2003, 10: 148-56.
 14. Vergara M, Catalán M, Gisbert JP et al. Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21: 1411-18.
 15. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии. *Фарматека*, 2016, 2: 49-54. / Маев ИВ, Андреев ДН, Дичева ДТ. Gastropathies induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: pathogenetically substantiated approaches to prevention and therapy. *Farmateka*, 2016, 2: 49-54
 16. Андреев Д. Helicobacter pylori Eradication Therapy: Current Regimens. *Adv Res Gastroentero Hepatol*, 2017, 7(2): 555710.
 17. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Велиев А.М. Современные схемы эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori: стратегия дифференцированного применения, эффективность и безопасность. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2017, 140(4): 103-10. / Маев ИВ, Андреев ДН, Самсонов АА, Велиев АМ. Modern schemes of eradication therapy for Helicobacter pylori infection: a strategy of differentiated use, efficacy and safety. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2017, 140 (4): 103-10
 18. Zagari RM, Rabitti S, Eusebi LH, Bazzoli F. Treatment of Helicobacter pylori infection: A clinical practice update. *Eur J Clin Invest*, 2017 Nov 16. doi: 10.1111/ecci.12857.
 19. Labenz J. Current role of acid suppressants in Helicobacter pylori eradication therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2001, 15: 413-31.
 20. De Francesco V, Ierardi E, Hassan C, Zullo A. Helicobacter pylori therapy: Present and future. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2012, 3(4): 68-73.
 21. Erah PO, Goddard AF, Barrett DA, Shaw PN, Spiller RC. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of Helicobacter pylori infection. *J Antimicrob Chemother*, 1997, 39(1): 5-12.
 22. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to Helicobacter pylori eradication by triple therapy. *Helicobacter*, 2007, 12(4): 317-323.
 23. Manes G, Pieramico O, Perri F et al. Twice daily standard dose of omeprazole achieves the necessary level of acid inhibition for Helicobacter pylori eradication. A randomized controlled trial using standard and double doses of omeprazole in triple therapy. *Dig Dis Sci*, 2005, 50(3): 443-448.
 24. Chang CS, Yang CY, Wong FN, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ, Poon SK. The effect of intragastric acidity on Helicobacter pylori eradication with bismuth-metronidazole-amoxicillin. *Hepato-gastroenterology*, 1999 Jul-Aug, 46(28): 2713-7.
 25. Osefo N, Ito T, Jensen RT. Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep*, 2009, 11(6): 433-41.
 26. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА, Дичева ДТ. Host factors influencing the eradication rate of Helicobacter pylori. *World Applied Sci J*, 2014, 30: 134-140.
 27. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*, 2017, 89(8): 5-12. / Маев ИВ, Андреев ДН. Molecular genetic predictors of resistance to anti-Helicobacter therapy. *Terapevticheskij Arkhiv*, 2017, 89 (8): 5-12
 28. Beales IL, Calam J. Interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha inhibit acid secretion in cultured rabbit parietal cells by multiple pathways. *Gut*, 1998, 42(2): 227-34.
 29. Furuta T, Shirai N, Takashima M, Xiao F, Sugimura H. Effect of genotypic differences in interleukin-1 beta on gastric acid secretion in Japanese patients infected with Helicobacter pylori. *Am J Med*, 2002, 112(2): 141-3.
 30. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельный полиморфизм интерлейкина1β при хеликобактериозе. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2008, 18(5): 4-11. / Маев ИВ, Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Allelic polymorphism of interleukin-1β in helicobacteriosis. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2008, 18 (5): 4-11
 31. Sugimoto M, Furuta T, Yamaoka Y. Influence of inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of Helicobacter pylori. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009 Nov, 24(11): 1725-32.
 32. Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. Двойные дозы ингибиторов протонной помпы -- путь повышения эффективности тройной антихеликобактерной терапии первой линии. *Лечебное дело*, 2012, 1: 36-42. / Кучерявый ЮА, Баркалова ЕВ. Double doses of proton pump inhibitors: a way to increase the efficacy of triple therapy for the first-line anti-H.pylori treatment. *Lechebnoe Delo*, 2012, 1: 36-42
 33. Vallve M, Vergara M, Gisbert JP et al. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16: 1149-56.
 34. Villoria A, Garcia P, Calvet X et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28: 868-77.
 35. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori в современной клинической практике. *Терапевтический архив*, 2017, 2: 76-83. / Андреев ДН, Дичева ДТ, Маев ИВ. Possibilities of optimization of Helicobacter pylori eradication therapy in modern clinical practice. *Terapevticheskij Arkhiv*, 2017, 2: 76-83.
 36. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.*, 2014, 2: 15-24. / Кучерявый ЮА, Андреев ДН. Prospects for treatment for patients with acid-dependent diseases. *Klin. Perspektivy Gastroenterol., Gepatol*, 2014, 2: 15-24
 37. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2013, 2: 9-14. / Andreev DN, Kucheryavy YuA. Prospects for treatment for gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterologiya. Appendix to the Journal Consilium Medicum*, 2013, 2: 9-14.
 38. Martinucci I, Blandizzi C, Bodini G, Marabotto E, Savarino V, Marchi S, de Bortoli N, Savarino E. Vonoprazan fumarate for the management of acid-related diseases. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(11): 1145-1152.
 39. Akazawa Y, Fukuda D, Fukuda Y. Vonoprazan-based therapy for Helicobacter pylori eradication: experience and clinical evidence. *Therap Adv Gastroenterol*, 2016, 9(6): 845-852.
 40. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut*, 2016, 65(9): 1439-1446.
 41. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36(5): 414-425.
 42. Заборовский А.В., Маев И.В., Андреев Д.Н., Тарарина Л.А. Плейотропные эффекты рабепразола и их роль в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. *Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2017, 27(3): 18-26. / Zaborovsky AV, Maev IV, Andreev DN, Tararina LA. Pleiotropic effects of rabeprazole and their role in the treatment of patients with acid-dependent diseases. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*, 2017, 27 (3): 18-26.
 43. Desta ZX, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin. Pharmacokinet.*, 2002, 41(12): 913-958. DOI: 10.2165/0003088-200241120-00002.
 44. Li-Wan-Po A, Girard T, Farndon P, Cooley C, Lithgow J. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 69(3): 222-30. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03578.x.
 45. Serrano D, Torrado S, Torrado-Santiago S, Gisbert JP. The influence of CYP2C19 genetic polymorphism on the pharmacokinetics/pharmacodynamics of proton pump inhibitor-containing Helicobacter pylori treatments. *Curr Drug Metab*, 2012, 13(9): 1303-12. DOI: 10.2174/138920012803341393.
 46. Chaudhry AS, Kochhar R, Kohli KK. Genetic polymorphism of CYP2C19 & therapeutic response to proton pump inhibitors. *Indian J. Med. Res.*, 2008, 127(6): 521-530.
 47. Padol S, Yuan Y, Thabane M, Padol IT, Hunt RH. The effect of CYP2C19 polymorphisms on H. pylori eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(7): 1467-75.
 48. Kuo CH, Lu CY, Shih HY, Liu CJ, Wu MC, Hu HM, Hsu WH, Yu FJ, Wu DC, Kuo FC. CYP2C19 polymorphism influences Helicobacter pylori eradication. *World J Gastroenterol*, 2014 Nov 21, 20(43): 16029-36.
 49. Denisenko NP, Sychev DA, Sizova ZhM, Grachev AV, Velikolug KA. High frequency of CYP2C19 ultrarapid metabolizers in Russian patients with peptic ulcer. *Eksp Klin Gastroenterol*, 2015, 6: 11-5.

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ

С ПОЗИЦИЙ СОВРЕМЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

В статье представлен современный алгоритм лечения пациентов с функциональной диспепсией, основанный на клинических рекомендациях Римского консенсуса IV пересмотра (2016 г.), Российской гастроэнтерологической ассоциации (2017 г.), а также Американской и Канадской коллегии гастроэнтерологов (2017 г.). Оцениваются возможности эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* как одного из этапов ведения пациентов с этой функциональной патологией. Рассматривается стратегия дифференцированного применения ингибиторов протонной помпы и прокинетики при различных вариантах функциональной диспепсии.

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

D.N. ANDREEV, PhD in medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia
TREATMENT ALGORITHM FOR PATIENTS WITH FUNCTIONAL DYSPEPSIA FROM THE PERSPECTIVE OF CURRENT CLINICAL GUIDELINES
The article presents a current algorithm for treating patients with functional dyspepsia, which is based on the clinical guidelines of the Rome IV Revision (2016), the Russian Gastroenterological Association (2017), and the American and Canadian Associations of Gastroenterologists (2017). It provides evaluation of the options for eradication of *Helicobacter pylori* infection as one of the stages of management of patients with this functional disorder. It also discusses the strategy for differentiated use of proton pump inhibitors and prokinetics for various variants of functional dyspepsia.

Keywords: functional diseases, functional dyspepsia, Roman IV revision criteria, proton pump inhibitors, prokinetics, *Helicobacter pylori*, eradication.

Н а сегодняшний день функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются наиболее актуальной сферой современной гастроэнтерологии и областью пересечения интересов практической и фундаментальной медицины [1, 2]. Функциональная диспепсия (ФД) является одним из наиболее распространенных заболеваний гастроэнтерологического профиля. Рядом эпидемиологических и популяционных исследований было показано, что распространенность истинной ФД среди взрослого населения достигает 15–20% с ежегодным показателем заболеваемости 1–6% [3–5]. Согласно последней работе, систематизирующей эпидемиологические данные о ФД в различных регионах мира, показано, что распространенность заболевания в западной популяции составляет 9,8–20,2%, а в восточной – 5,3–12,8% [6]. Выраженность клинических проявлений ФД, а также характерное хроническое течение заболевания оказывают существенное влияние на качество жизни больных, а также сопряжены с прямыми и косвенными экономическими затратами [2, 3, 7].

Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016 г.) под термином ФД понимают наличие одного и более симптомов у пациента – боль или жжение в эпигастрии, чувство переполнения в эпигастрии или раннее насыщение при отсутствии данных об органической (вторичной) патологии, способной объяснить эти симптомы [8]. Соответствие критериям должно иметь место при наличии симптомов в течение 3 месяцев с момента их появления, по крайней мере за 6 месяцев до установления диагноза [8, 9].

В зависимости от превалирования в клинической картине тех или иных диспепсических жалоб в соответствии

с Римскими критериями IV пересмотра выделяют два основных клинических варианта ФД:

- синдром эпигастральной боли (СЭБ);
- постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС).

СЭБ проявляется периодическими болями (как минимум умеренной интенсивности) в эпигастрии с частотой не менее одного раза в неделю. Боль не генерализованная, имеет четкую локализацию, не изменяется после дефекации и отхождения газов. Признаков нарушения функции желчного пузыря и сфинктера Одди не наблюдается. Дополнительными критериями служат: жгучий характер боли без ретростерального компонента, связь болевого синдрома с приемом пищи или возникновение боли натощак, а также сопутствующий постпрандиальный синдром [8, 9]. Диагностическими критериями ПДС являются возникающее чаще 3 раз в неделю беспокоящее больного чувство полноты (тяжести в эпигастрии) после еды при приеме обычного объема пищи и (или) чувство раннего насыщения, не дающее завершить прием пищи. Данные симптомы могут сопровождаться тошнотой, отрыжкой, ощущением вздутия в верхней части живота, эпигастральной болью [8–10].

Лечение больных ФД строится по традиционному для пациентов с патологией ЖКТ плану. Помимо медикаментозной терапии, важная роль отводится модификации образа жизни, диетическим рекомендациям, а в случае необходимости – коррекции психоэмоционального статуса.

Несмотря на малую доказательную базу, всем больным с ФД рекомендуется отказ от курения и употребления алкоголя. Питание должно быть частое (4–6 раз в день), дробное, небольшими порциями с ограничением жирной и острой пищи, красного перца, специй, а также кофеин-

содержащих продуктов [8, 11, 12]. Также следует исключить прием биологически активных добавок и препаратов (нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды, препараты железа и др.), способных индуцировать возникновение симптомов диспепсии [3, 8, 9].

Согласно современным рекомендациям Римского консенсуса IV пересмотра (2016 г.), Российской гастроэнтерологической ассоциации (2017 г.), а также Американской и Канадской коллегии гастроэнтерологов (2017 г.), основанным на принципах доказательной медицины, выделяют четыре основных фармакотерапевтических направления лечения ФД: эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), антисекреторная терапия с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП), прокинетическая терапия, а также психотропная терапия с использованием антидепрессантов [8, 11, 12]. При этом часто назначаемые специалистами нашей страны для лечения признаков диспепсии препараты (ферменты, антациды, сорбенты, пробиотики, спазмолитики и пеногасители) просто не имеют научно обоснованной логики применения, а также существенной доказательной базы – проспективных контролируемых исследований высокого методологического качества по их применению при ФД просто нет [13].

В Римских критериях IV пересмотра инфекция *H. pylori* рассматривается в качестве одной из возможных причин возникновения ФД [8]. Согласно положениям Киотского консенсуса (2015 г.), у части больных с явлениями диспепсии имеющиеся клинические симптомы могут быть обусловлены персистенцией инфекции *H. pylori*, если после эрадикации отмечается их стойкое купирование (в течение не менее 6–12 мес.) [14]. Таким образом, стабильный регресс симптоматики после эрадикации позволяет рассматривать инфекцию *H. pylori* как органическую причину развития симптомов диспепсии и позволяет выделить *H. pylori*-ассоциированную диспепсию как отдельную нозологическую единицу (рис. 1). В свою очередь, пациенты с *H. pylori*-ассоциированным гастритом, у которых симптоматика продолжает персистировать несмотря на проведенную успешную эрадикацию микроорганизма, должны быть отнесены к группе пациентов с истинной ФД. Аналогичная рекомендация представлена и в последнем консенсусе Маастрихт V (2015 г.) [15].

В целом доказательным базисом роли инфекции *H. pylori* в генезе ФД являются данные клинических исследований, демонстрирующих небольшой, но статистически значимый положительный эффект в купировании симптоматики ФД после эрадикации микроорганизма. Так, в Кокрановском метаанализе было установлено, что эффективность эрадикации *H. pylori* на 10% (95% ДИ: 6–14) выше по сравнению с плацебо с показателем NNT 14 (95% ДИ: 10–25). При этом нивелирование симптоматики в конечном счете происходит в почти 40% случаев успешно эрадицированных больных [16]. Недавний метаанализ, включивший в себя более современные исследования (14 исследований, 2 993 пациента), подтвердил, что купирование симптоматики ФД возникает чаще после эрадикации *H. pylori* по сравнению с контролем (ОШ 1,38, 95% ДИ: 1,18–1,62, $p < 0,0001$), без различий между

популяциями пациентов Европы, США и Азии [17]. Согласно данным последнего метаанализа, включившего в себя 23 исследования, эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* достоверно приводит к регрессу симптоматики в долгосрочной перспективе (≥ 1 год) (ОР 1,24, 95% ДИ: 1,12–1,37, $p < 0,0001$), но не при кратковременном наблюдении (ОР 1,26, 95% ДИ: 0,83–1,92, $p = 0,27$) [18].

В соответствии с консенсусом Маастрихт V (2015 г.), выбор схемы эрадикационной терапии основывается на сведениях о распространенности резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу (включая двойную устойчивость к этим препаратам) в конкретном регионе мира. В регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину ($<15\%$) тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксициллин) рассматривается в качестве терапии первой линии и может назначаться эмпирически. Квадротерапия с препаратами висмута (ИПП + метронидазол + тетрациклин + висмута трикалия дицитрат) является альтернативной. В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину ($>15\%$) рекомендуется применение классической квадротерапии или квадротерапии без препаратов висмута (ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол). В регионах с высоким показателем двойной резистентности как к кларитромицину, так и метронидазолу рекомендуется классическая квадротерапия в качестве эрадикационной терапии первой линии [15]. Хотя в настоящее время данных федерального уровня об антибиотикорезистентности *H. pylori* в России не существует, Российская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует использовать в качестве терапии первой линии стандартную тройную терапию или квадротерапию с препаратами висмута. Последняя может применяться в качестве схемы терапии второй линии при неэффективности стандартной тройной схемы наравне с тройной терапией с левофлоксацином [12].

Дальнейший выбор медикаментозной терапии должен базироваться в зависимости от клинического варианта ФД

Рисунок 1. Диагностический алгоритм *H. pylori*-ассоциированной диспепсии

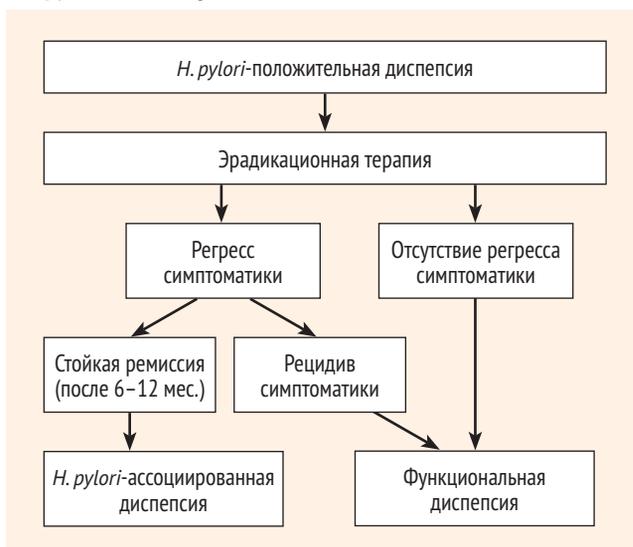
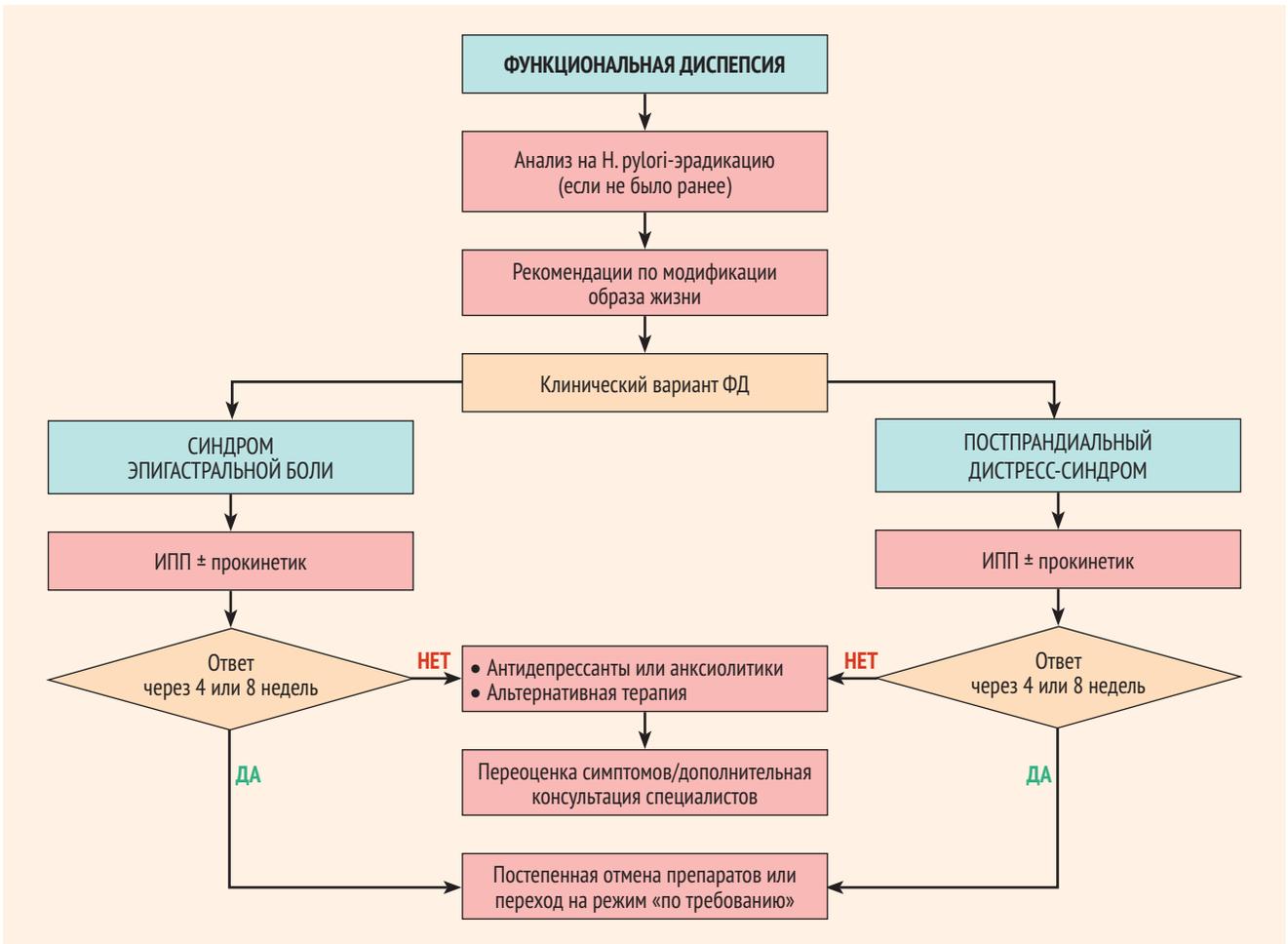


Рисунок 2. Алгоритм терапевтической тактики при ФД [2]

[8, 12, 19, 20]. Так, при СЭБ препаратами выбора являются ИПП, а при ПДС – препараты, стимулирующие моторику ЖКТ (прокинетики) [8, 12, 19]. В случае смешанных и недифференцированных клинических вариантов ФД целесообразно использование комбинации прокинетики и ИПП [19].

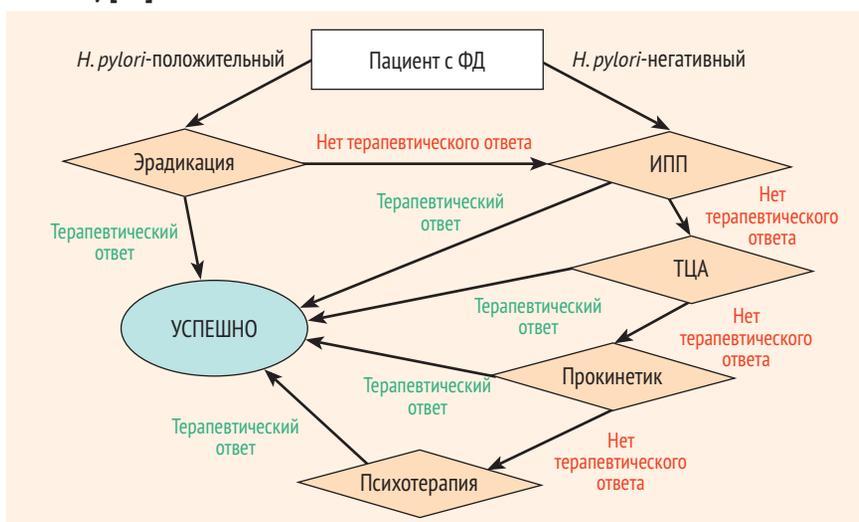
Метаанализ 7 работ, включавших в общей сложности 3 725 больных с ФД, продемонстрировал достоверно более высокую результативность применения ИПП по сравнению с плацебо: 40,3 и 32,7% соответственно. При этом показатель NNT составил 14,6 (95% ДИ: 8,7–57,1) [21]. Наиболее хорошие результаты достигаются при лечении СЭБ и при сочетании ФД с ГЭРБ, эффективность при ПДС у ИПП ниже. Последний метаанализ 16 исследований, опубликованный в 2017 г., также продемонстрировал, что терапия ИПП (курсами от 2 до 8 недель) эффективнее плацебо в рамках регресса симптоматики ФД (ОР 0,88, 95% ДИ: 0,82–0,94) с показателем NNT 13. При этом комбинация ИПП с прокинетики эффективнее, чем монотерапия ИПП (ОР 0,85, 95% ДИ: 0,68–1,08) [22]. Согласно консенсусу Маастрихт V (2015 г.), назначение эзомепразола и рабепразола предпочтительно в Европе и Северной Америке в силу того, что в этих популяциях отмечается высокий уровень распространенности фенотипа «быстрых» метаболизаторов ИПП [15]. Эта позиция также касается и нашей страны, где распространенность

фенотипа «быстрых» метаболизаторов составляет 32,65%, а «ультрабыстрых» – 39,75% [23].

Среди препаратов с прокинетиическим действием в настоящее время наиболее широкое распространение получили антагонисты дофаминовых D₂-рецепторов (метоклопрамид, домперидон) и прокинетики с двойным комбинированным механизмом действия (итоприд). Эффективность данной группы препаратов у пациентов с ФД подтверждена рядом исследований. В частности, в метаанализе из Кокрановской библиотеки, обобщившем результаты 24 исследований (3 178 пациентов), эффективность прокинетики в лечении ФД составила 57%, что достоверно превышало таковую при приеме плацебо (47%) [24]. В настоящее время с учетом субоптимального профиля безопасности метоклопрамида (экстрапирамидальные эффекты, акатизия, фокальная дистония и пр.) и домперидона (повышение риска внезапной сердечной смерти при длительном приеме или высоких дозах) большинство специалистов при лечении пациентов с ФД отдает свое предпочтение итоприду [25–27]. Недавний метаанализ, включивший в себя 9 контролируемых исследований (2 620 пациентов с ФД), подтвердил эффективность итоприда гидрохлорида у пациентов с преобладанием ПДС с низким риском развития побочных явлений [28].

ИПП и прокинетики в современных алгоритмах терапии ФД назначают в стандартных дозировках продолжительностью основного курса от 4 до 8 недель (рис. 2). В случае успешной терапии рекомендуется постепенная отмена препаратов или переход на режим терапии «по требованию». При отсутствии ответа на лечение у пациентов с ФД целесообразно дальнейшее продолжение терапии антидепрессантами или анксиолитическими средствами. Согласно последнему метаанализу, психотропные препараты могут быть эффективным способом лечения ФД, особенно препараты групп анксиолитиков и трициклических антидепрессантов [29]. Стоит отметить, что в рекомендациях Американской и Канадской коллегии гастроэнтерологов (2017 г.) предлагается использовать трициклические антидепрессанты у пациентов, не ответивших на терапию ИПП и предшествующую антихеликобактерную терапию (рис. 3).

Рисунок 3. Терапевтический алгоритм при ФД (рекомендации ACG и CAG, 2017 г.) [11]



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *РЖГТК*, 2017, 1: 4-11./ Andreev DN, Zaborovsky AV, Trukhmanov AS et al. Evolution of ideas about functional diseases of the gastrointestinal tract in the light of the Rome IV criteria (2016). *RJGGK*, 2017, 1: 4-11.
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: эпидемиология, классификация, этиопатогенез, диагностика и лечение: научное доось. М.: ООО «СТ-Принт», 2015./ Maev IV, Kucheryavy Yu.A., Andreev DN. Functional dyspepsia: epidemiology, classification, etiopathogenesis, diagnosis and treatment: scientific dossier. М.: ST-Print LLC, 2015.
3. Tack J. Dyspepsia. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2015: chap 14.
4. Agrues L. Natural history of dyspepsia. *Gut*, 2002, 50(Suppl 4): iv2-iv9.
5. El-Serag HB, Talley NJ. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2004, 19: 643-654.
6. Mahadeva S, Ford AC. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(2): 167-74.
7. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. и др. Функциональная диспепсия: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник МВД*, 2013, 4: 38-45./ Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT, et al. Functional dyspepsia: the current state of the problem. *Meditsinskij Vestnik MVD*, 2013, 4: 38-45.
8. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, Talley NJ. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1380-92.
9. Маев И.В., Дичева Д.Т., Щегланова М.П. и др. Функциональная диспепсия в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2016, 2: 5-10./ Maev IV, Dicheva DT, Scheglanova MP. Functional dyspepsia in the light of the Rome IV criteria (2016). *Gastroenterologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*, 2016, 2: 5-10.
10. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*, 2016, 150: 1262-1279.
11. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(7): 988-1013.
12. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *РЖГТК*, 2017, 1: 50-61./ Ivashkin VT, Maev IV, Sheptulin AA et al. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological association for the diagnosis and treatment of functional dyspepsia. *RJGGK*, 2017, 1: 50-61.
13. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: современный алгоритм терапии и реалии российской практики. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2014, 1: 27-32./ Kucheryavy YA, Andreev DN. Functional dyspepsia: a modern algorithm of therapy and the realities of Russian practice. *Gastroenterologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*, 2014, 1: 27-32.
14. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*, 2015, 64(9): 1353-67.
15. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30.
16. Moayyedi P, Soo S, Deeks J et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 2: CD002096.
17. Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, Zhang GX. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48: 241-247.
18. Du L.J., Chen BR, Kim JJ et al. Helicobacter pylori eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(12): 3486-95.
19. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Дифференцированная тактика лечения синдрома функциональной диспепсии. *Медицинский совет*, 2012, 9: 13-20./ Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, Kochetov SA. Differentiated tactics of treatment of functional dyspepsia syndrome. *Meditsinskiy sovet*, 2012, 9: 13-20.
20. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция Helicobacter pylori. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016./ Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. Helicobacter pylori Infection. Moscow: GEOTAR-Media, 2016.
21. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(2): 178-185.
22. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 3: CD011194.
23. Sychev DA, Denisenko NP, Sizova ZM, Grachev AV, Velikolug KA. The frequency of CYP2C19 genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors. *Pharmgenomics Pers Med*, 2015, 8: 111-4.
24. Moayyedi P, Soo S, Deeks J et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, (4): CD001960.
25. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет*, 2012, 2: 56-60./ Maev IV, Dicheva DT, Andreev DN. Possibilities of using domperidone in the complex therapy of gastroesophageal reflux disease. *Meditsinskiy sovet*, 2012, 2: 56-60.
26. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2013, 5: 17-22./ Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. Clinical significance of the syndrome of «cross» of functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*, 2013, 5: 17-22.
27. van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G et al. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf*, 2010, 33(11): 1003-14.
28. Huang X, Lv B, Zhang S et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(48): 7371-7.
29. Ford AC, Luthra P, Tack J et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*, 2017, 66(3): 411-420.

АНТИСЕКРЕТОРНАЯ ТЕРАПИЯ:

УБЕДИТЕЛЬНАЯ ПОЛЬЗА И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) сохраняют ключевое значение в лечении кислотозависимых заболеваний. Режим применения антисекреторного препарата должен учитывать характер патологии и данные исследований, отраженных в соответствующих международных консенсусах. Существенное влияние на результаты лечения кислотозависимых заболеваний имеет приверженность пациента применению ИПП. Польза применения ИПП значительно превышает потенциальный вред, который является низким или очень низким. На сегодняшний день нет убедительных доказательств наличия неблагоприятных эффектов длительного применения ИПП, однако, если нет показаний к назначению ИПП, необоснованно применять высокие дозы препарата не рекомендуется. Фармакодинамический эффект различных ИПП существенно не отличается, но, согласно заключению экспертов, основанному на метаанализе, имеется некоторое преимущество эзомепразола.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, побочные эффекты, кислотозависимые заболевания, гастродуоденальная язва, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, *Helicobacter pylori*, приверженность лечению, нестероидные противовоспалительные средства, клопидогрел, эзомепразол.

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

Vitebsk State Medical University

ANTISECRETORY TREATMENT: CLEAR-CUT BENEFIT AND POTENTIAL RISK

Proton pump inhibitors (PPI) remain a key element in the management of acid-dependent diseases. The antisecretory drug administration schedule should take into account the nature of the disease and the research data reflected in relevant international consensus. The patient's adherence to the PPI intake has a significant impact on the results of management of acid-dependent diseases. The benefit of PPI intake significantly exceeds the potential harm that is low or very low. To date, there is no conclusive evidence of the adverse effects of the prolonged use of PPI, however, if there is no indication for the PPI intake, it is not recommended to use high doses of the drug. The pharmacodynamic effect of different PPIs doesn't differ significantly, however, according to experts' opinion based on meta-analysis, esomeprazole has some advantage over other drugs.

Keywords: proton pump inhibitors, side effects, gastric acid related diseases, gastroduodenal ulcer, gastroesophageal reflux disease, *Helicobacter pylori*, adherence, non-steroidal anti-inflammatory drugs, clopidogrel, esomeprazole.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ – КЛЮЧЕВОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО СОВРЕМЕННОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

В последнее десятилетие в Западной Европе и США ингибиторы протонной помпы (ИПП) устойчиво занимают топовое место среди различных лекарственных средств (ЛС), неизменно оказываясь в первой десятке лидеров продаж [1].

Существующее положение с популярностью ИПП не вызывает удивления, если учесть, что эта группа ЛС позволяет понизить желудочную кислотопroduкцию примерно на 90%. Благодаря эффективному антисекреторному действию ИПП совершили революцию в гастроэнтерологии, т. к. превратили сложную хирургическую проблему гастродуоденальных язв (ГДЯ) в легко решаемую рутинную терапевтическую задачу.

В последние годы определены основные цели терапии, снижающей кислотосекреторную функцию желудка: достижение внутрижелудочной pH ≥ 3 для лечения гастродуоденальных язв (ГДЯ); pH ≥ 4 для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ); pH ≥ 5 для эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*); pH = 6

для консервативной терапии кровоточащих язв. Лечение стресс-индуцированных язв требует pH ≥ 4 . Таким образом, по ключевым целевым значениям внутрижелудочной pH при антисекреторной терапии сформулировано правило «3–4–5–6» [2]. Понятно, что успех лечения будет определяться антисекреторным эффектом препарата. Оказалось, что только ИПП в состоянии существенно и устойчиво повысить внутрижелудочную pH, которая исходно равна 1,5–2 ед. без применения кислотосупрессоров. Используя ранее холинолитические препараты понижали кислотопroduкцию всего лишь на 10–20%, что послужило основой афоризма академика В.Х. Василенко: «Язва заживает от лечения, без лечения и независимо от лечения».

Предпочтение ИПП другим антисекреторным препаратам становится понятным, если учесть, что фермент H⁺-K⁺-АТФаза, или «протонная помпа», является конечным звеном кислотопroduкции, точнее, поставки ионов H⁺ париетальной клеткой в просвет желудка [3]. Все ИПП представляют собой пролекарства, которые превращаются в активный сульфенамид в печени. При необратимом блокировании H⁺-K⁺-АТФазы этим сульфенамидом многочисленные стимуляторы кислотопroduкции не в состоя-

нии оказать эффективное воздействие на париетальную клетку. Только синтез нового фермента H^+-K^+-ATP азы париетальной клеткой, что происходит примерно через сутки, позволяет восстановить кислотопродукцию.

В то же время в последние годы отмечается рост количества публикаций о возможности развития опасных побочных эффектов (деменция, инфекции, электролитные нарушения, гиповитаминоз B_{12} и проч.) при длительном применении ИПП, однако эти данные по результатам других исследований не подтверждаются [4]. Тем не менее вполне логичен вопрос: можем ли мы безнаказанно в 10 и более раз уменьшить важный физиологический показатель – кислотопродукцию желудка?

Анализ сложившейся ситуации, исходя из последних исследований и международных рекомендаций по клинической пользе применения ИПП и их побочным эффектам, стал целью данной работы.

Правила применения ингибиторов протонной помпы ИПП являются базисными ЛС для консервативной терапии кислотозависимых заболеваний.

Гастродуоденальная язва. Репарация

Добиться репарации неосложненной ГДЯ в современных условиях очень просто: назначается одна капсула/таблетка ИПП в стандартной дозе (омепразол – 20 мг, пантопразол – 40 мг, лансопразол – 30 мг, рабепразол – 20 мг и эзомепразол – 20 мг) утром натощак за 30–60 мин до завтрака [2, 3]. По нашему мнению, возможно увеличение дозы препарата в два раза (или двукратный прием стандартной дозы) в первую неделю лечения. Длительность антисекреторного лечения желудочной язвы в большинстве стран Европы и в Японии составляет до 8 нед., дуоденальной язвы – 4 нед. в Европе и 6 нед. в Японии. Представляется рациональным использовать длительность курса применения ИПП 4–6 нед. при дуоденальной язве или 8–10 нед. при желудочной язве, либо лечение следует продолжать до заживления язвы.

Лечение стрессовых язв требует достижения внутрижелудочного значения рН, равного 4. Обычно в условиях реанимационного отделения предпочтительным путем введения ЛС является внутривенный, а при восстановлении естественного питания препараты следует принимать внутрь, как правило, в удвоенной дозе.

Эрадикация хеликобактерной инфекции

Благодаря достижениям гастроэнтерологии в настоящее время для большинства пациентов возможно излечение язвенной болезни. Это касается ГДЯ, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*. Правила эрадикационной терапии определяются серией маастрихтских консенсусов. В настоящее время действует V консенсус по ведению хеликобактерной инфекции, который был принят на собрании экспертов 8–9 октября 2015 г. во Флоренции [6]. Кроме того, важные новые положения эрадикационной терапии были сформулированы в 2017 г. в материалах Торонтского консенсуса и рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов, которые детально обсуждены в наших предыдущих публикациях [7].

Необходимость существенного повышения внутрижелудочного значения рН до 5,0 при эрадикации во многом объясняется обратной зависимостью антибактериального эффекта кларитромицина, амоксициллина и левофлоксацина от кислотопродукции: чем она ниже, тем выше эффект антибиотиков. На действие тетрациклина уровень рН почти не влияет, а эффект метронидазола (имидазол) и нитрофуранов не зависит от значения рН. Препараты коллоидального висмута действуют в полную силу в выражено кислой среде, при повышении рН активность этих ЛС сохраняется, однако несколько снижается. В связи с тем, что эффективность большинства антибиотиков пропорциональна антисекреторному действию ИПП, в настоящее время в эрадикационных протоколах применяется «оптимизированный» вариант, т. е. используется удвоенная доза ИПП два раза в день, а длительность лечения увеличивается [6, 7]. По ряду исследований наибольший эффект достигается при использовании эзомепразола.

Особенности лечения гастродуоденальных язв, осложненных кровотечением

Применение ИПП при язвенном кровотечении имеет убедительное патофизиологическое обоснование. Повышение уровня рН способствует снижению протеолитической активности желудочного сока, предупреждает фибринолиз и способствует сохранению тромба, закрывающего аррозированный сосуд в области язвы. Кислотопродукция также оказывает влияние на формирование тромба. Известно, что гемокоагуляция и агрегация тромбоцитов исчезают при $pH < 5,4$. Следовательно, необходимо достичь внутрижелудочного значения рН около 6. Кроме того, снижение продукции хлористоводородной (соляной) кислоты обеспечивает условия для репарации язвы [3, 5].

Функциональная диспепсия

Если функциональная диспепсия сопровождается болевым синдромом, основой фармакотерапии является назначение ИПП и – при наличии хеликобактерной инфекции – эрадикационная терапия [8].

НПВС-гастропатии

Имеется несколько международных консенсусов по снижению вероятности появления ГДЯ и их осложнений в результате применения антиагрегантной терапии и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [9]. Доказано, что при наличии желудочно-кишечного риска у больного, принимающего НПВС или ацетилсалициловую кислоту (АСК), требуется профилактическая протективная антисекреторная терапия ИПП. В понятие «желудочно-кишечный риск» включается любая из следующих ситуаций: ГДЯ в анамнезе, особенно осложненная кровотечением или перфорацией; применение высокой дозы НПВС; комбинация двух или более НПВС; комбинация НПВС (включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2) с АСК или любым антиагрегантом, комбинация НПВС с варфарином или другим антикоагу-

лянтон; комбинация НПВС с глюкокортикостероидом; возраст старше 65–70 лет [10, 11]. При ряде заболеваний прием НПВС и/или АСК является пожизненным. Целесообразность длительного применения ИПП параллельно с НПВС имеет высокий уровень доказательности и рекомендаций [4]. Если предполагается начинать длительную терапию НПВС или АСК, а у больного имеется хеликобактерная инфекция, следует провести эрадикационную терапию.

Применение низких доз АСК для кардиопротекции ассоциировано с 2–4-кратным ростом клинически проявляющейся гастродуоденальной язвы. Большинство гастродуоденальных эрозий и язв, индуцированных приемом АСК, до развития осложнений протекают клинически бессимптомно. Такая ситуация наблюдается у каждого десятого человека, постоянно принимающего АСК в кардиологической дозе. Использование АСК в таблетках с кишечнорастворимым покрытием не снижает риск желудочно-кишечных кровотечений, а их рост отмечается вместе с увеличением дозы АСК. Следует учитывать, что кардиологическая доза АСК (75 мг или 81 мг), хотя и в меньшей степени, все равно является ulcerогенной. Для пациентов с сердечно-сосудистым риском НПВС выбора – naproxen, т. к. именно этот препарат не усиливает агрегацию тромбоцитов [9, 11].

Важное значение в профилактике НПВС-гастропатии имеет приверженность лечению пациентов (рис.). При высокой приверженности к профилактическому приему ИПП эрозивно-язвенные поражения желудка или двенадцатиперстной кишки в случае постоянного приема нестероидных противовоспалительных средств встречались в 2,0% случаев, в то время как у аналогичных пациентов с низкой приверженностью такому лечению – в 62,1% [12].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ИПП являются базисными препаратами при лечении ГЭРБ. В последних рекомендациях американских гастроэнтерологов по ведению больных ГЭРБ оговаривается ряд правил лечения [13, 14]. В частности, в случае «ноч-

ных прорывов», т. е. при появлении симптоматики ГЭРБ в ночное время, дозу ИПП рекомендуется увеличить (прием лекарства осуществляют дважды в день) или перейти на другой препарат из этой же группы. Если существует потребность в двукратном приеме, то второй прием является вечерним.

В настоящее время не вызывает сомнений целесообразность применения методики «step down», т. е. начинать следует с большой (индукционной) дозы ИПП, а после получения клинического и эндоскопического эффекта переходить на минимальную поддерживающую. Представляется целесообразным использовать следующий режим индукционного лечения при ГЭРБ:

- 1) при ГЭРБ без эзофагита с частой изжогой: ИПП в стандартной дозе 1 раз в сутки утром 4 нед., при недостаточном эффекте доза увеличивается в 2 раза;
- 2) при ГЭРБ с эзофагитом степени А-В по Лос-Анджелесской классификации эзофагита (1994) индукционная терапия включает ИПП в двойной дозе (стандартная доза 2 раза в день или двойная доза утром) – 4 нед., затем в стандартной дозе еще 4 нед.;
- 3) ГЭРБ с эзофагитом степени С-D: индукционная терапия включает ИПП в двойной дозе (стандартная доза 2 раза в день или двойная доза утром) – 8–12 нед. При недостаточном эффекте доза увеличивается в 2 раза.

При необходимости дополнительно применяют антациды в режиме «по требованию» или прокинетики в стандартных дозах. Поддерживающая терапия заключается в непрерывном приеме ИПП в стандартной или половинной дозе (назначается минимальная доза, обеспечивающая отсутствие изжоги). Дополнительно при необходимости – антациды в режиме «по требованию» или прокинетики в стандартных дозах. Длительность непрерывной терапии – не менее 6 мес. [15]. Обычно при тяжелой ГЭРБ приходится использовать длительный, вплоть до пожизненного, прием ИПП.

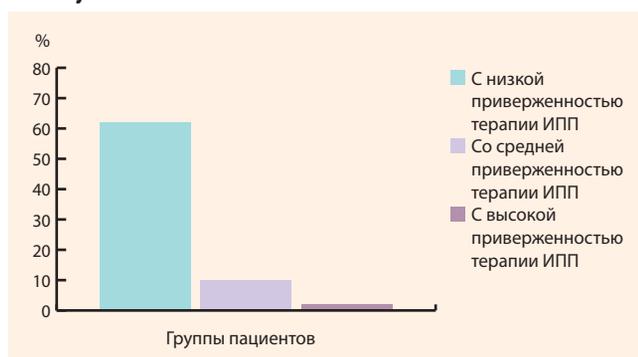
В случае эпизодического характера изжоги следует применить терапию «по требованию»: при появлении клинической симптоматики осуществляется однократный прием антацида, или H_2 -блокатора, или ИПП в стандартной дозе.

При пищеводе Барретта в случае отсутствия тяжелой дисплазии используется ИПП в двойной дозе постоянно. При убедительной тяжелой дисплазии необходимо хирургическое лечение. Целесообразность длительного применения ИПП при ГЭРБ имеет умеренный или высокий уровень доказательности и рекомендаций [4].

КЛОПИДОГРЕЛ И ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Частота применения антиагрегантов типа клопидогрела в соответствии с рекомендациями кардиологов быстро растет в последние годы. Антиагреганты не менее безопасны, чем малые дозы аспирина, в отношении риска желудочно-кишечных кровотечений. Разумеется, сочетанное применение ИПП с антиагрегантами способствует снижению частоты образования язв [10, 16]. Однако поя-

Рисунок. Частота эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у пациентов, постоянно принимающих НПВС, при разной приверженности к профилактическому лечению ИПП



вились данные, что не всякий ИПП может при этом использоваться.

Можно предполагать неблагоприятное действие ИПП на антиагрегантный эффект клопидогрела в связи с общими путями метаболизма, а именно влиянием на ферментную систему CYP2C19. Большинство ИПП метаболизируется преимущественно через эту ферментную систему. Клопидогрел, как и ИПП, является пролекарством, 85% его метаболизируется эстеразами в неактивную форму. Оставшаяся часть клопидогрела метаболизируется группой CYP-ферментов (P450), в т. ч. CYP2C19 и CYP3A4. В результате этих превращений образуется активный метаболит клопидогрела, который воздействует на P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов и обуславливает антиагрегационный эффект. Исходя из особенностей фармакокинетики клопидогрела и ИПП, было сделано остроумное предложение: утром принимать ИПП, а вечером – клопидогрел. Это исключает их гипотетическое взаимодействие.

Ослабление кардиопротективного эффекта клопидогрела и увеличение частоты повторных инфарктов миокарда в случае совместного применения с омепразолом было показано достаточно многочисленными исследованиями, в т. ч. рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) OCLA (Influence of Omeprazole on the Antiplatelet Action of Clopidogrel Associated to Aspirin) и CREDO. В то же время отдельные особенности дизайна этих работ критиковались, а в американском исследовании E. Aubert с соавт. (2008) по результатам анализа национальной базы данных MEDCO обсуждаемые положения убедительно не подтвердились.

На сегодняшний день после острых дискуссий среди кардиологов и гастроэнтерологов итог подведен в предложении американских гастроэнтерологов, имеющем высшую степень качества доказательности и силы рекомендации (1A по GRADE): «Эффект лечения ИПП не снижается у пациентов, принимающих клопидогрел, в то же время у них не повышается риск сердечно-сосудистых осложнений» [13]. Это означает, что любые ИПП (включая омепразол и эзомепразол) можно использовать совместно с клопидогрелом без опасности их взаимодействия, приводящего к негативным клинически значимым эффектам.

РИСК И ПОЛЬЗА ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Анализ риска и пользы длительного применения ингибиторов протонной помпы явился предметом только что опубликованного обзора экспертов Американской гастроэнтерологической ассоциации [4]. Отмечается, что при длительном или постоянном приеме ИПП следует периодически пересматривать дозировку, исходя из того, что она должна быть минимальной, но достаточной.

Эксперты указывают, что при длительном или постоянном приеме ИПП отсутствует необходимость в профилактическом приеме пробиотиков, дополнительном приеме кальция, витамина B₁₂ или магния. Нет доказательств

необходимости контролировать минеральную плотность костной ткани, креатинин сыворотки, уровень магния или витамин B₁₂ в сыворотке крови.

Американские эксперты суммировали имеющиеся данные по возможности появления различных побочных эффектов ИПП при их длительном применении (табл.). Рост относительного риска этих эффектов по результатам отдельных исследований следующий: для хронических болезней почек – на 10–20%; деменции – 4–80%; перелома костей – от 30% до 4-кратного; для синдрома избыточного бактериального роста – 2–8-кратный; инфекции *Campylobacter* или *Salmonella* – 2–6-кратный; спонтанного бактериального перитонита – от 50% до 3-кратного; инфекции *Clostridium difficile* – от отсутствия риска до 3-кратного; дефицит микронутриентов – 6–70%. Обсуждаемый риск для инфаркта миокарда отсутствует; по данным РКИ отсутствует для пневмонии и желудочно-кишечных злокачественных опухолей [4].

В начале 2018 г. в журнале Gut была опубликована, на первый взгляд, сенсационная статья авторов из Гонконга, которые установили, что среди пациентов, прошедших эрадикацию *H. pylori* и получающих длительную терапию ИПП, частота возникновения рака желудка в последующем выше, чем среди нелеченых больных с относительным риском 2,4. Абсолютный риск возникновения рака желудка составил 4,29 случая на 10 000 человеко-лет в случае приема ИПП [17]. Если учесть, что рандомизация прошедших и не прошедших эрадикационное лечение субъектов отсутствовала, неизвестен исходный статус по атрофии, метаплазии и дисплазии слизистой оболочки желудка в группах сравнения, отсутствовала рандомизация между получающими и не получающими ИПП больными, нельзя делать каких-либо выводов из обсуждаемого исследования.

Анализируя исследования по вышеперечисленным неблагоприятным эффектам ИПП, уровень доказательности и степень рекомендаций этих работ в большинстве случаев низкий (рис.). Конечный вывод экспертов: на сегодняшний день нет убедительных доказательств наличия неблагоприятных эффектов длительного применения ИПП, однако, если отсутствуют показания к назначению ИПП, необоснованно применять высокие дозы препарата не рекомендуется [4].

КАКОЙ ИНГИБИТОР ПРОТОННОЙ ПОМПЫ ЛУЧШЕ?

Ответ на этот вопрос является предметом многочисленных спекуляций и маркетинговых ходов представителей различных фармацевтических фирм, производящих ИПП.

Совершенно определенно установлено, что по фармакокинетическим характеристикам ИПП (системная биодоступность, метаболизм, pKa, экскреция, взаимодействие с другими лекарственными средствами) отличаются друг от друга [2, 3]. Проблема заключается во влиянии этих отличий на клинический результат.

Проводились многочисленные исследования по сравнению антисекреторного эффекта различных ИПП.

Таблица. Доказательность побочных эффектов длительного применения ингибиторов протонной помпы [4]

Потенциальный побочный эффект	Тип исследований	Обоснованность опасности ошибок	Доказательность
Заболевания почек	Только описательные	<ul style="list-style-type: none"> Слабый эффект Отсутствие дозозависимого эффекта Возможность методических неточностей 	Очень низкая
Деменция	Только описательные	<ul style="list-style-type: none"> Слабый эффект Возможность методических неточностей 	Очень низкая
Перелом костей	Только описательные	<ul style="list-style-type: none"> Противоречивые результаты Слабый эффект Возможность методических неточностей 	Низкая или очень низкая
Инфаркт миокарда	<ul style="list-style-type: none"> Описательные РКИ 	<ul style="list-style-type: none"> Отличаются результаты РКИ и описательных исследований Использовался вторичный анализ РКИ Слабый эффект Возможность методических неточностей 	Очень низкая
Синдром избыточного бактериального роста	<ul style="list-style-type: none"> Описательные Перекрестный дизайн 	<ul style="list-style-type: none"> Большой разброс данных Возможность методических неточностей Необоснованное назначение ИПП 	Низкая
Спонтанный бактериальный перитонит	Только описательные	<ul style="list-style-type: none"> Слабый эффект Возможность методических неточностей 	Очень низкая
Инфекция <i>Clostridium difficile</i>	Только описательные	<ul style="list-style-type: none"> Слабый эффект Возможность методических неточностей 	Низкая
Пневмония	<ul style="list-style-type: none"> Описательные РКИ 	<ul style="list-style-type: none"> Отличаются результаты РКИ и описательных исследований Использовался вторичный анализ РКИ Слабый эффект Отсутствие дозозависимого эффекта Возможность методических неточностей Необоснованное назначение ИПП 	Очень низкая
Дефицит микронутриентов	Только описательные	<ul style="list-style-type: none"> Противоречивые результаты Слабый эффект Отсутствие дозозависимого эффекта Возможность методических неточностей 	Низкая или очень низкая
Желудочно-кишечные злокачественные опухоли	<ul style="list-style-type: none"> Описательные РКИ 	<ul style="list-style-type: none"> Отличаются результаты РКИ и описательных исследований В РКИ использованы суррогатные показатели Слабый эффект Отсутствие дозозависимого эффекта Возможность методических неточностей Необоснованное назначение ИПП 	Очень низкая

Примечание. РКИ – рандомизированные клинические исследования; оценка доказательности проводилась по методике GRADE [13, 14].

Результаты их порой достаточно противоречивы, дизайн исследований иногда ориентирован на лоббирование определенного препарата. Тем не менее в большинстве случаев объективного сравнительного исследования существенных фармакодинамических отличий эффектов различных ИПП не выявляется.

Как известно, суммировать и объективизировать противоречивые результаты ряда исследований можно с помощью метаанализа. Метаанализы не показали существенных преимуществ какого-либо ИПП в устранении субъективной симптоматики и репарации эрозивно-язвенных поражений пищевода при ГЭРБ. В связи с хорошей доказательной базой это положение получило наивысший уровень качества доказательности и силы рекомендаций (1A). В то же время в ряду ИПП эксперты отметили некоторое преимущество эзомепразола при лечении ГЭРБ [13]. Аналогичные результаты по высокой

эффективности эзомепразола получены при лечении других кислотозависимых заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ключевое значение в лечении кислотозависимых заболеваний имеют ИПП. Режим применения и дозировка ИПП должны учитывать характер патологии и данные исследований, отраженных в соответствующих международных консенсусах. Существенное влияние на результаты лечения кислотозависимых заболеваний имеет приверженность пациента к применению ИПП. Польза применения ИПП значительно превышает потенциальный вред, который является низким или очень низким. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kheloufi F, Frankel D, Kaspi E et al. Chronic use of proton pump inhibitors, adverse events and potential biological mechanisms: A translational analysis. *Therapie*, 2017, Oct 14, pii: S0040-5957(17)30155-5. doi: 10.1016/j.therap.2017.08.003.
2. Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Дикарева Е.А. Антисекреторная терапия: от дискуссий к консенсусам. *Медицинские новости*, 2014, 11: 47–52. / Pimanov SI, Makarenko EV, Dikareva E.A. Antisecretory therapy: from discussions to consensus. *Medical News*, 2014, 11: 47-52
3. Маев И.В., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. и др. Лечение язвенных кровотечений и профилактики их рецидивов: взгляд терапевта. *Медицинский совет*, 2013, 10: 22–26. / Maev IV, Goncharenko A.Yu., Dicheva D.T. et al. Treatment of ulcerative bleeding and prevention of their relapse: the view of the therapist. *Medical Council*, 2013, 10: 22-26.
4. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*, 2017, 152(4): 706–715.
5. Пиманов С.И. Ингибиторы протонной помпы в лечении язвенных кровотечений: обзор метаанализов. *Справочник поликлинического врача*, 2007, 13: 51–56. / Pimanov SI. Proton pump inhibitors in the treatment of ulcer bleeding: meta-analyses review. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*, 2007, 13: 51-56.
6. 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. / Pimanov SI, Makarenko EV. Diagnosis and management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht V/ Florence consensus report and comments: a guide for physicians. *Minsk: Chetyre Chetverti*, 2017. 90 p.
7. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Оптимизированные эрадикационные протоколы: рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов. Мaaстрихт V -- Флорентийского и Торонтского консенсусов. *Медицинский совет*, 2017, 15: 10-17. / Pimanov SI, Makarenko EV. Optimized eradication protocols: guidelines of the American Association of Gastroenterologists. Maastricht V - Florence and Toronto consensus. *Medicinskij Sovet*, 2017, 15: 10-17.
8. Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Функциональные желудочно-кишечные расстройства: Римский IV консенсус: пособие для врачей. Витебск: ВГМУ, 2016. 190 с. / Pimanov SI, Silivonchik NN. Functional gastrointestinal disorders: Rome IV consensus: a guide for physicians. *Vitebsk: VSMU*, 2016. 190 p.
9. Пиманов С.И., Семенова Е.В., Макаренко Е.В., Руселик Е.А. Гастроудуodenальные язвы, вызываемые антиагрегантными и нестероидными противовоспалительными препаратами: профилактика по новым рекомендациям. *Consilium medicum. Приложение. Гастроэнтерология*. 2009, 8: 13–20. / Pimanov SI, Semenova EV, Makarenko EV, Ruselik EA. Gastroduodenal ulcers caused by antiaggregant and non-steroidal anti-inflammatory drugs: prevention according to new guidelines. *Consilium medicum. Prilozhenie. Gastroenterology*. 2009, 8: 13-20.
10. Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Руселик Е.А. Профилактика неблагоприятных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов: правила выбора. *Медицинский совет*, 2012, 9: 68–71. / Pimanov SI, Makarenko EV, Ruselik EA. Prevention of adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the rules of choice. *Medicinskij Sovet*, 2012, 9: 68-71.
11. Пиманов С.И., Дикарева Е.А., Макаренко Е.В. Как уменьшить гастроинтестинальный риск при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consilium medicum*, 2014, 2: 95–99. / Pimanov SI, Dikareva EA, Makarenko EV. How to reduce gastrointestinal risk when using non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Consilium medicum*, 2014, 2: 95-99.
12. Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Дикарева Е.А. Соблюдение схемы терапии ингибиторами протонного насоса при постоянном приеме нестероидных противовоспалительных средств. *Терапевт. архив*, 2015, 4: 58–61. / Pimanov SI, Makarenko EV, Dikareva EA. Compliance with proton pump inhibitor co-therapy in chronic usage of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Terapevt. Arkhiv*, 2015, 4: 58-61.
13. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2013, 108: 308–328.
14. Пиманов С.И. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: краткий обзор рекомендаций Американской гастроэнтерологической ассоциации. Часть I. *Медицинский совет*, 2013, 4: 36–41. / Pimanov S.I. Treatment of gastroesophageal reflux disease: a brief overview of the recommendations of the American Gastroenterology Association. Part I. *Medical Council*, 2013, 4: 36-41.
15. Горгун Ю.В., Мараховский Ю.Х., Пиманов С.И. и др. Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения: клинический протокол. Минск: Профессиональные издания, 2016. 214 с. / Gorgun YuV, Marakhovskiy YuX, Pimanov SI. Diagnosis and management of patients with diseases of the digestive system: a clinical protocol. *Minsk: Professional publications*, 2016. 214 p.
16. Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Семенова Е.В., Королева Ю.И. Рекомендации международных согласительных документов по профилактике рака желудка и рецидивов гастроудуodenальной язвы. *Consilium medicum*, 2008, 8: 9–15. / Pimanov SI, Makarenko EV, Semenova EV, Koroleva Yul. The international consensus guidelines on prevention of gastric cancer and recurrence of gastroduodenal ulcers. *Consilium medicum*, 2008, 8: 9-15.
17. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut*, 2018, 67(1): 28–35.

www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

The screenshot shows the website for 'РЕМЕДИУМ' (REMIUM). The header includes the journal's logo and name, along with navigation links for 'главная страница', 'афиша и объявления', 'наша сайт', and 'редакция'. Below the header, there are sections for 'новости' (news) and 'анонс выпуска' (issue announcement). The 'новости' section lists several articles with dates and titles, such as '27.04.2017 Статьи способны предотвращать рецидив венозной тромбоэмболии' and '26.04.2017 В США пройдет ИИ инновационного процесса руки'. The 'анонс выпуска' section features a large image of the journal cover for '№ 3 2017 year' and a text block describing the main theme of the issue: 'Искусственная биосфера'. Below this, there is an 'Архив номеров' (Archive of issues) section with a grid of buttons for each year from 2002 to 2017. At the bottom, there is a 'Подписаться' (Subscribe) button and a 'Реклама' (Advertisement) section.

- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку 10% на любой подписной комплект

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3 425
факс: 8 495 780 3 426
remedium@remedium.ru

10.21518/2079-701X-2018-3-32-41

Н.В. ТОПЧИЙ, к.м.н., А.С. ТОПОРКОВ, к.м.н.

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ; Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Москва

СТРАТЕГИЯ ВЫБОРА ИНГИБИТОРА ПРОТОННОЙ ПОМПЫ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ДЕКСЛАНСОПРАЗОЛА

В ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Гибкость дозирования в сочетании с увеличением продолжительности поддержания терапевтической концентрации в плазме декслансопразола с модифицированным высвобождением и длительным подавлением секреции кислоты после приема препарата позволяет предположить, что декслансопразол обладает рядом преимуществ для пациентов с кислото-зависимыми заболеваниями. Фармакокинетический профиль декслансопразола характеризуется наличием двух пиков T_{max} через 1–2 и 4–5 ч после приема препарата и обеспечивает устойчивую концентрацию его в крови. Эффективность декслансопразола в рамках терапии различных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни была подтверждена несколькими рандомизированными контролируемые клиническими исследованиями.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, приверженность пациентов терапии, декслансопразол.

N. V.TOPCHIIY, PhD in medicine, A.S.TOPORKOV, PhD in medicine

Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education; Association of General Practitioners (Family Physicians) of the Russian Federation Russian Gastroenterological Association

THE STRATEGY FOR CHOOSING A NEW-GENERATION PROTON PUMP INHIBITOR DEXLANSOPRAZOLE IN THE TREATMENT OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

The flexible dosage form combined with the increased maintenance of a therapeutic dexlansoprazole concentration in plasma with a modified release and prolonged inhibition of acid secretion after administration of the drug suggests that dexlansoprazole has several advantages for patients with acid-dependent diseases. The pharmacokinetic profile of dexlansoprazole is characterized by two T_{max} peaks in 1–2 and 4–5 hours after administrating the drug and ensures a stable concentration of it in the blood. The efficacy of dexlansoprazole in the treatment of various forms of gastroesophageal reflux disease has been confirmed by several randomized controlled clinical trials.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, patient adherence to therapy, dexlansoprazole.

Жалобы на диспепсию предъявляют 75% пациентов на приеме у гастроэнтеролога, 25% – на приеме у амбулаторного терапевта или врача общей практики. При этом в термин «диспепсия» врач включает симптомы, вызванные нарушением пищеварения: тошнота, изжога, отрыжка, неприятные ощущения в верхних отделах живота и в нижних отделах грудной клетки, чувство переполнения или тяжести в эпигастрии, метеоризм. К сожалению, не всегда четко пациенты обозначают и разделяют такие термины, как тошнота и рвота. Многие пациенты не могут определить наличие у них изжоги, ссылаясь на отсутствие четких представлений об этом ощущении. Часто вместо изжоги пациенты отмечают наличие регургитации или неприятного, в основном кислого, привкуса во рту. Таким образом, изжога, которая является «визиткой» гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), далеко не всегда может быть учтена при анкетировании пациентов, что требует от врачей применения во время приема дополнительных целенаправленных вопросов и существенно затрудняет определение истинной частоты ГЭРБ и изжоги в популяции. Кроме того, изучение истинной распространенности

ГЭРБ и изжоги в популяции затруднено из-за отсутствия возможности повсеместного суточного мониторинга pH в амбулаторной практике. Таким образом, истинная распространенность ГЭРБ в несколько раз превышает все данные статистики, что обусловлено высокой вариабельностью симптомов и недостаточной обращаемостью пациентов за медицинской помощью [4]. Однако раннее выявление и адекватная терапия ГЭРБ не только важны для улучшения качества жизни пациента, но и являются важным компонентом канцеропревенции аденокарциномы пищевода, хронизации воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Пациенты, страдающие ГЭРБ, имеют более высокий риск развития аденокарциномы желудка по сравнению со здоровыми лицами, причем этот риск возрастает с увеличением частоты и интенсивности симптомов ГЭРБ.

В основе развития ГЭРБ лежит нарушение функции, а иногда и структуры как самого пищевода, так и нижнего пищеводного сфинктера. Аномалии пищевода могут быть врожденными: атрезия пищевода, трахеопищеводный свищ, врожденные кисты и аберрантные ткани в пищеводе. Приобретенные структурные аномалии пищевода

включают дивертикулы, кольцо Шацкого, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, синдром Мэллори – Вейса и синдром Бурхаве, а также рубцовые изменения пищевода после химических ожогов [4, 7]. Нарушение функции нижнего пищеводного сфинктера заключается в снижении давления в нем и в значительном учащении спонтанных расслаблений. При сопутствующих нарушениях опорожнения желудка и повышении внутрибрюшного давления это способствует появлению большого количества двигательных гастроэзофагеальных рефлюксов. Рефлюктат (соляная кислота, пепсин, желчь, панкреатические ферменты, фосфолипиды) оказывает повреждающее действие на слизистую оболочку (СО) пищевода вследствие снижения ее резистентности и нарушения пищеводного клиренса. Тонус нижнего пищеводного сфинктера снижается при воздействии некоторых лекарственных средств (нитраты, нитриты, аспирин, нестероидные противовоспалительные средства, метилксантины, антихолинергические, седативные и снотворные средства, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, фентоламин, морфин, дофамин, прогестерон и др.), а также при курении. Ряд пищевых продуктов также снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера: кофе, шоколад, томаты, цитрусовые, зеленый лук, чеснок, жиры, мятная эссенция. Расслабляющим действием на нижний пищеводный сфинктер обладает алкоголь, в том числе и такие напитки, как шампанское, пиво, сидр. Провоцировать или усиливать изжогу могут слишком горячие или слишком холодные напитки, сутулость, привычка лежать после еды, прием пищи непосредственно перед сном, подъем тяжестей, натуживание, тугие ремни, пояса одежды. Снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера может быть связано также с непосредственным поражением циркулярной мышцы (склеродермия), воздействием простагландинов при воспалительном процессе любой локализации [7]. Расслаблению нижнего пищеводного сфинктера способствуют ожирение, беременность. Склеродермия и связанная с нею ГЭРБ являются повышенным риском развития рака пищевода. Вторичные нарушения моторики пищевода могут встречаться и при других заболеваниях, таких как сахарный диабет, алкоголизм и некоторые психические расстройства [4]. Развернутая клиническая и эндоскопическая картина ГЭРБ обусловлена развитием воспалительных изменений СО дистального отдела пищевода. Важное диагностическое значение имеет выявление других симптомов ГЭРБ: кислой или горькой отрыжки, повышенного количества жидкости во рту, появление одинофагии. Боли в грудной клетке по типу стенокардии, чувство переполнения после еды, охриплость голоса, боли в горле, горечь во рту, неприятный запах изо рта, икота также могут быть атипичными симптомами ГЭРБ. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что распространенность боли в прекардиальной области, не связанной с коронарными проблемами, достигает 25% [31]. Так, при наблюдении в течение 1 года врачами общей практики Великобритании 13 740 пациентов с впервые возникшей болью в прекардиальной области и 20 000 пациентов контрольной группы без болевых ощущений в области грудной клетки отношение рисков (ОР) развития ишемической

болезни сердца и сердечной недостаточности составили соответственно 14,9 и 4,7. При этом у пациентов с болями в прекардиальной области вероятность выявления ГЭРБ (ОР 3,0), диспепсии (ОР 2,7) или язвенной болезни (ОР 3,0) была выше, чем у пациентов контрольной группы [10]. В крупном исследовании ProGERD некардиальная боль в грудной клетке встречалась у 14,5% из 6 215 пациентов с симптомами рефлюкса. При этом назначение ИПП в качестве терапии ГЭРБ привело к значимому уменьшению по сравнению с плацебо дневной боли ($p = 0,03$) и доли дней присутствия прекардиальной боли ($p = 0,006$) [19]. Достоверно связанными с ГЭРБ считаются такие симптомы, как рефлюкс-кашель, хронический бронхит, повторные пневмонии, рефлюкс-ларингит, рефлюкс-астма, рефлюкс-кариес, гипохромная железодефицитная анемия [5]. Анализ проведенного крупного исследования ProGERD показал, что у 13% пациентов с изжогой развивается хронический кашель, у 10,4% имеются заболевания гортани, а 5% страдают приступами астмы. Преимущество препаратов для терапии ГЭРБ у пациентов с плохо контролируемой астмой продемонстрировано в данном исследовании, изучавшем роль ряда факторов и терапевтических вмешательств в лечении астмы. В то время как терапия ингаляционными глюкокортикоидами приводила к контролю астмы лишь у части больных, применение препаратов для лечения ГЭРБ оказалось эффективным у большинства пациентов [19]. Среди вероятно связанных с ГЭРБ симптомов выделяют фарингит, синусит, идиопатический легочный фиброз, рецидивирующий отит. Диспепсия, изжога при ГЭРБ значительно ограничивают повседневную деятельность пациентов и эффективность их работы. Так, опрос 136 работающих пациентов, обратившихся к врачу по поводу изжоги, показал, что средняя длительность отсутствия опрошенных на рабочем месте составила от 0,4 до 7 ч/нед (в среднем 2,5 ч/нед) и коррелировала со степенью интенсивности изжоги. Эффективность труда опрошенных пациентов была снижена в среднем на 23%, эффективность их повседневной деятельности была снижена на 30%. На фоне изжоги пациенты отмечали уменьшение удовольствия от еды, влияние изжоги на такие аспекты повседневной жизни, как занятие спортом, туризм, работа в саду, общение с детьми, сексуальная жизнь [33]. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) является основным методом диагностики ГЭРБ, в том числе и эндоскопически негативной стадии. ЭГДС позволяет подтвердить наличие рефлюкс-эзофагита, оценить степень его тяжести и осуществить забор материала для гистологического исследования. Повреждение СО пищевода и появление симптомов ГЭРБ является следствием воздействия соляной кислоты и пепсина. Активность пепсина желудочного сока зависит от pH и резко снижается при увеличении pH выше 4. Таким образом, СО пищевода наиболее подвержена повреждению соляной кислотой и пепсином при pH меньше 4. Выявляемое при внутрипищеводной pH-метрии количество патологических гастроэзофагеальных рефлюксов и их длительность при значении pH ниже 4 четко коррелируют с тяжестью повреждения СО пищевода. Так, эзофагит может не выявляться эндоскопически при внутрипищеводном pH ниже 4

в течение 5–10% времени суток, при 10–15% времени наблюдаются характерные воспалительные изменения СО и эрозии пищевода, а при 15–20% от времени мониторинга – язвенные поражения. Продолжительность закисления дистального отдела пищевода более 20% времени суток ведет к тяжелым циркулярным поражениям [7]. У здоровых лиц давление в зоне нижнего пищеводного сфинктера составляет $20,8 \pm 3$ мм рт. ст. У больных ГЭРБ эти цифры снижаются до $8,9 \pm 2,3$ мм рт. ст. Омепразоловый тест используется для диагностики внепищеводных проявлений ГЭРБ. Он основан на возможности уменьшения или купирования внепищеводных симптомов, связанных с ГЭРБ, и может проводиться не только гастроэнтерологами амбулаторного звена, но и врачами-терапевтами участковыми, врачами общей практики. Эффективный контроль внутригастрального и внутрипищеводного рН с поддержанием его выше критического уровня 4 является необходимым условием предотвращения агрессивного воздействия пепсина на СО пищевода.

Общепризнанным базисным средством фармакотерапии ГЭРБ являются антисекреторные препараты класса ингибиторов протонной помпы (ИПП). Ингибиторы протонной помпы подавляют секрецию ионов водорода в желудке путем ингибирования фермента (H⁺, K⁺)-АТФазы (протонной помпы) на секреторной поверхности париетальных клеток желудка, что приводит к выраженному снижению секреции кислоты в желудке с последующим длительным повышением уровня рН желудка. Кислото-супрессивный эффект ИПП по отношению как к базальной, так и к стимулированной секреции может длиться до 24 ч и более. Показано, что однократный прием ИПП в средней терапевтической дозе приводит к угнетению желудочной кислотопродукции на 80–98%, что существенно больше по сравнению с блокаторами гистаминовых H₂-рецепторов – 4,17. Более высокая эффективность ИПП при терапии ГЭРБ по сравнению с блокаторами гистаминовых H₂-рецепторов была продемонстрирована в ряде клинических исследований и метаанализах [11, 17]. В большинстве случаев применение ИПП эффективно купирует симптомы ГЭРБ, способствует заживлению эрозивно-язвенных повреждений пищевода и предотвращает осложнения [6, 10, 15]. Однако в ряде случаев встречается рефрактерная ГЭРБ, предположительно обусловленная вариативной эффективностью ИПП для различных пациентов, с эпизодами ночного кислотного прорыва, которые характеризуются снижением интрагастрального рН < 4,0 в ночное время продолжительностью более часа [9, 20]. По данным отечественных авторов, 20% пациентов, получающих адекватную терапию ИПП, продолжают испытывать эпизоды ночного кислотного прорыва, что нередко требует корректировки назначенного лечения [4]. Однако зарубежные данные свидетельствуют о наличии ночных симптомов в 89% случаях среди пациентов с симптомами ГЭРБ [34–37]. В результате этого снижается качество жизни и значительно ухудшается качество сна, приводящее к дневной сонливости, снижению работоспособности и ухудшению способности выполнять обычные повседневные обязанности [38–41]. В проведенном под

эгидой Американской гастроэнтерологической ассоциации исследовании Gallup показано, что большинство пациентов с ГЭРБ не были полностью удовлетворены принимаемыми безрецептурными или выписанными им препаратами из-за сохраняющихся ночных симптомов [37]. Помимо нарушений качества жизни, сна и трудоспособности, пациенты с ночными симптомами ГЭРБ имеют ряд определенных рисков: развитие аденокарциномы пищевода, развитие внепищеводных проявлений ГЭРБ во время сна, таких как ларингоспазм, ларингологический кашель, бронхиальная астма, не купирующаяся бронходилататорами, стенокардия, имитация стенокардии, а также рефлекторное апноэ во время сна [42–46]. При терапии таких пациентов необходимо назначать ИПП, максимально длительно поддерживающие рН более 4 в течение суток.

Еще одной проблемой при выборе ИПП является межлекарственное взаимодействие. Известно, что ИПП метаболизируются в микросомах печени с участием цитохрома P450 – CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4; при этом наблюдается конкуренция с другими субстратами. Ген CYP2C19 отличается полиморфизмом, что влияет на выраженность терапевтического эффекта ИПП, участвует в метаболизме многих лекарств. Один из важнейших аспектов применения ИПП – вероятность снижения эффекта антитромбоцитарного препарата клопидогрела за счет конкуренции за взаимодействие с CYP2C19 и снижения скорости образования активных метаболитов клопидогрела. По выраженности угнетения функции CYP2C19 лидирует лансопризол, далее следуют омепразол, эзомепразол, рабепразол и пантопризол. Существенно варьирует активность и гена CYP3A4, который также играет важную роль в метаболизме лекарств. CYP3A4 экспрессируется также на апикальной мембране кишечного эпителия, что может влиять на биодоступность лекарств и «эффект первого прохождения через печень» [2]. Биодоступность ИПП заметно изменяется у лиц гомозиготных носителей мутантного гена CYP2C19 (медленные метаболитаторы) по сравнению с гетерозиготными носителями мутантного гена и гомозиготным и носителями дикого гена CYP2C19 с высокой активностью (быстрые метаболитаторы). Это различие в биодоступности ИПП весьма актуально для жителей европейских стран, среди которых согласно результатам исследований 2–6% популяции являются медленными метаболитаторами, а 70% – быстрыми метаболитаторами [1, 12]. В условиях ограничения возможности проведения рутинного генетического тестирования перед выбором ИПП следует отдавать предпочтение препаратам, биодоступность которых зависит в меньшей мере от типа метаболизма [1, 12]. На фармакокинетику ИПП влияет соотношение содержания лево(S)- и право(R и D)-стереоизомеров действующей молекулы. Так, создание эзомепразола – левовращающего изомера омепразола – способствовало уменьшению различий в биодоступности и эффективности препарата у «быстрых» и «медленных» метаболитаторов [2, 8]. Особенность при преобладании определенного стереоизомера влиять на длительность поддержания терапевтической концентрации в плазме учитывалась при создании деклансопризола – правовращающего изоме-

ра лансопризола [2, 8]. Деклансопризол (Дексилант) был зарегистрирован в России в 2014 г. и представляет собой R-энантиомер молекулы лансопризола [3, 4, 13]. После перорального приема R-энантиомер лансопризола деклансопризол составляет > 80% препарата в крови, характеризуется более низким клиренсом и в пять раз более выраженным системным действием по сравнению с S-энантиомером [16, 33]. Метаболизм лансопризола как рацемата (смесь энантиомеров) происходит под действием как CYP2C19, так и CYP3A4 примерно в равной степени [13]. Для более длительного поддержания концентрации в плазме деклансопризола и продолжительного снижения кислотности желудочного сока была предложена инновационная технология двойного высвобождения активного вещества, которая обеспечивает длительное подавление продукции соляной кислоты в желудке. Такая технология предусматривает наличие гранул с различной растворимостью в зависимости от pH и высвобождение действующего

средства сначала в проксимальном отделе тонкого кишечника, а через несколько часов в дистальном. Технология двойного высвобождения деклансопризола обеспечивает существенное увеличение площади под фармакокинетической кривой и пролонгированное присутствие препарата в плазме крови по сравнению с ИПП с традиционным высвобождением – эзомепразолом (рис. 1 А и Б).

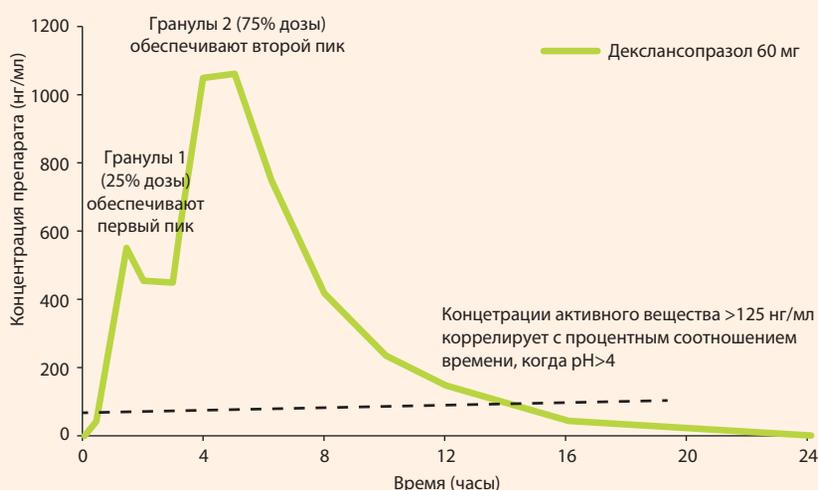
Площадь под фармакокинетической кривой (AUC) коррелирует с продолжительностью антисекреторного эффекта ИПП и отражает количество препарата, достигшего протонной помпы (биодоступность). Фармакокинетический профиль деклансопризола характеризуется наличием двух пиков T_{max} через 1–2 и 4–5 ч после приема препарата и обеспечивает устойчивую концентрацию его в крови до 6,4 ч, в то время как традиционная лекарственная форма лансопризола с однократным высвобождением обеспечивает устойчивую концентрацию препарата в крови только до 2,8–3,2 ч [24, 32]. Аналогичные результа-

Рисунок 1. Технология двойного высвобождения деклансопризола

А

График зависимости концентрации деклансопризола с модифицированным высвобождением активного вещества от времени характеризуется наличием двух отдельных пиков. Профиль зависимости средней концентрации в плазме от времени (92 здоровых добровольца; 5-й день)

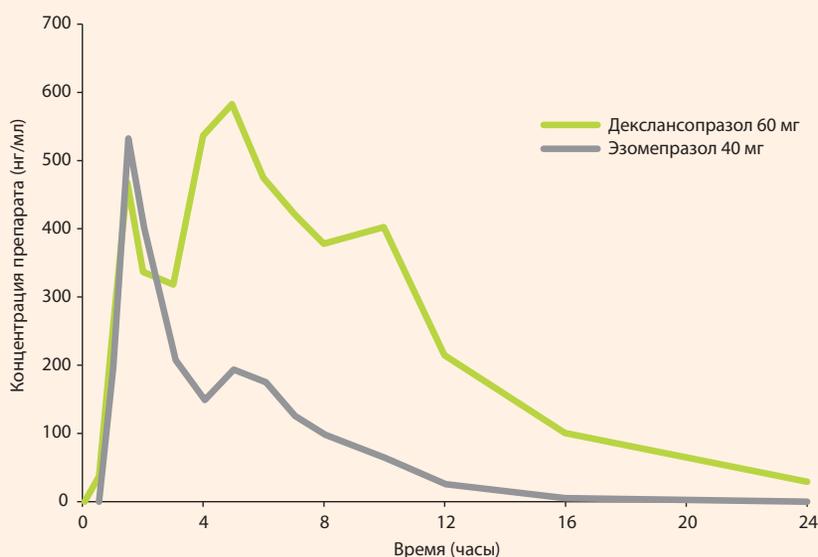
Адаптировано из: 1. Vakily M, et al. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25: 627–38; 2. Wu J, et al. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(Suppl 2): S124



Б

Сывороточная концентрация деклансопризола сохраняется достоверно выше, чем у эзомепразола. График зависимости средней концентрации от времени (44 здоровых добровольца; однократный прием)

Адаптировано из: Kukulka M, et al. *Comparator pH study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg. Clin Exp Gastroenterol* 2011;4:213–20



ты демонстрируются и при сравнении профиля концентрации декслансопразола в крови с эзомепразолом, что позволяет декслансопрозолу обеспечивать более длительное снижение кислотной продукции по сравнению с эзомепразолом, особенно ночью, снижая при этом риск ночных кислотных прорывов (рис. 1 б, рис. 2) [4, 9]. Так, в рандомизированном одноцентровом открытом исследовании с перекрестным дизайном и двумя периодами сравнивали фармакодинамические эффекты однократного приема декслансопразола с модифицированным высвобождением 60 мг и эзомепразола 40 мг на 24-часовой профиль рН желудка у здоровых взрослых. В течение 24-часового периода после приема препарата средний процент времени с рН желудка > 4 составил 58% для декслансопразола по сравнению с 48% для эзомепразола; отличия были статистически значимыми ($p = 0,003$). Также спустя > 12–24 ч после приема препарата средний процент времени с рН желудка > 4 был 60% после приема декслансопразола и 42% после приема эзомепразола, отличия были статистически значимыми ($p = 0,001$). В течение 0–12 ч после приема препарата средний процент времени с рН > 4 для декслансопразола и эзомепразола составил 56 и 53% соответственно, и отличия не были статистически значимыми. За 24-часовой период после приема препарата средний уровень рН желудка для декслансопразола составил 4,3 по сравнению с 3,7 для эзомепразола, и отличия были статистически значимыми ($p < 0,001$). Кроме того, спустя > 12–24 ч после приема препарата средний уровень рН желудка составил 4,5 для декслансопразола и 3,5 для эзомепразола; отличия были статистически значимыми ($p < 0,001$). В течение 0–12 ч после приема средний уровень рН желудка для декслансопразола был 4,2 по сравнению с 3,9 для эзомепразола, и отличия не были статистически значимыми (рис. 2).

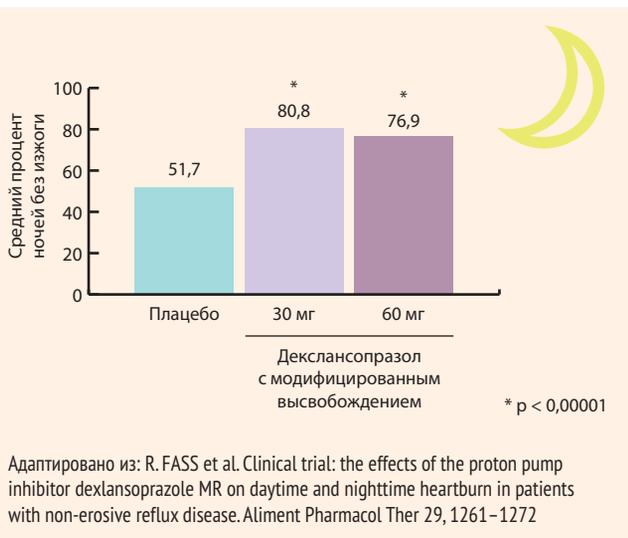
Особенно важно для предотвращения ночных кислотных прорывов, поскольку при декслансопрозоле снижение рН до 3,8, а на эзомепразоле лишь до 2,2. Результаты данного исследования показывают, что технология двойного высвобождения декслансопразола с модифицированным высвобождением приводит к пролонгированию контроля секреции кислоты в желудке в 1-й день по сравнению с эзомепразолом отсроченного высвобождения. После утреннего приема каждого препарата прием декслансопразола с модифицированным высвобождением характеризовался пролонгированным периодом фармакодинамической активности в течение последующих 0–24 ч, в основном за счет значимых отличий на протяжении > 12–24 ч после приема по сравнению с эзомепразолом. Два ингибитора протонной помпы показали сопоставимую фармакодинамическую активность в течение 0–12 ч после приема. Таким образом, однократный прием декслансопразола с модифицированным высвобождением в дозе 60 мг обеспечивал статистически значимо лучше контроль рН в течение всего 24-часового периода после приема препарата по сравнению с однократной дозой эзомепразола 40 мг. Это отличие было в основном обусловлено статистически значимым большим контролем рН после приема декслансопразола с модифицированным высвобождением по сравнению с эзомепразолом спустя > 12–24 ч после приема препаратов (рис. 2) [21].

Потенциальные преимущества декслансопразола с модифицированным высвобождением по сравнению с лансопрозолем обусловлены высокой эффективностью и переносимостью декслансопразола. Эффективность декслансопразола в терапии ГЭРБ была доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях. В проведенном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 4 нед. 947 пациентов

Рисунок 2. Дексилант® в отличие от эзомепразола поддерживает рН > 4 в течение суток, в том числе препятствует наступлению ночных кислотных прорывов. Средние значения интрагастрального рН в течение 24 ч после приема однократной дозы декслансопразола составили 4,3, а у эзомепразола – 3,7 ($p < 0,001$)



Рисунок 3. Дексилант® (декслансопризол) купирует не только дневную, но и ночную изжогу



Адаптировано из: R. FASS et al. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 29, 1261–1272

с неэрозивной рефлюксной болезнью были рандомизированы в группы терапии декслансопризолом с модифицированным высвобождением 30 мг, 60 мг и плацебо один раз в день. Оценивались выраженность симптомов, процент 24-часовых дней (суток) без изжоги (первичная конечная точка) и ночей без изжоги (вторичная конечная точка) на основании валидизированных опросников по оценке качества жизни и дневников пациентов. На фоне терапии декслансопризолом с модифицированным высвобождением средний процент 24-часовых дней без изжоги (54,9 и 50,0% для дозы 30 и 60 мг по сравнению с 17,5% для плацебо, $p < 0,00001$) и ночей без изжоги (80,8 и 76,9% по сравнению с 51,7%, $p < 0,00001$ для плацебо) был статистически значимо больше по сравнению с плацебо (рис. 3). Терапия декслансопризолом с модифицированным высвобождением также сопровождалась уменьшением выраженности симптомов. Улучшение качества жизни у пациентов, получавших декслансопризол с модифицированным высвобождением, соответствовало клиническим критериям эффективности, благодаря поддержанию среднесуточного pH > 4. Доля пациентов, у кого развились нежелательные явления на фоне терапии, была сопоставима между группами [15, 33]. Таким образом, пролонгированный профиль антисекреторного действия декслансопризола позволяет рекомендовать его как эффективное средство терапии при ГЭРБ даже при однократном приеме препарата. В другом многоцентровом одностороннем слепом исследовании оценивалась эффективность декслансопризола с модифицированным высвобождением 30 мг один раз в день в поддержании контроля над изжогой у пациентов, достигших эффективного купирования изжоги при приеме ИПП два раза в день. Пациенты заполняли электронные дневники, а также в начале и в конце исследования – опросник качества жизни у пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (PAGI-QOL) и опросник выраженности симптомов

у пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (PAGI-SYM) для оценки динамики качества жизни и выраженности симптомов. Первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов, у которых изжога оставалась хорошо контролируемой после перевода с терапии ИПП два раза в день на прием декслансопризола с модифицированным высвобождением 30 мг один раз в день на протяжении последних 4 нед. терапии. Изжога была определена как хорошо контролируемая, если в течение последних 4 нед. периода лечения симптомы возникали в среднем 1 раз в неделю или реже. Вторичным критерием эффективности служила динамика к 6-й нед. по сравнению с исходными показателями по каждой из подшкал и суммы баллов по опросникам PAGI-QOL и PAGI-SYM у пациентов с сохраняющейся хорошо контролируемой изжогой при переводе на декслансопризол с модифицированным высвобождением один раз в день. Опросники PAGI-QOL и PAGI-SYM являются валидизированными опросниками, позволяющими оценить качество жизни и тяжесть многочисленных симптомов соответственно у больных с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в том числе ГЭРБ, в течение 2 нед., предшествующих визиту. Баллы по опроснику PAGI-QOL и по подшкалам составляют от 0 (самое низкое качество жизни) до 5 (самое высокое качество жизни). Сумма баллов по опроснику PAGI-SYM и по подшкалам составляет от 0 (нет симптомов) до 5 (очень тяжелые симптомы). Из 96% пациентов когорты FAS ($n = 137$) 90% или более были привержены ведению дневников. Основной показатель эффективности доли пациентов, у которых изжога осталась хорошо контролируемой после перевода с текущей терапии ИПП два раза в день на декслансопризол с модифицированным высвобождением 30 мг один раз в день, был достигнут у 88% пациентов из когорты FAS (95% ДИ 82,7–93,4%; $n = 125$).

Пролонгированный профиль антисекреторного действия декслансопризола позволяет рекомендовать его как эффективное средство терапии при ГЭРБ даже при однократном приеме препарата

Независимо от исходного ИПП, не менее чем у 84% пациентов изжога оставалась хорошо контролируемой после смены терапии. Среди пациентов с ГЭРБ, у которых изжога была хорошо контролируемой на терапии ИПП с приемом два раза в день, подавляющее большинство из них были успешно переведены на однократный прием декслансопризола с модифицированным высвобождением 30 мг. Перевод на терапию декслансопризолом с модифицированным высвобождением 30 мг один раз в день хорошо переносился и не вызывал каких-либо серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением. Понижающую терапию при ведении пациентов с ГЭРБ, достигших хорошего контроля изжоги на режиме приема ИПП два раза в день, авторы рассматривали как возможность сократить расходы, возможно, улучшить

приверженность терапии и снизить риск побочных эффектов, связанных с применением высоких доз ИПП [16]. С учетом факта снижения приверженности к терапии и досрочного ее прекращения при приеме ИПП два раза в день, прием декслансопразола один раз в день может способствовать улучшению комплаенса [4].

Применение декслансопразола обеспечивает эффективный контроль над изжогой в течение суток, полное и стойкое заживление эрозий и язв (в 92–93% случаев) в 8-й нед. терапии и поддержание длительной стойкой ремиссии эрозивного эзофагита

Эффективность декслансопразола с модифицированным высвобождением 30 мг по сравнению с плацебо для купирования ночной изжоги была показана в проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с параллельным дизайном длительностью 4 нед. В исследование были включены пациенты – мужчины и женщины в возрасте 18–66 лет с ночной изжогой и нарушениями сна в анамнезе, связанными с ГЭРБ, ранее ответившие на антисекреторную терапию (ИПП, антагонисты H_2 -рецепторов или любой другой вид антацидной терапии). Первичной целью исследования определялась оценка эффективности декслансопразола, вторичной целью – оценка безопасности и эффективности декслансопразола с модифицированным высвобождением 30 мг по сравнению с плацебо для уменьшения нарушений сна, связанных с ГЭРБ, и улучшения качества жизни. На протяжении 4 нед. лечения пациенты фиксировали сведения о симптомах ежедневно в электронных дневниках, также заполняли Питсбургский опросник качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) для оценки качества сна, Опросник тяжести и воздействия ночных симптомов ГЭРБ (Nocturnal Gastroesophageal Reflux Disease Symptom Severity and Impact Questionnaire, N-GSSIQ) и Опросник нарушения трудоспособности и повседневной деятельности (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI): опросник состояния здоровья, позволяющий оценить снижение производительности труда из-за нарушений сна, связанных с ГЭРБ. Первичная конечная точка – процент ночей без изжоги, по данным дневников, был значимо выше у пациентов, получающих декслансопразол с модифицированным высвобождением 30 мг в день по сравнению с плацебо (медиана 73,1 по сравнению с 35,7%; $p < 0,001$). После учета различных факторов, таких как возраст, раса, пол, индекс массы тела, окружность шеи, курение, употребление алкоголя и кофеина, исходное количество дней с дневной или ночной изжогой, исходное количество дней с ночной изжогой, исходная интенсивность дневной или ночной изжоги, исходная выраженность ночной изжоги, исходные показатели по опроснику выраженности симптомов ГЭРБ, оцениваемые исследователем, предшествующее применение ИПП, эффективность декслансопразола с модифицированным высвобождением 30 мг была по

прежнему значимо выше по сравнению с плацебо в отношении облегчения ночной изжоги. У пациентов с исходно более выраженной ночной изжогой более выраженной была и положительная динамика от терапии. Улучшение у пациентов с исходно изжогой легкой – умеренной, умеренной – тяжелой и тяжелой – очень тяжелой выраженности составило 30,2, 32,1 и 65,6% соответственно. В группе терапии декслансопразолом с модифицированным высвобождением 30 мг значимо большее число пациентов отметили облегчение ночной изжоги и уменьшение выраженности расстройств сна, связанных с ГЭРБ, по сравнению с группой плацебо (47,5 по сравнению с 19,6 и 69,7 по сравнению с 47,9% соответственно, $p < 0,001$ для обеих переменных). Выраженность ночной изжоги на фоне лечения декслансопразолом с модифицированным высвобождением была значительно меньше, чем у пациентов в группе плацебо (медиана выраженности изжоги 0,48 балла по сравнению с 1,15 соответственно; $p < 0,001$). В группе пациентов, получающих декслансопразол с модифицированным высвобождением, доля ночей с расстройствами сна, вызванными ГЭРБ, была значимо ниже по сравнению с группой терапии плацебо (медиана 11,1 по сравнению с 36,8%; $p < 0,001$). Кроме того, у пациентов, получавших декслансопразол с модифицированным высвобождением, значительно меньше было количество ночей с каждым специфическим вариантом нарушения сна, вызванным ГЭРБ ($p < 0,001$), и значительно меньше пробуждений после ночи с нарушениями сна ($p < 0,001$). Доля 24-часовых дней без изжоги была значимо выше у пациентов, получавших декслансопразол с модифицированным высвобождением 30 мг в день, по сравнению с группой плацебо (медиана 53,3 по сравнению с 14,3%; $p < 0,001$). В обеих группах нарушения сна, вызванные другими причинами (стрессом, заболеваниями, помимо ГЭРБ, условиями сна, позывами к мочеиспусканию), возникали нечасто и с одинаковой частотой в группах (медиана 4,0 по сравнению с 3,8% ночей, $p = 0,377$). В другом исследовании с участием 305 пациентов с ночными симптомами ГЭРБ показано, что декслансопразол с модифицированным высвобождением активного вещества за счет среднесуточного поддержания pH более 4 уменьшает нарушения сна у пациентов с клиническими проявлениями ГЭРБ (рис. 4) [15].

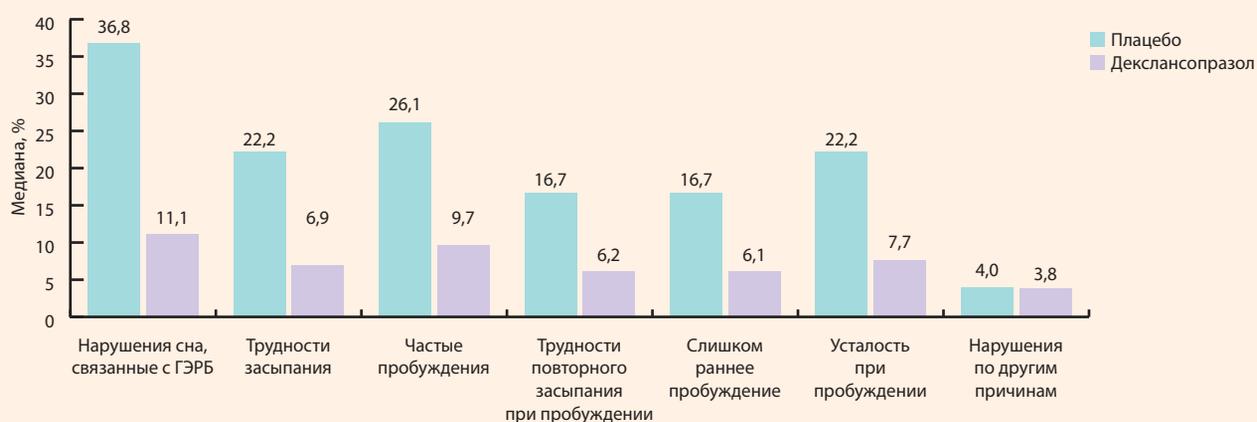
Улучшение качества сна к 4-й нед. по сравнению с исходными значениями по опроснику PSQI было более выраженным в группе терапии декслансопразолом с модифицированным высвобождением 30 мг по сравнению с плацебо (в среднем – 2,70 по сравнению с 1,35), $p = 0,001$. В группе терапии декслансопразолом с модифицированным высвобождением было отмечено значительно более выраженное улучшение производительности труда от исходного уровня к 4-й нед. Кроме того, в группе терапии декслансопразолом значительно менее выраженными стали нарушения рабочей и повседневной активности (например, работы по дому, шопинга, ухода за детьми, а также учебы). Число рабочих часов с нарушением активности уменьшилось на 8,25 ч на пациента, по данным за последнюю неделю, среди пациентов в группе

терапии декслансопразолом с модифицированным высвобождением и на 6,89 ч на пациента среди пациентов, получавших плацебо ($p = 0,036$). Основываясь на средней стоимости почасовой заработной платы работников, исследователи рассчитали, что средняя экономия в расходах в течение последней недели лечения для пациентов в группе декслансопразола с модифицированным высвобождением была больше по сравнению с плацебо на основе средних отработанных часов [14].

Одной из причин развития рефрактерной ГЭРБ является недостаточная приверженность пациентов к терапии. На эффективность большинства ИПП влияют еда и время приема пищи. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) ингибируют только активно секретирующие протонные помпы (молекулы H^+ , K^+ -АТФазы париетальных клеток желудка), поэтому антисекреторная терапия действует оптимально при активации протонных помп одновременно с максимальной стимуляцией париетальных клеток, как это происходит постпрандиально. Поскольку абсорбция и биодоступность омепразола, эзопразола и лансопразола уменьшается при приеме этих препаратов с пищей, то согласно рекомендациям эти ИПП следует принимать перед едой, с тем чтобы оптимизировать их антисекреторное действие и свести к минимуму возможность отрицательного влияния пищи на их фармакокинетику. Тем не менее опрос 100 пациентов с плохо контролируемой гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью показал, что 54% пациентов принимают ИПП недостаточно правильно (т. е. прием более чем за 60 мин до еды, после еды, по мере необходимости или перед сном). Еще в одном исследовании было показано, что 64% врачей первичного звена рекомендуют пациентам принимать ИПП перед едой, в то время как 36% врачей советуют принимать препарат ИПП после еды или не уточняют время приема препарата. Почти 75% пациентов забывали принимать ИПП за 30 мин до еды и 68% пациентов упоминали, что предпочитают принимать препараты во время еды [22]. В качестве пред-

почтительного времени суток для приема ИПП, как правило, рекомендуются утренние часы, с тем чтобы высокая концентрация препарата приходилась на время, когда наибольшее количество молекул H^+ , K^+ -АТФазы накоплено в париетальных клетках, что отмечается в течение ночи после длительного голодания [7, 10]. Тем не менее не все протонные помпы активируются после еды. Это создает потенциальную проблему для ИПП с обычным высвобождением, которые характеризуются коротким периодом полувыведения 1–2 ч и ограниченным средним временем пребывания в системный кровоток. В теории можно было бы улучшить контроль кислотности ИПП, удлиняя время его пребывания, так чтобы препарат был доступен для ингибирования новых, восстановленных или исходно не ингибированных протонных помп [23, 31]. В то время как у некоторых ИПП биодоступность может снижаться под действием пищи, было показано, что содержание декслансопразола в плазме крови возрастает при приеме его после еды по сравнению с приемом натощак, притом что существенных различий в отношении профиля pH желудочного сока при приеме натощак и после еды отмечено не было. В проведенном открытом рандомизированном перекрестном исследовании с четырьмя периодами и однократным приемом препарата 48 здоровых добровольцев принимали плацебо (день 1) и декслансопразол с модифицированным высвобождением 90 мг (день 3) натощак за 5 или 30 мин до завтрака с большим количеством жиров или через 30 мин после завтрака с большим количеством жиров. pH желудка (на 1-й и 3-й день) и фармакокинетика (3-й день) декслансопразола оценивали на протяжении 24 ч после каждой дозы. После приема декслансопразола с модифицированным высвобождением натощак или после еды было отмечено два пика концентрации декслансопразола в плазме, что обеспечивалось технологией двойного высвобождения. Увеличение максимальной концентрации декслансопразола в плазме (12–31%) и площади под плазменной кривой «концентрация – время» (9–21%) наблю-

Рисунок 4. Частота нарушений сна у пациентов с клиническими проявлениями ГЭРБ через 4 нед. терапии ($n = 305$)



За счет поддержания pH в среднем более 4 в течение суток Дексилант® уменьшает нарушения сна у пациентов с клиническими проявлениями ГЭРБ

Рисунок 5. Правило Белла – заживление эрозий при эзофагите прямо зависит от значений интрагастрального pH в течение суток



Если удастся поддерживать внутрипищеводный pH более 4 в течение 16–22 часов в сутки, заживление эрозий пищевода происходит почти в 100% случаев. Увеличение продолжительности времени в течение суток, когда интрапищеводный pH более 4, означает повышение вероятности выздоровления дополнительного количества пациентов.

Адаптировано из: Bell NJ, Burget D, Howden CW, et al. *Digestion*. 1992; 51(Suppl 1):59-67; Sharma P, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:731-41; Kukulka M, et al. *Clin Exp Gastroenterol* 2011;4:213-20.

далось при приеме препарата в сытом состоянии; однако отличия уровня pH желудка были клинически незначимыми [23, 24]. Независимо от времени приема декслансопразола pH > 4,0 поддерживается в желудке на протяжении 17-часового периода после его приема (полностью укладывается в правило Белла), что выше чем у омепразола – 12, 9, рабепразола – 13,3, эзомепразола – 15,3 (рис. 5) [22, 29, 47–49]. Также не отмечено значимых различий во времени приема препарата в течение дня. Капсулу декслансопразола легче применять и у пациентов с затруднением проглатывания твердых лекарственных форм, т. к. ее можно раскрыть, высыпать содержимое капсулы, смешать ее с пищей или жидкостью и проглотить в растворенном виде. Помимо этого, в отличие от омепразола и эзомепразола декслансопразол в меньшей степени снижает биотрансформацию клопидогрела в его активный метаболит при совместном приеме препаратов, что было продемонстрировано в рандомизированном перекрестном исследовании на здоровых добровольцах [17]. В двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях показана высокая эффективность декслансопразола в лечении эрозивного эзофагита любой степени тяжести. В одном исследовании 4 092 пациента были рандомизированы в группы лечения лансопразолом 30 мг, декслансопразолом 60 мг, декслансопразолом 90 мг (указанная дозировка не зарегистрирована в РФ) в день. Частота заживления эрозий в группе получавших декслансопразол 60 мг составила 92–93%, в группе получавших декслансопразол 90 мг – 93–95%, среди получавших лансопразол 30 мг – 86–92% [2, 29]. В другой работе назначение декслансопразола в дозе 60 мг оказалось более эффективным в заживлении эрозий у пациентов с индексом массы тела более 30 мг/м² [28]. Показана также эффективность декслансопразола в профилактике эрозивного эзофагита. Пациенты с зажившими эрозиями пищевода были рандомизированы в группу приема декслансопразола в дозах 30 и 60 мг, а также в группу плацебо. Ремиссия

в период 6-месячного наблюдения сохранялась у 27,2% пациентов группы плацебо, у 74,9% пациентов, принимавших декслансопразол 30 мг, и у 82,5% – декслансопразол 60 мг. При выделении пациентов с тяжелым эзофагитом стадий C и D дозировка 60 мг показала статистически значимое преимущество на 30 мг (85 vs 63%) [25]. Показано, что применение декслансопразола повышает качество жизни пациентов с ГЭРБ, в том числе улучшает качество сна, продуктивность на работе, повышает повседневную активность [27]. Таким образом, применение декслансопразола обеспечивает эффективный контроль над изжогой в течение суток, полное и стойкое заживление эрозий и язв (в 92–93% случаев) в 8-й нед. терапии и поддержание длительной стойкой ремиссии эрозивного эзофагита. Для заживления эрозий декслансопразол рекомендуется применять в дозе 60 мг 1 раз в день в течение 8 нед., в качестве поддерживающей терапии – рекомендуемая доза 30 мг 1 раз в день до 6 мес., для лечения неэрозивной рефлюксной болезни – 30 мг 1 раз в день в течение 4 нед. Отмена декслансопразола не приводит к нарастанию симптоматики и не сопровождается усилением гипергастринемии, что служит повышению комплаенса пациентов [2, 27].

Следует помнить об осторожности при назначении препаратов любых классов, в том числе и ИПП, хотя побочные эффекты, связанные с приемом ИПП, до конца не уточнены. При этом, например, анализ врачебных назначений в Дании показал частую необоснованность ИПП и отсутствие соответствующих показаний в медицинской документации. ИПП должны назначаться при наличии показаний, в индивидуальной, но рекомендованной дозе, на протяжении отрезка времени, рекомендованного для конкретного заболевания, но индивидуально для каждого пациента. В режиме безрецептурного отпуска, т.е. приема не более 2 нед., для купирования изжоги, возникающей два раза в неделю, ИПП, в частности декслансопразол, рассматриваются как самый безопасный класс препаратов [2, 18, 26]. Гибкость режима приема может способствовать повышению удобства для пациента и увеличению его приверженности терапии. Гибкость дозирования в сочетании с увеличением продолжительности поддержания терапевтической концентрации препарата в плазме и длительным подавлением секреции кислоты после приема декслансопразола с модифицированным высвобождением позволяет предположить, что этот ИПП обладает дополнительными преимуществами для пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. Пробелы в знаниях врачей в отношении применения ИПП относительно приема пищи приводят к формированию пробелов в знаниях пациентов, и в результате большая часть пациентов получает рекомендации, не соответствующие инструкции по применению ИПП [30]. Понимание пробелов в знаниях врача и пациента может иметь ключевое значение для принятия необходимых мер, направленных на получение большим правильных рекомендаций, с целью улучшения приверженности специфическим инструкциям по приему препарата, достижения положительного исхода терапии. MC

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Евсютина Ю.В. Эффективность эзомепразола при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, 2017, 27(1): 44-49. /Evsyutina YuV. The efficacy of esomeprazole in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterol., Gepatol., Koloproktol.*, 2017, 27 (1): 44-49.
- Кардашева С.С., Шульпекова Ю.О., Лещенко В.И. Гастроэзофагеальный рефлюкс: новые перспективы лечения. *Медицинский совет*, 2017, 11: 92-99. Kardasheva SS, Shulpeкова YuO, Leshchenko VI, et al. Gastroesophageal reflux: new treatment prospects. *Meditsinsky Sovet*, 2017, 11: 92-99.
- Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения кислотозависимых заболеваний. *Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол.*, 2014, 2: 15-24. /Kucheryavy YuA, Andreev DN Prospects for treatment of acid-dependent diseases. *Klinicheskije Perspektivy Gastroenterol., Gepatol.* 2014, 2: 15-24.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Перспективы применения ингибитора протонной помпы нового поколения деклсанопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Фарматека*, 2015, 2(295): 8-13. /Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. Prospects for the use of the new-generation proton pump inhibitor dexlansoprazole in the therapy of gastroesophageal reflux disease. *Farmateka*, 2015, 2 (295): 8-13.
- Масловский Л.В., Минушкин О.Н. Терапевтические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии*, 2008, 1: 2-7. /Maslovsky LV, Minushkin ON. Therapeutic aspects of gastroesophageal reflux disease. *Effektivnaya Farmakoterapiya v Gastroenterologii*, 2008, 1: 2-7.
- Самсонов А. А., Андреев Д.Н., Юренев Г.Л., Лежнева Ю. А. Современные ингибиторы протонной помпы в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Врач*, 2014, 5: 24-28. /Samsonov AA, Andreev DN, Yurenev GL, Lezhneva YuA. Modern proton pump inhibitors in the therapy of gastroesophageal reflux disease. *Vrach*, 2014, 5: 24-28.
- Стремоухов А.А. Семиотика болезней пищевода. Наука, 2006. 139 с. /Stremoukhov AA. Semiotics of esophagus diseases. Science, 2006. 139 p.
- Andersson T, Weidolf L. Stereoselective disposition of proton pump inhibitors. *Clin Drug Investig*, 2008, 28(5): 263-79.
- Boulanger L, Mody R, Bao Y et al. Does the Dosing Frequency of Proton Pump Inhibitors (PPIs) affect medication adherence among patients diagnosed with gastroesophageal reflux disease (GERD)? *Gastroenterology*, 2008, 134(4 Suppl.1): A-321-2.
- Chey WD, Mody RR, Izat E. Patient and physician satisfaction with proton pump inhibitors (PPIs): are there opportunities for improvement? *Dig Dis Sci*, 2010, 55: 3415-3422.
- Chiba N, Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Gastroenterology*, 1997, 112: 1798-1810.
- Chao-Hung K, Chien-Yu Lu, Hsiang-Yao Shih et al. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(43): 16029-16036.
- Dulta U, Armstrong D. Novel pharmaceutical approaches to reflux disease. *Gastroenterol Clin North America*, 2013, 42(1):93-117.
- Fass R, Chey WD, Zakko SF et al. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MRon daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(12): 1261-1272.
- Fass R, Johnson DA, Orr WC et al. The effect of dexlansoprazole MR on nocturnal heartburn and GERD-related sleep disturbances in patients and symptomatic GERD. *Amer J Gastroenterol*, 2011, 106(3): 421-431.
- Fass R, Inadomi J, Han C et al. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(3): 247-263.
- Frelinger AL, Lee RD, Mulford DJ et al. A randomized, 2-period, cross-over design study to assess the effects of dexlansoprazole, lansoprazole, esomeprazole and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers. *J Amer Coll Cardiol*, 2012, 59(14): 1304-1411.
- Haastrop PF, Paulsen MS, Christensen RD, Sondergaard J, Hansen JM, Jarbol DE. Medical and non-medical predictors of initiating longterm use of proton pump inhibitors: a nationwide cohort study of first-time users during a 10-year period. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(1): 78-87.
- Jaspersen D, Kulig M, Labenz J et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastroesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17(12): 1515-1520.
- Krznaric Z, Ljubas Keletic D, Rustemovic N et al. Pharmaceutical principles of acid inhibitors: unmet needs. *Dis Dis*, 2011, 29(5): 469-475.
- Kukulka M, Corey Eisenberg C, Nudurupati S. Comparator pH Study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg. *Clin Exp Gastroenterol*, 2011, 4: 213-220.
- Lee RD, Vakily M, Mulford D, Wu J, Atkinson SN. Clinical trial: the effect and timing of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR, a novel dual delayed release formulation of a proton pump inhibitor - evidence for dosing flexibility. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(8): 824-833.
- Lee RD, Mulford D, Wu J, Atkinson SN. The effect of time-of-day dosing on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR evidence for dosing flexibility with a Dual Delayed Release proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31(9): 1001-1011.
- Mayer MD, Vakily M, Witt G, Mulford DJ. The Pharmacokinetics of TAK-390MR 60 mg, a dual delayed release formulation of the proton pump inhibitor TAK-390, and lansoprazole 60 mg: a retrospective analysis. *Gastroenterology*, 2008, 134(Suppl.1): A-176.
- Metz DC, Howden CW, Perez MC et al. Clinical trial dexlansoprazole MR a proton pump inhibitor with dual delayed - release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(7): 742-754.
- Metz DC, Vakily M, Dixit T, Mulford D. Review article dual delayed release formulation of dexlansoprazole MR, a novel approach to overcome the limitation of conventional single release proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(9): 928-937.
- Mermelstein J, Mermelstein AC, Chait MM. Proton pump inhibitors for the treatment of patients with erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease: current evidence and safety of dexlansoprazole. *Clin Exp Gastroenterol*, 2016, 9: 163-170.
- Peura DA, Pilmer B, Hunt B, Mody R, Perez MC. The effects of increasing body mass index on heartburn severity, frequency and response to treatment with dexlansoprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37(8): 810-818.
- Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC, 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. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(7): 731-741.
- Solem C, Mody R, Stephens J et al. Mealtime-related dosing directions for proton-pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease: Physician knowledge, patient adherence. *J Am Pharm Ass*, 2014, 54(2): 144-153.
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Amer J Gastroenterol*, 2006, 101: 900-920.
- Vakily M, Zhang W, Wu J et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. *Curr Res Opin*, 2009, 25: 527-538.
- Wahlqvist P, Carlsson J, Stalhammar NO, Wiklund I. Validity of a Work Productivity and Activity Impairment questionnaire for patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease (WPAI-GERD) - results from a cross-sectional study. *Value Health*, 2002, 5(2): 102-113.
- Farup C, Kleinman L, Sloan S et al. The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Arch Intern Med*, 2001, 161: 45-52.
- Dean BB, Aguilar D, Johnson LF et al. The relationship between the prevalence of nighttime gastroesophageal reflux disease and disease severity. *Dig Dis Sci*, 2009, 55: 952-9.
- Mody R, Bolge SC, Kannan H et al. Effects of gastroesophageal reflux disease on sleep and outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7: 953-9.
- Shaker R, Castell DO, Schoenfeld PS et al. Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98: 1487-93.
- Calleja JL, Bixquert M, Maldonado J. Impact of nocturnal heartburn on quality of life, sleep, and productivity: the SINGER study. *Dig Dis Sci*, 2007, 52: 2858-65.
- Dubois RW, Aguilar D, Fass R et al. Consequences of frequent nocturnal gastroesophageal reflux disease among employed adults: symptom severity, quality of life and work productivity. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25: 487-500.
- Dean BB, Crawley JA, Schmitt CM et al. The burden of illness of gastroesophageal reflux disease: impact on work productivity. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17: 1309-17.
- Manocchia M, Keller S, Ware JE. Sleep problems, health-related quality of life, work functioning and health care utilization among the chronically ill. *Qual Life Res*, 2001, 10: 331-45.
- Peghini PL, Katz PO, Bracy NA, Castell DO. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol*, 1998, 93(5): 763-767.
- Dent J, Tytgat G. Reflux disease management strategy: initial therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17(Suppl. 1): 28-52.
- Castiglione F, Emde C, Armstrong D, Schneider C, Bauerfeind P, Stacker G, Blum AL. Nocturnal oesophageal motor activity is dependent on sleep stage. *Gut*, 1993, 34(12): 1653-1659.
- Or WC, Goodrich S, Fernstrom P, Hasselgren G. Occurrence of nighttime gastroesophageal reflux in disturbed and normal sleepers. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(10): 1099-1104.
- Freidin N, Fisher MJ, Taylor W, Boyd D, Surratt P, McCallum RW, Mittal RK. Sleep and nocturnal acid reflux in normal subjects and patients with reflux oesophagitis. *Gut*, 1991, 32(11): 1275-1279.

В ПОМОЩЬ ФАРМСПЕЦИАЛИСТУ

ХРЕСТОМАТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА

СПРАВОЧНИК
И УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Концептуальное изложение системы качества на каждом из этапов «жизненного цикла» лекарственных препаратов: GLP – надлежащей лабораторной практики, GCP – надлежащей клинической практики, GMP – надлежащей производственной практики, GDP – надлежащей практики дистрибуции, GSP – надлежащей практики хранения лекарственных средств, GPP – надлежащей аптечной практики.

The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

19-Е ИЗДАНИЕ

Старейшее и наиболее авторитетное мировое руководство по клинической медицине. Переводное издание-справочник содержит информацию по всем разделам медицины, включая необходимые для практикующего врача знания о диагностике и подходах к лечению заболеваний.

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ФАРМАКОПЕИ США
(USP38-NF33)

Фармакопейные статьи и общие Фармакопейные статьи на препараты, входящие в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП).

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!



www.remedium.ru

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



РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ: ПРОБЛЕМА ФАРМАКОТЕРАПИИ

В статье представлены современные положения о патогенезе печеночной энцефалопатии, а также краткий обзор методов терапии. Приведен анализ доказательной базы эффективности препаратов L-орнитина-L-аспартата. Приводятся клинические наблюдения, свидетельствующие в пользу положительного влияния внутривенного применения препарата Орниталекс у больных с клинически значимыми проявлениями печеночной энцефалопатии.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, цирроз печени, L-орнитин-L-аспартат.

A.V. POLUKHINA, PhD in medicine, T.Yu. KHAIMENOVA, PhD in medicine, E.V. VINNITSKAYA, MD
Loginov Moscow Clinical Scientific Center on the basis of the Central Research Institute of Gastroenterology
HEPATIC ENCEPHALOPATHY: FEATURES OF PHARMACOTHERAPY

The article presents contemporary views on the hepatic encephalopathy pathogenesis, as well as a brief overview of the therapy methods. It provides a review of the evidence-base for the efficacy of L-ornithine L-aspartate preparations. Clinical findings support the positive effect of intravenous administration of Ornilatex in patients with clinically significant manifestations of hepatic encephalopathy.

Keywords: hepatic encephalopathy, liver cirrhosis, L-ornithine L-aspartate.

ВВЕДЕНИЕ, АКТУАЛЬНОСТЬ

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) определяется как развитие общемозговой симптоматики на фоне тяжелого заболевания печени вследствие печеночной недостаточности или наличия порто-системного шунтирования и может иметь широкий спектр клинических проявлений – от минимальных вплоть до тяжелых (кома).

ПЭ представляет собой одно из наиболее серьезных осложнений цирроза печени любой этиологии, существенно снижает качество жизни как самих пациентов, так и родственников больных в связи с необходимостью постоянного ухода и контроля за их состоянием.

Коррекция печеночной энцефалопатии до сегодняшнего дня остается нерешенной задачей и требует большого объема медицинской помощи на протяжении длительного времени [1].

Анализ литературных данных свидетельствует об отсутствии строгой доказательной базы эффективности того или иного препарата, используемого для лечения данного симптомокомплекса. Трудности лечения обусловлены в первую очередь сложностью патогенеза энцефалопатии, который в настоящее время изучен не до конца.

Помимо патогенетических моментов, немаловажную роль играет и отсутствие четких критериев диагностики и классификации ПЭ, зачастую наличие сопутствующих возможных причин энцефалопатии (токсическое воздействие при алкогольном поражении печени, нарушение мозговой микроциркуляции и т.п.). Все эти факторы лежат в основе низкой стандартизации терапии ПЭ по сравнению с другими осложнениями цирроза печени и существенно снижают эффективность лечения и ухудшают прогноз.

Сложности классификации и отсутствие эффективных инструментов для определения степени энцефалопатии существенно затрудняют адекватную оценку эффективности лечения и, как следствие, препятствуют проведению клинических исследований в этой области [2].

ПЭ представляет собой одно из наиболее серьезных осложнений цирроза печени любой этиологии, существенно снижает качество жизни как самих пациентов, так и родственников больных в связи с необходимостью постоянного ухода и контроля за их состоянием

Распространенность ПЭ коррелирует с тяжестью цирроза печени и является важным показателем декомпенсации. Латентная печеночная энцефалопатия крайне сложна для диагностики, что существенно затрудняет определение истинной распространенности данного осложнения. По данным различных источников, на момент постановки диагноза ЦП печеночная энцефалопатия встречается в 10–14% случаев (16), у пациентов после трансъюгулярного внутривенного порто-системного шунтирования – до 50% [3, 4].

По имеющимся данным, эпизоды ПЭ на разных этапах лечения встречаются у 30–40% больных с ЦП. Латентная ПЭ встречается у большинства пациентов с ЦП (до 80%) [5–7].

Клиническая картина печеночной энцефалопатии многообразна и может проявляться в виде неврологической или психиатрической симптоматики – от минимальных проявлений вплоть до комы [8, 9].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Латентная энцефалопатия может протекать незаметно как для самого больного, так и для окружающих и выявляться только при использовании специализированных методик: психометрических тестов, электрофизиологических методов и др. [10, 11].

На начальных этапах заболевания может наблюдаться прогрессирующее изменение личности в виде проявления раздражительности, агрессии или, наоборот, апатии, сонливости, которое может быть не распознано больным и родственниками и трактоваться как особенности характера, связанные с переживанием по поводу болезни. По мере развития заболевания изменения личности становятся заметными для родственников и окружающих, в дальнейшем могут появляться и другие нарушения сознания в виде дезориентации в месте и времени, резкого снижения памяти, спутанности сознания, психомоторного возбуждения или заторможенности и ступора. Характерным признаком ПЭ является нарушение цикла «сон – бодрствование» в виде сонливости днем и бессонницы ночью [12].

Классификация ПЭ сложна в первую очередь по причине отсутствия четких критериев диагностики того или иного симптома, возможного наличия сопутствующих факторов развития энцефалопатии (атеросклеротическое поражение БЦА, алкоголь и др.)

Многочисленные моторные нарушения также могут явиться следствием ПЭ: гиперрефлексия либо, наоборот, снижение глубоких сухожильных рефлексов, выявление положительного рефлекса Бабинского. Реже можно наблюдать очаговую неврологическую симптоматику или судороги: в этих случаях требуется проведение тщательной дифференциальной диагностики с целью исключить сопутствующую неврологическую патологию [13, 14].

Негативный миоклонус вследствие потери постурального тонуса, больше известный как астериксис, или «порхающий» тремор, также нередко встречается при ПЭ, хотя и не является ее патогномичным симптомом [15].

Одной из характерных особенностей течения ПЭ является развитие так называемой печеночной миелопатии вплоть до развития параплегии: моторные нарушения в этом случае значительно превосходят психические проявления, что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики с психическими заболеваниями.

Активно обсуждаются вопросы обратимости ПЭ на фоне терапии или трансплантации печени: общепринято, что ПЭ – обратимое явление, однако в последние годы появляются данные, свидетельствующие о том, что длительное токсическое воздействие аммиака может приводить к необратимым изменениям головного мозга, что проявляется отсутствием ответа на стандартную терапию и атрофией вещества ГМ на вскрытии [16]. Отмечено также сохранение некоторых проявлений ПЭ в отдельных

случаях после проведения ТП, что также заставляет усомниться в полной обратимости ПЭ. В любом случае требуется проведение целенаправленных, хорошо организованных исследований в этом направлении [17].

КЛАССИФИКАЦИЯ

ПЭ подразделяют в зависимости от причины (на фоне ОПН, вследствие порто-системного шунта, вследствие ЦП), по степени тяжести (латентная, стадии 1, 2, 3, 4), по характеру течения (эпизодическая, рецидивирующая, персистирующая), в зависимости от наличия провоцирующего фактора (непровоцированная, спровоцированная) [18].

Классификация ПЭ сложна в первую очередь по причине отсутствия четких критериев диагностики того или иного симптома, возможного наличия сопутствующих факторов развития энцефалопатии (атеросклеротическое поражение БЦА, алкоголь и др.). Разная степень выраженности различных симптомов также существенно затрудняет диагностику и оценку степени энцефалопатии, в т. ч. на фоне терапии.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз печеночной энцефалопатии врач устанавливает, опираясь на клинические проявления, данные инструментальных методов обследования, результаты использования различных тестов и шкал, наиболее популярным из которых является использование критериев West-Haven (табл. 1) [8].

Следует отметить, что использование вышеупомянутых критериев и других методик является в значительной мере субъективным и зависит не только от опыта врача, проводящего обследование, но и от множества других факторов: исходного интеллектуального и социального уровня пациента, недостатка сна, окружающей обстановки и пр., поэтому результаты обследования одного пациента разными специалистами в разное время могут существенно различаться, особенно при незначительно выраженной ПЭ.

В случае более тяжелой ПЭ и развития таких симптомов, как моторные нарушения, дезориентация пациента, астериксис, спутанность сознания уже более достоверно свидетельствуют в пользу диагноза [19]. Тем не менее выявление у пациента определенных психических или неврологических симптомов и наличие ЦП еще не позволяют диагностировать у него ПЭ, т. к. данный симптомокомплекс может быть обусловлен другими факторами и сопутствующими заболеваниями. Поэтому до настоящего времени ПЭ остается своего рода диагнозом исключения [20].

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез печеночной энцефалопатии многогранен и до конца не изучен. Согласно общепринятой теории, ключевой мишенью при развитии патологического процесса является астроглия: нарушение водно-электролитного

баланса и осмотические нарушения приводят к отеку астроцитов, нарушению межклеточного взаимодействия нейронов, клеток эндотелия и астроцитов. Вследствие отека астроглии нарушаются ее функциональные свойства, в результате изменяется проницаемость гематоэнцефалического барьера, нарушается функционирование ионных каналов и, как следствие, страдает передача нервных импульсов [21].

Нарушение осмотического баланса клеток приводит к их гипергидратации и отеку головного мозга. Среди других факторов, вызывающих гипергидратацию астроцитов, называют гипонатриемию, изменение концентрации бензодиазепинов, цитокинов и ряда других биологически активных веществ, неадекватную диуретическую терапию. Важно подчеркнуть, что степень гипергидратации астроцитов определяет не только выраженность клинических проявлений ПЭ, но и ее обратимость.

Другим патогенетическим звеном в развитии ПЭ является токсическое воздействие на клетки головного мозга различных токсических веществ вследствие снижения детоксицирующей функции печени и развития портосистемного шунтирования [21].

Общеизвестно, что ключевым звеном в данном процессе является аммиак: он образуется в большом количестве в толстой кишке в результате распада белка и мочевины под действием кишечной флоры. Именно поэтому санация кишечника имеет такое значение в вопросах терапии ПЭ. Другим механизмом образования аммиака является его образование в скелетных мышцах при физи-

ческой нагрузке, синтез в печени, почках, тонком кишечнике. В норме аммиак подвергается процессам детоксикации в печени в ходе синтеза мочевины и глутамина: одной из причин гипераммониемии, помимо портосистемного шунтирования и сброса крови в системный кровоток, является нарушение синтеза мочевины и глутамина вследствие печеночной недостаточности. Таким образом, из-за избыточного накопления аммиака в крови и нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера реализуется его нейротоксическое действие, избыточное поступление в ГМ ароматических аминокислот, что приводит к неадекватной нейротрансмиссии [22].

ЛЕЧЕНИЕ

Общие принципы терапии ПЭ заключаются в воздействии на каждое звено патогенеза данного осложнения. Общепринято начинать лечение ПЭ на стадии явных проявлений, однако в ряде случаев латентная или минимальная ПЭ также требует пристального внимания, мониторинга и терапевтического воздействия. Так, например, субклинические проявления энцефалопатии могут влиять на вождение автомобиля, производительность труда и когнитивные функции.

Обязательным этапом терапии ПЭ является выявление и по возможности устранение провоцирующих факторов: остановка кровотечения, лечение сопутствующей инфекции, пересмотр тактики диуретической терапии, коррекция электролитных нарушений.

Таблица 1. Критерии West-Haven и клиническое описание

	Описание	Критерии	Комментарий
Минимальная ПЭ	Психометрические или нейропсихологические изменения, выявленные при тестировании скорости психомоторной реакции/исполнительных функций, или нейрофизиологические изменения без клинических признаков изменений психики	Отклонения, полученные в результате проведения стандартных психометрических или нейропсихологических тестов среди пациентов, не имеющих клинических проявлений ПЭ	Нет универсальных критериев для диагностики. Используются местные стандарты медицинской помощи и опыт лечащего врача
1-я стадия	<ul style="list-style-type: none"> Небольшие нарушения ориентирования. Эйфория или тревога. Снижение концентрации внимания. Сложность выполнения операций по арифметическому сложению или вычитанию. Изменения ритма сна 	Несмотря на удовлетворительную ориентированность во времени и пространстве (см. ниже), при клиническом осмотре пациентов или при их осмотре опекунами выявляются некоторые нарушения когнитивных/поведенческих функций	Клиническая картина различна
2-я стадия	<ul style="list-style-type: none"> Летаргия или апатия. Дезориентация во времени. Очевидные изменения личности. Неадекватное поведение. Диспраксия. Астериксис 	Дезориентация во времени (по крайней мере три из нижеперечисленных временных параметров пациенты указывают неправильно: дату, день недели, месяц, время года или год) ± другие упомянутые симптомы	Явная. Клиническая картина различна, но в определенной степени воспроизводима
3-я стадия	<ul style="list-style-type: none"> Сонливость, вплоть до ступора. Реакция на раздражители. Спутанность сознания. Выраженная дезориентация. Неадекватность поведения 	Дезориентация также в пространстве (по крайней мере три из нижеперечисленных места пациенты указывают неправильно: страну, штат [или регион], город или место пребывания) ± другие упомянутые симптомы	Клиническая картина в определенной степени воспроизводима
4-я стадия	Кома	Пациент не реагирует даже на болевые раздражители	Кома. Коматозное состояние, как правило, воспроизводимо

В отношении медикаментозной терапии важно подчеркнуть, что ни один из используемых на сегодняшний день препаратов не имеет строгой доказательной базы, причем это говорит не столько об их низкой эффективности, сколько о сложности проведения масштабных, правильно организованных клинических исследований ввиду многогранности и изменчивости проявлений ПЭ, сложности количественной оценки эффективности терапии, отсутствия четких критериев интерпретации результатов проводимых исследований [18].

Тем не менее следует выделить основной перечень терапевтических агентов, длительно и достаточно успешно применяемых в лечении ПЭ. К ним относятся: невоссылающиеся дисахариды, кишечные антисептики (или системные антибиотики), аминокислоты с разветвленной цепью, L-орнитин-L-аспартат (LOLA) [23].

В качестве препарата первой линии при развитии у пациента ПЭ давно и успешно используется лактулоза, что обеспечивает санацию толстой кишки и минимизирует воздействие продуктов жизнедеятельности микрофлоры толстой кишки на ЦНС. Прием препарата начинают с 25 мл каждые 12 ч, критерием эффективности является наличие мягкого стула 2–3 раза в сутки. В дальнейшем следует проводить коррекцию режима приема и дозировок индивидуально до достижения требуемого эффекта. Сравнительный анализ эффективности лактулозы и лактозы (назначают при непереносимости лактулозы) свидетельствует не в пользу последней [24].

При отсутствии эффекта от терапии следует пересмотреть диагноз, а также еще раз исключить возможное наличие провоцирующих факторов (инфекция, кровотечение и т. д.).

Другой группой препаратов, рекомендуемой для лечения ПЭ, являются антибактериальные средства, среди которых препаратом выбора является рифаксимин. По результатам клинических исследований эффективность препарата достоверно превышает плацебо, а также сопоставима либо выше в сравнении с системными антибиотиками [25]. Назначается в комплексной терапии с лактулозой.

В некоторых случаях обоснованно использование аминокислот с разветвленной цепью перорально (доказано уменьшение клинических проявлений ПЭ на фоне их приема), пробиотиков, ингибиторов глутаминазы (неомицин), альбумина [18, 26–28].

Для вторичной профилактики ПЭ широко используется и хорошо себя зарекомендовал длительный пероральный прием лактулозы, несмотря на то, что широкомаштабных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований не проводилось.

Давно и успешно используются препараты L-орнитина-L-аспартата как для перорального, так и парентерального приема [29].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 62 пациента с декомпенсированным циррозом печени различной этиологии, явлениями портальной гипертензии, проходивших стационарное лече-

ние в Московском клиническом научно-практическом центре им. А.С. Логинова. Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включавшее в себя определение функциональных проб печени, показателей протромбинового индекса и МНО, белковых фракций, клинического анализа крови; ультразвуковое исследование органов брюшной полости; эзофагогастродуоденоскопию.

В исследование не включены пациенты, имеющие сопутствующую неврологическую или психиатрическую патологию. Диагностика печеночной энцефалопатии проводилась на основании подробной беседы с пациентом, а также проведения теста связи чисел до и после курса терапии (табл. 2).

Таблица 2. Симптомы печеночной энцефалопатии

Проявление	До терапии
Нарушение сна	58%
Снижение внимания	100%
Снижение памяти	71%
Нейромышечные нарушения (тремор, изменение почерка)	89%
Средний показатель теста связи чисел	118 с

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты старше 55 лет составили 57%, преобладали женщины, средний возраст больных составил 58,8 года. Распределение пациентов в зависимости от этиологии ЦП было следующим: 28 пациентов с ЦП алкогольной этиологии, 23 – с ЦП HCV-этиологии, 3 – с ЦП в исходе неалкогольной жировой болезни печени, 1 пациент с ЦП неуточненной этиологии.

Данные пациентов представлены в таблице 3.

Таблица 3. Исходные данные пациентов

Данные по пациентам (среднее значение ± стандартное отклонение)	Всего пациентов, n (%)
n (%)	62 (100)
Мужчины, n (%), средний возраст 53 ± 9,36 года	21 (33,8)
Женщины, n (%), средний возраст 61 ± 6,72 года	41 (66,2)
Возраст (лет)	58,8 ± 11,5
ИМТ (кг/м ²)	32,9 ± 5,9
ГГТП (МЕ/л)	68,1 ± 59,8
АЛТ (МЕ/л)	48,1 ± 51,1
АСТ (МЕ/л)	39,1 ± 32,4
Глюкоза (ммоль/л)	9,9 ± 6,5
Холестерин (ммоль/л)	5,58 ± 1,11
Триглицериды (ммоль/л)	2,21 ± 1,21

Пациенты получали терапию по показаниям: диуретическую, антибактериальную, гепатопротекторную, альбумин в качестве профилактики кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода. С целью лечения ПЭ все пациенты получали Орниталекс внутривенно капельно в дозе 20 г/сут в течение 10 дней.

В качестве препарата первой линии при развитии у пациента ПЭ давно и успешно используется лактулоза, что обеспечивает санацию толстой кишки и минимизирует воздействие продуктов жизнедеятельности микрофлоры толстой кишки на ЦНС

Имеет значение, что уже после второй инфузии многие пациенты отметили улучшение общего самочувствия, уменьшение общей слабости и нарушений сна.

После окончания курса парентерального введения препарата всем пациентам повторно проведена оценка степени энцефалопатии, по результатам которой отмечен положительный результат теста связи чисел у 78% пациентов, а также улучшение клинической симптоматики ПЭ и самочувствия пациентов (табл. 4).

Наши собственные результаты лечения ПЭ с применением Орниталекса сопоставимы с общемировым опытом: эффективность L-орнитина-L-аспартата (Орниталекс) доказана в широкомасштабных клинических исследованиях с качественным дизайном, что следует из анализа литературных данных как русскоязычных, так и англоязычных ресурсов [30].

Так, в 2011 г. представлены данные 34 пациентов с циррозом печени, которые были поделены на 2 равные группы: 17 пациентов получали L-орнитин-L-аспартат в гранулах. Результаты оценки явлений ПЭ, приведенные после двухнедельного курса терапии, продемонстрировали эффективность препарата по сравнению с группой плацебо. Повышения уровней мочевины и креатинина в группе пациентов, получавших L-орнитин-L-аспартат, зарегистрировано не было [31].

В 2010 г. опубликованы результаты другого двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по

Таблица 4. Оценка степени энцефалопатии после окончания курса терапии Орниталексом

Проявление	До терапии	После 10-дневного курса
Нарушение сна	58%	24%
Снижение внимания	100%	56%
Снижение памяти	71%	42%
Нейромышечные нарушения (тремор, изменение почерка)	89%	46%
Средний показатель теста связи чисел	118 с	87 с

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



оценке эффективности парентерального введения L-орнитина-L-аспартата в терапии ПЭ с участием 40 пациентов. Степень ПЭ оценивали до и после курса терапии с использованием психометрических тестов, критической частоты мерцания; также оценивалась концентрация аммиака в периферической крови.

Анализ публикаций, посвященных исследованию эффективности и безопасности L-орнитина-L-аспартата, свидетельствует об эффективности препарата в отношении уменьшения клинических проявлений ПЭ, а также снижения концентрации аммиака

Пациенты были разделены на 2 группы, имеющие сопоставимые исходные характеристики. Улучшение показателей психометрических тестов среди получавших L-орнитин-L-аспартат статистически значимо превышало таковое в группе плацебо. Уровень аммиака снизился в группе пациентов, получавших препарат, в то

время как в контрольной группе отмечено незначительное повышение [32].

Анализ публикаций, посвященных исследованию эффективности и безопасности L-орнитина-L-аспартата, свидетельствует об эффективности препарата в отношении уменьшения клинических проявлений ПЭ, а также снижения концентрации аммиака [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш собственный опыт, а также результаты многочисленных российских и зарубежных исследований свидетельствуют об эффективности Орниталекса как для лечения, так и для первичной и вторичной профилактики ПЭ. Препарат обладает хорошим профилем переносимости и безопасности, что, несомненно, позволяет назначать его широкой группе пациентов с циррозом печени различной этиологии, в т. ч. для купирования эпизодов тяжелой ПЭ.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Rakoski MO, McCammon RJ, Piette JD, Iwashyna TJ, Marrero JA, Lok AS et al. Burden of cirrhosis on older Americans and their families: analysis of the health and retirement study. *Hepatology*, 2012, 55: 184-191.
- Kaplan PW, Rossetti AO. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. *J Clin Neurophysiol*, 2011, 28: 233-251.
- Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: a metaanalysis. *Hepatology*, 1999, 30: 612-622.
- Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, Munke H, Unterberg K, Zumhasch U et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology*, 1998, 28: 1215-1225.
- Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 2000, 32: 748-753.
- Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 2007, 47: 67-73.
- Bajaj JS. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2008, 2: 785-790.
- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy: definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*, 2002, 35: 716-721.
- Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 2011, 54: 1030-1040.
- Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 2004, 19: 253-267.
- McCrea M, Cordoba J, Vessey G, Blei AT, Randolph C. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol*, 1996, 53: 758-763.
- Montagnese S, De Pitta C, De Rui M, Corrias M, Turco M, Merkel C et al. Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2014, 59: 705-712.
- Delanty N, French JA, Labar DR, Pedley TA, Rowan AJ. Status epilepticus arising de novo in hospitalized patients: an analysis of 41 patients. *Seizure*, 2001, 10: 116-119.
- Prabhakar S, Bhatia R. Management of agitation and convulsions in hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol*, 2003, 22: S54-S58.
- Weissenborn K, Bokemeyer M, Krause J, Ennen J, Ahl B. Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. *AIDS*, 2005, 19: S93-S98.
- Victor M, Adams RD, Cole M. The acquired (non Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine*, 1965, 44: 345-396.
- Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Topaz A et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 2010, 138: 2332-2340.
- Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени: практические рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени и Американской ассоциации по изучению болезней печени, 2014 год. *J Hepatol*, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>; Hepatic encephalopathy in chronic liver diseases: Clinical Practical Guidelines of the European Association for the Study of Liver Diseases and the American Association for the Study of Liver Diseases, 2014. *J Hepatol*, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>.
- Montagnese S, Amodio P, Morgan MY. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. *Metab Brain Dis*, 2004, 19: 281-312.
- Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7: 515-525.
- Jones EA. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis*, 2000 May, 4(2): 467-85.
- Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy: Role of Ammonia and Systemic Inflammation. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 2015 Mar, 5(Suppl 1): S7.
- Luo M, Guo JY, Cao WK. Inflammation: A novel target of current therapies for hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*, 2015 Nov 7, 21(41): 11815-24.
- Patidar KR, Bajaj JS. Covert and overt hepatic encephalopathy: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015 Nov, 13(12): 2048-61.
- Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1071-1081.
- Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G et al. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metab Brain Dis*, 2013, 28: 221-225.
- Ventura-Cots M, Arranz JA, Simcin-Talero M, Torrens M, Blanco A, Riudor E et al. Safety of ornithine phenylacetate in cirrhotic decompensated patients: an open-label, dose-escalating, single-cohort study. *J Clin Gastroenterol*, 2013, 47: 881-887.
- Shawcross DL, Dunk AA, Jalan R, et al. How to diagnose and manage hepatic encephalopathy: a consensus statement on roles and responsibilities beyond the liver specialist. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016 Feb, 28(2): 146-52.
- Bai M1, Yang Z, Qi X, Fan D, Han G. L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013 May, 28(5): 783-92. doi: 10.1111/jgh.12142.
- Stauch S, Kircheis G, Adler G, Beckh K, Ditschuneit H, Görtelmeyer R, Hendricks R, Heuser A, Karoff C, Malfetterheiner P, Mayer D, Rösch W, Steffens J. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol*, 1998 May, 28(5): 856-64.
- Ndraha S, Hasan I, Simadibrata M. The effect of L-ornithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition. *Acta Med Indones*, 2011 Jan, 43(1): 18-22.
- Schmid M, Peck-Radosavljevic M, König F, Mittermaier C, Gangl A, Ferenci P. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of intravenous L-ornithine-L-aspartate on postural control in patients with cirrhosis. *Liver Int*, 2010 Apr, 30(4): 574-82.
- Pérez Hernández JL, Higuera de la Tijera F, Serralde-Zúñiga AE, Abdo Francis JM. Critical analysis of studies evaluating the efficacy of infusion of L-ornithine-L-aspartate in clinical hepatic encephalopathy in patients with liver failure. *Ann Hepatol*. 2011 Jun, 10(Suppl 2): S66-9.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АДЕМЕТИОНИНА

ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Распространенность в Российской Федерации неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) стремительно растет пропорционально увеличению числа больных с ожирением, артериальной гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом и т. п. Начинаясь незаметно и часто протекающее бессимптомно заболевание прогрессирует, являясь впоследствии основной многочисленных грозных осложнений. Какими современными терапевтическими инструментами для уменьшения степени активности заболевания печени и предупреждения развития осложнений располагают врачи-гастроэнтерологи?

Об этом мы беседуем с заслуженным врачом Российской Федерации, ведущим научным сотрудником отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научно-практического центра, доктором медицинских наук, профессором Ларисой Арсентьевной Звенигородской.

EXPERIENCE OF USING ADEMETHIONIN IN TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

The incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the Russian Federation is increasing rapidly in proportion to the increase in the number of patients with obesity, hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, et al. The incipient and often asymptomatic disease progresses, which forms the basis for numerous threatening complications. What modern therapeutic tools to reduce the degree of liver disease activity and prevent the development of complications do the gastroenterologists have?

We are talking about this with the Honoured Doctor of the Russian Federation, the leading researcher of the Department of Endocrine and Metabolic Disorders of the Moscow Clinical Research and Practical Center, Doctor of Medicine, Professor Larisa Arsentievna Zvenigorodskaya.

– Лариса Арсентьевна, насколько распространена НАЖБП в настоящее время? Каково современное представление об этой патологии?

– НАЖБП в настоящее время признана самым распространенным заболеванием в гепатологии и является одним из ключевых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. НАЖБП представляет собой поражение печени, включающее жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов (т. е. с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и фиброзом с возможностью перехода в цирроз). В 75% случаев НАЖБП протекает на фоне ожирения, дислипидемии, артериальной гипертонии, сахарного диабета 2-го типа или нарушения толерантности к глюкозе. Согласно прогнозам ВОЗ, НАЖБП к 2020 г. будет занимать первое место в структуре заболеваний печени. Трансплантация печени у больных с циррозом в исходе НАЖБП в настоящее время занимает второе место по частоте после трансплантации при циррозе печени вирусной этиологии. У пациентов с НАЖБП смертность в первый месяц после операции значительно превышает данный показатель при циррозах печени другой этиологии, отмечается повышенный риск таких осложнений трансплантации печени, как сепсис, отторжение трансплантата, а также риск острых коронарных событий и развития патологии со стороны сердечно-сосудистой системы.



Л.А. Звенигородская

Представление о НАЖБП трансформировалось в последние годы. Клиницисты привыкли относиться к этому заболеванию как к безобидному, связанному с избыточным весом и не несущему в себе особых осложнений, угрожающих здоровью пациента. В редкой истории болезни мы не увидим УЗИ-заключения – «стеатоз печени» или «жировая дистрофия печени». Практикующие врачи в большинстве случаев не придают этому особого значения. Однако, как показали исследования последних лет, НАЖБП является осно-

вой полиморбидности, рассматривается как неотъемлемый компонент метаболического синдрома (МС), который представляет собой комплекс нарушений углеводного и липидного обмена, связанных между собой общими патогенетическими механизмами, приводящими к инсулинорезистентности (ИР).

Связь НАЖБП и сахарного диабета 2-го типа давно является предметом многочисленных дискуссий среди эндокринологов и гастроэнтерологов. Известно, что реализация инсулинорезистентности (ИР) осуществляется, прежде всего, на уровне гепатоцита. При нарушении функционального состояния гепатоцита, развитии воспаления значительно снижается активность многих белков-транспортёров, в первую очередь происходят нарушения в мембранных белках-транспортёрах глюкозы, что приводит к развитию ИР, провоцирующей развитие системной сосудистой воспалительной реакции.

С НАЖБП связывают и развитие тяжелых форм течения СД, ССЗ и рисков, например острого коронарного синдрома, тяжелого течения ИБС, гипертонической болезни и др. НАЖБП протекает бессимптомно, не имеет четкой клинической картины, потому пациенты обращаются к врачу, когда уже имеется фиброз либо отмечается высокая степень активности заболевания, то есть присутствуют серьезные осложнения.

НАЖБП в настоящее время признана самым распространенным заболеванием в гепатологии и является одним из ключевых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений

Что собой представляет стеатогепатит? Первая стадия НАЖБП – стеатоз – обратима. Вторая – стеатогепатит – требует назначения гепатопротекторов, устранения причин и условий, которые привели к заболеванию. Промежуточная стадия – фиброз и, наконец, цирроз. Воздействовать на фиброз достаточно сложно, т. к. его прогрессирование – это медленный процесс, и не всегда возможно отследить переход фиброза в первую, вторую или третью степень. Поэтому задача клинициста – наиболее ранняя диагностика НАЖБП на стадии стеатоза печени.

Термин НАСГ (неалкогольный стеатогепатит) был впервые применен в 1980 г. J. Ludwigetal, изучавшим характер изменений в печени больных с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, не имевших в анамнезе указаний на прием алкоголя в гепатотоксических дозах. В то же время у этих больных при морфологическом исследовании ткани печени были выявлены признаки, характерные для алкогольной болезни печени. Сочетание двух основных диагностических критериев – признаки жировой дистрофии с лобулярным гепатитом и отсутствие алкогольного анамнеза – дало основание предложить для таких случаев термин «неалкогольный стеатогепатит». До этого для обозначения подобных изменений в печени использовали термины «псевдоалкогольный гепатит», «диабетический гепатит», «стеатонекроз», «гепатит с жировой дистрофией печени».

– Каковы особенности патогенеза НАЖБП?

– Определенную роль в патогенезе НАЖБП играет снижение синтеза и нарушение транспорта желчных кислот, что связано с повреждением мембран гепатоцитов и ингибированием ферментных систем и воспалением. Дисбиотические нарушения в кишечнике приводят к активации процессов хронического, субклинически протекающего воспаления. Эти процессы оказывают влияние на иммунную систему. Провоспалительные цитокины – это интерлейкины 6 и 8 и ФНО- α (фактор некроза опухоли альфа). ФНО- α является многофункциональным провоспалительным цитокином, секретлируемым в основном макрофагами, преимущественно жировой ткани, и обладающим ауто- и паракринными эффектами. Многие исследователи рассматривают

ФНО- α как медиатор инсулинорезистентности при ожирении. У пациентов с НАСГ обнаружена экспрессия ФНО- α не только в жировой ткани, но и в печени, что проявляется более высокими плазменными концентрациями ФНО- α . ФНО- α активирует ядерный транскрипционный фактор каппа В (NF- κ B) в адипоцитах и гепатоцитах, что ведет к усилению фосфорилирования инсулинового рецептора I типа, нарушению связывания инсулина с рецептором, уменьшению активности ГЛЮТ4 и фосфоинозитол-3-киназы и, таким образом, к снижению захвата и утилизации глюкозы клетками, нарастанию гипергликемии и развитию инсулинорезистентности. Активация NF- κ B стимулирует также продукцию индуцибельной NO-синтазы (iNOS), способствуя развитию воспалительной реакции в сосудистой стенке, адгезии моноцитов к эндотелию и всего каскада оксидативного стресса. Под воздействием ФНО- α гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов усиливают продукцию моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), играющего важную роль в патогенезе атеросклероза. Также ФНО- α способствует повышению экспрессии и синтеза белка Bcl-2, активирующего апоптоз гепатоцитов.

Таким образом, ФНО- α оказывает многоплановое воздействие на метаболизм, ведущий к развитию целого ряда нарушений, ассоциированных с НАЖБП.

Кроме того, продукты жизнедеятельности микроорганизмов, населяющих толстую кишку, выделяют определенные вещества (эндотоксин, оксид азота, некоторые короткоцепочечные жирные кислоты), которые негативно влияют на функцию гепатоцита и поддерживают хроническое системное воспаление.

В прогрессировании НАЖБП и развитии фиброза печени участвуют различные факторы роста, стимулирующие процессы фиброгенеза путем усиления образования коллагена и соединительной ткани в печени: трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF).

В 75% случаев НАЖБП протекает на фоне ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа или нарушения толерантности к глюкозе. Согласно прогнозам ВОЗ, НАЖБП к 2020 г. будет занимать первое место в структуре заболеваний печени

Важная роль в патогенезе НАЖБП и ее прогрессировании принадлежит функциональной активности печеночного фарнезоидного X-рецептора (FXR). Фарнезоидный X-рецептор является регулятором большого числа генов, ответственных за синтез и транспорт желчных кислот, метаболизм липидов и гомеостаз глюкозы, чувствительность к инсулину периферических тканей, влияет на белок множественной лекарственной устойчивости.

Значимую роль играет дисфункция эндоканнабиноидной системы. На фоне стрессовой реакции возникает политопная рецепторная резистентность и к инсулину, и к действию многих лекарственных препаратов, применяемых в коррекции нарушений углеводного обмена, лечении атерогенной дислипидемии, артериальной гипертензии. Это ключевые факторы развития НАЖБП.

В настоящее время активно изучается т. н. энтерогапатическая ось патогенеза НАЖБП. На уровне энтероцита также происходят метаболические нарушения, связанные с активностью так называемых толл-подобных рецепторов 3, CD283. TLR3 – мембранный белок, относится к группе толл-подобных рецепторов, обеспечивающих функционирование врожденного иммунитета. TLR3 играют важную роль в реализации хронического системного воспаления и патогенезе НАЖБП.

При длительном приеме УДХК врач должен контролировать активность печеночных трансаминаз. В таком случае более целесообразно назначение адеметионина как естественного компонента организма

Однако, несмотря на внедрение новых методов диагностики, диагноз НАЖБП – это диагноз исключения. Без пункционной биопсии печени отличить НАЖБП от других метаболических заболеваний, в частности от алкогольной жировой болезни, лекарственного или токсического гепатита, достаточно сложно. «Золотым стандартом» диагностики является пункционная биопсия печени. Все диагностические методы, которые сейчас используются в клинике, в т. ч. фибромакс, фиброскан, это не что иное, как иерархический кластер-анализ, когда из множества признаков выбираются наиболее информативные, повторяющиеся при каком-то предполагаемом заболевании. Эти исследования далеко не всегда дают основание исключить НАСГ. Американская ассоциация по изучению печени признает единственно достоверным критерием пункционную биопсию печени, хотя это и инвазивный метод. Те изменения печени, которые имеются у пациентов с НАСГ и СД 2-го типа, не встречаются ни при каком другом заболевании. У больных НАСГ и СД2 в 90% случаев выявляется синдром «оптически пустых ядер» и перигепатоцеллюлярный фиброз.

Не буду перечислять все патогенетические механизмы развития НАЖБП, но отмечу, что у больных с НАЖБП, особенно при наличии СД 2-го типа, развивается множественная рецепторная резистентность. Это отличает НАЖБП от других метаболических заболеваний печени. Из-за множественной лекарственной резистентности пока не найден препарат с доказанной высокой эффективностью при данной патологии. НАЖБП – это метаболическое заболевание с устойчивой «метаболической памятью», которую практически невозможно разрушить. Были попытки применения обетихолевои кислоты, которая является лигандом к FXR. Зарубежные исследования

показали ее высокую эффективность, но в то же время отмечалось повышение общего холестерина (ОХ) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХЛПНП), что явилось значимым отрицательным фактором. В России препарат не применялся и не зарегистрирован на фармацевтическом рынке.

– *Что подразумевает современная стратегия терапии НАЖБП?*

– Прежде всего, важна своевременная диагностика НАЖБП. Сегодня мы не располагаем ни одним специфическим достоверным диагностическим критерием, кроме пункционной биопсии печени. Большое значение имеют правильно собранный анамнез и стратификация факторов риска развития НАЖБП. Для того чтобы исключить алкогольную болезнь печени, необходим тщательный опрос больного, его ближайших родственников, а также лечащего врача поликлиники, где наблюдается больной.

Что сегодня обязан делать клиницист для ранней диагностики? Учитывать факторы риска развития НАЖБП: избыточный вес, дислипидемию, наличие СД в семье, желчекаменной болезни, которая не может быть отдельным заболеванием без предшествовавшего нарушения липидного и холестерина обмена, наследственность, т. е. циррозы печени неуточненной этиологии, ставшие причиной смерти родственников.

Если говорить о скрининге, это исключение алкогольных и вирусных заболеваний печени, исследование трансаминаз, соотношения АСТ/АЛТ, выявление повышения гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы, увеличения показателей ГГТП и ЩФ без выявленных других причин, наличия дислипидемии, в частности повышения ОХ и ХЛПНП, повышения триглицеридов (ТГ), скрытого нарушения толерантности к глюкозе. Имея такое сочетание биохимических маркеров и исключив все другие формы поражения печени, мы вправе заподозрить НАЖБП. Еще одна трудность диагностики НАЖБП – это наличие сопутствующих заболеваний и приема ряда лекарственных препаратов с возможными побочными эффектами. Это касается больных с ожирением, СД, ССЗ, дислипидемией.

Приведу клинический пример: *больной М. 55 лет с СД 2 типа, длительность заболевания более 10 лет, с сопутствующей гипертонической болезнью, дислипидемией, остеохондрозом. Пациент принимает 5 препаратов: метформин в течение 2 лет в дозе 2000 мг/сут, статины в дозе 20 мг/сут, гипотензивные препараты (периндоприл 5 мг/сут, лозартан 50 мг/сут), диуретики (фуросемид 40 мг ч/день). При обследовании у больного выявлена гепатомегалия, повышение АСТ и АЛТ до 3 норм, повышение ЩФ, ГГТП до 2 норм. Маркеры вирусных заболеваний печени (В, С, ТТ, G) отсутствуют. При УЗИ отмечено увеличение размеров печени, признаки стеатоза. Фиброскан – степень фиброза F-1. Такое заключение не является диагнозом, и в данной ситуации диагностика заболевания печени предполагает проведение пункционной биопсии.*

Бывают и более тяжелые ситуации, когда пациент перенес аортокоронарное шунтирование или стентирование венечных артерий, когда сохраняется дислипидемия и имеется трехкратное повышение трансаминаз. Какова должна быть лечебная тактика? В таких ситуациях нужно назначить комбинацию статинов с эзетимибом и терапию сопровождения, т. е. мы обязаны назначать гепатопротекторы.

– *Какие препараты используются для лечения НАЖБП?*

– Важно отметить, что до сих пор ни один препарат не одобрен FDA как средство лечения НАЖБП. Достоверно доказано, что наиболее выраженный эффект может дать только изменение образа жизни. Даже бариатрические технологии и различные шунтирующие операции у некоторых больных могут впоследствии приводить к прогрессированию фиброза.

Больным с НАЖБП и СД 2-го типа целесообразно назначение адеметионина курсами 800–1200 мг длительностью 3–4 недели 2–3 раза в год

Тем не менее в арсенале клинициста есть множество препаратов, которые я бы разделила на группы с заведомо известным механизмом действия. Это адеметионин, препараты урсодезоксихолевой кислоты, таурин, эссенциальные фосфолипиды и L-карнитин. Они имеют гепатопротективные эффекты: дефиброзирующий, противовоспалительный, иммуномодулирующий, мембранопротективный и т. д. Опыт лечения больных с метаболическим синдромом убеждает в необходимости отдавать предпочтение препарату с доказанным в результате многоцентровых исследований механизмом действия. Я считаю, что клиницист должен видеть и понимать точку приложения препарата, который он назначает, а не руководствоваться общими рекомендациями. У каждого из перечисленных лекарств есть своя ниша. Если говорить о препаратах урсодезоксихолевой кислоты, то их ниша – холестатические заболевания печени, при приеме препарата в дозировке 15 мг на 1 кг веса в течение 6–8 недель наблюдается выраженный положительный эффект. Если же говорить об УДХК как о гепатопротекторе, то назначать препарат нужно с осторожностью. В инструкции по медицинскому применению есть информация о возможных побочных эффектах, таких как повышение печеночных трансаминаз. Поэтому при длительном приеме УДХК врач должен контролировать активность печеночных трансаминаз. В таком случае более целесообразно назначение адеметионина как естественного компонента организма.

– *Каковы фармакологические эффекты и клинические возможности адеметионина в лечении НАЖБП?*

– Адеметионин применяется уже много лет. Это препарат скорой помощи для больных с алкогольными и

лекарственными гепатитами, с умеренными холестатическими заболеваниями. Содержание в организме естественного адеметионина, синтезирующегося преимущественно в печени, резко снижается при заболеваниях этого органа, поэтому его применение в виде лекарственного препарата понятно. Адеметионин уменьшает системное воспаление и снижает токсическое действие лекарственных препаратов и алкоголя. В терапии алкогольных гепатитов важно, что адеметионин обладает антидепрессивным действием. Он также подходит и для наркозависимых пациентов. Кроме того, особенность адеметионина заключается в том, что он активирует систему глутатиона. Глутатион – естественный антиоксидант, защищающий не только клетки печени, но и нейроны и миокардиоциты. УДХК обладает другими преимуществами, но она в меньшей степени связана с системой глутатиона. В настоящее время много больных, получающих лучевую и химиотерапию. У них нередко развиваются токсические и лучевые гепатиты. В таких случаях активация системы глутатиона приобретает особую значимость, и препаратом выбора является, конечно, адеметионин. Отдельно нужно сказать о больных с СД. Если у них есть холестатические поражения печени, обусловленные длительным приемом метформина и статинов, мы можем использовать комбинацию препаратов УДХК и адеметионина. Раньше обсуждалось лечение НАЖБП метформином. Эта практика себя не оправдала, т. к. длительный прием метформина может приводить к повышению трансаминаз. В этой ситуации важно понять, чем обусловлено повышение ферментов печени: приемом препарата или же это естественное течение болезни, связанное с инсулинорезистентностью, или же так проявляется побочное действие лекарств.

Особенность адеметионина заключается в том, что он активирует систему глутатиона. Глутатион – естественный антиоксидант, защищающий не только клетки печени, но и нейроны и миокардиоциты

Поэтому больным с НАЖБП и СД 2-го типа целесообразно назначение адеметионина курсами 800–1200 мг длительностью 3–4 недели 2–3 раза в год.

– *Сегодня отечественные компании стремятся вывести на рынок качественные дженерики. К ним относится препарат адеметионина Гептор. Какими преимуществами он обладает?*

– Препарат Гептор компании «Верофарм» был у нас на постклиническом испытании. Мы исследовали более 80 больных, которые принимали препарат как терапию сопровождения на фоне применения статинов. Получили хороший результат. Есть такие категории больных, которым невозможно отменить статины в связи с высокими коронарными рисками. Мы использовали различные препараты в качестве сопровождения

при назначении статинов. Достичь нормализации печеночных ферментов при использовании УДХК, таурина и эссенциальных фосфолипидов удавалось у незначительного числа больных. В свою очередь, при назначении адеметионина (Гептор) за счет активации системы глутатиона мы смогли добиться снижения показателей АСТ и АЛТ.

Что касается регрессии фиброза, то трудно полностью связать его с приемом Гептора. Нужны более длительные наблюдения и сопоставление с показателями обмена соединительной ткани. Период приема адеметионина от 3 до 8 недель слишком мал для оценки дефибрирующего действия препарата. Увидеть изменение степени фиброза можно минимум через 12 недель, а в некоторых случаях через 6 месяцев.

Следует отметить еще одно важное действие препарата – его антидепрессивный эффект. Назначение препарата целесообразно у больных с алкогольными заболеваниями печени в период абстиненции, у пациентов с ожирением (диетической депрессией) на фоне снижения веса, при астенодепрессивных состояниях. Адеметионин показал в этих ситуациях высокую терапевтическую активность. По своим качествам и терапевтической эффективности отечественный препарат Гептор не отличается от зарубежного Гептрала.

Среди больных существует неправильное мнение о том, что отечественные препараты не такие качественные, как зарубежные. Это далеко не так. Я считаю, что препарат очень перспективен, тем более что появились и инъекционные формы Гептора. Кроме того, сейчас появилась новая, более экономичная форма выпуска Гептора – таблетки №40. Одной упаковки хватает на курс лечения, и в пересчете на одну таблетку Гептор №40 на 15% дешевле, чем Гептор №20.

Приведу клинический пример.

В настоящий момент у нас наблюдается больная Н. 52 лет с НАЖБП, без ожирения, с артериальной гипертензией, дислипидемией, НТГ, начальной стадией ИБС. Приступы стенокардии купируются приемом препаратов нитрогруппы, принимает статины (аторвастатин 20 мг/сут). На фоне приема статинов отмечено повышение трансаминазы до 3–5 норм. При отмене статинов участились приступы стенокардии, отмечено повышение цифр АД. Была назначена комбинированная терапия: комбинация статина (аторвастатин в дозе 10 мг + эзетимиб 10 мг) в течение 14 дней + Гептор 1200 мг. Через две недели отмечено снижение трансаминаз, а через 4 недели достигнуты целевые уровни липидов – ЛПНП ниже 3,5 ммоль/л, триглицериды 1,7 ммоль/л, снижение АСТ, АЛТ до исходного уровня.

Если говорить о больных, у которых проводится коррекция веса, то при терапии препаратом Гептор они легко преодолевают трудности, связанные с диетической депрессией: лучше переносят разгрузки, в большей степени привержены к физической активности и лекарственной терапии по снижению веса.



Беседовала Ксения Кириллова

veropharm
Гептор®

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин)
Таблетки 400 мг № 20, № 40, лиофилизат 400 мг № 5



НОВИНКА!

ГЕПТОР® ТАБЛЕТКИ № 40
ДЛЯ ТЕХ, КОМУ НУЖНО ЕЩЕ БОЛЬШЕ! ¹



Одна упаковка на курс лечения²



Качественное лечение по более выгодной цене³



Гепатопротекторный эффект сохраняется на 3 месяца после окончания терапевтического курса⁴



Ознакомиться с инструкцией по применению вы можете на сайте:
<https://products.veropharm.ru/upload/iblock/483/483b2367a37126a43c5d5ee5cbd0817a.pdf>

1. По сравнению с упаковкой Гептор® № 20
2. Приказ МЗ РФ от 09.11.2012. № 772н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при других заболеваниях печени»
3. Цена упаковки № 40 на 15 % выгоднее, чем 2 упаковки № 20 в пересчете на 1 таблетку. На основании прайс-листа компании «ВЕРОФАРМ»
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Гептор® таблетки от 17.09.2017

АО «ВЕРОФАРМ», 107023, Россия, Москва, Барабанный пер., 3. Тел.: (495) 792-53-30, факс: (495) 792-53-28. E-mail: info@veropharm.ru, www.veropharm.ru. РУ № ЛС-001820 (табл.), РУ № ЛСР-006254/10 (лиофил.). На правах рекламы. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.п. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. VERHPT180208 от 01.03.2018

Д.Т. ДИЧЕВА¹, к.м.н., Е.И. КУЗНЕЦОВА¹, Т.А. БАЕВА²¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова² Главный клинический госпиталь МВД России, Москва

ЭФФЕКТИВНОСТЬ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

В ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) по распространенности постепенно становится ведущей патологией печени в мире. Экспертными группами как в США, странах Западной Европы, так и в РФ в рамках лечения НАЖБП во главу угла ставится модификация образа жизни, включающая оптимизацию физических нагрузок, диетотерапию и, как следствие, снижение ИМТ. Однако для практикующего врача часто представляется затруднительным убедить пациента в необходимости изменить свой образ жизни и характер питания. В силу этого чрезвычайно важным представляется медикаментозная коррекция, направленная на снижение массы тела, редукцию инсулинорезистентности и уменьшение тяжести повреждения паренхимы печени. К настоящему времени в клинической практике при лечении НАЖБП высокую эффективность продемонстрировали препараты урсодезооксихолевой кислоты (Урсосан), воздействующие на несколько патогенетических механизмов данного заболевания.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, урсодезооксихолевая кислота.

D.T. DICHEVA¹, PhD in medicine, E.I. KUZNETSOVA¹, T.A. BAEVA²¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry² Central Clinical Hospital of Ministry of Internal Affairs of Russia

EFFICACY OF URSODEZOXYCOLIC ACID IN THE TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) becomes gradually the most frequent liver disease in the world. Expert teams in the USA, Western Europe, and Russia give pride of place within the NAFLD treatment regime to lifestyle modification including the optimization of physical activity, diet and, as a consequence, the BMI reduction. However, it is often difficult for the practitioner to motivate the patients to change their lifestyle and eating habits. Due to this, it is extremely important to use a pharmacologic therapy aimed at weight loss, reducing insulin resistance and repopulating the severely damaged liver parenchyma. By now ursodeoxycholic acid drugs (Ursosan) have been proved to be highly effective in treating NAFLD in clinical practice, having a significant impact on several pathogenetic mechanisms of this disease.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, ursodeoxycholic acid.

Еще 40 лет назад диагноз *неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)* не был так распространен, как в настоящее время. Согласно статистическим данным, около четверти всего населения земного шара (25,24% 95% ДИ: 22,10–21,6) страдает НАЖБП [1]. Более того, эта нозология известна не только во взрослой, но и педиатрической практике в силу активного развития ожирения у детей младшего (40–70%) и старшего (17%) школьного возраста [2]. Если сравнить статистические показатели распространенности заболевания в разных странах, то значимого различия выявить не удалось. Так, среди прочих нозологий на долю НАЖБП в странах Европы приходится 20–30% населения, в США – 20–46%, странах Азии – 12–27,3% [3–7]. И наконец, в Российской Федерации – 45%, из которых 34,26% составили пациенты в возрасте 70–80 лет, 10,95% – у пациентов 50–59 лет. Сама патология включает в себя несколько самостоятельных нозологических единиц, являющихся одновременно последовательно сменяющимися друг друга фазами: жировой стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз печени, цирроз печени и как осложнение последнего – развитие гепатоцеллюлярной карциномы [8].

Как видно из классификации, стадийность процесса схожа с таковой при алкогольной болезни печени (АБП).

В связи с этим при первичном контакте с больным необходимо в первую очередь исключить употребление алкоголя в дозах в пересчете на этанол >20 г/сут для женщин и >40 г/сут для мужчин [8]. Как было сказано выше, пациенты с ожирением подвержены большему риску развития НАЖБП. У лиц с повышенным ИМТ чрезвычайно важным является исключить наличие метаболического синдрома как совокупность целого ряда патологических состояний (повышение артериального давления (АД), уровня триглицеридов (ТГ), ЛПНП, снижение уровня ЛПВП, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа) [9, 10].

Вопрос о своевременной диагностике и адекватном лечении НАЖБП стоит чрезвычайно остро в силу отсутствия клинических проявлений и, как следствие, недостаточной мотивации пациентов к модификации образа жизни и медикаментозному лечению.

Согласно статистическим данным, 48–100% [11] пациентов не знают о наличии у них НАЖБП в силу асимптомного течения болезни. Большая часть пациентов узнает об этом диагнозе при обследовании по поводу АГ или дебюта сахарного диабета 2-го типа. Лишь небольшой процент больных отмечает появление слабости, чувство дискомфорта в правом подреберье. При осмотре пациента обра-

щает на себя внимание избыточная масса тела, обнаруживается умеренная гепатомегалия. При стеатозе и НАСГ край печени, как правило, закруглен, мягкий, для выраженного фиброза характерно уплотнение, чувствительность края печени при пальпации. На стадии цирроза появляются печеночные знаки, спленомегалия, асцит. Учитывая асимптомное течение, достаточно важную роль играет лабораторная диагностика. НАЖБП может быть заподозрена при повышении уровня печеночных трансаминаз до 2–4 норм, преимущественно АЛТ, в то время как при АБП повышается чаще АСТ. Не утратило свою клиническую значимость определение коэффициента де Ритиса (отношение АЛТ к АСТ), при НАЖБП показатель <1 [12]. Достаточно часто отмечается повышение ГГТП до 3–5 норм, которое может быть изолировано. В ряде случаев возможно обнаружение в крови, как правило, в невысоком титре антинуклеарных АТ и АТ к гладкой мускулатуре (23–36%) [1]. Также немаловажным является определение уровня гликемии, выявление инсулинорезистентности. Поскольку вышеуказанные изменения лабораторных показателей могут иметь место и при ряде других патологических состояний, в круг дифференциальной диагностики целесообразно включать аутоиммунный и вирусные гепатиты, наследственные заболевания печени, такие как гемохроматоз, болезнь Вильсона – Коновалова [8]. Также необходимо помнить о взаимоотношающем течении заболеваний печени различной этиологии.

Диагноз НАЖБП устанавливается по совокупности клинико-лабораторных и инструментальных данных. В рутинной практике наиболее доступным на сегодняшний день является УЗИ органов брюшной полости (УЗИ ОБП), специфичность которого составляет 66–97%, чувствительность – 60–94% [13]. Наряду с УЗИ ОБП, возможно проведение КТ ОБП, МРТ ОБП. При диагностике тяжести фиброза также эффективны непрямая эластометрия, акустически импульсно-волновая эластография, МР-эластография [12].

У лиц с повышенным ИМТ чрезвычайно важным является исключить наличие метаболического синдрома как совокупности целого ряда патологических состояний (повышение артериального давления, уровня триглицеридов, ЛПНП, снижение уровня ЛПВП, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа)

Наряду с вопросом об эффективной диагностике НАЖБП, активно обсуждается эффективность лечения таких пациентов. С этой целью представляется немаловажным обсудить ключевые звенья патогенеза. Если ранее ведущую позицию занимала теория «двух ударов», выдвинутая С.С. Day, О.Ф. James [14], то в настоящее время укрепилась мысль о «множественных параллельных ударах». В рамках этой теории основным звеном считается нарушение баланса между образованием и потреблением триглицеридов в гепатоцитах в виде чрезмерного

накопления последних [15]. Механизмы, обуславливающие этот процесс, следующие:

- повреждение структуры митохондрий в процессе бета-пироксисомного окисления жирных кислот,
- увеличение образования эндогенных жирных кислот,
- недостаточное образование ЛПНП из ТГ [16].

Учитывая взаимосвязь НАЖБП с метаболическим синдромом, значимым моментом патогенеза является инсулинорезистентность и изменение соотношения регуляторов жирового обмена. В связи с инсулинорезистентностью развивается гипергликемия при гиперинсулинемии, что способствует активации липолиза в жировой ткани. В дальнейшем это повышает выход жирных кислот, их недостаточное расщепление приводит к активации перекисного окисления липидов и развитию окислительного стресса. Помимо вышеизложенных механизмов, имеет место повышенный синтез фактора некроза опухоли альфа, Fas-лиганда, активность трансформирующего фактора роста интерлейкинов, что сопровождается некрозом гепатоцитов с развитием воспаления и фиброза печени [14].

Учитывая взаимосвязь НАЖБП с метаболическим синдромом, значимым моментом патогенеза является инсулинорезистентность и изменение соотношения регуляторов жирового обмена

Генетический фактор также играет роль в индукции процесса. У лиц с полиморфизмом I148M (Panetin-Like Phospholipase) установлена ассоциация с НАЖБП. Реализация генетического механизма возможна при наличии у данных больных ожирения и инсулинорезистентности [16].

Как международные, так и отечественные рекомендации по диагностике и лечению НАЖБП имеют в своей основе патогенетический подход к терапии данного заболевания.

Экспертными группами как в США, странах Западной Европы, так и в РФ во главу угла ставится модификация образа жизни, включающая оптимизацию физических нагрузок, диетотерапию и, как следствие, снижение ИМТ. Однако для практикующего врача часто представляется затруднительным убедить пациента в необходимости изменить свой образ жизни и характер питания. В силу этого чрезвычайно важным представляется медикаментозная коррекция, направленная на снижение массы тела, редукцию инсулинорезистентности и уменьшение тяжести повреждения паренхимы печени.

Для коррекции дислипидемии и снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с НАЖБП могут быть использованы статины, однако непосредственного влияния на состояние паренхимы печени они не оказывают [1]. Неоднозначные данные получены при использовании еще одного гиполлипидемического средства – эзетимиба. В пилотном клиническом исследовании с участием 24 пациентов с НАЖБП данный препарат продемонстрировал положительный терапевти-

ческий эффект [17, 18]. В то же время в недавно завершеном РКИ эффективность эзетимиба в регрессе синдрома цитолиза и стеатоза оказалась сопоставимой с плацебо [18]. В клинических рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП Российской гастроэнтерологической ассоциации рассматриваются в качестве более эффективной и безопасной терапии симвастатин, аторвастатин, правастатин, ловастатин, розувастатин.

В последние годы расшифрован эффект уменьшения инсулинорезистентности, присущий УДХК. Этот эффект заключается в активировании рецептора клеточной поверхности для желчных кислот TGR5, который стимулирует выработку инкретинов (пептидных гормонов, секретируемых L-клетками кишечника в ответ на прием пищи), а также фарнезоидного X-рецептора

Учитывая важную роль оксидативного стресса и ПОЛ в патогенезе НАЖБП, было предложено использовать препараты с антиоксидантной активностью. При лечении НАЖБП без сопутствующего СД 2 типа, а также детей с НАСГ обсуждается назначение витамина Е. При применении токоферола в высоких терапевтических дозах (800–1000 мг/сут) регистрируется положительная динамика печеночных ферментов, при этом влияние на гистологическую картину отмечено не было [19]. В качестве предостережения следует сказать о том, что применение витамина Е в высоких терапевтических дозах повышает риск развития геморрагического инсульта, рака простаты и общей летальности в популяции [20, 21].

Отдельную группу составляют препараты, повышающие чувствительность к инсулину. В связи с прямым влиянием гиперинсулинемии на развитие НАЖБП немаловажным является применение таких препаратов, как бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (пиоглитазон). Важно отметить, что при применении метформина отмечается положительная динамика в начале терапии, однако в отдаленные сроки не было получено позитивного влияния на выраженность фиброза и воспалительного процесса в печени [22, 23]. Несмотря на это, в крупном метаанализе отмечено, что применение метформина у пациентов с СД 2-го типа ассоциировано со статистически значимой регрессией риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ОШ 0,38; 95% ДИ: 24–0,59, $p < 0,0010$) [24].

В качестве препарата, повышающего чувствительность жировой, мышечной и печеночной тканей к инсулину и уменьшающего уровень триглицеридов, а также экспрессию транспортеров глюкозы, рекомендовано использование пиоглитазона. При РКИ было показано, что прием данного препарата в дозе 30–45 мг/сут приводил к обратному развитию синдрома цитолиза, стеатоза и инсулинорезистентности, а также способствовал нормализации гистологической картины по сравнению с плацебо [25–27].

В клинической практике высокую эффективность продемонстрировали препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), воздействующие на несколько патогенетических механизмов НАЖБП.

Цитопротективный эффект заключается в защите гепатоцитов от агрессивных факторов (данный эффект реализуется при помощи образования двойных молекул, взаимодействующих с липофильными мембранными структурами, встраивающимися в клеточную мембрану и повышающими устойчивость к токсическим воздействиям по отношению к гепатоцитам, холангиоцитам), а также в уменьшении концентрации токсичных для печеночной клетки желчных кислот путем активации Са-зависимой α -протеинкиназы и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах, образовании смешанных мицелл с токсичными желчными кислотами (хенодесоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой) и предупреждении их повреждающего действия на клетки.

В 2009 г. Ratziu и соавт. [26] были представлены результаты рандомизированного двойного слепого исследования эффективности УДХК в лечении неалкогольного стеатогепатита. В исследование было включено 126 пациентов с гистологически доказанным неалкогольным стеатогепатитом. Одна группа пациентов получала УДХК в дозе 30 мг/кг массы тела в день, вторая группа – плацебо в течение 12 месяцев. В результате исследования оказалось, что у пациентов, получавших УДХК, достоверно снизились значения АЛТ, АСТ и ГГТП в сравнении с плацебо ($p < 0,005$).

Антиапоптотический эффект обусловлен снижением концентрации ионизированного кальция в клетках, активацией рецепторов эпидермального фактора роста, что предотвращает высвобождение митохондриального цитохрома С, блокаду активации каскада и апоптоза гепатоцитов и холангиоцитов; ингибирование повреждения клеток токсичными желчными кислотами, алкоголем, вирусами; препятствование увеличению экспрессии ФНО- α ; регуляцию проницаемости митохондриальной мембраны; ингибирование перекисного окисления липидов и стимуляцию антиоксидантной активности; изменение метаболизма простагландинов и жирных кислот; прямое связывание УДХК с глюкокортикоидными рецепторами и транслокацию указанного комплекса в ядро клетки; взаимодействие УДХК с другими факторами транскрипции [14].

Антиоксидантный эффект включает: защиту клеток печени от повреждения токсичными желчными кислотами; увеличение уровня глутатиона в плазме; связывание свободных радикалов, уменьшение патологической активности перекисного окисления липидов; активацию репарации биологических мембран посредством встраивания в них УДХК. Эти механизмы цитопротекции не являются избирательными исключительно для клеток печени: увеличение мембранной резистентности возможно у всех клеток организма, что и служит обоснованием применения препаратов УДХК в комплексном лечении других заболеваний, например сердечно-сосудистой системы [14].

Антифибротический эффект, в свою очередь, реализуется при уменьшении высвобождения митохондриального цитохрома С, щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы; ингибировании пролиферативной активности фибробластов, стимулированной фактором роста тромбоцитарного происхождения; уменьшении функциональной активности звездчатых клеток, связанной с поглощением апоптозных телец; уменьшении дегенерации гепатоцитов и пролиферации холянгиоцитов; непосредственном угнетении перисинусоидального коллагенообразования.

В последние годы расшифрован эффект уменьшения инсулинорезистентности, присущий УДХК. Этот эффект заключается в активировании рецептора клеточной поверхности для желчных кислот TGR5, который стимулирует выработку инкретинов (пептидных гормонов, секретируемых L-клетками кишечника в ответ на прием пищи), а также фарнезоидного X-рецептора. УДХК служит сигнальной молекулой с системными эндокринными функциями. Она активирует протеинкиназные пути, представляя собой лиганды для TGR5, и, таким образом, регулирует собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы и триглицеридов [14].

Гипохолестеринемический эффект включает снижение всасывания холестерина в кишечнике; уменьшение синтеза холестерина в печени; снижение экскреции холестерина в желчь; снижение токсичности и уменьшение частоты побочных реакций при использовании статинов за счет индукции CYP3A4; умеренное подавляющее действие на синтез холестерина в печени и торможение активности ГМК-КоА-редуктазы. Гипохолестеринемический эффект УДХК получил свое подтверждение в российском мультицентровом исследовании РАКУРС «Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и

желчевыводящих путей с использованием препарата Урсосан». В исследовании использовался препарат УДХК Урсосан, применяющийся в РФ в течение многих лет. В ходе исследования было продемонстрировано более существенное снижение показателей общего холестерина (ХС) и ЛПНП в группе пациентов, получавших терапию статинами и Урсосаном, в сравнении с группой пациентов, получавших монотерапию статинами. Сходные изменения ХС и ХС ЛПНП были зарегистрированы у пациентов с НАЖБП как на стадии стеатоза, так и на стадии стеатогепатита. Исследование также продемонстрировало снижение выраженности цитолитического синдрома. Прием Урсосана в дозе 15 мг/кг/сут, наряду со статинами, обусловил статистически значимое снижение активности АСТ, АЛТ, ЩФ и ГГТП у пациентов с НАЖБП, нуждающихся в терапии статинами, у которых исходно были выявлены отклонения уровней трансаминаз [28].

Гипохолестеринемический эффект УДХК получил свое подтверждение в российском мультицентровом исследовании РАКУРС «Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей с использованием препарата Урсосан»

Сходные данные были получены в исследовании, проведенном сотрудниками кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. При назначении пациентам с НАЖБП УДХК в дозе 20 мг/кг/сут в течение 90 дней или УДХК в той же дозе в комбинации с лактулозой (25 мг/кг/сут) в обеих группах получен положительный результат, выражавшийся в снижении уровня трансаминаз, общего холестерина



- ЗАЩИЩАЕТ ПЕЧЕНЬ
- ОБЕРЕГАЕТ СОСУДЫ*
- ПОМОГАЕТ ПРИ РЕФЛЮКСЕ

УРСОСАН

БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

NEW! Теперь и в форме таблеток в дозе **500 мг**

УРСОСАН – препарат с высоким уровнем эффективности, доказательности и множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей, билиарного рефлюкса и метаболического синдрома.

УРСОСАН – ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ

- Основные исследования эффективности УДХК в России выполнены именно на препарате Урсосан*.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.**

* Мультицентровое исследование РАКУРС Исследование СТОПГЭРБ
** GfK, 2017 г.

Регистрация: П. №16163/2011 от 26.02.2010

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

и триглицеридов, при этом статистически достоверных отличий не отмечалось. Стоит отметить, что применение препарата УДХК может сопровождаться изменением консистенции и кратности стула в силу его желчегонного эффекта, поэтому комбинация УДХК с лактулозой в составе комплексного препарата представляется оптимальной лишь у больных, страдающих обстипационным синдромом [28].

Билиарный сладж рассматривается Российским научным обществом гастроэнтерологов в качестве латентной (бескаменной) стадии желчекаменной болезни – единственной стадии этого заболевания, подлежащей терапевтическому лечению

У пациентов с НАЖБП часто диагностируется дислипидемия, требующая назначения статинов с целью уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений. Методическими рекомендациями МЗ РФ «Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» под редакцией С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина предложен следующий терапевтический алгоритм. При превышении уровня трансаминаз более трех норм пациентам рекомендуется назначение УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела с целью снижения уровня трансаминаз. Затем после нормализации уровня трансаминаз начинается совместная терапия статинами и УДХК, что позволяет нормализовать показатели липидного профиля без повышения уровня трансаминаз. При изначальном уровне трансаминаз, не превышающем 3 норм, комбинированная терапия статинами и УДХК может назначаться сразу под контролем печеночных ферментов. Рекомендуемая длительность курса УДХК колеблется от 3 до 6 месяцев [29].

Холеретический эффект включает: вытеснение пула токсичных гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторов в подвздошной кишке; стимуляцию экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой L-протеинкиназы, что уменьшает концентрацию гидрофобных желчных кислот; индуцирование бикарбонатного холереза и усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник; стимуляцию различных белков холеретического транспорта (активирует экспрессию и интеграцию MRP2 и BSEP в канальцевых мембранах, стимулируя, таким образом, экскрецию желчных кислот с желчью; стимулирует базолатеральный MRP3, что повышает дисперсию солей желчных кислот в систему энтерогепатической циркуляции; активирует сложную сеть внутриклеточных сигнальных молекул) [14].

Литолитический эффект присущ УДХК, чрезвычайно важно лечение пациентов НАЖБП в силу того, что большая часть из них имеет повышенный риск развития желчекаменной болезни на фоне существенного увеличения литогенности желчи. Согласно собственным данным, при УЗИ ОБП у 38,9% пациентов, страдающих НАЖБП, в поло-

сти желчного пузыря был выявлен билиарный сладж, чаще в виде взвеси, хлопьев, реже в виде не дающих акустической тени сгустков. При этом у 11,7% пациентов отмечалось наличие конкрементов в полости желчного пузыря, требующих планового оперативного лечения. Билиарный сладж рассматривается Российским научным обществом гастроэнтерологов в качестве латентной (бескаменной) стадии желчекаменной болезни – единственной стадии этого заболевания, подлежащей терапевтическому лечению. Назначение УДХК (Урсосан) в дозе 15 мг/кг массы тела пациентам с НАЖБП в течение 3 месяцев привело к снижению уровня трансаминаз и ГГТП, ХС, ХС ЛПНП, ТГ, а также элиминации билиарного сладжа у всех обследованных нами пациентов в силу холеретического и литолитического эффекта препарата. Литолитический эффект реализуется благодаря уменьшению содержания холестерина в желчи и снижению ее литогенности; стимуляции выхода холестерина из конкрементов в желчь; модуляции структуры и состава богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи; уменьшению кишечной абсорбции холестерина; снижению синтеза холестерина в печени с ингибированием 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А-редуктазы; увеличению постпрандиальной сократимости желчного пузыря [14].

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

В случае отсутствия выраженного эффекта от диетотерапии, коррекции образа жизни и фармакотерапии приходится рассматривать в качестве лечебной тактики оперативные вмешательства. Так, широкое применение заслужила бариатрическая хирургия, применяемая у пациентов с морбидным ожирением (ИМТ >40 кг/м²). Отмечено, что такой подход приводит к уменьшению гистологических признаков НАСГ у 85% пациентов и фиброза печени у 34% [30].

Касательно вопроса трансплантации печени, следует отметить, что НАЖБП приобретает характер пандемии, и в силу трансформации процесса в цирроз при неадекватном лечении эта патология может стать показанием к трансплантации печени [31].

Касательно вопроса трансплантации печени, следует отметить, что НАЖБП приобретает характер пандемии, и в силу трансформации процесса в цирроз при неадекватном лечении эта патология может стать показанием к трансплантации печени

Таким образом, своевременная диагностика и адекватное лечение НАЖБП позволяют предотвратить прогрессирование заболевания в потенциально необратимую стадию – цирроз печени. Благодаря плеiotропному действию УДХК оказывает влияние на целый ряд пато-

генетических механизмов формирования НАЖБП и в силу этого реализует выраженный терапевтический эффект у пациентов, страдающих рассматриваемой патологией. Собственный опыт применения препарата УДХК Урсосан позволяет сделать заключение о его

высокой эффективности и безопасности в ежедневной клинической практике.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени. *Клиническая гепатология*, пособие для врачей. М., 2017./ Маев ИВ, Андреев ДН, Дичева ДТ, Кузнецова ЕИ. Non-alcoholic fatty liver disease. Clinical hepatology, manual for practitioners. Moscow, 2017.
2. Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(36): 8078-95.
3. Blachier M, Lelou H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe. A Review of available epidemiological data. European Association for the Study of the Liver 2013. *J Hepatol*, 2013, 58: 593-608.
4. Park S, Jeon WK, Kim, SH et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21: 138-143.
5. Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol*, 2009, 50: 204-210.
6. Hashimoto, E, Tokushigie, K. Prevalence, gender, ethnic variation, and prognosis of NASH. *J Gastroenterol*, 2011, 46: 63-69.
7. Wong VW, Chu WC, Wong GL et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut*, 2012 Mar, 61(3): 409-15.
8. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: обзор европейских рекомендаций 2016 года. *Consilium Medicum*, 2017, 19(8): 8-13./ Андреев ДН, Маев ИВ, Дичева ДТ, Кузнецова ЕИ. Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: an overview of the European guidelines in 2016. *Consilium Medicum*, 2017, 19 (8): 8-13.
9. Fan JG, Peng YD. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: Asian definitions and Asian studies. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2007, 6: 572-578.
10. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 2016, 64(1): 73-84.
11. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2012, 2: 36-39./ Маев ИВ, Андреев ДН. Non-alcoholic fatty liver disease: mechanisms of development, clinical forms and pharmaceutical correction. *Gastroenterologiya. Appendix to the Journal Consilium Medicum*, 2012, 2: 36-39.
12. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*, 2015, 17(8): 20-7./ Маев ИВ, Кузнецова ЕИ, Андреев ДН, Дичева ДТ. Modern and perspective approaches to the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Consilium Medicum*, 2015, 17 (8): 20-7
13. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatology*, 2013, 58: 1007-1019.
14. Казюлин А.Н. Место урсодоэзоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз, стеатогепатит, фиброз/цирроз. *РМЖ*, 2017, 17: 1248-1257./ Kazyulin AN. A role of ursodeoxycholic acid in the therapy for non-alcoholic fatty liver disease at different stages of the disease: steatosis, steatohepatitis, fibrosis/cirrhosis. *RMJ*, 2017, 17: 1248-1257
15. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г., Гвintовкина Т.О. Патогенетическая терапия хронических заболеваний печени, индуцированных метаболическими нарушениями. *Фарматека*, 2012, 2: 91-95./ Maev IV, Vyukinova ES, Lebedeva EG, Gvintovkina TO. Pathogenetic therapy of chronic liver diseases induced by metabolic disorders. *Farmateka*, 2012, 2: 91-95
16. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Беляева Е.Л. Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему. *Современная фармакотерапи.* 2016, 37: 26-25./ Ermolova TV, Ermolov SYu, Belyaeva EL. Non-alcoholic fatty liver disease: a modern view of the problem. *Sovremennaya Farmakoterapiya*. 2016, 37: 26-25
17. Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M et al. Long-term combination therapy of ezetimibe and acarbose for nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2009, 51: 548-556.
18. Park H, Shima T, Yamaguchi K et al. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*, 2011, 46: 101-107.
19. Harrison SA, Torgenson S, Hayashi P et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98: 2485-2490.
20. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG et al: Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*, 2009, 301: 39-51.
21. Schurks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T: Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2010, 341: 5702.
22. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20: 23-28.
23. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB et al. Metformin in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol*, 2009, 44: 853-860.
24. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, Su Q, Jiang Q, Kip KE. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(7): 2347-53.
25. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*, 2006, 355: 2297-2307.
26. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology*, 2008, 135: 100-110.
27. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV et al. Randomized, placebo controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 2008, 135: 1176-1184.
28. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. Влияние урсодоэзоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*, 2013, 1: 31-51./ Maev IV, Kucheryavy YuA, Morozov SV. The impact of ursodeoxycholic acid as a monotherapy and in combination with lactulose on the biochemical parameters of the blood of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii i Koloproktologii*, 2013, 1: 31-51
29. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Палгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2016, 2: 24-42./ Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov CH, Tikhonov IN, Shirokova EN, Bueverov AO, Drapkina OM, Shulpekova YuO, Tsukanov VV, Mammayev SN, Maev IV, Palgova LK. Clinical guidelines on the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Association for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii i Koloproktologii*, 2016, 2: 24-42
30. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D et al. Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*, 2015, 149: 377-388.
31. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение с позиций доказательной медицины. *Лечащий врач*, 2017, 2: 45-8./ Андреев ДН, Дичева ДТ, Кузнецова ЕИ, Маев ИВ. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment from the perspective of evidence-based medicine. *Lechaschiy Vrach*, 2017, 2: 45-8

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

В СВЕТЕ РИМСКИХ КРИТЕРИЕВ IV ПЕРЕСМОТРА (2016 г.)

В обзорной статье отражены современные представления о синдроме раздраженного кишечника (СРК), основанные на положениях Римского консенсуса IV пересмотра (2016 г.). Рассмотрены вопросы дефиниции, классификации, особенностей клинической картины и критериев диагностики СРК. Представлены актуальные данные о фармакотерапии СРК с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, Римские критерии IV, диагностика, лечение.

D.T.DICHEVA, PhD in medicine, D.N.ANDREEV, PhD in medicine, M.P. SCHEGLANOVA, E.V. PARTSVANIA-VINOGRADOVA
Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia
IRRITABLE BOWEL SYNDROME IN VIEW OF THE ROME IV CRITERIA (2016)

The review article reflects a contemporary view of irritable bowel syndrome (IBS) based on the Rome IV Criteria (2016). The paper studies the matters of definition, classification, features of the clinical picture and diagnostic criteria for IBS. It outlines the real-time findings of the pharmacotherapy of IBS from the perspective of evidence-based medicine.

Keywords: irritable bowel syndrome, Rome IV criteria, diagnostics, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, синдром раздраженного кишечника (СРК) – это функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, проявляющееся периодической болью в животе, связанной с изменением кратности дефекаций и/или изменением консистенции стула [1]. Нарушение функции кишечника у пациентов с СРК, как правило, сопровождается избыточным газообразованием и вздутием живота [2, 3]. Актуальность СРК в структуре заболеваний гастроэнтерологического профиля подчеркивается не только отчетливым снижением качества жизни больных, но и прямыми и косвенными экономическими издержками на диагностические мероприятия, направленными на исключение причин органической патологии [3, 4].

В соответствии с Римскими критериями IV пересмотра (2016 г.), для постановки диагноза СРК требуется наличие у пациента рецидивирующих болей в животе, по крайней мере, 1 день в неделю в течение последних 3 месяцев, ассоциированных с двумя и более нижеприведенными критериями [1]:

- с дефекацией;
- с изменением частоты стула;
- с изменением формы стула.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Согласно различным эпидемиологическим исследованиям, распространенность СРК в зависимости от региона мира варьируется от 10 до 25% (рис. 1) [5, 6]. В одном из последних метаанализов, объединившем результаты 80 исследований, было показано, что СРК страдает 11,2%

популяции мира (95% доверительный интервал (ДИ): 9,8–12,8%) [6]. В России официальных эпидемиологических данных федерального уровня по распространенности СРК до сих пор нет. Опираясь на некоторые региональные данные, можно сделать заключение, что эта цифра находится на уровне примерно 15% [7].

Показатель заболеваемости СРК составляет от 1,35 до 1,5% в год, что было продемонстрировано в двух различных популяционных исследованиях с периодом наблюдения 10–12 лет [8, 9]. При этом заболеваемость СРК среди женщин, как правило, в 1,5–3,0 раза выше, чем среди мужчин [3, 5]. СРК можно назвать заболеванием молодого и среднего возраста, так как среди пациентов преобладают люди, не достигшие 50 лет [6].

Абсолютное количество пациентов, страдающих СРК, столь велико, что обращаемость по поводу данной патологии составляет от 25 до 50% структуры гастроэнтерологического приема [3, 10]. Наш клинический опыт позволяет привести сходные данные: обращаемость по поводу СРК за последние 4 года варьирует от 20,8 до 33,6%.

ОБНОВЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ ДИАГНОСТИКИ

Римские критерии IV пересмотра, опубликованные в мае 2016 г., обобщили мировой опыт диагностики и лечения пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ, и в частности с СРК [11, 12]. В этом согласительном документе, опираясь на рационализаторские предложения экспертного сообщества и результаты последних клинических исследований, были уточнены критерии диагностики СРК [11, 13].

В отличие от Римских критериев III пересмотра, термин «дискомфорт в животе» был исключен из настоящего

определения и диагностических критериев в связи с тем, что не во всех языках встречается аналог английского термина «discomfort», и разница интерпретаций при его переводе приводит к неоднозначному пониманию как специалистами, так и пациентами. Так, в одном из исследований, в котором изучалась эта проблема, было показано, что понимание этого термина разными пациентами с СРК варьирует в широких пределах [14]. Другое исследование продемонстрировало, что в 4 из 5 случаев диагноз СРК был бы выставлен независимо от описания, которое в данном случае использовалось [15].

В нынешней дефиниции СРК также подвергся изменению частоты абдоминальных болей. Так, констатировано, что боль должна проявляться, по крайней мере, 1 день в неделю в течение последних 3 месяцев. В отличие от Римских критериев III пересмотра, в которых СРК определялся как наличие болей в животе (или дискомфорт) по меньшей мере в течение 3 дней в месяц. Помимо этого, фраза «облегчение после дефекации», относящаяся к характеру болей, была заменена в обновленном документе на «боли, связанные с дефекацией», т. к. большая группа пациентов с СРК не испытывает уменьшения абдоминальных болей после дефекации, но и ухудшения состояния при этом не отмечает. Кроме того, слово «onset» (начало обострения) было исключено из обновленных критериев, т.к. не все пациенты с СРК указывают на одновременное возникновение боли в животе и изменение частоты или консистенции стула.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ПОДТИПЫ

Диагностика СРК требует внимательного подхода к сбору анамнеза пациента и выстраивания последующей

дифференциально-диагностической концепции [2, 16, 17]. Используя Римские критерии IV пересмотра для постановки диагноза СРК, врачи в первую очередь должны опираться на анамнестические данные пациента и клиническую симптоматику (наличие болей в абдоминальной области, частота и характер дефекаций). При необходимости более глубокой дифференциально-диагностической оценки клинических проявлений требуется проведение дополнительных лабораторных и инструментальных методов обследования пациента.

Диагностика СРК начинается с тщательного сбора анамнеза и оценки клинической картины заболеваний. Обязательным признаком СРК является абдоминальная боль. Отсутствие боли в животе исключает диагноз СРК. Боль может локализоваться в любой области живота, однако чаще отмечается в нижних отделах [1, 3, 17]. Нарушение стула отмечается у каждого второго пациента с СРК и выражается в появлении диареи или запора. Для диареи наиболее характерно возникновение после еды, чаще в первой половине дня; частота дефекаций колеблется от 2 до 4 раз за короткий период времени [18]. Достаточно характерными являются императивные позывы к дефекации, существенно снижающие качество жизни пациентов и ограничивающие их социальную активность [2, 3, 17]. Нередко императивные позывы к дефекации становятся причиной формирования у пациента невротических расстройств различной тяжести из-за страха возникновения позыва к дефекации вне дома (например, в транспорте, на работе и др.) [7, 17]. В случае СРК с преобладанием запоров возможен «овечий» кал, стул в виде карандаша, а также пробкообразный стул (выделение плотных оформленных каловых масс в начале дефекации, а затем кашицеобразный или в ряде случаев водянистый стул). Нередко пациенты испытывают чувство непол-

Рисунок 1. Распространенность СРК в мире

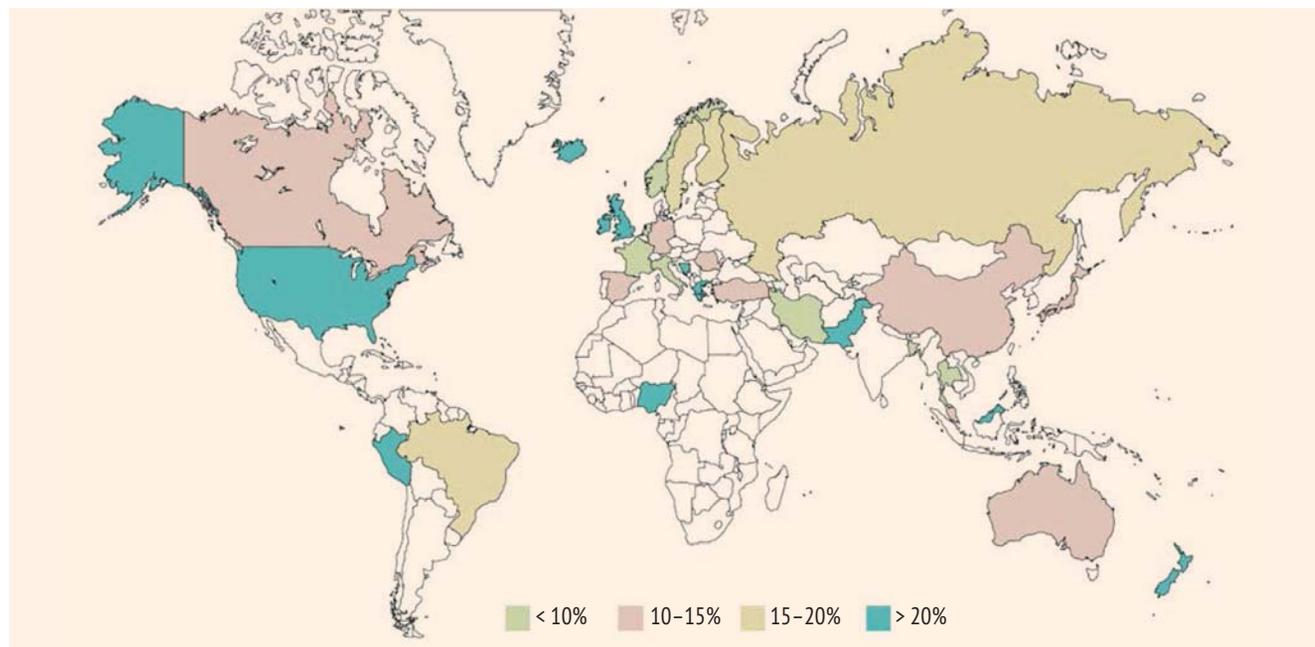


Таблица 1. Диагностические критерии подтипов СРК (Римские критерии IV, 2016 г.)

Подтип	Характеристика
СРК-Д	Более четверти (25%) всех актов дефекации – 1 или 2 типы (твердый или фрагментированный стул) по бристольской шкале формы стула и менее четверти (25%) – 6 или 7 типы (жидкий или водянистый)
СРК-З	Более четверти (25%) всех актов дефекации – 6 или 7 типы (жидкий или водянистый) по бристольской шкале формы стула и менее одной четверти (25%) – 1 или 2 типы (твердый или фрагментированный стул)
СРК-С	Более четверти (25%) испражнений 1 или 2 типов (твердый или фрагментированный стул) по бристольской шкале формы стула и более четверти (25%) – 6 или 7 типы (жидкий или водянистый)
Неклассифицированный СРК	Пациенты, которые соответствуют диагностическим критериям СРК, но точное определение одного из трех типов вызывает сложности

ного опорожнения кишечника [18]. Повышенное газообразование (метеоризм) в животе присутствует у большинства пациентов с СРК. Этому симптому может сопутствовать ощущение распирания в животе, которое тем не менее не является необходимым условием для постановки диагноза СРК [1, 3].

Отдельно стоит отметить, что у пациентов с СРК нередко выявляются клинические признаки функциональной диспепсии (ФД) [19, 20]. Действительно, эпидемиологические исследования демонстрируют довольно высокую частоту такого «перекреста». В недавнем мета-анализе распространенность СРК у пациентов с ФД составила 37% (95% доверительный интервал (ДИ), 30–45%) по сравнению с 7% (95% ДИ 5–10%) у лиц без проявлений диспепсии [21]. По нашим данным, такое наложение симптоматики двух функциональных расстройств ЖКТ наблюдается примерно в 28% случаев.

СРК подразделяется на 3 основных подтипа в соответствии с преобладающим видом расстройства функции толстой кишки: СРК с запором (СРК-З), СРК с диареей (СРК-Д) и смешанный подтип СРК (СРК-С) (табл. 1). Пациенты, которые соответствуют диагностическим критериям СРК, но точное определение одного из трех типов вызывает сложности, должны быть отнесены к категории неклассифицированного СРК. Эта группа больных не слишком распространена. Трудности выбора одной из трех основных подгрупп, к которой относится пациент, могут возникнуть в результате частых изменений диеты и применения различных лекарственных препаратов, влияющих на транзит по желудочно-кишечному тракту. Выбор подтипа должен быть основан на преобладающем виде нарушения сократительной активности кишечника. Для оценки консистенции кала следует пользоваться бристольской шкалой формы стула (рис. 2) [22]. В рамках этой системы следует использовать 1-й и 2-й типы форм стула для определения запора и 6-й и 7-й типы форм стула – для определения диареи. Для более точной классифика-

ции нарушения сократительной активности кишечника оценка должна происходить на фоне полного отказа от слабительных и противодиарейных препаратов [23].

Пациенты с СРК часто жалуются, что симптомы возникают или усугубляются после приема пищи, хотя описываемые проявления достаточно неспецифичны для включения их в диагностические критерии рассматриваемого заболевания. Помимо этого, у пациентов с СРК часто выявляется множество других негастроинтестинальных симптомов (мигрень, фибромиалгия, интерстициальный цистит, диспареунии). Совокупность этих симптомов говорит в пользу наличия у пациента СРК [24, 25].

Наличие симптомов тревоги (семейный анамнез по раку толстой кишки, ректальные кровотечения при отсутствии документированных геморроидальных кровотечений или анальных трещин, немотивированная потеря веса или анемия) требуют более детального обследования пациента с целью исключения органической патологии даже при выявлении диагностических критериев СРК [26, 27].

Целесообразно опрашивать пациентов о характере употребляемой ими пищи, при этом особое внимание необходимо уделять появлению кишечных симптомов при употреблении молочных продуктов, пшеницы, кофеина, фруктов, овощей, соков, подслащенных безалкогольных напитков и жевательной резинки, так как эти продукты могут провоцировать появление или усилить симптомы СРК.

Рисунок 2. Бристольская шкала формы стула [19]

Тип 1	Отдельно твердые комки как орехи, трудно продвигаются	
Тип 2	В форме колбаски, но комковатый	
Тип 3	В форме колбаски, но с ребристой поверхностью	
Тип 4	В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий	
Тип 5	Мягкие маленькие шарики с ровными краями	
Тип 6	Рыхлые частицы с неровными краями, кашцеобразный стул	
Тип 7	Водянистый, без твердых частиц	

Физикальное обследование пациента с СРК достаточно информативно в рамках исключения органической патологии. Так, наличие асцита, гепатоспленомегалии или объемного образования в брюшной полости определяет целесообразность дальнейшего углубленного обследования с использованием инструментальных методов исследования. Ректальное исследование проводится для исключения прямокишечной локализации кровотечения, оценки аноректального тонуса, а также в целях определения диссинергии мышц.

Лабораторная диагностика начинается с оценки общего анализа крови. Выявление анемии или увеличенного количества лейкоцитов требует дальнейшего углубленного обследования с целью исключения органических заболеваний. Следует также измерять уровень С-реактивного белка или фекального кальпротектина как потенциальных маркеров воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [28]. В случае умеренного повышения маркеров воспаления при низкой клинической вероятности ВЗК данные анализы необходимо повторить для решения вопроса о необходимости выполнения колоноскопии [29]. Серологические тесты для выявления целиакии показаны пациентам с СРК-Д и СРК-С при недостаточном ответе на эмпирическую терапию. Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с биопсией двенадцатиперстной кишки следует выполнять при положительном результате серологических тестов на целиакию, а также при высокой вероятности наличия этого заболевания, основанной на клинических признаках. Биопсия двенадцатиперстной кишки также может быть использована для идентификации синдрома мальабсорбции, который способен имитировать симптомы СРК [30]. Анализ кала (бактерии, паразиты, и яйца) может оказаться полезным, если основным симптомом является диарея, особенно в развивающихся странах, где инфекционные и паразитарные поражения кишечника широко распространены [31].

Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016 г.), скрининговая колоноскопия показана пациентам старше 50 лет даже при отсутствии симптомов тревоги, если это не противоречит национальным рекомендациям [1]. Колоноскопия также рекомендована пациентам с персистирующей диареей, плохо поддающейся эмпирической терапии, а также лицам с отягощенным семейным анамнезом по колоректальному раку. Биопсия различных отделов толстой кишки может потребоваться пациентам с хронической диареей для исключения микроскопического колита [32]. Важно помнить, что у некоторых пациентов причиной стойкой, водянистой диареи может быть мальабсорбция желчных кислот [33].

ЛЕЧЕНИЕ

К основным целям терапии пациентов с СРК относятся достижение клинической ремиссии, восстановление социальной активности, а также улучшение или нормализация качества жизни больного [3, 17, 18, 34, 35].

В рамках терапии СРК фундаментальная роль принадлежит установлению доверительных взаимоотношений врача с пациентом [35, 36]. Исходя из этого, лечение СРК необходимо начинать с разъяснения пациенту особенностей его состояния, а также с информирования о пользе и безопасности диагностических тестов [37, 38]. Данные доказательной медицины о роли модификации образа жизни у пациентов с СРК немногочисленны. В целом пациентам следует рекомендовать умеренные физические упражнения, снижение психоэмоционального напряжения, сон не менее 7–8 ч в сутки. Такие рекомендации рассматриваются некоторыми специалистами в качестве факторов, способных уменьшить симптомы СРК [35, 39–41].

При коррекции образа жизни пациента с СРК следует рекомендовать постепенное умеренное повышение физической активности, т. к. избыточная или непривычная для данного пациента нагрузка может, напротив, стать причиной возникновения болевого абдоминального синдрома. Потенциальная польза данной рекомендации выражается в снижении симптоматики заболевания, а также общеукрепляющем действии для здоровья больного. В рандомизированном исследовании с участием 102 пациентов с СРК было продемонстрировано, что в группе пациентов, занимающихся умеренными физическими нагрузками, через 12 недель отмечена более выраженная положительная динамика в нивелировании симптомов заболевания (43 по сравнению с 26%, $p = 0,07$) [39].

Диетотерапия является важным элементом лечения пациентов с СРК. Ограничение глютена в рационе питания может привести к улучшению состояния некоторых пациентов с СРК. Это было показано в двух небольших проспективных исследованиях у пациентов, страдающих СРК с исключением диагноза целиакии на предварительном этапе [42, 43].

Совершенствование подходов к диетотерапии СРК на основе доказательной медицины привело к актуализации применения у этой категории больных диеты со сниженным содержанием ферментируемых олигосахаридов (фруктаны и галактаны), дисахаридов (лактоза), моносахаридов (фруктоза) и полиолов (сахарные спирты – изомальтит, мальтит, маннит, ксилит, сорбит) [35, 44]. Данные короткоцепочечные углеводы объединены термином FODMAP, представляющим собой англоязычный акроним: Fermentable Oligo-, Di-, Mono- and Polyol. Все FODMAP плохо всасываются и осмотически-активны в просвете кишечника [35, 44, 45]. Низкая абсорбция FODMAP приводит к их активной ферментации микрофлорой толстой кишки с образованием двуокси углерода, водорода и метана. Повышенное газообразование через реализацию феномена висцеральной гиперчувствительности может индуцировать симптоматику заболевания [44, 46, 47]. Также FODMAP являются осмотически активными молекулами, приводящими к увеличению объема внутрипросветной жидкости в тонкой кишке [44]. Данное свойство может отразиться в манифестации болевого синдрома, а в случае недостаточного адаптивного поглощения воды в толстой кишке привести непосредственно к диарее [44, 47].

Таблица 2. Структура FODMAP-диеты [35, 44]

FODMAP	Исключить (высокое содержание FODMAP)	Возможные альтернативы (низкое содержание FODMAP)
Избыток фруктозы	Фрукты: яблоки, персики, манго, груши, консервированные фрукты в собственном соку, арбуз	Фрукты: бананы, виноград, грейпфрут, дыня, канталупа, карамбола, дуриан, киви, лимон, лайм, апельсин, маракуйя, папайя, танжело
	Мед и медосодержащие продукты	Заменители меда: светлая патока, кленовый сироп
	Повышенная концентрация фруктозы: большие порции фруктов, сухофруктов, фруктовый сок, концентрированные фруктовые соусы	Сахарозаменители: любые подсластители, кроме полиолов
Лактоза	Молоко: обычное и с низким содержанием жира, козье молоко; мороженое на основе цельного молока и сливок	Молоко: безлактозное, соевое Заменители мороженого: замороженные соки, шербет
	Йогурты: обычные и нежирные	Йогурты: безлактозные
	Сыры: мягкие, сливочные с повышенной жирностью, моцарелла, адыгейский, сулугуни	Сыры: твердые
Олигосахариды (фруктаны и/или галактаны)	Овощи: артишоки, спаржа, свекла, брокколи, брюссельская капуста, белокочанная капуста, укроп, бамяя (окра), чеснок, репчатый лук, лук-порей, лук-шалот	Овощи: китайская капуста, стручковый перец, морковь, сельдерей, зеленый лук, кукуруза, баклажаны, зеленая фасоль, салат, пастернак, тыква, мангольд, побеги бамбука
	Зерновые: крупы из ржи и пшеницы, а также печенье, хлеб, макаронные изделия	Зерновые: безглютеновый и полбяной хлеб/крупяная продукция
	Бобовые: запеченная фасоль, нут, чечевица, красная фасоль, горох, стручковая фасоль	
	Фрукты: яблоки, хурма, арбузы, белые персики, рамбутан	
Полиолы	Фрукты: яблоки, абрикосы, авокадо, вишня, личи, груша, нектарин, персик, груша, слива, чернослив, арбуз	Фрукты: бананы, дыня, карамбола, дуриан, виноград, грейпфрут, киви, лимон, лайм, апельсин, маракуйя, папайя
	Овощи: капуста, стручковый горох	
	Грибы	
	Подсластители: изомальтит, мальтит, маннит, сорбит, ксилит и другие подсластители, оканчивающиеся на «-ol»	Сахарозаменители: глюкоза, сахар (сахароза), другие искусственные подсластители, не заканчивающиеся на «-ol»

тив 38% соответственно) подтверждена в метаанализе 23 рандомизированных контролируемых исследований (1888 пациентов) [52]. В другом метаанализе было показано, что спазмолитики значительно эффективнее плацебо в разрешении абдоминальной боли (отношение шансов (ОШ) 1,52, 95% ДИ: 1,28–1,80) [53]. Согласно Римским критериям IV пересмотра, для уменьшения выраженности болевого абдоминального синдрома у пациентов с СРК также можно использовать такие антидепрессанты, как дезипрамин (25–100 мг 4 раза в день), пароксетин (10–40 мг 4 раза в день), сертралин (25–100 мг 4 раза в день), циталопрам (10–40 мг 4 раза в день) [1].

В случае СРК-3, помимо традиционных рекомендаций по модификации образа жизни и диеты, важную роль отводят препаратам водорастворимой клетчатки: псиллиум (по 1 саше 1–3 р/сут, растворяя в 1 стакане воды) [3, 17]. Назначение этой группы препаратов имеет цель уменьшить плотность каловых масс и мягко стимулировать пропульсивную активность толстой кишки. Псиллиум может применяться как натощак, так и после еды. В одном из последних метаанализов было продемонстрировано, что из всех пищевых волокон только псиллиум оказывает положительное действие при СРК-3 [54]. Также при СРК-3 эффективны осмотические слабительные: лактулоза и лактитол [55, 56]. При использовании этих препаратов важен индивидуальный подбор дозы, начиная с 10–15 г с постепенным ее увеличением на 5 г каждые 2–3-е сутки [57].

Таким образом, диетическое ограничение потребления продуктов с высоким содержанием FODMAP (табл. 2) является эффективным немедикаментозным способом терапии СРК [35]. Снижение выраженности симптоматики СРК при ограничении потребления FODMAP было доказано в ряде рандомизированных исследований [48–50].

Фармакотерапия СРК должна носить дифференцированный характер в зависимости от подтипа заболевания (табл. 3) [1, 17, 18, 34, 51].

В силу наибольшей значимости в клинической картине СРК болевого абдоминального синдрома ведущее место в фармакотерапии отводится селективным спазмолитикам: пинаверия бромид (50–100 мг 3 р/сут), мебеверин (200 мг 2 р/сут), тримебутин (200 мг 3 р/сут) [3, 17]. Эффективность препаратов данной группы в сравнении с плацебо (56 про-

Таблица 3. Препараты, применяемые для лечения СРК

Задача терапии	Препараты
Купирование абдоминальной боли	<ul style="list-style-type: none"> Спазмолитики (гиосцина бутилбромид, пинаверия бромид, мебеверин, тримебутин) Антидепрессанты (дезипрамин, пароксетин, сертралин, циталопрам)
Разрешение диареи	<ul style="list-style-type: none"> Препараты, угнетающие моторику (лоперамид) Энтеросорбенты (диоктаэдрический смектит) Неабсорбируемые антибиотики (рифаксимин) Пробиотики
Разрешение запора	<ul style="list-style-type: none"> Препараты водорастворимой клетчатки (псиллиум) Осмотические слабительные (лактюлоза, лактитол, макрогол)

При СРК-Д может применяться лоперамид (2–4 мг по требованию) как препарат, угнетающий пропульсивную перистальтику кишечника и обладающий антисекреторным эффектом [58]. Однако пациент должен быть предупрежден, что в случае возможного присоединения кишечной инфекции применение лоперамида не показано и предпочтение должно отдаваться другим препаратам [35]. Учитывая тот факт, что СРК-Д достаточно часто имеет постинфекционный характер, в рамках лечения этого подтипа заболевания целесообразно использовать неабсорбируемый антибиотик рифаксимин, эффективно подавляющий избыточный рост бактерий в кишечнике [59, 60]. Рифаксимин необратимо связывается с бета-субъединицей ДНК-зависимой РНК полимеразы, что приводит к ингибированию синтеза РНК и белков бактерий, способствуя снижению патогенной кишечной бактериальной нагрузки [60]. Данный механизм действия особенно актуален при СРК-Д, так как при этом фенотипе заболевания отмечаются достоверные альтерации кишечного микробиома, заключающиеся в количественном снижении семейств Ruminococcaceae, Erysipelotrichaceae, Methanobacteriaceae и повышении условно-патогенных микроорганизмов, обладающих газопродуцирующими свойствами [61, 62]. В одном из последних метаанализов, включившем в себя 32 исследования (1331 пациент), было показано, что применение рифаксимины приводит к разрешению синдрома избыточного бактериального роста в 72,9% (95% ДИ: 65,5–79,8) [63]. Эти результаты находят свое отражение и в клинических исследованиях на популяции пациентов с СРК. Так, в недавнем метаанализе 4 рандомизированных контролируемых исследований было продемонстрировано, что терапия рифаксимином достоверно эффективнее плацебо в разрешении симптоматики СРК сразу после курса

терапии (ОШ 1,19, 95% ДИ: 1,08–1,32), а также при пролонгированном периоде наблюдения за больными после курса лечения (ОШ 1,36, 95% ДИ: 1,18–1,58) [64]. Помимо этого, было показано, что терапия рифаксимином значительно снижает явления метеоризма у пациентов с СРК (ОШ 1,69, 95% ДИ: 1,27–2,23) [64]. При этом препарат обладает аналогичным профилем безопасности и переносимости, что и плацебо. Так, терапия рифаксимином (n = 1103) и плацебо (n = 829) характеризовалась эквивалентной частотой развития как всего спектра побочных явлений (12,1 против 10,7%), так и исключительно серьезных побочных явлений (1,5 против 2,2%) [65].

Стоит отметить, что рифаксимин одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, 2015 г.) для лечения СРК-Д, а также включен в международные (Римский консенсус IV пересмотра, 2016 г.) и национальные (Российская гастроэнтерологическая ассоциация и ассоциация колопроктологов России, 2017 г.) рекомендации по лечению пациентов с рассматриваемым заболеванием [1, 59, 66].

Применение пробиотиков (бифидо- и лактосодержащие препараты) в рамках комплексной терапии оправданно при СРК-Д [67]. Целесообразно назначать эти препараты после курса терапии рифаксимином. Недавний метаанализ 21 рандомизированного контролируемого исследования продемонстрировал, что терапия с применением пробиотиков значительно эффективнее плацебо в купировании симптоматики СРК (ОШ 1,82, 95% ДИ: 1,27–2,60), а также способствует улучшению качества жизни пациентов (стандартизированная разница средних: 0,29, 95% ДИ: 0,08–0,50) [68].



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Lacy BE, Mearin F, Chang L et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*, 2016, 150: 1393–1407.
- Lacy BE, Patel NK. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med*, 2017, 6(11). pii: E99.
- Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. *Фарматека*, 2014, 18: 7–14./ Samsonov AA, Andreev DN, Dicheva DT. Irritable bowel syndrome from the perspective of modern gastroenterology. *Farmateka*, 2014, 18: 7–14
- Canavan C, West J, Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(9): 1023–34.
- Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*, 2014, 6: 71–80.
- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10: 712–721.
- Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Сенина Ю.С. Синдром раздраженного кишечника в практике гастроэнтеролога. В сб.: Актуальные вопросы ведомственной медицины. М., 2012: 83–8./ Maev IV, Dicheva DT, Andreev DN, Senina YuS. Irritable bowel syndrome in the practice of a gastroenterologist. In collected works: Current issues of departmental medicine. М., 2012: 83–8
- Ford AC, Forman D, Bailey AG et al. Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol* 2008, 103: 1229–1239.
- Halder SL, Locke GR 3rd, Schleck CD et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology*, 2007, 133: 799–807.
- Everhart JE, Renault PF. Irritable bowel syndrome in office-based practice in the United States. *Gastroenterology*, 1991, 100: 998.
- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1257–61.
- Маев И. В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. О роли висцеральной гиперчувствительности и способах ее коррекции. Методическое пособие. М., 2016./ Maev IV, Cheremushkin SV, Kucheryavy YuA. Irritable bowel syndrome. Rome IV criteria. On the role of visceral hypersensitivity and ways of its correction. Guidance manual. М., 2016.
- Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *РЖГТК*, 2017, 1: 4–11./ Andreev DN, Zaborovsky AV, Trukhmanov AS, et al. Evolution of ideas about functional diseases of the gastrointestinal tract in view of the revised Rome IV criteria (2016). *RJGGK*, 2017, 1: 4–11
- Spiegel BM, Bolus R, Agarwal N et al. Measuring symptoms in the irritable bowel syndrome: development of a framework for clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32: 1275–1291.
- Palsson O, Heymen S, Whitehead WE. Abdominal pain versus abdominal discomfort: implications for diagnostic assessment of irritable bowel syndrome (IBS). *United Eur Gastroenterol J*, 2014, 2: P405.
- Begtrup LM, Engsbro AL, Kjeldsen J et al. A positive diagnostic strategy is noninferior to a strategy of exclusion for patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11: 956–962.
- Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Черемушкин С.В. Синдром раздраженного кишечника: критерии диагностики и подходы к терапии. *Фарматека*, 2014, 14: 6–11./ Andreev DN, Samsonov AA, Cheremushkin SV. Irritable bowel syndrome: diagnostic criteria and approaches to therapy. *Farmateka*, 2014, 14: 6–11
- Руководство по внутренней медицине. Под ред.: Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. Москва, 2015./ Guidelines for Internal Medicine. Edited by Arutyunova GP, Martynova AI, Spassky AA. Moscow, 2015.

19. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: эпидемиология, классификация, этиопатогенез, диагностика и лечение: научное доось. М.: СТ-Print, 2015./ Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Functional dyspepsia: epidemiology, classification, etiopathogenesis, diagnosis and treatment: scientific dossier. M.: ST-Print, 2015.
20. Маев И.В., Дичева Д.Т., Щегланова М.П. и др. Функциональная диспепсия в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2016, 2: 5-10./ Maev IV, Dicheva DT, Scheglanova MP. Functional dyspepsia in view of the revised Rome IV criteria (2016). *Gastroenterology. Appendix to the Journal Consilium Medicum*, 2016, 2: 5-10
21. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8: 401-9.
22. Riegler G, Esposito I. Bristol scale stool form. A still valid help in medical practice and clinical research. *Tech Coloproctol*, 2001, 5(3): 163-4.
23. Engsbro AL, Simren M, Bytzer P. Short-term stability of subtypes in the irritable bowel syndrome: prospective evaluation using the Rome III classification. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35: 350-359.
24. Vandvik PO, Wilhelmsen I, Ihlebaek C et al. Comorbidity of irritable bowel syndrome in general practice: a striking feature with clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20: 1195-1203.
25. Whitehead WE, Palsson OS, Levy RR et al. Comorbidity in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102: 2767-2776.
26. Ford AC, Bercik P, Morgan DG et al. Validation of the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gastroenterology*, 2013, 145: 1262-1270.
27. Ford AC, Talley NJ, Veldhuyzen van Zanten SJ et al. Will the history and physical examination help establish that irritable bowel syndrome is causing this patient's lower gastrointestinal tract symptoms? *JAMA*, 2008, 300: 1793-1805.
28. Menees ST, Kurlander J, Goel A et al. Meta-analysis of the utility of common serum and fecal biomarkers in adults with IBS. *Gastroenterology*, 2014, 146(Suppl): S194.
29. Waugh N, Cummins E, Royle P et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and noninflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2013, 17: 1-211.
30. Ghoshal UC, Srivastava D, Verma A et al. Tropical sprue in 2014: the new face of an old disease. *Curr Gastroenterol Rep*, 2014, 16: 391.
31. Юшук Н.Д., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Острая диарея у взрослых: актуальность проблемы и новые возможности терапии. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*, 2017, 4(21): 99-107./ Yushchuk ND, Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Acute diarrhea in adults: the urgency of the problem and the new possibilities of therapy. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*, 2017, 4 (21): 99-107
32. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черемушкин С.В. Эволюция представлений о микроскопическом колите. *Терапевтический архив*, 2015, 87(4): 69-76./ Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Cheryomushkin SV. Evolution of concepts for microscopic colitis. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2015, 87 (4): 69-76
33. Slattery SA, Niaz O, Azia Q et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42: 3-11.
34. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. *Consilium Medicum*, 2016, 8: 79-85./ Maev IV, Cheryomushkin SV, Kucheryavyy YuA, Cheryomushkina NV. Irritable bowel syndrome. Rome IV criteria. *Consilium Medicum*, 2016, 8: 79-85.
35. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные немедикаментозные и фармакотерапевтические подходы к лечению синдрома раздраженного кишечника. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2014, 2: 47-52./ Andreev DN, Dicheva DT. Modern non-pharmacological and pharmacotherapeutic approaches to the treatment of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology. Appendix to the Journal Consilium Medicum*, 2014, 2: 47-52./
36. Owens DM, Nelson DK, Talley NJ. The irritable bowel syndrome: long-term prognosis and the physician-patient interaction. *Ann. Intern. Med.*, 1995, 122: 107.
37. Drossman DA. Do psychosocial factors define symptom severity and patient status in irritable bowel syndrome? *Am J Med*, 1999, 107: 41-50.
38. Drossman DA, McKee DC, Sandler RS et al. Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome. A multivariate study of patients and nonpatients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 1988, 95: 701-708.
39. Johannesson E, Simrén M, Strid H et al. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106: 915-922.
40. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(Suppl 1): 2-27.
41. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*, 2015 Mar, 1(1): 40-43.
42. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106: 508-514.
43. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology*, 2013, 144: 903-911.
44. Казюлин А.Н., Дичева Д.Т., Русс И.С., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.В. Диетотерапия со сниженным содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (fodmap) при синдроме раздраженного кишечника. *Consilium Medicum*, 2016, 18(8): 75-78./ Kazulin AN, Dicheva DT, Russ IS, Andreev DN, Partzvania-Vinogradova EV. Dietotherapy with reduced content of fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (fodmap) in irritable bowel syndrome. *Consilium Medicum*, 2016, 18 (8): 75-78.
45. Shepherd SJ, Lomer MC, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am. J. Gastroenterol.*, 2013, 108: 707.
46. Magge S, Lembo A. Low-FODMAP Diet for Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2012, 8(11): 739-45.
47. Staudacher HM, Irving PM, Lomer MC, Whelan K. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(4): 256-66.
48. Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr*, 2012, 142(8): 1510-8.
49. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010 Aug, 25(8): 1366-73.
50. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2014, 146: 67.
51. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII. М.: Видокс, 2017./ Federal guidelines on the use of medicinal products (formulary system). Issue XVIII. Moscow: Vidosk, 2017
52. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001 Mar, 15(3): 355-61.
53. Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA et al. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex*, 2012 Apr-Jun, 77(2): 82-90.
54. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, Foxx-Orenstein AE, Schiller L, Quigley EM, Moayyedi P. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2008 Nov 13, 337: a2313.
55. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Современный алгоритм ведения пациентов с синдромом хронического запора с позиций внедрения новых фармакологических препаратов. *Фарматека*, 2012, 13: 37-43./ Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. A modern algorithm for managing patients with chronic constipation syndrome from the perspective of introducing new pharmacological agents. *Farmateka*, 2012, 13: 37-43
56. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черемушкин С.В. Хронический запор: актуальность, проблемы и современные возможности лечения. *Consilium Medicum*, 2017, 19(8): 116-120./ Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Cheryomushkin SV. Chronic constipation: urgency, problems and modern treatment options. *Consilium Medicum*, 2017, 19 (8): 116-120.
57. Маев И., Дичева Д., Андреев Д. Новые возможности лечения хронического запора. *Врач*, 2012, 3: 45-8./ Maev I, Dicheva D, Andreev D. New possibilities of treatment of chronic constipation. *Vrach*, 2012, 3: 45-8
58. Lavo B, Stenstam M, Nielsen AL et al. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome – a double-blind placebo controlled study. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1987, 130: 77-80.
59. Laterza L, Ianiro G, Scoleri I et al. Rifaximin for the treatment of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother*, 2015 Mar, 16(4): 607-15.
60. Calanni F, Renzulli C, Barbanti M, Viscomi GC. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity. *J Antibiot (Tokyo)*, 2014 Sep, 67(9): 667-70.
61. Pozuelo M, Panda S, Santiago A et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep*, 2015, 5: 12693.
62. Lee YJ, Park KS. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(10): 2456-69.
63. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017 Mar, 45(5): 604-616.
64. Li J, Zhu W, Liu W, Wu Y, Wu B. Rifaximin for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*, 2016 Jan, 95(4): e2534.
65. Schoenfeld P, Pimentel M, Chang L et al. Safety and tolerability of rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome without constipation: a pooled analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014 May, 39(10): 1161-8.
66. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.*, 2017, 27(5): 76-93./ Ivashkin VT, Shelygin YuA, Baranskaya EK et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia on the Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol*, 2017, 27 (5): 76-93.
67. Sebastián Domingo JJ. Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults. *Gastroenterol Hepatol*, 2017, 40(6): 417-429.
68. Zhang Y, Li L, Guo C et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*, 2016, 16(1): 62.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ:

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА НИФУРАТЕЛ

В рамках X Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием работала секция по острым кишечным заболеваниям, где д.м.н. Антонина Александровна Плоскирева, член Национального научного общества инфекционистов, представила доклад на актуальную тему «Антибактериальная терапия острых кишечных инфекций» и озвучила результаты исследования, проведенного в ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, по эффективности и безопасности антибактериальной терапии при острых кишечных инфекциях.

NEW APPROACHES TO THIOTROPIC THERAPY OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS: EXPERIENCE IN USING NIFURATEL

The acute intestinal diseases section worked as part of the 10th All-Russian Congress on Infectious Diseases with international participation, where Antonina A. Ploskireva, MD, Member of the National Scientific Society of Infectious Diseases, presented a report on the topic of the day Antibacterial Therapy for Acute Intestinal Infections and announced the results of a study of the efficacy and safety of antibiotic therapy in acute intestinal infections conducted in the Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Surveillance for Consumer rights protection and human well-being.

Каждый врач при выборе тактики лечения пациента с острой кишечной инфекцией (ОКИ) задается вопросами: назначать или не назначать антибактериальную терапию и какие препараты следует предпочесть?

Главная проблема, которая волнует специалиста, – это рациональность использования антибактериального препарата. Было доказано, что назначение антибактериальной терапии при острых кишечных инфекциях вирусной этиологии приводит к усугублению симптомов ОКИ, повышает риск тяжелых форм заболевания, особенно в педиатрической практике. Кроме того, нерациональное назначение антибактериальных препаратов приводит к длительному бактерио-выделению, особенно бактерий рода *Salmonella*.

Главный аспект при выборе терапии – эффективность и безопасность антибактериальных препаратов. Поэтому в ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора было проведено исследование эффективности и безопасности препарата нитрофуранового ряда Макмирор®. Выбор пал именно на него, т. к. это препарат с широким спектром противомикробной активности, действующий в отношении как основных возбудителей кишечных инфекций (*Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia Coli*), так и простейших (*Giardia lamblia*), а также грибов рода *Candida* (рис. 1). Важное преимущество препарата Макмирор® – абсорбция из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в системный кровоток. Макмирор® воздействует на возбудителя и в просвете кишечника, и в стенке кишки, где и развивается воспалительный процесс при инвазивных ОКИ. Это позволяет рекомендовать его к широкому применению.



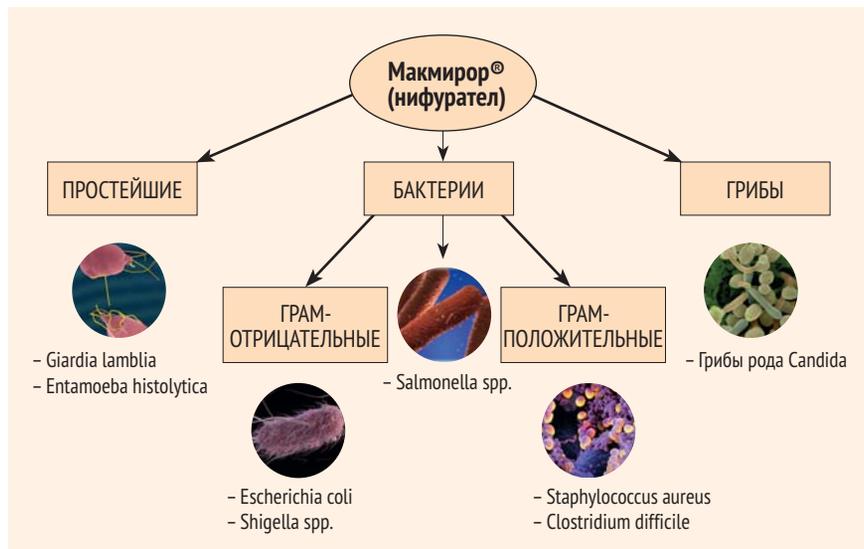
А.А. Плоскирева

В ранее проведенном в ЦНИИ эпидемиологии исследовании препарат доказал эффективность в педиатрической практике. В нем принимали участие дети от 1 года до 17 лет, которым был назначен Макмирор® на фоне ОКИ инвазивного характера. Препарат продемонстрировал эффективное купирование основных симптомов ОКИ: тошноты, рвоты, диареи, лихорадки, показав высокий профиль безопасности. Один из важнейших показателей безопасности препарата Макмирор® – нормализация микробиоценоза ЖКТ на фоне его применения (рис. 2). Об эффективности препарата свидетельствовало быстрое выздоровление пациентов после перенесенной инфекции в сравнении с группой пациентов, лечение которой проводилось по стандартной схеме терапии с использованием препаратов Неграм, Нивеграмон.

Нерациональное назначение антибактериальных препаратов приводит к длительному бактерио-выделению, особенно бактерий рода *Salmonella*

Нерациональное назначение антибактериальных препаратов приводит к длительному бактерио-выделению, особенно бактерий рода *Salmonella*

В новом рандомизированном сравнительном открытом проспективном исследовании эффективности и безопасности использования препарата Макмирор® у взрослых (старше 18 лет) принимали участие 60 пациентов, которые были разделены на 2 группы: основную – с назначением препарата Макмирор® (по 400 мг внутрь 3 раза в сутки) и группу сравнения – с применением ципрофлоксацина (по 500 мг внутрь 2 раза в сутки). Критерии включения – информированное добровольное

Рисунок 1. Широкий спектр действия препарата Макмирор®

согласие пациентов, наличие показаний к антибактериальной терапии в виде симптомов продолжительностью не более 72 часов от начала заболевания. Таким образом, это пациенты с острым характером заболевания, не принимавшие ранее какой-либо антибактериальной терапии, что важно для адекватной оценки стартовой терапии исследуемого лекарственного препарата. Критерии исключения – наличие тяжелой коморбидной патологии, беременность и грудное вскармливание, отсутствие желания пациента принимать участие в исследовании.

Наблюдение за пациентами осуществлялось в ходе 4 основных визитов: первый визит – исходное состояние пациента, второй – на 3-е сутки, третий – на 7-е сутки. Первые три визита демонстрировали динамику ОКИ, а четвертый, заключительный визит на 30-й день – оценка постинфекционных изменений со стороны ЖКТ. Группы сравнения имели сопоставимые параметры: возраст, гендерные характеристики, этиологию заболевания и проводимую базисную терапию, которая включала оральную регидротацию, сорбент, а также степень тяжести заболевания.

Об эффективности препарата Макмирор® свидетельствовало быстрое выздоровление пациентов после перенесенной инфекции в сравнении с группой пациентов, лечение которой проводилось по стандартной схеме терапии с использованием препаратов Неграм, Нивеграмон

Результаты исследования показали, что на 2-м визите, т. е. на 3-е сутки от начала терапии, в основной группе общее состояние пациентов значительно улучшилось и характеризовалось средней тяжестью в 100% случаев, в то время как в группе сравнения достоверно чаще отмечались пациенты с тяжелым общим состоянием. Динамика диарейного синдрома в основной группе на фоне использования препарата Макмирор® была оптимальной. На 3-е сутки от начала тера-

пии у всех пациентов основной группы выраженность диарейного синдрома составляла до 3 раз в сутки, а у большинства пациентов в группе сравнения – более 5 раз в сутки. На 3-м визите, т. е. на 7-е сутки от начала терапии, у 100% пациентов основной группы случаи диареи отсутствовали, в то время как в группе сравнения у части пациентов сохранялись изменения характера стула, а частота его составляла до 5 раз в сутки (рис. 3).

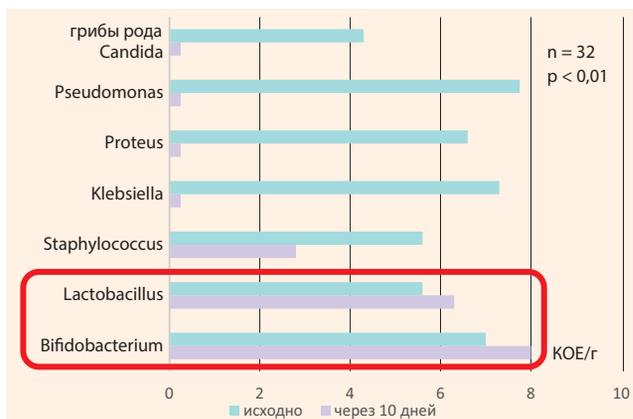
Симптом рвоты у пациентов основной группы на 2-м визите не регистрировался, однако в группе сравнения у части (13,6%) пациентов он сохранялся.

Преимущественного влияния препарата Макмирор® на динамику лихорадочного состояния у пациентов в ходе исследования выявлено не было.

Макмирор® может быть рекомендован как препарат стартовой терапии для лечения ОКИ и у взрослых, и у детей

Купирование данного симптома было одинаковым в обеих группах: на 2-м и 3-м визитах симптомы лихорадки отсутствовали у пациентов. Не было констатировано значимых различий в основной группе пациентов, которые получали Макмирор®, и в группе сравнения, где получали ципрофлоксацин в отношении изменения аппетита и болевого синдрома.

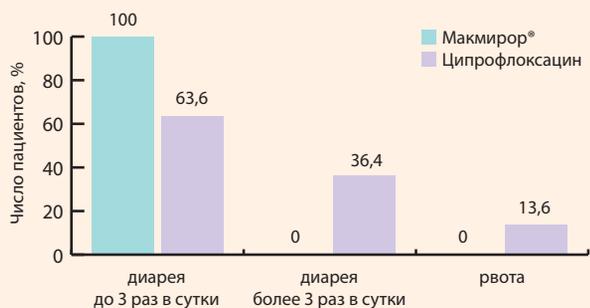
Визит 4, регистрирующий постинфекционные изменения, продемонстрировал достоверные различия. В основной группе у пациентов не отмечалось тошноты, а в группе сравнения примерно у 9% пациентов этот сим-

Рисунок 2. Влияние препарата Макмирор® на микробиотенноз кишечника

Макмирор® подавляет рост патогенной и условно-патогенной флоры и способствует росту бифидо- и лактобактерий

Конаныхина С.Ю., Сердюк О.А. Эффективность применения нифуратела при лечении дисбактериоза. Вопросы практической педиатрии, 2006, т. 1, №4

Рисунок 3. Динамика симптомов диареи и рвоты у пациентов с острой кишечной инфекцией инвазивного типа



Макмирор® эффективнее купирует симптомы диареи и рвоты, чем ципрофлоксацин

Плоскирева А.А. Новые подходы к этиотропной терапии острых кишечных инфекций: опыт применения препарата нифурател. Медицинский совет, №3, 2018

птом присутствовал. Изменения со стороны ЖКТ характеризовались развитием и сохранением болевого синдрома, но в группе сравнения его выраженность была достоверно выше, чем в группе, которая принимала Макмирор®. По наличию диарейного синдрома выраженного различия между группами не было, однако у пациентов, принимавших Макмирор®, диарея отсутствовала полностью, а у пациентов группы сравнения в 6% случаев данный симптом сохранялся. Препарат Макмирор® продемон-

стрировал хороший профиль безопасности, случаев нежелательных явлений в ходе исследования зарегистрировано не было. Необходимо отметить, что и в основной группе, и в группе сравнения не было ситуаций, требующих отмены антибактериального препарата.

Взрослым и детям старше 12 лет с массой тела более 40 кг Макмирор назначается по 2 таблетки 3 раза/сут. Детям с массой тела до 40 кг Макмирор® рекомендуется из расчета 30 мг/кг массы тела в сутки. Данную дозу разделяют на 2-3 приема

В выводах данного исследования сказано, что включение препарата Макмирор® (действующее вещество нифурател) как стартового препарата в состав комплексной терапии у пациентов с ОКИ старше 18 лет оправданно. Препарат имеет выраженную клиническую эффективность и хороший профиль безопасности.

Таким образом, Макмирор® может быть рекомендован как препарат стартовой терапии для лечения ОКИ и у взрослых, и у детей.

Взрослым и детям старше 12 лет с массой тела более 40 кг Макмирор® назначается по 2 таблетки 3 раза в сутки. Детям с массой тела до 40 кг Макмирор® рекомендуется из расчета 30 мг/кг массы тела в сутки. Данную дозу разделяют на 2-3 приема.



Подготовила Юлия Чередниченко

РЕКОМЕНДОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ,
СОЮЗОМ
ПЕДИАТРОВ РФ

МАКМИРОР®

НИФУРАТЕЛ ТАБЛЕТКИ 200 МГ №20

- ✓ Непревзойденный результат терапии гастроинтестинальных инфекций^{1,2,3,4}
- ✓ Нормализация биоценоза кишечника⁵

- ✓ Обладает широким спектром действия: патогенные бактерии, *Helicobacter pylori*, простейшие и грибы¹
- ✓ К Макмирору® не вырабатывается резистентность у бактерий и простейших⁶
- ✓ Способствует росту бифидо- и лактофлоры⁵

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

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

www.cscpharma.ru

МИНЕРАЛЬНАЯ ВОДА

КАК НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ СПОСОБ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

В этой статье о синдроме раздраженного кишечника основное внимание уделяется определению, эпидемиологии и патофизиологии как средству понимания стратегий оптимального лечения, рассмотрены более стандартные и новые методы лечения синдрома раздраженного кишечника.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, СРК, эпидемиология, распространенность, первичная медико-санитарная помощь, Рим IV, минеральная вода, СРК.

V.V. SKVORTSOV, MD, Prof., M.V. LUNKOV, PhD in medicine, A.V. KULINICH, E.M. SKVORTSOVA, PhD in medicine, A.V. MOROZOV, Candidate of Agricultural Sciences, A.R. STAROVA, A.A. MIRONOV

The Volgograd State Medical University of Public Health Ministry of the Russian Federation

MINERAL WATER AS NON-MEDICAMENTOUS WAY IN TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME (IBS)

This article on irritable bowel syndrome (IBS) focuses on the definition, epidemiology and pathophysiology as a means of understanding optimal treatment strategies, considered more standard and new methods of treating IBS.

Keywords: irritable bowel syndrome, IBS, epidemiology, prevalence, primary health care, Rome IV, mineral water, IBS.

Синдром раздраженного кишечника (СРК, intestinal bowel syndrome, IBS) – это функциональные гастроинтестинальные нарушения, характеризующиеся абдоминальной болью и изменениями кишечных функций без специфической, присущей только ему органической патологии. СРК диагностируется с использованием клинических критериев и впервые был описан в 1892 г. английским клиницистом W. Osler (под названием «слизистый колит»). В зависимости от применяемых диагностических критериев СРК затрагивает около 11% населения во всем мире. Только около 30% людей, которые испытывают симптомы СРК, будут консультироваться по этому поводу с врачами. У этих людей нет существенных различий абдоминальных симптомов с теми, кто избегает посещения врача, но они имеют больший уровень тревоги и более низкое качество жизни.

На международном уровне наблюдается преобладание женщин в распространенности СРК, и нет связи с социально-экономическим статусом. В качестве провоцирующих факторов рассматривают внутрисемейные, генетические и социологические факторы. Пациенты с диагнозом СРК с большой вероятностью имеют другое функциональное заболевание и имеют больше хирургических вмешательств, чем общее население. Нет никаких доказательств того, что СРК ассоциируется с повышенным риском смертности [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Функциональные расстройства кишечника являются одними из наиболее распространенных заболеваний, наблюдаемых на уровне первичного звена, а также в специализированных клиниках гастроэнтерологии.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее распространенных функциональных расстройств кишечника с распространенностью от 5 до 25% и составляет 36% всех посещений гастроэнтерологов. Пол, по-видимому, играет важную роль в СРК. Две трети пациентов являются женщинами с оценочной распространенностью в пределах от 14 до 24%. Кроме того, существует значительное клиническое перекрытие СРК с другими функциональными болевыми синдромами, такими как фибромиалгия, синдром хронической усталости, интерстициальный цистит и головные боли мигрени с аурой, которые имеют преобладание у женщин [6].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Толчком для римского процесса стал симпозиум СРК на 12-м Международном конгрессе гастроэнтерологов, который состоялся в Лиссабоне в 1984 г. Несмотря на то что он был, возможно, самым ранним международным симпозиумом по СРК, форум привлек аудиторию, которая намного опередила возможности назначенного собрания. Один член коллегии, профессор Aldo Torsoli, был организатором следующего международного конгресса, запланированного для Рима в 1988 г. Была создана рабочая группа для подготовки таких рекомендаций для следующего конгресса [9].

Несколько лет спустя Римский комитет снова собрался для пересмотра первоначальных критериев Рима I на основе отзывов клиницистов, исследователей, регулирующих органов и новой информации, собранной из научной литературы. Пересмотренные критерии Рим II были опубликованы в 1999 г. Подобно Риму I, Рим II требовал наличия симптомов в течение по крайней мере 12 недель

из предшествующих 12 месяцев, хотя время не обязательно должно было быть последовательным. К определению был добавлен термин «дискомфорт», а также новый критерий, где отмечено, что для диагностики СРК необходимо установить два из трех критериев, связанных с абдоминальной болью, для обеспечения присутствия измененной моторики кишечника. Пациенты не были отнесены к определенным подтипам, основанным на моторике кишечника в то время [12].

Критерии Рима III были введены в 2006 г., причем наиболее значительным изменением является классификация СРК по подтипам. Подтипы были основаны на консистенции стула, а не на частоте стула и включали СРК-С (запоры), СРК-D (диарея), СРК-M (смешанные) и СРК-U (неподтвержденные). Еще одно существенное изменение заключалось в том, что вздутие живота в качестве первичного симптома было исключено из определения. Это изменение было основано на представлении о том, что раздувание как симптом настолько распространено, что оно не чувствительно и не специфично только для СРК. Достоверное исследование Форда и колл. пациентов с симптомами СРК, которые подверглись колоноскопии, показало чувствительность критериев Рима III как 68,8% и специфичность 79,5% [14].

Начиная с выпуска критериев Рима III в 2006 г. исследования в области СРК выросли. Творческая исследовательская работа как в фундаментальных, так и в клинических науках выявила новые этиологические факторы СРК и обеспечила лучшее понимание сложной патофизиологии, лежащей в основе генерации симптомов СРК. На рынок было представлено множество новых лекарств, и они были сосредоточены на конкретных подтипах СРК, основанных, в частности, на лучшем понимании лежащей в основе патофизиологии. Эти достижения, а также стремление сделать критерии Рима более клинически полезными привели к нескольким ключевым изменениям в критериях Рима, когда четвертая генерация была выпущена в 2016 г. [13].

Рим IV определял синдром раздраженной толстой кишки (СРК) как функциональное расстройство кишечника, в котором рецидивирующая боль в животе ассоциируется с дефекацией или изменением моторики кишечника. Обычно присутствуют неупорядоченные сокращения кишечника (например, запор, диарея или смесь запора и диареи), а также симптомы вздутия живота/растяжения. Признание симптомов должно происходить по крайней мере за 6 месяцев до постановки диагноза, и симптомы должны присутствовать в течение последних 3 месяцев [8].

Критерии Рима IV отличаются от критериев Рима III несколькими различными способами. Во-первых, термин «дискомфорт» был удален из существующих определений и диагностических критериев, поскольку некоторые языки не имеют слова для дискомфорта или имеют разные значения на разных языках. Кроме того, на основании исследования пациентов с IBS, которые сообщили о широких вариациях в их понимании этих терминов, неясно, является ли различие между болью и дискомфортом качествен-

ным или количественным. Во-вторых, частота боли в животе увеличивалась с 3 дней в месяц до одного дня в неделю в среднем. Хотя это изменение кажется небольшим, оно было основано на большом исследовании населения с целью повышения чувствительности и специфичности критериев [11]. В-третьих, вздутие и растяжение кишечника теперь признаны обычными симптомами. Это подчеркивает распространенность этих симптомов у пациентов с СРК и другими FGID (функциональные гастроэнтерологические расстройства), т. е. с хроническим запором, функциональной диспепсией и т. д., и подтверждает более ранние результаты Kruis и колл. [15]. В-четвертых, предварительные критерии включали несколько неоднозначную фразу о наличии неупорядоченной дефекации. Теперь прямо указано, что подтипы СРК основаны на преобладающей моторике кишечника в дни с аномальными движениями кишечника. Римский комитет, используя данные большого исследования населения (Римский нормативный обзор симптомов GI, неопубликованный), определил, что анализ дней без движения кишечника не увеличивает специфичность подтипирования кишечника, тогда как анализ только дней с аномальными движениями кишечника повышает специфичность [12].

Классификация пациентов с СРК в определенных подтипах на основе преобладающих привычек кишечника полезна, т. к. помогает фокусировать лечение на преобладающем и часто наиболее беспокоящем симптоме. Помимо этого, при рассмотрении синдрома раздраженного кишечника и верификации диагноза по подтипам нельзя упускать из внимания шкалу формы кала Бристоль (BSFS, была разработана в 1990-х гг. в Бристольском королевском лазарете в Англии). Авторы описали семь типов стула, которые указаны ниже:

- Тип 1. Отдельные твердые глыбы, такие как орехи (трудно пройти).
- Тип 2. Колбасная, но кусковая.
- Тип 3. Как колбаса, но с трещинами на ее поверхности.
- Тип 4. Как колбаса или змея, гладкая и мягкая.
- Тип 5. Мягкие капли с четкими режущими краями (легко пропускаются).
- Тип 6. Пушистые кусочки с рваными краями, мягкий стул.
- Тип 7. Водянистый, без твердых кусков, полностью жидкий.

Авторы классифицировали типы стула 1 и 2 как связанные с запором, в то время как типы стула 6 и 7 были связаны с диареей (и стулом типа 5 до некоторой степени). Стул типов 3 и 4 считался нормальным. BSFS – удобный способ для пациентов описать свои привычки кишечника; обычно используется в клинических испытаниях. Кроме того, в двух крайних случаях (стул Бристоль 1 и 2 или типы 6 и 7) форма стула служит грубым суррогатным маркером СРК. Пациенты с СРК-С имеют > 25% движений кишечника, связанных с BSFS 1 или 2, в то время как у пациентов с СРК-D есть > 25% от их испражнений, связанных с BSFS 6 или 7. Выходит, что у кого смешанный подтип чередующихся запоров и диареи (СРК-M), тот имеет > 25% движений кишечника, связанных с BSFS 1 или 2 и > 25% от их испражнений, связанных с BSFS 6 или 7 [12, 13].

ЭТИОЛОГИЯ

Пол

В большинстве популяций женщины сообщают о большем количестве симптомов СРК, чем мужчины, независимо от применяемых диагностических критериев. Показатели у женщин примерно в 1,5–3 раза выше, чем у мужчин. На международном уровне общая распространенность СРК у женщин на 67% выше, чем у мужчин.

Возраст

СРК встречается во всех возрастных группах, включая детей и пожилых людей, без явных различий в частоте подтипов по возрасту. Однако 50% пациентов с сообщением СРК, имевших первые симптомы, достигли возраста 35 лет, а распространенность – на 25% ниже у лиц старше 50 лет, чем у тех, кто моложе 38. Это предполагает, что симптомы со временем меняются, и противоречит убеждению, что СРК является хроническим пожизненным состоянием, потому что, если это так, то распространенность должна оставаться постоянной или увеличиваться с возрастом. Пациенты в возрасте старше 50 лет также сообщают о более мягкой боли, но их общее качество жизни хуже. У лиц старше 65 лет также, вероятно, были симптомы на срок более 1 года, прежде чем они консультировались, в то время как лица, не достигшие 65 лет, обращаются намного раньше [10, 14, 15].

Социально-экономический статус

Было показано, что СРК ассоциируется с более низким социально-экономическим статусом, что подтверждается теорией о том, что более низкий уровень доходов связан с более плохими результатами здравоохранения, снижением общего качества жизни и увеличением жизненных стрессов. Аналогичным образом области, в которых имеется меньшая доля людей, занятых в ручном труде, имеют более высокие показатели СРК. Предполагается, что это связано с более высоким уровнем стресса, воспринимаемым людьми, работающими в профессиональных и управленческих ролях. Это подтверждает аргумент о том, что СРК является болезнью индустриализации и урбанизации и что более высокие показатели сейчас сообщаются в Азии, Южной Америке и Африке в связи с увеличением благосостояния в этих регионах. Это может быть связано с тем, что люди с более высоким доходом имеют больший доступ к медико-санитарной помощи и склонны обращаться за помощью. Следовательно, им чаще ставится диагноз [13].

Семейный анамнез

В исследованиях близнецов наличие матери или отца с СРК является независимым фактором риска для человека, имеющего СРК, и более сильного предиктора, чем наличие близнеца с СРК. Конкордантность у монозиготных близнецов (доля двойных пар, у которых обе имеют СРК) составляет менее 20%, и ассоциация, наблюдаемая в семейной ячейке, значительно снижается, когда скорректирован соматический статус. Эти данные показывают, что

наследственность может быть тесно связана с научными исследованиями в большей степени, чем с генетическими факторами [14].

ПАТОГЕНЕЗ

Симптомы в СРК имеют физиологическую основу, но нет единого механизма, ответственного за развитие симптомов. Ниже представлены патофизиологические механизмы, которые, по-видимому, вносят основной вклад в СРК.

- Аномальная подвижность кишечника.
- Повышенное висцеральное восприятие: периферическое или центральное.
- Психологическое расстройство.
- Внутриспросветные факторы, раздражающие тонкую кишку или толстую кишку.
- Лактоза, другие сахара.
- Желчные кислоты, короткоцепочечные жирные кислоты.
- Пищевые аллергены.
- Постинфекционная нейроиммунная модуляция функций кишечника.
- Взаимодействие между различными механизмами может возникать у отдельных пациентов.

Эти индивидуальные механизмы не являются взаимоисключающими. СРК считается биопсихосоциальным расстройством, возникающим в результате комбинации 3 взаимодействующих механизмов: психосоциальных факторов, измененной подвижности и транзита, что может отражать тяжесть дисфункции кишечника и повышенную чувствительность кишечника или толстой кишки. Предварительные данные свидетельствуют о генетическом вкладе в функциональные нарушения кишечника, которые требуют дальнейшей диагностики [5].

Гиперчувствительность желудочно-кишечного тракта и аноректальная дисфункция широко изучены и так часто ассоциируются с синдромом, что они являются разумными мишенями для терапии. Высказывается гипотеза о том, что измененное периферическое функционирование висцеральных рецепторов (набор низкопороговых ноцицепторов, повышенная возбудимость нейронов задних рогов) и центральная обработка афферентной информации важны при изменении соматического ощущения и двигательной дисфункции у пациентов с функциональным заболеванием кишечника [3].

В последнее время большое внимание уделяется возможным сохраняющимся нейроиммунным взаимодействиям после инфекционного гастроэнтерита, что может привести к сенсомоторной дисфункции. Однако роль инфекции в СРК по-прежнему вызывает споры. Инфекционная диарея предшествует возникновению симптомов СРК у 7–30% пациентов в разных исследованиях. Некоторые токсины, скорее всего, связаны с долгосрочными симптомами у пациентов с предшествующим энтеритом, вызванным *Campylobacter*.

Неясно, может ли предыдущий инфекционный эпизод вызвать физиологический ответ, вызывая постоянные симптомы, даже при отсутствии остаточного явного воспаления кишечника. Некоторые ученые предположили,

что микроскопические воспалительные изменения, такие как инфильтрация энтеральной нервной системы, способствуют развитию СРК.

Некоторые пациенты с СРК также имеют непереносимость углеводов, что может способствовать симптомам СРК; непереносимость сахара частично определяется этнической принадлежностью пациента. Таким образом, непереносимость лактозы имеет более высокую распространенность среди латиноамериканских и чернокожих пациентов, в то время как непереносимость фруктозы и сорбита более распространена среди людей северо-европейской нации. Клинические последствия непереносимости лактозы также зависят от общей углеводной нагрузки. Газообразование в результате переваривания в тонком кишечнике и последующего метаболизма в толстой кишке вызывает вздутие, образование осмотически-активных метаболитов приводит к диарее [6, 7].

Экспериментальные данные показывают, что пищевые аллергены могут также иметь важное значение в СРК. Одно клиническое исследование показало, что симптомы у 40% пациентов с СРК постоянно улучшались с помощью диетических исключений [14]. Роль диетического исключения по-прежнему вызывает споры, хотя имеются данные о том, что более высокая (хотя и не количественная) величина выделения газа у пациентов с СРК может быть уменьшена за счет диеты, и это изменение параллельно с улучшением симптомов.

Часть пациентов с СРК чрезмерно чувствительна к эффекту секретируемых желчных кислот.

Стресс и эмоции влияют на желудочно-кишечную функцию и вызывают симптомы в большей степени у пациентов с СРК, чем в здоровом контроле. Психологические симптомы, которые чаще встречаются у пациентов с СРК, включают соматизацию, беспокойство, враждебность, фобию и паранойю. Идентификация соматизации является ключом к оптимизации лечения пациентов. Поскольку психосоциальные симптомы модулируют опыт соматических симптомов, они способствуют патологическому поведению, увеличению консультаций с врачом и снижению способности самостоятельно справляться, которые так распространены среди пациентов с СРК [1, 2].

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

СРК представляет интересную загадку для врача первичного звена, учитывая его диагностическую двусмысленность и совпадение с другими функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта. В первичной медико-санитарной помощи диагноз СРК обычно основан на эмпирическом подходе и часто является диагнозом исключения. Этот подход, хотя и, возможно, прагматичный и тщательный, может быть дорогостоящим, трудоемким и экономически выгодным в условиях ограниченного ресурса. Диагностические критерии, такие как Римские критерии IV и рекомендации Национального института здоровья и ухода, рекомендуют выставлять пациентам положительный диагноз СРК на основе совокупности симптомов.

В то же время эти формальные диагностические критерии были подвергнуты критике как слишком узкие и плохо подходят для диагностики СРК в первичной медико-санитарной помощи. Было показано, что часто не хватает знаний о формальных диагностических критериях среди врачей-терапевтов. Тем не менее исследования показали, что формальные диагностические критерии могут служить ценными инструментами для диагностики СРК в первичной медико-санитарной помощи [11, 14, 15].

Грамотно собранный анамнез заболевания является краеугольным камнем диагностики СРК. При составлении истории следует сосредоточиться на следующих ключевых аспектах.

Боль в животе – это требуется для диагностики СРК; отсутствие боли в животе эффективно исключает диагноз СРК. Боль обычно расплывчатая и неопределенная, но иногда локализуется в нижней части живота и облегчается при прохождении стула. Однако это не всегда верно, т. к. боль в животе может иногда ухудшаться после дефекации.

Некоторые пищевые продукты способны ухудшить течение СРК: диеты с высоким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (FOD-MAP) могут ухудшить симптомы СРК, такие как вздутие живота и чрезмерное выделение газов

Неупорядоченная дефекация – история неупорядоченного кишечника, связанная с абдоминальной болью, почти всегда идентифицируется у пациентов с СРК. BSFS следует использовать для записи консистенции стула [4, 5].

Вздутие живота может присутствовать в большом проценте пациентов с СРК, но это не является ни конкретным, ни необходимым фактором для диагностики СРК.

Растяжение передней брюшной стенки также присутствует у большинства пациентов с СРК, но не как патогномичный симптом для диагностики СРК.

Клиницисты первичного звена должны признать роль психологических аспектов и улучшить оценку психологических сопутствующих заболеваний в СРК. Клиницистам рекомендуется подходить к психосоциальной оценке с точки зрения скрининга с целью выявления пациентов, которые подвержены риску рефрактерных СРК, тех, кто плохо реагирует на лечение, и лиц с более низким качеством жизни. Выявление психосоциальной истории требует тонкости, особенно при освещении чувствительных тем, таких как история вредных привычек, депрессия, суицидальные мысли и характер внутрисемейных отношений [2, 5, 9].

Пациентов следует спросить об их предполагаемой доступности систем социальной поддержки. Было показано, что пациенты, которые испытывают стрессовые жизненные события, склонны к обострению СРК-симптомов и чаще обращаются за медицинской помощью.

Пациенты с СРК также часто имеют нетипичные симптомы, такие как головные боли, фибромиалгия и хрони-

ческая тазовая боль: это, вероятно, связано с соматизацией их симптомов.

Частные сопутствующие заболевания при СРК, наблюдаемые в практике терапевта, могут использоваться для улучшения клинического обследования. Необходимо использовать опросники, которые являются достоверными, надежными и относительно свободными от потенциальных предубеждений. Инструменты, такие как анкета для истории травмы, опросник по поводу стресса, шкалы тревожности и депрессии (Тейлора, Цунга, Гамильтона), модули депрессии и тревожного расстройства (анкеты для пациентов: генерализованное тревожное расстройство 7 (GAD-7), короткая форма (SF)-36 или более короткие SF-12 и SF-8), являются примерами полезных опросников, которые могут помочь в получении психосоциальной истории [7, 10, 13].

Детальная диетическая история может иметь первостепенное значение в диагностике СРК. Например, некоторые пищевые продукты способны ухудшить течение СРК: диеты с высоким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (FOD-MAP) могут ухудшить симптомы СРК, такие как вздутие живота и чрезмерное выделение газов. Пациентам следует рекомендовать хранить подробный дневник продуктов питания, который пригодится для оценки взаимосвязи между их симптомами СРК и потреблением пищи во время клинической встречи [11].

Собранный анамнез будет неполон без надлежащей гинекологической, сексуальной и менструальной истории. Гендерные различия при СРК должны быть отмечены. Боль в животе может быть связана с менструальным циклом, вызывающим циклические изменения болевых порогов. Женщины, по-видимому, имеют более частые и тяжелые симптомы СРК во время менструации, а ухудшение боли в животе, вероятно, связано с изменениями менструального цикла. Аналогичным образом менопауза имеет связь с обострением жалоб СРК. Женщины с дисменореей также в два раза чаще имеют повышенные симптомы СРК по сравнению с теми, у кого нет дисменореи. Поэтому у женщин с симптомами СРК особое внимание следует уделять нарушениям менструального цикла, состоянию менопаузы, использованию противозачаточных средств и заместительной гормональной терапии, а также истории гинекологической хирургии [12].

На основании Римский критериев IV, а также рекомендаций NICE возможно выставление диагноза СРК на основе четырех руководящих принципов: всесторонний и эффективный сбор анамнеза заболевания, физическое обследование, ограниченные, но соответствующие лабораторные исследования, а также при клинических показаниях другие соответствующие исследования и процедуры, такие как колоноскопия, чтобы исключить органические причины боли в животе [13].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

СРК необходимо дифференцировать со структурами кишечника (в результате воспалительных заболеваний

кишечника, в исходе дивертикулита, ишемического генеза), новообразованиями толстой кишки, побочными эффектами ЛС (опиатов, блокаторов кальциевых каналов, диуретиков, анестетиков, миорелаксантов, холиноблокаторов), эндокринными расстройствами (гипотиреозом, гиперпаратиреозом). Симптомы, напоминающие СРК, возможны при физиологических состояниях у женщин (беременность, климакс), употреблении некоторых продуктов (алкоголя, кофе, газообразующих продуктов, жирной пищи), изменении привычного образа жизни (например, в поездке) [5].

У пациентов с преобладанием в клинике запоров необходимо исключить обструкцию толстой кишки опухолевой природы. Особенно это актуально у пациентов старше 45 лет, а также у больных более молодого возраста в дебюте заболевания, при выраженных или устойчивых к лечению симптомах или при наличии в семейном анамнезе случаев рака толстой кишки.

При преобладании в клинике диарейного синдрома необходимо исключать:

- воспалительные заболевания кишечника: болезнь Крона, язвенный колит;
- инфекционные заболевания, вызванные *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Yersinia* spp., *Clostridium difficile*, паразитарные инвазии;
- побочные эффекты ЛС (антибиотиков, препаратов кальция, желчных кислот), злоупотребление слабительными;
- синдром мальабсорбции при спру, дисахаридазной (в том числе лактазной) недостаточности;
- гипертиреоз, карциноидный синдром, медуллярный рак щитовидной железы и синдром Золлингера – Эллисона;
- другие причины диареи: постгастрэктомический синдром, энтеропатия при ВИЧ-инфекции, эндокринная опухоль ЖКТ, аллергическая энтеропатия [6].

При преобладании в клинической картине болевого синдрома нужно исключить: частичную обструкцию тонкой кишки; болезнь Крона; ишемический колит; хронический панкреатит; лимфому ЖКТ; эндометриоз (симптомы обычно ассоциированы с менструациями); заболевания желчевыводящих путей.

В дифференциальной диагностике ведущее значение имеют результаты колоноскопии с биопсией [6, 7].

ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение

До назначения любых лекарств необходимо проведение мероприятий, направленных на подбор диеты, устранение стрессорных факторов, информирование пациента, установление доверительных взаимоотношений между пациентом и врачом (в том числе и с психотерапевтом), психотерапевтическое воздействие с объяснением причин заболевания и возможных путей его устранения.

Пациента следует убедить в том, что симптомы заболевания не представляют опасности для жизни и не обусловлены органической патологией. Нужно объяснить больному, что он способен контролировать возникновение проявлений заболевания (например, не допускать

чувства гнева, поскольку последний вызывает у пациентов с синдромом раздраженного кишечника спастические сокращения толстой кишки) [6].

В процессе беседы необходимо акцентировать внимание пациента на большей значимости именно депрессивных переживаний (к которым пациент адаптируется и не замечает их), чем непосредственно болевых ощущений и дискомфорта в животе.

Назначают диету с исключением молока, газированных напитков, животных жиров, капусты, бобовых, алкоголя. Употребление газированных напитков и прием напитков через соломинку, использование жевательной резинки приводит к аэрофагии и может провоцировать развитие симптомов.

Больным с запорами рекомендуют употребление растительной клетчатки в виде нерафинированных продуктов, овощей и фруктов, морской капусты, хлеба с отрубями; введение в рацион пищевых волокон в виде отрубей.

При наличии диареи следует убедиться, что у больного нет лактозной недостаточности и он не употребляет большое количество кофеина, фруктозы, сорбитола и слабительных средств [5–7].

При рассмотрении способов немедикаментозных способов коррекции СРК необходимо сделать особый акцент на современные веяния, в том числе на использование минеральных вод, несмотря на то, что выше было сказано об исключении газированных напитков. Это продиктовано тем, что минеральная вода хорошо зарекомендовала себя в лечении синдрома раздраженного кишечника, что привлекает большое внимание со стороны гастроэнтерологов и толкает к ее всестороннему изучению и внедрению в лечебную практику.

Свойства минеральной воды определяет ее физико-химический состав. Действие воды может быть специфическим за счет химических эффектов всосавшихся элементов, а также неспецифическим системным за счет взаимодействия минеральной воды с содержимым органов желудочно-кишечного тракта, влияния на органы-мишени (секреторные клетки слизистой оболочки), регуляторные системы (нервные и гормональные). Это воздействие может быть прямым (на рецепторы нервных и эндокринных клеток), а также дистантным, рефлекторным.

Неспецифическое действие минеральной воды обусловлено такими макроэлементами, как ионы натрия, гидрокарбоната, хлора, концентрацией растворенного в воде углекислого газа, общей минерализацией, а специфическое – макроэлементами (кальцием, магнием, сульфатом) и микроэлементами (железом, цинком, кремнием, бором и т. д.). Причем специфические эффекты проявляются только в том случае, если тот или иной компонент минеральной воды способен реально изменить внутреннюю среду организма за счет повышения своей концентрации.

Этот принцип справедлив для минеральных вод, в состав которых входят значительные концентрации ионов (более 300–500 мг/л), являющихся необходимыми для многих реакций. Неспецифические реакции, которые развиваются при приеме любой минеральной воды, исследованы значительно в большей степени. Их значимость в

проявлении лечебно-профилактического эффекта убедительно доказана многочисленными исследованиями.

Одной из первых таких неспецифических реакций является модификация деятельности желудка при приеме минеральной воды. Наличие в воде гидрокарбоната (от 3000 мг/л и выше) позволяет связать свободную соляную кислоту в желудке, оказывая, таким образом, антацидный эффект.

Ощелачивающее действие минеральной воды включает в реакцию гастрин – гормон желудка, который оказывает не только стимулирующее действие на выработку пепсина и соляной кислоты. Что более важно, этот гормон имеет наиболее мощный в пищеварительной системе трофический потенциал (под его влиянием резко интенсифицируется синтез белков в слизистой желудка и кишечника, что является основой для репаративных процессов – заживления язв и эрозий).

Кроме того, под влиянием гастрина и за счет кратковременного снижения уровня кислотности в желудке активизируется его моторно-эвакуаторная активность и содержимое желудка вместе с минеральной водой поступает в кишечник – двенадцатиперстную кишку и проксимальный отдел тонкого кишечника. Именно здесь и реализуется основной неспецифический потенциал любой минеральной воды.

Больным с запорами рекомендуют употребление растительной клетчатки в виде нерафинированных продуктов, овощей и фруктов, морской капусты, хлеба с отрубями; введение в рацион пищевых волокон в виде отрубей

Это связано с тем, что двенадцатиперстная кишка и тонкий кишечник являются не только пищеварительными, но и эндокринными органами. Установлено, что в интерстициальной слизистой сосредоточено до 80% всех гормонов, секретируемых в организме человека, а гормоны являются главными координаторами практически всех функций, и в первую очередь обмена веществ. А нарушение метаболических реакций отмечается при всех заболеваниях и зачастую даже предшествует их появлению.

Выявлено, что под влиянием минеральных вод (особенно обогащенных ионами гидрокарбоната) увеличивается секреция практически всех пищеварительных гормонов: секретина, обеспечивающего увеличение секреции панкреатических соков; мотилина (активация моторики кишечника), гастроингибирующего полипептида (контролирующего не только кровоснабжение органов пищеварения, но и изменяющего деятельность сердца в пищеварительный период), кишечного глюкагона (усиление энергетического обеспечения органов пищеварения) и т. д.

Более того, под влиянием минеральных вод увеличивается секреция эндогенных пептидов опиатного спектра действия, обладающих высоким анальгетическим потенциалом, превосходящим обезболивающее действие морфина. Весьма интересно, что все эти гормоны и гормоноподобные вещества кишечника оказывают выраженное

стимулирующее влияние на выработку инсулина в поджелудочной железе, а этот гормон является главным контролером метаболических реакций [8–10].

Несмотря на огромный список положительных эффектов, данная вода имеет некоторые противопоказания: острая и хроническая почечная недостаточность; желчно-каменная 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. Вместе с тем при консультации со специалистом и грамотном назначении минеральная вода может стать методом выбора в лечении СРК.

Медикаментозная терапия

Лекарственная терапия назначается с учетом распространенности клинических симптомов у пациентов с СРК. Следует сразу же отметить, что в настоящее время фармакологические препараты не являются специфическими: часто помогая пациентам в некоторых случаях, они неэффективны в других. Препараты разных групп могут использоваться на постоянной основе, в последнем случае рекомендуется пациентам с повторяющимися симптомами или их различной интенсивностью. У рефрактерных к лечению пациентов лучше сочетать препараты с различными механизмами действия.

Чтобы остановить диарею, возможно использование таких препаратов, как лоперамид (имодиум) – 4 мг после первого жидкого стула, затем по 2 мг после каждого жидкого стула (но не более 16 мг/сут). При приеме лоперамида частота стула должна быть не более 3 раз в день. При отсутствии стула или нормального стула в течение 12 часов лечение следует прекратить. Можно использовать адсорбенты (карбонат кальция, активированный уголь, энтеродез, полисорб, диоктаэдрический смектит, белая глина) [5].

При запоре и неэффективности диеты используются мягкие слабительные, например лактулоза в дозе 30–50 мл/день, пикосульфат натрия (лаксигальный, слабительный) с 10 каплями в день. Если эти препараты неэффективны, дополнительно назначают прокинетики (мотилак, эглонил, тримедат, итоприд).

Когда в клинике СРК преобладают жалобы на раздувание и вздутие живота, адекватная оценка роли газообразования в каждом конкретном случае показывает использование лекарств, механизм действия которых основан на ослаблении поверхностного натяжения газовых пузырьков в пищеварительном тракте, который обеспечивает резорбцию и свободное выделение газов. Одним из этих препаратов является эспумизан (основное действующее вещество – симетикон) [5, 6].

Для борьбы с болевым синдромом используются спазмолитики. Один из них – мебеверин. Препарат назначают по 2 таблетки или 1 капсуле (200 мг) 2 раза в день или 1 таблетке (135 мг) 3 раза в день в течение 20 минут до еды.

Очень обнадеживают результаты исследований, оценивающих эффективность пробиотиков, в частности, облегчение симптомов у пациентов с СРК, получающих

препараты группы Bifidobacterium. Если синдром раздраженной толстой кишки сочетается с дисбиозом, сначала проводится антибактериальная терапия, а затем нормальная микрофлора восстанавливается с помощью пробиотиков (бифидформ, бактистатин, бион-3, линекс, наринел).

Применяют различные методы психотерапии в сочетании с антидепрессантами, транквилизаторами, в зависимости от типа психопатологического синдрома. Эти препараты не уменьшают тяжесть болевого синдрома, а улучшают качество жизни. Лечение проводится вместе с психотерапевтом [7].

Многообещающей группой препаратов для облегчения симптомов СРК являются серотонинергические. Серотонин оказывает выраженное действие на подвижность кишечника, активируя рецепторы, расположенные на эффекторных клетках и в нервных окончаниях. 5-НТЗ- и 5-НТ4-рецепторы являются одними из наиболее изученных рецепторов.

Считается, что эти рецепторы играют ведущую роль в ноцицепции путем модуляции афферентной стороны висцеральных рефлексов. Стимуляция этих рецепторов приводит к высвобождению ацетилхолина и вещества P, которые являются передатчиками чувствительности в желудочно-кишечном тракте [5, 7].

Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов включают ингибиторы двигателя, тогда как препараты, которые активируют 5-НТ4-рецепторы, оказывают стимулирующее действие на перистальтику. Некоторые препараты имеют 5-НТЗ-антагонизм и 5-НТ4-агонизм. В настоящее время из этой группы препаратов доступны антагонист 5-НТЗ алосетрон (с ограничениями) и частичный агонист 5-НТ4 тегасерод.

Что касается эффективности других препаратов, клинические испытания для использования в СРК продолжаются [5].

ПРОГНОЗ

Прогноз для жизни благоприятный. Ход болезни хронический, рецидивирующий, но не прогрессирующий. СРК не осложняется кровотечением, перфорацией, стриктурами, свищами, кишечной непроходимостью, синдромом мальабсорбции. Риск развития воспалительного кишечника и колоректального рака у пациентов с синдромом раздраженного кишечника такой же, как и у населения в целом. Это определяет тактику наблюдения за пациентами и отсутствие необходимости в частой колоноскопии. Врач должен ознакомить пациентов с особенностями прогноза болезни, что улучшит их психосоциальную адаптацию.

У пациентов с СРК количество посещений врача и продолжительность временной нетрудоспособности за год в 3,5 раза выше, чем у здоровых людей. Качество жизни «пациентов» с синдромом раздраженного кишечника в отношении питания, сна, отдыха, сексуальной активности, семейного и социального статуса значительно снижается [5–7].



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев П.Я., Яковенко Я.П. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии: методическое пособие. М., 2000. 16 с. / Grigoryev PYa, Yakovenko YaP. Compositional disorder of normal intestinal microflora, clinical significance and therapy issues: a methodical guide. М., 2000. 16 p.
2. Ивашкин В.Т. Синдром раздраженной кишки. Практическое руководство для врачей. М.: РГА, 1999. /Ivashkin VT. Irritable bowel syndrome. A practical guide for practitioners. Moscow: RGA, 1999.
3. Григорьев П.Я., Яковенко Я.П. Лактулоза в терапии заболеваний органов пищеварения. *Российский гастроэнтерол. журнал*, 2000, 2: 71-78. / Grigoryev PYa, Yakovenko YaP. Lactulose for the treatment of digestive system diseases. *Rossiyskiy Gastroenterol. Zhurnal*, 2000, 2: 71-78.
4. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н. Микробная флора кишечника и пробиотики. *Приложение к журналу «Педиатрия»*, 1999, 4: 48. / Zaprudnov AM, Mazankova LN. Intestinal microbial flora and probiotics. *Prilozhenie k Zhurnalu Peditriya*, 1999, 4: 48.
5. Сквицова Е.М., Сквицов В.В. К вопросу о диагностике и лечении синдрома раздраженного кишечника. *Терапевт*, 2015, 5-6: 41-49. / Skvortsova EM, Skvortsov VV. Revisiting the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. *Terapevt*, 2015, 5-6: 41-49.
6. Сквицов В.В. Дисбиоз кишечника и антибиотик-ассоциированная диарея. *Лечащий врач*, 2008, 2: 43-47. / Skvortsov VV. Intestinal dysbiosis and antibiotic-associated diarrhea. *Lechashchiy Vrach*, 2008, 2: 43-47.
7. Сквицов В.В., Сквицова Е.М. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника. *Медицинский алфавит. Практическая гастроэнтерология*, 2015, 7(248): 25-31. / Skvortsov VV, Skvortsova EM. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. *Meditsinskiy Alfavit. Prakticheskaya Gastroenterologiya*, 2015, 7(248): 25-31
8. Трухан Д.И. Функциональные гастроинтестинальные расстройства: перспективы использования лечебной минеральной воды. *Медицинский совет*, 2017, 5. / Trukhan DI. Functional gastrointestinal disorders: therapeutic potential of curative mineral water. *Meditsinskiy Sovet*, 2017, 5.
9. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Оровикт Э.Б. Лечебная минеральная вода: от прошлого к будущему. *Медицинский совет*, 2015, 14. / Zakharova IN, Tvorogova TM, Orovikt EB. Therapeutic mineral water: from the past to the future. *Meditsinskiy Sovet*, 2015, 14.
10. Погорелова А.С. Роль минеральной воды Донат Мг в терапевтической практике. *Медицинский совет*, 2017, 3. / Pogorelova AS. The role of DonatMg mineral water in therapeutic practice. *Meditsinskiy Sovet*, 2017, 3.
11. Tibble JA, Sighthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology*, 2002, 123: 450-460.
12. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut*, 1999, 45: 1143-1147.
13. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*, 2006, 130: 1480-1491.
14. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sanchez MI, Moayyedi P. Validation of the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gastroenterology*, 2013, 145: 1262-1270.
15. Kruis W, Thieme C, Weinzierl M, Schüssler P, Holl J, Paulus W. A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. Its value in the exclusion of organic disease. *Gastroenterology*, 1984, 87: 1-7.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО

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

www.remedium.ru

Информационно-аналитические системы ГК «Ремедиум»

ГК «Ремедиум» более 15 лет эффективно решает задачу по созданию, поддержке и обновлению эксклюзивных аналитических и справочных информационных продуктов и баз данных для специалистов фармацевтического рынка.

Клифар-Госзакупки

Клифар-Госзакупки – регулярно обновляемая аналитическая база данных с удобным и богатым аналитическим интерфейсом онлайн-доступа.

Содержит сведения обо всех заключенных государственных контрактах на закупку ЛС с 2011 года и предоставляет следующие возможности:

- Поиск более чем по 80 информационным показателям.
 - Отражены торговые марки, лекарственные формы, дозировки и производители ЛС, на поставку которых заключен контракт, без «МНН- неопределенности»;
 - Показатели стандартизированы;
 - Доступны справочники МНН, АТС, ЕphMRA.
- Анализ на уровне разбивки до учреждений, осуществляющих закупки (стационаров, поликлиник и т. д.).
- Возможность отследить текущее состояние контракта, а также фактически оплаченную сумму по конкретному контракту (без разбивки на продукты).
- Возможность предоставления информации о закупках как на дату заключения контрактов, так и на дату извещения.
- Доступ к не только обработанным данным, но и исходной информации реестра as is для верификации привязки ЛС и расширенного поиска по прочему ассортименту в исходных данных.
- Автоматизированная выгрузка данных для интеграции в различные аналитические системы.



КЛИФАР
БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИИ И АЛЛЕРГИИ

В рамках X Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 26–27 февраля 2018 г.) при поддержке компании «Фармамед» была организована секция «Инфекции и аллергии». Работа секции проходила под председательством члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Александра Васильевича Горелова, а также заведующей кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО Красноярского ГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, д.м.н., профессора Галины Петровны Мартыновой. Докладчики, участвовавшие в работе секции, обобщили современные данные о микробиоте человека, дисбиозе и пищевой аллергии у детей, а также представили новые данные клинических исследований о применении мультиштаммовых пробиотиков, подчеркнув высокую эффективность английских пробиотиков нового поколения Бак-Сет.

INNOVATIVE APPROACH TO THE TREATMENT OF INFECTIONS AND ALLERGIES

Infections and Allergies section was organized within the framework of the 10th Annual All-Russian Infectious Diseases Congress with International Participation «Infectious Diseases in the Modern World: Evolution, Current and Future Threats» (Moscow, February 26–27, 2018) with support from Pharmamed. The section was held under the chairmanship of the Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor of the Department of Paediatric Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University I.M. Alexander Vasilievich Gorelov, and Head of the Department of Paediatric Infectious Diseases with Postgraduate Education Course of V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, MD, Professor Galina Petrovna Martynova. The speakers participating in the section have summarized recent data on human microbiote, dysbiosis and food allergy in children and presented new evidence-based data from the clinical studies on the use of multi-strain, emphasizing the high efficacy of British next-generation Bac-Set probiotics.

Эштон Харпер (Великобритания), доктор медицины, выпускник Медицинского факультета Университетского колледжа Лондона, глава медицинского отдела компании Probiotics International Limited, имеющей 25-летний опыт производства пробиотиков, и дважды награжденной Ее величеством Королевой Великобритании за достижения в области нутрицевтики, выступил с докладом «Фокус на микробиоту – микробиотические нарушения как междисциплинарная проблема глобального уровня».



Э. Харпер

Свое выступление профессор Э. Харпер начал с известной цитаты: «Если вам не нравятся бактерии – вы попали не на ту планету» и подробно рассказал о процессе формирования микробиоты человека и открытии пробиотиков.

Бактерии населяют нашу планету повсеместно. Начиная с 1970-х гг. соотношение человеческого организма и населяющих его бактерий оценивалось как 10 к 90 или как 90 к 10. По последним данным, соотношение оценивают как 50 на 50 или даже как 1 к 3 в пользу бактериальных клеток. Известно примерно 30 млрд человеческих клеток и столько же бактерий. Первыми появились примитивные прокариоты, которые далее эволюционировали в более сложные формы, распространяясь по всему организму. Микробиом человека крайне разнообразен. Сегодня расшифровано около 3500 видов бактерий: один лишь кишечник содержит несколько сотен видов.

Эукариотические клетки появились около 2 млрд лет назад. Человек отделился от человекообразных обезьян

около 6 млн лет назад, а вид *Homo sapiens* появился около 200 тыс. лет назад, и с этого времени произошли большие генетические изменения в микробиоте человека. Этому способствовала, во-первых, сельскохозяйственная революция, когда человек перешел от собирательства и охоты к земледелию, во-вторых, эпоха индустриализации, когда началось производство муки и сахара. Австралийское исследование, в котором изучался зубной налет из черепов, найденных при археологических раскопках, доказывает, что в оральной микробиоте произошли большие изменения; таким образом, перемены коснулись гастроинтестинальной среды в целом (рис. 1).

Пробиотики начали исследовать в 1907 г., однако затем были открыты антибиотики, пенициллин в частности, что привело к временному забвению пробиотиков. В 1937 г. появилась сеть «Макдоналдс», которая также оказала огромное влияние на микробиоту ЖКТ. Современная жизнь приводит к снижению количества и разнообразия микробиома в кишечнике, увеличивается число вредных бактерий, из-за чего возникают различные патологии – аллергия, синдром раздраженного кишечника (СРК) и даже воспалительные заболевания кишечника. После открытия антибиотиков врачи в основном сосредоточились на уничтожении вредных бактерий. Однако в 90-х гг. XX в. медицинское сообщество вернулось к мысли о том, что далеко не все бактерии являются плохими и что некоторые можно использовать для улучшения здоровья.

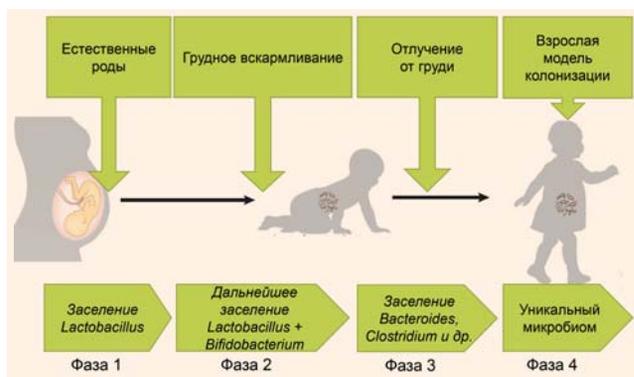
Далее профессор Э. Харпер остановился на этапах естественной колонизации кишечника.

Рождение естественным путем предусматривает прохождение ребенка через родовые пути, которые населены лактобактериями, далее ребенок получает дополнительные бактерии при грудном вскармливании, что способствует колонизации кишечника и играет огромную роль в развитии иммунной системы ребенка. Какие факторы могут влиять на становление микробиома на этих этапах? Наличие у матери какой-либо инфекции, причем не только вагинальной, но и, например, стоматологической; рождение естественным путем или путем кесарева сечения; естественное или искусственное вскармливание. Отказ от грудного молока и переход на обычные продукты питания – следующий этап становления микробиоты ребенка. Примерно в возрасте 3 лет микрофлора кишечника ребенка становится практически такой же, как у взрослого человека (рис. 2).

В микробиоме особо выделяют лактобактерии или бифидобактерии, стимулирующие выработку ИЛ-10, что улучшает иммунитет человека. Исследования показывают, что прием пробиотиков не только решает большинство проблем с ЖКТ и иммунными реакциями, но и благотворно влияет на психику, на работу головного мозга, лечит мигрень и болезни мочеполовых путей.

Профессор Э. Харпер отметил, что с проблемами нарушения микробиоты сталкиваются не только в педиатрической практике, но и в терапии взрослого населения, что повышает актуальность клинических исследований применения пробиотиков у взрослых.

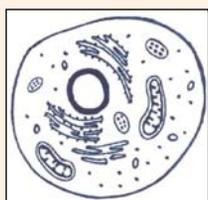
Рисунок 2. Этапы естественной колонизации кишечника



В одном из последних исследований по назначению пробиотиков в лечении СРК с диареей приняли участие 400 пациентов от 18 до 55 лет. Лечение длилось 4 месяца, затем 1 месяц велось наблюдение. Пациенты принимали по 2 капсулы 2 раза в день, всего 8 млрд КОЕ/сут. Тестируемый пробиотик содержит 14 штаммов бактерий. Срок годности препарата 2 года, не требует хранения в холодильнике. После 4 месяцев 34% пациентов излечились по сравнению с 13% в группе плацебо. Улучшилось качество жизни: снизился болевой синдром, уменьшилось вздутие, сократилась частота походов в туалет в течение суток более чем наполовину.

Дискуссия о том, что лучше – моноштаммовые или мультиштаммовые пробиотики до сих пор продолжается. Доказательная база говорит в пользу мультипробиотиков,

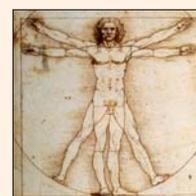
Рисунок 1. Эволюция микробиома человека



Эукариоты
2,1 млрд лет назад



Первые предки
6 млн лет назад



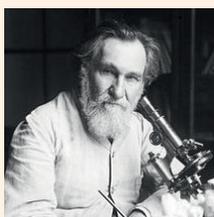
Появление Homo Sapiens
200 000 лет назад



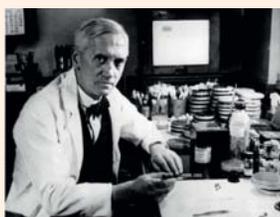
«Сельскохозяйственная революция» ~ 10 000 лет назад



«Индустриализация» 200 лет назад



1907 г.

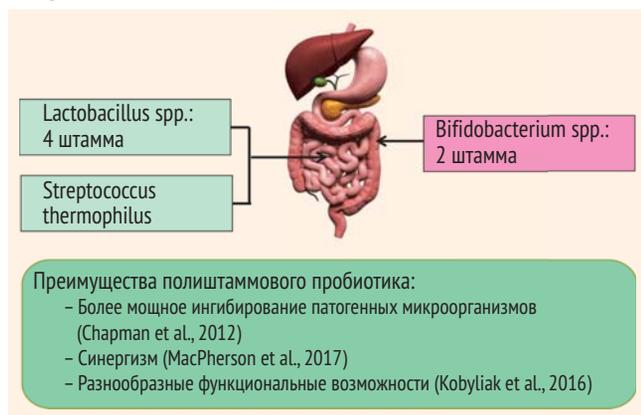


1928 г.



1937 г.

Рисунок 3. Преимущества полиштаммовых пробиотиков перед моноштаммовыми



содержащих разные бактерии, воздействующие на разные участки организма и, более того, производящих более выраженный ингибирующий эффект на патогены. Кроме того, у мультипробиотиков возникает эффект синергизма, когда бактерии дополняют друг друга (рис. 3).

По словам профессора Э. Харпера, в педиатрической практике особую проблему представляют острый гастроэнтерит, антибиотик-ассоциированная диарея, заболевания, обусловленные *H. pylori*, некротический энтероколит (НЭК), а также аллергические заболевания.

Современные данные по распространенности острого гастроэнтерита указывают на снижение смертности в развитых странах от этой патологии. Однако заболевание по-прежнему приводит к тяжелым состояниям. В настоящее время пробиотики успешно применяются при бактериальных и вирусных диареях, в т.ч. при ротавирусной

инфекции, которая преобладает у детей младшего возраста. По острому гастроэнтериту в настоящее время проводится большое исследование с участием 85 пациентов. Уже на шестой день излечились 73%, а на седьмой день – 95% пациентов группы, получавшей на фоне базовой терапии диареи мультипробиотик. По сравнению с плацебо лечение диареи происходит быстрее как минимум на два дня. Поэтому мультипробиотики совместно с оральной регидратацией можно рекомендовать для быстрого снятия симптомов острого гастроэнтерита (рис. 4).

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) – наиболее частая патология, связанная с приемом антибактериальных препаратов: ее распространенность достигает 22%. Дополнительными факторами риска развития ААД у детей являются кесарево сечение, искусственное вскармливание и т.д. Когда к приему антибиотиков добавляют пробиотики, выраженность симптомов значительно снижается. Кокрановский обзор охватил 23 исследования, сравнивающих прием антибиотиков одновременно с пробиотиками и с плацебо. В первой группе исчезновение или уменьшение симптомов отмечалось у 90%, во второй – у 25%.

На становление микробиоты кишечника влияют микрофлора матери, способ родоразрешения, антибактериальная терапия матери и ребенка и окружающая среда. Задержка микробной колонизации кишечника вызывает необратимые изменения в иммунной системе

В целях профилактики антибиотик-ассоциированной диареи пробиотики назначают одновременно с антибиотиками. Исследования показывают, что при сочетанном приеме риск ААД значительно снижается. Между приемом антибиотика и пробиотика необходим временной промежуток не менее 2 часов, чтобы максимизировать действие пробиотика и обеспечить выживание микроорганизмов.

Эффективность продемонстрировало лечение поражения, вызванного *H. pylori*, с помощью мультипробиотиков. Одна группа пациентов принимала препараты по стандартной трехкомпонентной схеме, другая – по той же схеме вместе с мультипробиотиками. Было показано значительное уменьшение количества случаев диареи при приеме мультипробиотиков. Некоторые микроорганизмы блокируют основные этапы механизма воздействия *H. pylori* на организм, а также помогают поддерживать на надлежащем уровне кислотный баланс в кишечнике (рис. 5). Проанализировано 143 исследова-

Рисунок 4. Эффективность мультипробиотика в комплексной терапии острого гастроэнтерита

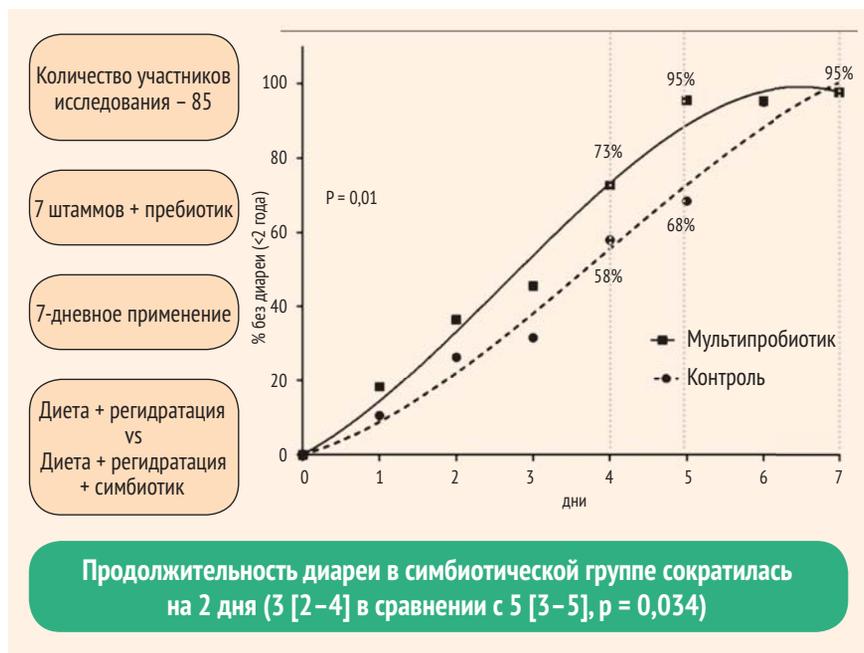
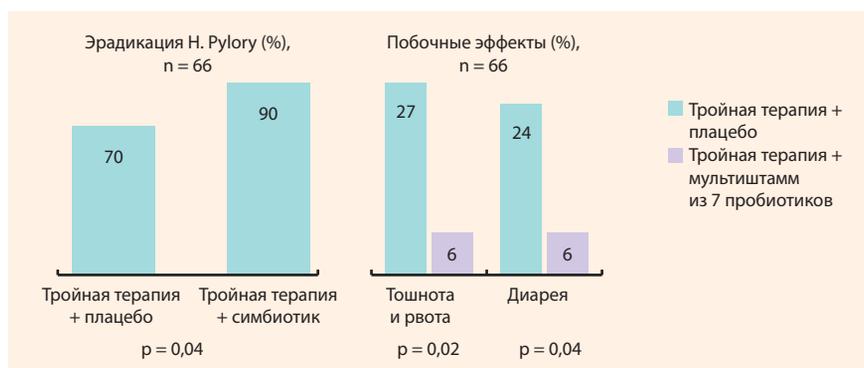
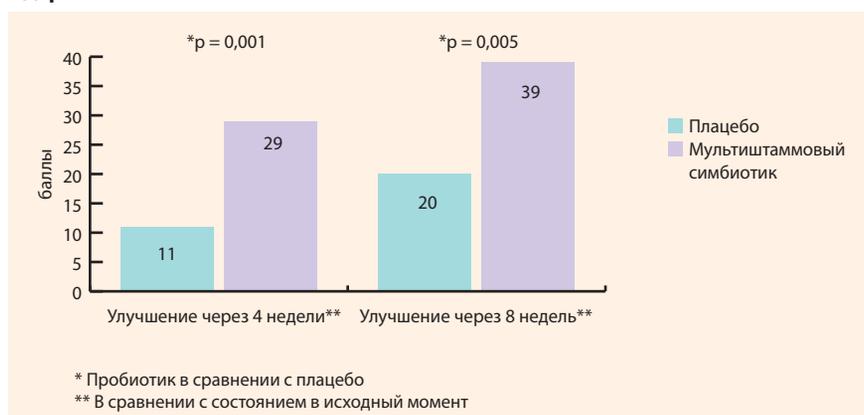


Рисунок 5. Эффективность мультипробиотика в лечении *H. pylori***Рисунок 6. Эффективность полиштаммового пробиотика в терапии атопического дерматита**

ния на эту тему, результаты метаанализа опубликованы в «Британском медицинском журнале» (BMJ).

Доказана высокая эффективность мультипробиотиков при атопическом дерматите. Их можно использовать не только в лечении, но и при профилактике аллергии у предрасположенных к ней беременных женщин и новорожденных детей. В исследовании сравнивался эффект моноштаммовых и мультиштаммовых пробиотиков: у последних снова проявился выраженный синергетический эффект, выразившийся в статистически достоверно лучшем результате в сравнении с контрольной группой. Микробиом благотворно действует на развитие иммунной системы, что объясняется взаимодействием бактерий с дендритными клетками. Если с дендритными клетками связываются «плохие» бактерии, в иммунные клетки передается неправильный сигнал, провоцирующий аномальный иммунный ответ. При связывании дендритных клеток с «хорошими» бактериями этого не происходит. Было проведено большое исследование мультиштаммовых симбиотиков при атопическом дерматите. В исследовании принимали участие 52 ребенка в возрасте от 3 месяцев до 6 лет. Для оценки эффективности использовалась шкала SCORAD. На фоне приема мультиштаммовых симбиотиков через 4 недели произошло улучшение по шкале на 29 баллов, на фоне приема плацебо – на 11 баллов (рис. 6). Другое аналогичное исследование показало 39 баллов против 20 соответственно.

НЭК в группе, получавшей мультипробиотик, развился у 5 новорожденных, в контрольной группе (без пробиотика) – у 14 детей ($p < 0,02$). Из 5 новорожденных группы пробиотика на фоне продолжения приема мультипробиотика клиническое улучшение было зарегистрировано у 4 детей.

Доказана высокая эффективность мультипробиотиков при атопическом дерматите. Их можно использовать не только в лечении, но и при профилактике аллергии у предрасположенных к ней беременных женщин и новорожденных детей

В заключение профессор Э. Харпер подчеркнул, что наши знания о влиянии мультипробиотиков на здоровье человека пополняются новыми данными постоянно. Уже не вызывает сомнения положительное влияние пробиотиков при диарее, аллергических состояниях, метаболическом синдроме, инфекции *H. pylori*. Целесообразность применения мультипробиотиков у детей на фоне антибактериальной терапии, при инфекционной диарее, атопическом дерматите и даже некротизирующем энтероколите также обоснованна, и необходимы дальнейшие исследования для их внедрения в широкую педиатрическую практику.

В конце выступления профессор Э. Харпер ответил на вопрос аудитории об особенностях назначения мультипробиотиков при антибактериальной терапии: длительность приема мультипробиотиков должна варьировать от 2 до 4 недель. При сложных состояниях – метаболическом синдроме, хронических заболеваниях – до 6 месяцев.

Работу симпозиума продолжила д.м.н., профессор, заведующая отделением аллергологии Клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» **Вера Афанасьевна Ревякина** с докладом «Нарушения микробиоты и пищевая аллергия у детей».

Профессор В.А. Ревякина начала свое выступление с освещения актуальной проблемы взаимосвязи иммунной системы новорожденного ребенка, аллергии и инфекции, напомнив, что различные бактерии и вирусы могут провоцировать развитие аллергии или вызывать обострение аллергического заболевания. Она обратила внимание на роль кишечной микробиоты в формировании оральной толерантности и факторы риска, вызывающие аллергию у ребенка (стерильные условия, кесарево сечение, антибактериальная терапия, искусственное вскармливание), приводящие к нарушению кишечного микробиоценоза и созревания иммунного ответа. Именно кесарево сечение способствует синтезу провоспалительных цитокинов и высокой колонизации штаммом *Clostridium*, что приводит к необратимым изменениям в иммунной системе, запуская каскад аллергического воспаления у ребенка. Задержка микробной колонизации кишечника вызывает необратимые изменения в иммунной системе, поэтому при высоком риске аллергии *Всемирная организация аллергологии* рекомендует использовать пробиотики у матери в дородовой и послеродовой период, т.к. их взаимодействие с микрофлорой кишечника является эффективной профилактической мерой. Очень важно определить отклонения в колонизации кишечника ребенка, рожденного в условиях риска. Стоит обратить внимание, что бифидобактерий у детей, рожденных путем кесарева сечения, гораздо меньше, чем у детей при естественном родоразрешении.

Большую часть выступления профессор В.А. Ревякина посвятила проблеме пищевой аллергии у детей, отметив, что именно пищевая аллергия служит пусковым фактором развития многих аллергических заболеваний, таких как атопический дерматит, крапивница, ангиоотек, строфулюс; гастроинтестинальные симптомы; аллергический ринит, ларингит, бронхиальная астма; анафилаксия. Отметила раннее дебютирование крапивницы (у детей первых месяцев жизни). Обратила внимание на антенатальные факторы риска пищевой аллергии – наследственную отягощенность, прием гормональных препаратов в период гестации, фетоплацентарную недостаточность, патологию ЖКТ у матери, патологическое течение родов и постнатальные – масса тела при рождении менее 3 и более 4 кг, позднее прикладывание к

груди, искусственное вскармливание, раннее введение прикорма и др.

Коварство пищевой аллергии заключается в том, что она может выражаться гастроинтестинальным синдромом, а также респираторными и кожными проявлениями. Современная наука активно изучает фенотипы пищевой

аллергии, разделяя их по клиническим проявлениям и механизмам развития. Гастроинтестинальный фенотип пищевой аллергии характеризуется неспецифическими симптомами, встречающимися и при аллергических заболеваниях ЖКТ, и у детей, страдающих кишечными инфекциями, особенно при наличии симптома «кровь в стуле». Среди продуктов, вызывающих аллергию, – коровье молоко, арахис, орехи, яйцо, рыба, морепродукты, пшеница, соя. По механизму этот фенотип классифицируется на IgE-зависимые реакции

(гастроинтестинальная анафилаксия, оральный аллергический синдром) и не-IgE-зависимые реакции (аллергическая энтеропатия, аллергический энтероколит, колит при естественном вскармливании, проктоколит, проктит). Также существует смешанный фенотип пищевой аллергии, включающий и IgE-зависимые, и не-IgE-зависимые реакции – эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит, СРК. Пациенты с эозинофильным эзофагитом, особенно дети первого года жизни, часто остаются без подтвержденного диагноза, а СРК-патология, которая раньше встречалась преимущественно у взрослых, сейчас встречается и у детей.

Задержка микробной колонизации кишечника вызывает необратимые изменения в иммунной системе, поэтому при высоком риске аллергии Всемирная организация аллергологии рекомендует использовать пробиотики у матери в дородовой и послеродовой период, т.к. их взаимодействие с микрофлорой кишечника является эффективной профилактической мерой

Необходимо обратить внимание, что IgE-зависимые реакции имеют гораздо большее распространение, симптомы заболевания развиваются стремительно – от нескольких минут до 2 часов после воздействия аллергена. Чаще всего у таких детей в последующем развивается перекрестная аллергия с пыльцевыми аллергенами. Например, даже яблоки, использовавшиеся ранее как диетический продукт, могут вызывать клинические проявления у такой категории пациентов.

В свою очередь, оральный аллергический синдром у детей старшего возраста чаще развивается после употребления сырых свежих фруктов и овощей, в то время как у детей младшего возраста он ассоциируется с аллергенами куриного яйца, рыбы, орехов, бобовых.



В.А. Ревякина

Рисунок 7. Показания к назначению пробиотиков при аллергии

Частота дисбиотических нарушений у детей с пищевой аллергией достигает 94,1%*

До 20% детей школьного возраста страдают аллергией*

Аллергия

Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при пищевой аллергии обнаруживаются у 89–94,1% детей*

Среди детей с атопическим дерматитом паразитозы выявляются у 69,1%, лямблиоз из числа всех инвазий составляет 78,5%**

* Филатова Т.А. Возможности энтеросорбентов при аллергических заболеваниях у детей. Практика педиатра. 2016, март–апрель.
** Крамарев С.А. Гельминты и аллергия. Современные подходы к лечению гельминтозов у детей. Здоровье ребенка, 2008, 4(13).

Профессор В.А. Ревякина привела основные методы лабораторной диагностики пищевой аллергии: общий анализ крови (эозинофилия); исследование аллергенспецифических IgE- и IgG-антител к пищевым аллергенам в сыворотке крови и копрофильтратах, определение общего IgE и сывороточного и секреторного IgA; пищевые провокационные пробы; тесты, оценивающие повреждение слизистой оболочки ЖКТ; определение экскреции с калом эозинофильного катионного протеина и TNF α ; эндоскопическое обследование верхних и нижних отделов ЖКТ.

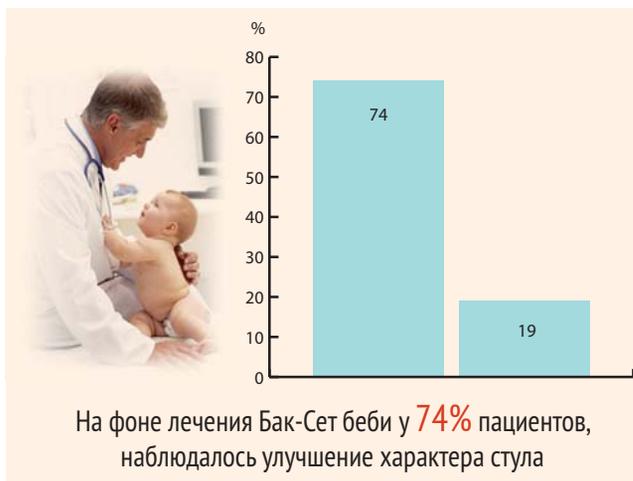
Говоря о терапии гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии, профессор В.А. Ревякина подчеркнула важность соблюдения диеты с учетом причинно-значимого пищевого продукта – элиминация продукта-аллергена, с обязательной заменой его на безопасный продукт, в противном случае высок риск развития дефицитных состояний (витаминная или белково-энергетическая недостаточность). Вторым этапом терапии является применение антигистаминных препаратов, оральных форм кромогликата натрия, кетотифена (у детей раннего возраста), глюкокортикостероидов и антиинтерлейкина-5. Третьим компонентом комплексной терапии пищевой аллергии является назначение пробиотиков.

Профессор подробно остановилась на важности применения пробиотиков, т. к. у детей с аллергическими заболеваниями наблюдаются дисбиотические нарушения, преобладает патогенная микрофлора, вызывающая воспалительные явления в ЖКТ и снижающая синтез секреторного IgA. Кроме того, пробиотики оказывают иммуномодулирующее воздействие, уменьшают риск возникновения ААД и ротавирусной инфекции.

По некоторым данным, частота дисбиотических нарушений у детей с пищевой аллергией достигает 94,1%. Однако доказано, что пробиотики профилактируют развитие аллергии у детей, предрасположенных к атопии, и стимулируют синтез противовоспалительных цитокинов,

а также снижают синтез IgE, уменьшая воспаление в шоковом органе (рис. 7).

Профессор В.А. Ревякина привела данные собственного исследования по использованию мультипробиотика нового поколения Бак-Сет (Probiotics Int., Великобритания), включающего 7 штаммов живых бактерий и пребиотик (ФОС). Хорошая переносимость пробиотика, отсутствие в его составе лактозы и удобство применения (не требует хранения в холодильнике, разводится в воде, молоке, соке, детском питании, однократный прием) позволяют добиться хорошей комплаентности. Бак-Сет беби назначают детям с рождения по 1 саше после еды. Первоначальный дизайн исследования предполагал назначение мультипробиотика сроком на 2 недели согласно стандартному регламенту назначения пробиотиков, однако в исследовании принимали участие пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, что потребовало увеличения срока терапии до 4 недель. Профессор подчеркнула, что количе-

Рисунок 8. Клинические результаты эффективности мультипробиотика Бак-Сет беби на характер стула

ство ответивших на лечение пациентов увеличивалось с каждым днем. Согласно клиническим данным, на фоне лечения Бак-Сет беби у 74% пациентов наблюдалось улучшение характера стула (рис. 8), кроме того, отмечалось улучшение динамики кожных проявлений, иммунологических показателей, показателей sIgA у пациентов основной и контрольной группы, показателей микробиологических параметров.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали эффективность мультипробиотика нового поколения Бак-Сет, содержащего комплекс уникальных штаммов живых бактерий (*Lactobacillus* и *Bifidobacterium* и др.), при комплексном лечении детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии (рис. 9). Клинически доказана хорошая переносимость и безопасность его применения у детей раннего возраста с атопическим дерматитом.

В заключение председатель симпозиума профессор А.В. Горелов поблагодарил экспертов за выступление, подчеркнув особую важность и актуальность содержания докладов, представивших инновационное направление в терапии дисбиозов. Появление на российском фармацевтическом рынке мультиштаммового пробиотика ознаменовало собой поистине новую эру в лечении и профилактике таких заболеваний, как антибиотик-ассоциированная диарея, острые гастроэнтериты, а также в восстановлении нормальной микрофлоры при аллергических заболева-

Рисунок 9. Выводы результатов исследования применения мультипробиотика Бак-Сет беби

- ✓ Включение в комплексное лечение детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии мультиштаммового пробиотика Бак-Сет беби способствовало повышению эффективности общепринятой терапии, достижению устойчивой ремиссии заболевания
- ✓ sIgA может быть рассмотрен как биомаркер, обладающий не только диагностической, но и прогностической ценностью при проведении терапии мультиштаммовым пробиотиком Бак-Сет беби.
- ✓ Хорошая переносимость и безопасность мультиштаммового пробиотика Бак-Сет беби у детей раннего возраста с атопическим дерматитом обуславливает возможность более широкого применения.

ниях. Это перевернуло представление о традиционной терапии моноштаммовыми пробиотиками. Результаты клинических исследований, которые были освещены в докладах, демонстрируют высокий уровень доказательности мультипробиотического комплекса Бак-Сет. Таким образом, именно мультиштаммовые пробиотики открывают совершенно новые перспективы в лечении дисбиозов у самых разных категорий пациентов.



Подготовила Ксения Кириллова

Бак-сет®

Мульти-пробиотик нового поколения для взрослых и детей с рождения



Награда Королевы Елизаветы II Великобритании в 2011 и 2016 гг.



www.bac-set.ru; www.pharmamed.ru
Консультация специалиста: (495) 744-06-27

Реклама БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕБАМИПИДА В СХЕМЕ ТРОЙНОЙ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В статье приводятся результаты пилотного проспективного рандомизированного исследования, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности применения ребамипида (Ребагит, PRO.MED.CS Praha a.s., Чехия) в составе схемы тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). В исследование было включено 54 пациента с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка/двенадцатиперстной кишки. В процессе рандомизации было сформировано 2 группы в зависимости от получаемой схемы эрадикационной терапии: первая группа – классическая тройная схема, вторая группа – классическая тройная схема с включением ребамипида. Эффективность эрадикации *H. pylori* в первой группе составила 78,2% (ITT), 81,8% (PP), а у пациентов второй группы – 83,8% (ITT), 86,6% (PP). Отношение шансов эффективной эрадикации при применении ребамипида в составе классической тройной схемы эрадикационной терапии составило 1,44 (95 ДИ: 0,36–5,72). Частота побочных явлений между группами оказалась сопоставимой.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь, эрадикация, цитопротекция, ребамипид.

D.T. DICHEVA, PhD in medicine, D.N. ANDREEV, PhD in medicine, I.V. PARTSVANIA-VINOGRADOVA, I.V. MAEV, Acad. of RAS, MD, Prof. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia

EVALUATION OF EFFICACY AND SAFETY OF REBAMIPIDE USE IN THE TRIPLE THERAPY FOR *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION: A PILOT STUDY

The article presents the results of a pilot prospective randomized study aimed at evaluating the efficacy and safety of rebamipide (Rebagit, PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic) as part of the triple therapy for *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) eradication. 54 patients with *H. pylori*-associated gastric ulcer/duodenal ulcer were enrolled to the study. All patients were randomized to two therapeutic groups depending on the eradication therapy to be received. Group 1 received the standard triple therapy, Group 2 received the standard triple therapy plus rebamipide. The efficacy of *H. pylori* eradication in Group 1 amounted to 78,2% (ITT), 81,8% (PP), and in Group 2 to 83,8% (ITT), 86,6% (PP). Odd ratio of efficient eradication with the use of rebamipide as part of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication was 1,44 (95 CI: 0,36–5,72). The side effect rates between the groups were comparable.

Keywords: *Helicobacter pylori*, peptic ulcer, eradication, cytoprotection, rebamipide.

ВВЕДЕНИЕ

На настоящий момент язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), занимает лидирующие позиции по распространенности среди заболеваний ЖКТ [1, 2]. Общемировая заболеваемость данной формой ЯБ достигает 0,3% [3]. Главным образом клиническое значение ЯБ обусловлено осложнениями рассматриваемой патологии, нередко ассоциированными с летальностью. Так, кровотечения из язвенных дефектов наблюдаются у 15–20% больных (летальность 7,5%), а перфорации – у 5–15% (летальность 1%) [4].

Приоритетной тактикой снижения риска неблагоприятного течения ЯБ является проведение эрадикационной

терапии (ЭТ) инфекции *H. pylori* [1, 5, 6]. Традиционно схемы ЭТ состоят из комбинации нескольких антибактериальных препаратов и ингибитора протонной помпы [7, 8]. Однако с учетом тенденции к снижению эффективности классических схем ЭТ, наблюдающейся в различных регионах мира, а также отсутствия принципиально новых препаратов для лечения инфекции *H. pylori* особую актуальность приобретают аспекты оптимизации существующих схем ЭТ [8–10]. В этой связи, а также учитывая многофакторность развития ЯБ важным компонентом комплексного лечения *H. pylori*-ассоциированной формы этого заболевания является использование средств, оказывающих цитопротективное действие по отношению к слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишке [11, 12].

С 2016 г. в России зарегистрирован новый препарат ребамипид (Ребагит), широко использовавшийся в предшествующие годы в ряде стран в качестве гастро- и энтеропротектора [12]. Механизмы действия данного препарата заключаются в стимулировании синтеза простагландинов PGE2 и PGI2 и гликопротеинов слизистой оболочки желудка (СОЖ), а также в ингибировании продуктов оксидативного стресса, провоспалительных цитокинов и хемокинов [13–15]. Ребамипид является единственным гастропротектором, имеющим доказательную базу в рамках регресса гастритических изменений, ассоциированных с инфекцией *H. pylori* [16]. К настоящему времени была продемонстрирована способность ребамипида к блокированию путей сигнальной трансдукции, задействованных в активации синтеза IL-8, в ответ на транслокацию цитотоксинов *H. pylori* в цитозоль эпителиоцитов СОЖ [17, 18]. Данные характеристики ребамипида находят свое отражение и в клинических исследованиях. Так, недавний метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включивший в себя 611 пациентов, продемонстрировал большую эффективность ребамипида при включении этого препарата в состав ЭТ: 73,3% против 61,4%. При этом отношение шансов (ОШ) успешной эрадикации при использовании ребамипида в схемах ЭТ составило 1,74 (95% ДИ 1,19–2,53) [19].

Приоритетной тактикой снижения риска неблагоприятного течения ЯБ является проведение эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. Традиционно схемы ЭТ состоят из комбинации нескольких антибактериальных препаратов и ингибитора протонной помпы

Тем не менее стоит отметить, что превалирующее большинство исследований, в которых продемонстрированы обнадеживающие результаты применения ребамипида в рамках ЭТ, были выполнены на популяции пациен-

тов из стран Азии, где в отличие от стран Европы наблюдается высокая частота полиморфизмов гена CYP2C19 (*2/*2, *3/*3, *2/*3), обуславливающих медленный метаболизм ИПП [20, 21]. Данный факт может прямо или опосредованно оказывать влияние на эффективность ЭТ и детерминировать гетерогенность результатов между европеоидной и азиатской расой [21, 22]. Таким образом, с учетом невозможности прямой экстраполяции результатов зарубежных исследований из стран Азии на популяцию российских пациентов перспективно оценить эффективность и безопасность ребамипида при ЭТ в нашей стране в рамках проспективного рандомизированного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность применения ребамипида в составе схемы тройной эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В пилотное проспективное рандомизированное исследование было включено 54 пациента (32 мужчины и 22 женщины) с *H. pylori*-ассоциированной ЯБ желудка/двенадцатиперстной кишки. Средний возраст пациентов составил $53 \pm 7,1$ лет.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от назначаемой терапии. Первая группа ($n = 23$) получала классическую тройную схему ЭТ первой линии (омепразол 20 мг \times 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг \times 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг \times 2 раза в сутки) в течение 10 дней. Пациентам второй группы ($n = 31$) назначалась классическая тройная схема ЭТ с включением ребамипида в ее состав (омепразол 20 мг \times 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг \times 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг \times 2 раза в сутки, ребамипид 100 мг \times 3 раза в сутки) в течение 10 дней. В рамках настоящего исследования

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ГАСТРОЭНТЕРОПРОТЕКТОР
РЕБАГИТ Ребамипид
первый и единственный индуктор синтеза простагландинов



PRO.MED.CS
Praha a. s.
www.promed.cz/ru

НАДЕЖНАЯ ЗАЩИТА ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА

- ▶ **СТИМУЛИРУЕТ ФИЗИОЛОГИЧЕСКУЮ ЗАЩИТУ И РЕГЕНЕРАЦИЮ СЛИЗИСТОЙ НА ВСЕМ ПРОТЯЖЕНИИ ЖКТ**
- ▶ **ИМЕЕТ ДОКАЗАННЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА В ЗАЩИТЕ СЛИЗИСТОЙ ЖКТ ОТ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НПВП**
- ▶ **СУЩЕСТВЕННО ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ, ВКЛЮЧАЯ ЭРАДИКАЦИЮ НР**
- ▶ **ВХОДИТ В КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ КИСЛОТЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ, НПВП-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЖКТ, ЭРАДИКАЦИИ НР И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ***



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

использовался ребамипид (коммерческое название препарата Ребагит, PRO.MED.CS Praha a.s., Чехия).

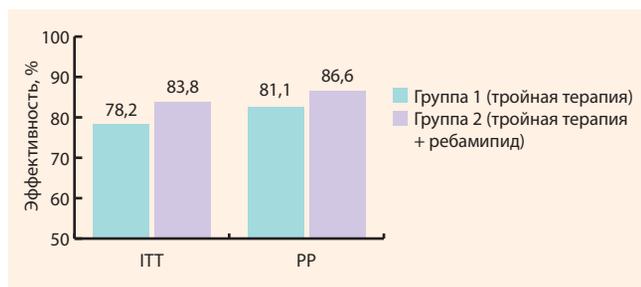
Диагноз ЯБ ставился по результатам эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ: оценивалась локализация, количество язвенных дефектов, состояние окружающей слизистой. Скрининг и контроль эрадикации инфекции *H. pylori* производились при помощи дыхательного теста с кинетической оценкой выдыхаемого аммиака (Хелик-тест, Россия). Систематизация результатов клинических исследований, проведенных к настоящему времени, продемонстрировала высокую точность данной тест-системы при диагностике инфекции *H. pylori* с чувствительностью от 93 до 95% и специфичностью от 82 до 94% [6]. Контроль эрадикации осуществлялся не ранее чем через 4 недели после окончания ЭТ (в сроки от 4 до 6 недель). Частота побочных явлений терапии регистрировалась в дневниках пациентов.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Показатель эффективности раздельно анализировался для популяции intention-to-treat (ИТТ, «все включенные пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу назначенных препаратов») и per-protocol (РР, «пациенты, полностью завершившие курс лечения по протоколу»). Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность эрадикации *H. pylori* в первой группе составила 78,2% (ИТТ), 81,8% (РР), а у пациентов второй группы – 83,8% (ИТТ), 86,6% (РР) (рис. 1). ОШ эффективной эрадикации при применении ребамипида в составе классической тройной схемы эрадикационной терапии составило 1,44 (95 ДИ: 0,36–5,72).

Рисунок 1. Эффективность ЭТ в исследуемых группах



Частота побочных явлений между группами оказалась сопоставимой: 22,5% в первой группе и 21,7% во второй группе (рис. 2). Структура побочных явлений в группах представлена в таблице. Выраженных побочных явлений, требующих прекращения курса терапии, выявлено не было. При статистическом анализе достоверных различий в эффективности и безопасности выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

На настоящий момент ЯБ, ассоциированная с инфекцией *H. pylori*, является одной из самых распространенных патологий верхних отделов ЖКТ [1, 3]. ЭТ, включающая в себя несколько антибактериальных препаратов в сочетании с ИПП, является основным методом лечения данного заболевания, позволяющим существенно снизить частоту рецидивирования и профилактировать развитие ее осложнений [2, 5, 7, 8].

Сегодня большое внимание уделяется вопросам оптимизации ЭТ, позволяющим повысить эффективность лечения [8, 10]. Это обусловлено тенденцией к снижению эффективности классических схем ЭТ, ассоциированной с ростом количества резистентных штаммов *H. pylori* в популяции [9, 10, 23]. Одним из перспективных методов оптимизации ЭТ является включение в состав классических схем гастропротективного препарата ребамипида [15, 19]. Данное лекарственное средство способствует улучшению кровоснабжения слизистой желудка, активизирует ее барьерную и ощелачивающую функцию, усиливает пролиферацию и замещение эпителиальных клеток желудка, оказывает антагонистическое по отношению к *H. pylori* действие [12, 13, 15]. В клинических исследованиях, проведенных в Японии, было показано, что использование ребамипида в схемах ЭТ позволяет повысить эффективность лечения на 11,9% [19]. Однако аналогичных европейских исследований проспективного дизайна не проводилось.

Настоящее исследование является пилотным проектом, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности применения ребамипида в составе схемы тройной ЭТ инфекции *H. pylori* в рамках проспективного наблюдения. В процессе рандомизации нами было сформировано 2 группы в зависимости от получаемой схемы эрадикационной терапии: первая группа – классическая тройная схема, вторая группа – классическая тройная схема с включением ребамипида. Эффективность эрадикации *H. pylori* в первой группе составила 78,2% (ИТТ), 81,8% (РР), а у пациентов второй группы – 83,8% (ИТТ), 86,6% (РР). ОШ эффективной эрадикации при применении ребамипида в составе классической тройной схемы эрадикационной терапии составило 1,44 (95 ДИ: 0,36–5,72). Частота побочных явлений между группами оказалась сопоставимой. Учитывая пилотный статус проекта, нами было обследовано лишь ограниченное количество пациентов ($n = 54$), поэтому сделанные выводы мы счита-

Рисунок 2. Безопасность ЭТ в исследуемых группах

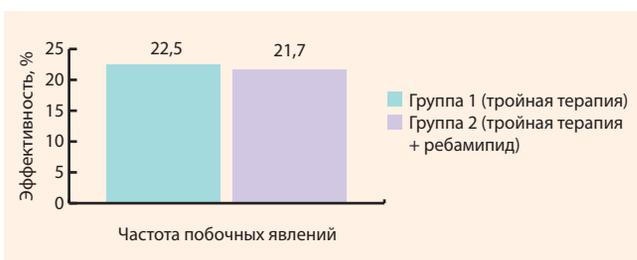


Таблица. Количество регистрируемых побочных явлений в исследуемых группах

Побочное явление	Группа 1 (тройная терапия)	Группа 2 (тройная терапия + ребамипид)
Диспепсия (n)	3	3
Отсутствие аппетита (n)	4	4
Тошнота (n)	3	4
Диарея (n)	2	1

ем предварительными. Тем не менее нами была выявлена тенденция, соответствующая практике зарубежных специалистов из стран Азии, демонстрирующая прирост эффективности при включении ребамипида в схему ЭТ. Более того, как показывает практика наших коллег, в постэрадикационный период целесообразно продолжение использования ребамипида для потенцирования репарации слизистой оболочки желудка и регрессии воспалительных процессов. Так, в РКИ, включившем 309 пациентов, завершивших ЭТ, процент рубцевания язвенного дефекта желудка в группе пациентов, продолжав-

ших прием ребамипида, был выше в сравнении с группой, в которой принимали плацебо, согласно анализу РР, 80% против 66,1% (95% ДИ 3,1–24,7; $p = 0,013$) [24]. В РКИ схожего дизайна, сравнивающего эффективность применения ребамипида или омепразола после окончания ЭТ, была продемонстрирована сопоставимая эффективность рубцевания язвенного дефекта желудка к 12-й неделе лечения (81,2% против 82,5%) [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам настоящего пилотного исследования было показано, что включение ребамипида в состав классической тройной схемы ЭТ инфекции *H. pylori* повышает эффективность лечения и не влияет на профиль безопасности. В дальнейшем нами планируется проведение более крупного проспективного исследования в этом направлении с оценкой влияния ребамипида на эпителизацию язвенных дефектов в постэрадикационный период и анализом фармакоэкономических аспектов терапии.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Chan FK, Lau J.Y. Peptic Ulcer Disease. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. 10th ed. 2015.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016./ Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. *Helicobacter pylori* infection. Moscow: GEOTAR-Media, 2016.
- Lanas A, Chan FK. Peptic ulcer disease. *Lancet*, 2017, 390(10094): 613-624.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015./ Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. *Gastric diseases*. М.: GEOTAR-Media, 2015.
- Morgan DR, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management/edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J. Brandt. 10th ed. 2015.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30.
- Andreev D. *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Current Regimens. *Adv Res Gastroenterol Hepatol*, 2017, 7(2): 555710.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Велиев А.М. Современные схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: стратегия дифференцированного применения, эффективность и безопасность. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.*, 2017, 4(140): 103-10./ Maev IV, Andreev DN, Samsonov AA, Veliev AM. Modern schemes of *Helicobacter pylori* eradication therapy: a strategy of differentiated use, efficacy and safety. *Ekspirim. i klin. gastroenterol.*, 2017, 4 (140): 103-10
- Lee JY, Park KS. Optimal First-Line Treatment for *Helicobacter pylori* Infection: Recent Strategies. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 2016: 9086581.
- Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Терапевтический архив*, 2017, 2: 76-83/ Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Possibilities of optimization of *Helicobacter pylori* eradication therapy in modern clinical practice. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2017, 2: 76-83
- Казюлин А.Н. Использование ребамипида в качестве гастропротективного и противовоспалительного препарата при лечении язвенной болезни, ассоциированной инфекцией *Helicobacter pylori*. *Лечебное дело*, 2016, 2: 51-57/ Kazyulin AN. The use of rebamipide as a gastroprotective and anti-inflammatory drug in the treatment of peptic ulcer associated with *Helicobacter pylori* infection. *Lechebnoe delo*, 2016, 2: 51-57.
- Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Парцвания-Виногорова Е.В. Использование ребамипида в рамках комплексной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: систематизация данных литературы. *Эффективная фармакотерапия*, 2017, 16: 34-36/ Andreev DN, Dicheva DT, Partzvania-Vinogradova EV. The use of rebamipide within the complex therapy of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer of the stomach and duodenum: the systematization of literature data. *Effektivnaya farmakoterapiya*, 2017, 16: 34-36.
- Iinuma S, Naito Y, Yoshikawa T, Takahashi S, Takemura T, Yoshida N, Kondo M. In vitro studies indicating antioxidative properties of rebamipide. *Dig Dis Sci*, 1998 Sep, 43(9 Suppl): 35S-39S.
- Yoshida N, Yoshikawa T, Iinuma S, Arai M, Takenaka S, Sakamoto K, Miyajima T, Nakamura Y, Yagi N, Naito Y, Mukai F, Kondo M. Rebamipide protects against activation of neutrophils by *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci*, 1996, 41(6): 1139-44.
- Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 4(3): 261-70.
- Haruma K, Ito M. Review article: clinical significance of mucosal-protective agents: acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 18(Suppl 1): 153-9.
- Kim CD, Kim YK, Lee SH, Hong KW. Rebamipide inhibits neutrophil adhesion to hypoxia/reoxygenation-stimulated endothelial cells via nuclear factor-kappaB-dependent pathway. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000 Sep, 294(3): 864-9.
- Lee KH, Kim JY, Kim WK, Shin DH, Choi KU, Kim DW, Lee WJ, Choi JH, Lee SH, Kim GH, Song GA, Jeon TY, Kim CD, Hong KW, Park DY. Protective effect of rebamipide against *Helicobacter pylori*-CagA-induced effects on gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci*, 2011 Feb, 56(2): 441-8.
- Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, Kanai T, Takahashi M, Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide and anti-inflammatory drug eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(Suppl 4): 20-4.
- Kuo CH, Lu CY, Shih HY et al. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(43): 16029-36.
- Maev IV, Andreev DN, Kucheryavii YuA, Dicheva DT. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Applied Sci J*, 2014, 30: 134-140.
- Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*, 2017, 89(8): 5-12/ Maev IV, Andreev DN. Molecular-genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter* therapy. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2017, 89 (8): 5-12
- Thung I, Aramin H, Vavinskaya V et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(4): 514-533.
- Terano A, Arakawa T, Sugiyama T et al. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol*, 2007, 42(8): 690-3.
- Song KH, Lee YC, Fan DM et al. Healing effects of rebamipide and omeprazole in *Helicobacter pylori*-positive gastric ulcer patients after eradication therapy: a randomized double-blind, multinational, multi-institutional comparative study. *Digestion*, 2011, 84(3): 221-9.



ТЕХНОЛОГИЯ СПЕКТРАЛЬНОГО ЦВЕТОВОГО ВЫДЕЛЕНИЯ

В ОЦЕНКЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ПОЛИПОВ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Статья посвящена исследованию эффективности технологии спектрального цветового выделения (FICE) в визуальной оценке морфологической структуры полипов.

Была исследована группа из 166 пациентов, у которых при скрининговой колоноскопии в разных отделах кишки были выявлены полипы различных размеров и различного гистологического строения. Проведено сравнение точности визуальной оценки типа новообразования, выполненной с использованием технологии FICE, с результатами гистологического исследования.

У 166 пациентов выявлены 255 полипов в различных отделах толстой кишки. Сравнительный анализ результатов визуальной оценки и гистологического исследования выявленных полипов показал, что количество совпадений диагнозов было достигнуто в 190 (74,5%) случаях, в 65 (25,5%) случаях предварительные диагнозы оказались ошибочными. Число ошибочных диагнозов было обратно пропорционально размеру полипа, то есть чем меньше размер образования, тем больше вероятность ошибки. Наиболее часто ошибочный диагноз был выставлен в случаях мелких и мельчайших тубулярных аденом и гиперпластических полипов, которые принимали за зубчатые ($p < 0,05$ – различия достоверны), а также в случае мелких и мельчайших гиперпластических полипов, которые принимали за тубулярные ($p < 0,05$). Оценка информативности технологии FICE в визуальной оценке полипов толстой кишки показала высокую диагностическую точность метода в отношении тубулярных, зубчатых и гиперпластических полипов, равную 83,1, 81,2, 83,9% соответственно.

Исследование продемонстрировало высокую эффективность технологии спектрального цветового выделения в распознавании морфологической структуры эпителиальных новообразований, которая может применяться в качестве скринингового метода для предварительной классификации эпителиальных неоплазий толстой кишки.

Ключевые слова: колоноскопия, технология FICE, полипы толстой кишки, морфологическая оценка неоплазии, подготовка к исследованию, раствор фосфата натрия.

M.V. KHRUSTALEVA, MD, Yu.A. KHODAKOVSKAYA, E.A. GODZHELLO, MD, M.A. DEKHTYAR, PhD in medicine, N.A. BULGANINA, PhD in medicine, E.A. GRISHINA, I.V. TITOVA, PhD in medicine, D.N. FEDEROV, PhD in medicine, M.M. MOROZOVA, PhD in medicine
Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow

MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF COLON POLYP USING FLEXIBLE SPECTRAL IMAGING COLOR ENHANCEMENT

The article is devoted to the study of the efficacy of the flexible spectral imaging color enhancement (FICE) in the visual assessment of the polyp morphology.

A group of 166 patients had undergone screening colonoscopy, which showed polyps of different sizes and histological structure in different parts of the intestine. The accuracy of the visual assessment of the polyp type performed using FICE was compared with the histological examination results.

255 polyps in various parts of the colon were identified in 166 patients. Comparative analysis of the results of visual assessment and histological examination of the identified polyps showed that the diagnoses agreed in 190 (74.5%) cases, and preliminary diagnoses proved to be erroneous in 65 (25.5%) cases. The size of the polyp was found to be inversely correlated with the number of erroneous diagnoses, i.e. the smaller the size of the polyp, the greater the probability of error. The erroneous diagnosis was made most frequently in the cases of small and smallest tubular adenomas and hyperplastic polyps, which were taken as serrated one ($p < 0.05$ – significant differences), and also in the case of small and smallest hyperplastic polyps, which were taken as tubular ones ($p < 0.05$). Based on the results of evaluation of the FICE informativeness in the visual assessment of colon polyps, the method has been shown to have high diagnostic accuracy with respect to tubular, serrated and hyperplastic polyps equal to 83.1, 81.2, 83.9%, respectively.

The study showed the high efficacy of flexible spectral imaging colour enhancement in recognizing the morphological structure of epithelial neoplasms, which can be used as a screening method for the preliminary classification of colonic epithelial neoplasia.

Keywords: colonoscopy, FICE, colon polyps, morphological evaluation of neoplasia, preparation for the examination, sodium phosphate solution.

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак является одной из ведущих причин в структуре смертности от злокачественных новообразований. В России за последние 5 лет колоректальный рак переместился с шестого на третье место, уступая раку легкого и молочной железы [1, 2]. Существуют различные мн-

ения относительно источников возникновения рака толстой кишки, однако большинство исследователей считает, что подавляющее число карцином возникает в результате малигнизации аденом, потенциал озлокачествления которых повышается по мере увеличения размера и преобладания ворсинчатого компонента в их морфологической структуре, тогда как гиперпластические полипы имеют

Рисунок 1. Визуальная детализация сосудистого рисунка, границ и структуры поверхности образования



а – осмотр участка слизистой в белом свете, **б** – осмотр с использованием FICE-режима 4 – высококонтрастное изображение сосудистого рисунка и детализация структуры полипа

низкий злокачественный потенциал [3]. В настоящее время наиболее полноценным методом, позволяющим обследовать всю толстую кишку, является колоноскопия. Однако стандартная колоноскопия с использованием белого света ограничивает исследователя в способности различать аденоматозные и гиперпластические полипы, что приводит к неизбирательной биопсии с увеличением стоимости проведения диагностических процедур. В то же время невозможность тотального гистологического исследования при полипозе увеличивает число недиагностированных злокачественных изменений эпителиальных новообразований [4, 5]. В стремлении улучшить визуализацию структурных изменений слизистой пищеварительного тракта разные фирмы создают различные технологии, которые реализуют в современных эндоскопических системах. FICE (Flexile-spectral Imaging Color Enhancement) – технология спектрального цветового выделения, созданная компанией Fujifilm. Данная методика основана на математической обработке обычного изображения, полученного видеоскопом при освещении объекта белым светом (длина волны от 400 до 700 нм), в модуле спектральной оценки процессора. Система FICE позволяет выбирать наиболее приемлемые длины волн (соответствующие красному (R), зеленому (G) и синему (B) диапазону), реконструирующие

видеокартинку и позволяющие получить изображения, содержащие световые волны только определенной длины. Эти изображения выводятся на экран в режиме реального времени. В результате получается картина с более четкой детализацией сосудистого рисунка, границ и структуры поверхности образования (рис. 1). На основе полученного изображения с высокой степенью вероятности строится суждение о гистологической принадлежности полипа, что позволяет отказаться от выполнения биопсии и принимать решение о тактике лечения неоплазии сразу в процессе диагностического исследования [5, 6].

Целью нашей работы явилось изучение эффективности технологии спектрального цветового выделения (FICE) в визуальной оценке морфологической структуры полипов в сравнении с результатами гистологического исследования.

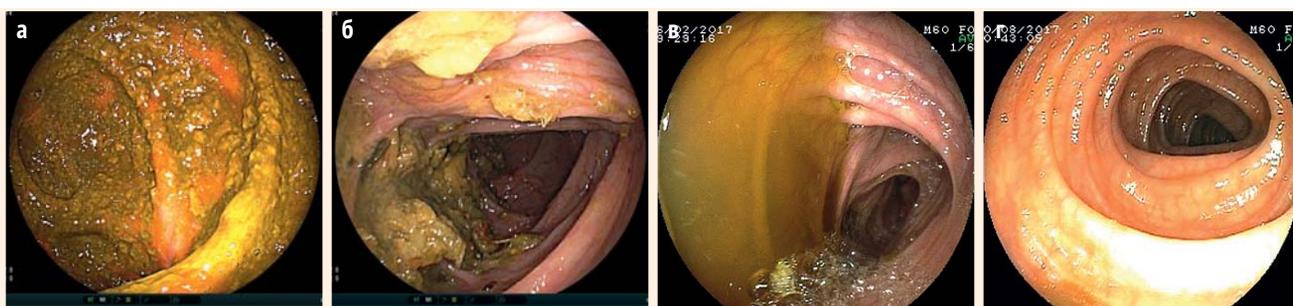
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С апреля 2016 г. по декабрь 2017 г. была исследована группа из 166 пациентов в возрасте от 29 до 87 лет. В исследуемой группе мужчин было 70, женщин – 96. В группу были включены пациенты, у которых при скрининговой колоноскопии в разных отделах кишки были выявлены полипы различных размеров и различного гистологического строения.

Колоноскопию можно считать эффективной только при тотальном исследовании с осмотром купола слепой кишки [4, 7–9]. Причины неполного осмотра толстой кишки могут быть различными: долихоколон с дополнительным петлеобразованием, выраженный болевой синдром, спаечный процесс в брюшной полости, наличие циркулярной опухоли, однако наиболее частой причиной неполноценного осмотра является плохая подготовка кишки.

Качество подготовки в нашем исследовании оценивалось Бостонской шкалой (Boston bowel preparation scale, BBPS), которая предусматривает балльную систему, где высший балл – это отличная подготовка, а низший балл – это невозможность проведения исследования (рис. 2) [10]. Применяя Бостонскую шкалу, оценивают три сегмента

Рисунок 2. Оценка качества подготовки толстой кишки по Бостонской шкале



Баллы:

0 – неудовлетворительная подготовка, слизистая оболочка недоступна осмотру (рис. 2а)

1 – визуализируется часть сегмента, в просвете толстой кишки частично пристеночно определяются каловые массы, непрозрачная жидкость или пена (рис. 2б)

2 – в просвете толстой кишки определяется небольшое количество светлых промывных вод, пены, которые могут быть легко аспирированы (рис. 2в)

3 – в просвете толстой кишки содержимое не определяется, осмотру доступна вся слизистая (рис. 2г)

толстой кишки, каждому из которых присваивается от 0 до 3 баллов. Полученные результаты суммируются.

Сегменты толстой кишки:

- *левый* – прямая, сигмовидная и нисходящая ободочная кишка,
- *средний* – поперечная ободочная кишка, печеночный и селезеночный изгибы,
- *правый* – восходящая ободочная и слепая кишка.

В наше исследование были включены 166 пациентов, сумма баллов BBPS которых составила от 6 до 9. Пациенты с плохой подготовкой были исключены из исследования. Для очищения кишки пациентам были рекомендованы различные препараты. Инструкции по подготовке выдавались пациентам в виде листовок. Для подготовки к колоноскопии 8 (4,8%) больных применили макрогол 3350 (торговое название Мовипреп – Norgine Limited, Великобритания), 19 (11,4%) пациентов – макрогол 4000 (торговое название Фортранс – Beaufour Ipsen Industrie, Франция), 10 (6,1%) обследуемых – полиэтиленгликоль ММ 4000 (Лавакол – «Мосфарма», Россия), 129 (77,7%) пациентов использовали раствор фосфата натрия, зарегистрированный в России под торговым названием Фосфо-сода (Casen Recordati, S.L., Испания) (табл. 1).

Фосфо-сода – солевое слабительное, действие которого основано на увеличении задержки жидкости с помощью осмотических процессов в просвете тонкой кишки. Накопление жидкости в подвздошной кишке приводит к растяжению ее стенок, усилению перистальтики и последующему активному опорожнению кишечника. По данным зарубежных исследователей, в настоящее время раствор фосфата натрия – одно из наиболее часто назначаемых средств для очищения кишечника при подготовке к колоноскопии и хирургическим вмешательствам на толстой и прямой кишке [11].

Наше исследование подтвердило хорошую переносимость и высокий профиль безопасности Фосфо-соды. Несмотря на то что препарат для подготовки использовали и пациенты пожилого возраста, никаких осложнений при применении Фосфо-соды не было отмечено. Оценивая действие препарата, 12 (9,3%) пациентов отметили тошноту, 28 (21,7%) – сухость во рту, в 16 (12,4%) случаях – неприятный вкус препарата. В 5 (3,9%) случаях пациенты отказались от приема второй дозы, однако это не привело к исключению их из исследования, поскольку качество подготовки было оценено 6–8 баллами BBPS.

Таблица 1. Варианты подготовки к колоноскопии в зависимости от препарата

Препарат для подготовки	Число пациентов
Фосфо-сода	129 (77,7%)
Фортранс	19 (11,4%)
Лавакол	10 (6,1%)
Мовипреп	8 (4,8%)
Всего	166 (100%)

Все 129 пациентов, принимавших Фосфо-сода, положительно оценили небольшой объем препарата, а также возможность употреблять для восполнения потерь прозрачные жидкости, не содержащие твердых частиц: бульоны, фруктовые соки без мякоти, некрепкий черный чай или кофе, прозрачные негазированные напитки. Из 129 пациентов 125 (97,1%) выразили желание и готовность применять препарат Фосфо-сода для подготовки кишечника при проведении повторных процедур.

Колоноскопию выполняли, используя видеоэндоскопические системы фирмы Fujifilm с эндоскопами EC-530WL, EC-590WL и EC-590ZW. Последний позволяет использовать увеличение до 100 раз. Во время каждого эндоскопического исследования выполняли видеозапись, что позволяло документировать выявленные образования и проводить анализ морфологической оценки после получения гистологических результатов.

Для снятия спазма и улучшения визуализации просвета толстой кишки, а также для купирования перистальтических движений у всех пациентов исследуемой группы внутрипросветно использовали препараты левоментола в виде водного раствора или водной эмульсии. Левоментол оказывает местное анальгезирующее, спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру толстой кишки. Это очень важно у больных с дивертикулезом и спастическим колитом, когда существует повышенный риск перфорации стенки толстой кишки из-за повышенного тонуса. Также левоментол обладает седативным действием, умеренным рефлекторным сосудорасширяющим эффектом, обусловленным раздражением чувствительных нервных окончаний, замедляет перистальтику желудочно-кишечного тракта и является безопасным лекарственным средством для создания атонии толстой кишки. Препараты левоментола готовили из спиртового или масляного раствора мяты перечной, разрешенных для приема внутрь. Раствор и эмульсию (приготовленные из расчета 20 капель на 50 мл воды) вводили через канал эндоскопа после прохождения ректосигмоидного изгиба. Действие препарата начиналось через 1–2 минуты после введения и продолжалось на протяжении 10–15 мин. Применение левоментола позволяет улучшить визуализацию просвета толстой кишки, способствует расправлению складок, тем самым обеспечивая лучший обзор глубоких гаустр, что в конечном итоге приводит к увеличению числа выявляемых полипов по сравнению с обычным исследованием при повышенном тонусе.

При обнаружении эпителиальных образований проводилась их визуальная оценка с целью определения их морфологической принадлежности. При этом использовалась технология FICE для получения высококонтрастного изображения и более точного определения морфологической структуры. Наш предварительный опыт использования технологии FICE для исследования толстой кишки показал, что для детализации рельефа поверхности (pit pattern) необходимо использовать режимы **4** (B520G500 R405), **6** (B580G520R460) и **7** (B520 G450 R400) (рис. 6а). Высококонтрастные изображения сосудистого рисунка (capillary pattern) дают режимы **2** (B550 G500 R470), **3** (B540 G490 R420) и **9** (B550 G500 R470) (рис. 3).

Рисунок 3. Высококонтрастное изображение эпителиальных образований при использовании технологии FICE



а – режим FICE 4 – детализация структуры поверхности тубулярной аденомы; **б** – режим FICE 2 – контрастное изображение сосудистого рисунка полипа

Рисунок 4. Полипэктомия «холодной» петлей



а – полип захвачен в петлю; **б** – образование полностью удалено

Для оценки типа эпителиального образования использовали современные классификации S. Kudo и Y. Sano [12, 13]. На основании особенностей капиллярного рисунка и структуры поверхности слизистой эпителиальных неоплазий выставляли предположительный морфологический диагноз и определяли злокачественный потенциал новообразований. После визуальной морфологической оценки выполнялась щипцовая или петлевая биопсия «холодной» петлей для проведения гистологического исследования. «Холодную» петлю использовали в случае выявления мелких полипов размером от 6 до 10 мм, в остальных случаях проводилась щипцовая биопсия. В случае полипов небольшого размера (мельчайших и мелких) забор гистологического материала являлся радикальной полипэктомией (рис. 4). После получения результатов гистологического исследования проводилось их сравнение с результатами первичной визуальной оценки неоплазии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании у 166 пациентов были выявлены 255 полипов в различных отделах толстой кишки (табл. 2). У 110 пациентов были обнаружены одиночные полипы, у 56 – множественные (от 2 до 7 неоплазий), при этом в данной группе было выявлено 145 новообразований.

При наличии нескольких полипов учитывали тот сегмент кишки, где выявлялась группа полипов. При равном количестве полипов в разных сегментах основным сегментом считали тот, где имелись полипы большего размера, поскольку крупные полипы имеют больший злокачественный потен-

циал. В левых отделах было диагностировано 146 новообразований, причем одиночные образования чаще локализовались в сигмовидной кишке (42 полипа), множественные (30 полипов) – в прямой кишке. В правой половине было выявлено 109 полиповидных образований: наиболее часто полипы локализовались в восходящей кишке (23 полипа из группы одиночных; 30 – из группы множественных).

Результаты нашего исследования показали, что в левой половине частота встречаемости одиночных новообразований достоверно не отличалась от частоты множественных полипов ($p = 0,1602$). В правой половине толстой кишки достоверно чаще выявляли множественные эпителиальные неоплазии, чем одиночные ($p = 0,0018$).

Одним из исследуемых параметров новообразований в нашей работе являлся размер полипов. Доказано, что чем больше эпителиальное новообразование, тем чаще в его морфологической структуре встречается ворсинчатый компонент и выше риск его трансформации в колоректальный рак. Однако стоит отметить также тот факт, что чем меньше неоплазия, тем выше риск ее пропуска [3–5]. По размеру различали мельчайшие полипы – 1–5 мм в диаметре, мелкие – 6–10 мм, средние – 11–25 мм и крупные – более 25 мм.

При анализе общего числа эпителиальных образований в нашем исследовании установлено, что частота локализации полипов в левой половине достоверно выше, чем в правой ($p = 0,011$). Подробные данные представлены в таблице 3.

Анализ распределения полиповидных новообразований по размеру в разных отделах толстой кишки показал, что у исследуемой группы пациентов частота встречаемости мелких полипов в правой половине достоверно выше, чем в левой (37,6 и 23,3%, соответственно). Полиповидные новообразования других размеров встречались примерно в одинаковом количестве случаев в правых и левых отделах толстой кишки.

Злокачественный потенциал полипа определяется его гистологической структурой, поэтому важным моментом исследования является гистологическая оценка морфологии выявленной неоплазии. Морфологический анализ

Таблица 2. Число выявленных эпителиальных неоплазий толстой кишки в зависимости от локализации ($n = 255$)

	Одиночные	Множественные	Уровень значимости, p
Левая половина толстой кишки	67 (45,9%)	79 (54,1%)	0,1602
Всего в левой половине	146		
Правая половина толстой кишки	43 (39,4%)	66 (60,6%)	0,0018*
Всего в правой половине	109		
Всего	110	145	

* $p < 0,05$; различия между группами статистически достоверны.

Таблица 3. Распределение полиповидных новообразований по размеру в разных отделах толстой кишки

Размер образования, см	Правая половина	Левая половина	Уровень значимости, p
Мельчайшие (0,1–0,5)	55 (50,5%)	86 (58,9%)	0,1796
Мелкие (0,6–1,0)	41 (37,6%)	34 (23,3%)	0,013*
Средние (1,1–2,5)	13 (11,9%)	24 (16,4%)	0,3116
Крупные (более 2,5 см)	-	2 (1,4%)	0,3268
Всего	109	146	0,011*

* p < 0,05; различия между группами статистически достоверны.

биопсийных образцов и удаленных полипов у пациентов исследуемой группы показал, что различные морфологические типы полипов в разных отделах толстой кишки встречались примерно в одинаковом количестве случаев (табл. 4), за исключением полипов зубчатого типа, частота которых была достоверно выше в правой половине (p = 0,0029).

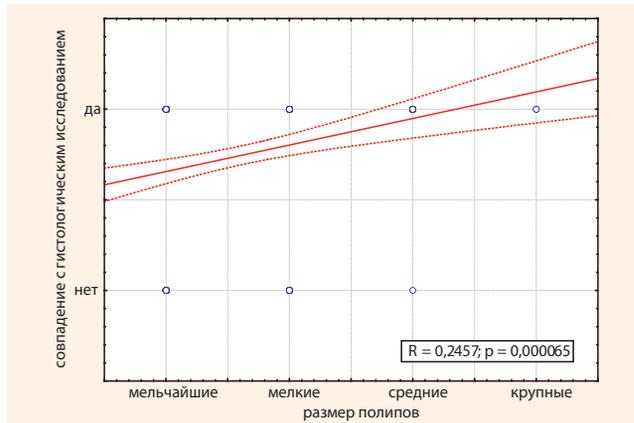
Сравнительный анализ результатов визуальной оценки и гистологического исследования выявленных полипов продемонстрировал, что количество совпадений диагнозов было достигнуто в 190 (74,5%) случаях, в 65 (25,5%) случаях предварительные диагнозы оказались ошибочными (табл. 5).

Анализ полученных результатов продемонстрировал, что частота совпадений визуальных и морфологических диагнозов достоверно выше, чем ошибочных результатов, при исследовании мельчайших, мелких и средних полипов. При верификации крупных полипов такой достоверности не получено, что может быть связано с очень малым числом наблюдений (n = 2).

Как видно из рисунка 5, выявлена достоверная положительная корреляционная связь между размером полипов и количеством совпадений результатов визуальной оценки морфологического типа и гистологического исследования (коэффициент корреляции Спирмена, R = 0,247; p = 0,000065).

Как показало наше исследование, наибольшее число ошибок было в группе мельчайших и мелких полипов. При малых размерах образования интерпретация его структуры затруднена, особенно в случаях использования стандартного эндоскопа без функции оптического увеличения (рис. 6). Тем не менее высокий процент совпадений в

Рисунок 5. Анализ частоты совпадений визуальных и морфологических диагнозов при исследовании



общей группе эпителиальных образований позволяет положительно оценить эффективность визуальной оценки структуры полипа с применением спектрального цветового выделения.

Анализ ошибок визуальной оценки морфологии полипов позволил констатировать, что наиболее часто ошибочный диагноз был выставлен в случаях мелких и мельчайших тубулярных аденом и гиперпластических полипов, которые принимали за зубчатые (p < 0,05 – различия достоверны), а также в случае мелких и мельчайших гиперпластических полипов, которые принимали за тубулярные (p < 0,05) (табл. 6).

Наш опыт показал, что число ошибочных диагнозов было обратно пропорционально размеру полипа, то есть чем меньше размер образования, тем больше вероят-

Таблица 4. Морфологический тип полипов разных отделов кишки по результатам гистологического исследования

Тип морфологии	Правая половина	Левая половина	Уровень значимости, p
Гиперпластические	37 (34,0%)	46 (31,5%)	0,681
Зубчатые	16 (14,7%)	6 (4,1%)	0,0029*
Тубулярные	36 (33,0%)	59 (40,4%)	0,2277
Тубулярно-ворсинчатые	20 (18,3%)	35 (24,0%)	0,2801
Всего	109	146	

* p < 0,05; различия между группами статистически достоверны.

Таблица 5. Результаты визуальной оценки структуры полипов в зависимости от размера

Размеры полипов	Общее количество	Количество совпадений	Количество ошибок	Уровень значимости, p
Мельчайшие (0,1–0,5 см)	141	93	48	0,00000016*
Мелкие (0,6–1,0 см)	75	59	16	0,00000000000695*
Средние (1,1–2,5 см)	37	36	1	0,000000000000000268*
Крупные (более 2,5 см)	2	2	0	0,1667

* p < 0,05; различия между группами статистически достоверны.

Рисунок 6. Мелкий гиперпластический полип сигмовидной кишки



а – исследование в белом свете, б – FICE-режим 3

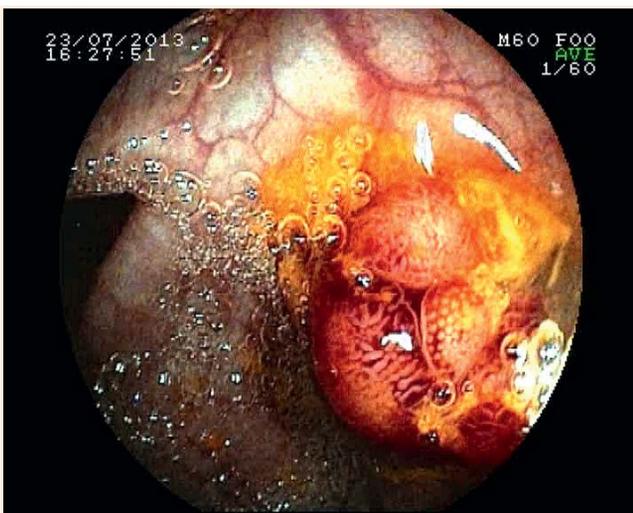
ность ошибки. В ряде случаев причиной неправильной интерпретации морфологии была неоднородная структура полипа, имеющая фокусы различного гистологического строения (рис. 7).

Для оценки информативности визуальной интерпретации с целью определения морфологической принадлежности полипов с использованием технологии FICE были вычислены операционные характеристики диагностического метода (диагностическая чувствительность, диагностическая специфичность и диагностическая эффективность). В таблице 7 представлены результаты информативности визуальной оценки в зависимости от морфологического типа эпителиальных неоплазий толстой кишки.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало высокую эффективность применения метода спектрального цветового выделения в распознавании морфологической структуры эпителиальных новооб-

Рисунок 7. Полип с неоднородной структурой (FICE-режим 6)



Зоны по периферии – тубулярная аденома, в центре – фокус гиперпластического строения

Фосфо-сода

Ничего лишнего на пути к точной диагностике!



Рег.уд. № ЛС-002170

- Отличная визуализация***
- Завершенность процедуры***
- Удобство приема и хорошая переносимость***

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 для применения:** подготовка к эндоскопическому или рентгенологическому исследованию толстой кишки; подготовка к оперативному вмешательству на толстой кишке. Препарат не может рассматриваться как средство для лечения запора. **Противопоказания:** частичная или полная непроходимость желудочно-кишечного тракта; мегаколон (врожденный или приобретенный); острые воспалительные заболевания кишечника; сердечная недостаточность; нарушение функции почек; тошнота, рвота, боли в брюшной полости; гиперчувствительность к действующим веществам препарата или любому из вспомогательных веществ; детский возраст до 18 лет. **Особые указания:** препарат не предназначен 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, аллергический дерматит. 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 применения и дозах, побочных действиях и пр. – см. инструкцию по медицинскому применению.*

Научно-информационный материал для работников здравоохранения

Организация, принимающая претензии: ООО «Русфик», группа компаний Recordati 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
GROUP

* Толчий Н.В., Топорков А.С. Раствор фосфата натрия для подготовки кишечника к диагностическим и лечебным манипуляциям в амбулаторной практике. Амбулаторная хирургия. 2017. 3-4 (67-68)

Таблица 6. Характер ошибок визуальной морфологической интерпретации в зависимости от размеров полипа

Ошибки	Количество	1–5 мм	6–10 мм	11–26 мм
Тубулярный приняли за гиперпластический	7	3	4	0
Тубулярный приняли за зубчатый	22	19	3	0
Зубчатый приняли за тубулярный	2	2	0	0
Зубчатый приняли за гиперпластический	2	1	1	0
Гиперпластический приняли за зубчатый	20	14	5	1
Гиперпластический приняли за тубулярный	12	9	3	0
ВСЕГО	65	48	16	1

Таблица 7. Показатели информативности технологии FICE в визуальной оценке полипов толстой кишки в зависимости от морфологического типа

	Диагностическая чувствительность(%)	Диагностическая специфичность(%)	Диагностическая точность(%)
Тубулярный тип	80,7	86,7	83,1
Зубчатый тип	81,8	81,1	81,2
Гиперпластический тип	61,4	94,8	83,9

разований толстой кишки. Использование технологии FICE позволило установить правильный диагноз, основываясь только на визуальной оценке, в 74,5% случаев. Анализ ошибочных заключений показал, что наибольшие сложности возникают при оценке полипов малого и мельчайшего размера. Для повышения точности данного метода может быть рекомендовано использование эндоскопов с функцией увеличения или аппаратов высокого разрешения.

Визуальная оценка с использованием технологии FICE имеет высокую чувствительность и специфичность, а также обладает высокой диагностической точностью определе-

ния морфологического типа полипов и может применяться в качестве скринингового метода для предварительной классификации эпителиальных неоплазий толстой кишки. Накопление опыта визуальной оценки морфологии полипов позволит во многих случаях отказаться от биопсийного исследования, снижая стоимость эндоскопической процедуры, а также улучшит диагностику потенциально злокачественных образований толстой кишки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Смертность от злокачественных новообразований. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*, 2011, 22(3-1): 93-123. / Davydov MI, Akxel EM. Mortality from malignant neoplasms. *Vestnik RONG im. N.N. Blokhina RAMN*, 2011, 22 (3-1): 93-123.
2. Циммерман Я.С. Колоректальный рак: современное состояние проблемы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2012, 4: 5-16. / Zimmerman YS. Colorectal cancer: the current state of the problem. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*, 2012, 4: 5-16.
3. Kim YS, Kim D, Chung SJ, Park MJ, Shin CS, Cho SH et al. Differentiating Small Polyp Histologies Using Real-Time Screening Colonoscopy With Fuji Intelligent Color Enhancement. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9: 744–749.
4. Завьялов Д.В., Кашин С.В. Пропущенные неоплазии толстой кишки. *Колопроктология*, 2015, 51(1): 32-37. / Zavyalov DV, Kashin SV. Missed colon neoplasia. *Koloproktologiya*, 2015, 51 (1): 32-37
5. van Rijn JC. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *American J Gastroenterol*, 2006: 343-350.
6. Chung SJ, Kim D, Song JH, Park MJ, Kim YS, Kim JS et al. Efficacy of computed virtual chromoendoscopy on colorectal cancer screening: a prospective, randomized, back-to-back trial of Fuji Intelligent Color Enhancement versus conventional colonoscopy to compare adenoma miss rates. *Gastrointest Endosc*, 2010, 72: 136–142.
7. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О., Секачева М.И., Никифоров П.А. Скрининг колоректального рака. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2002, 4: 64-72. / Ivashkin VT, Shulpekova YuO, Sekacheva MI, Nikiforov PA. Screening of colorectal cancer. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*, 2002, 4: 64-72
8. Ветшев П.С., Стойко Ю.М., Крылов Н.Н. Профилактика, диагностика и лечение новообразований толстой кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*, 2005, 15(1): 86-91. / Vetshev PS, Stoyko YuM, Krylov NN. Prevention, diagnosis and treatment of colon neoplasms. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*. 2005, 15(1): 86-91.
9. Rastogi A, Keighley J, Singh V, Callahan P, Bansai A, Wani S et al. High accuracy of narrow band imaging without magnification for the real-time characterization of polyp histology and its comparison with high-definition white light colonoscopy: a prospective study. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104: 2422–2430.
10. 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, 69(3-2): 620–625.
11. Zmora O, Wexner SD, Hajjar L, Park T et al. Trends in preparation for colorectal surgery: survey of the members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Am. Surg.*, 2003, 69(2): 150–154.
12. Pohl J, Ell C. Impact of virtual chromoendoscopy at colonoscopy: the final requirement for conventional histopathology? *Gastrointest Endosc*, 2009, 69: 723–725.
13. Kang HY, Kim YS, Kang SJ, Chung GE, Song JH, Yang SY et al. Comparison of Narrow Band Imaging and Fujinon Intelligent Color Enhancement in Predicting Small Colorectal Polyp Histology. *Digestive Diseases and Sciences*, 2015, 60(9): 2777-2784.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОРТАЛЬНОГО КРОВотоКА

ПРИ ОСТРОМ АЛКОГОЛЬНОМ ПАНКРЕАТИТЕ

В работе представлены результаты клинического исследования 25 больных с установленным диагнозом «острый панкреатит», находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 4», разделенных на группы в зависимости от пола и формы острого панкреатита. В ходе исследования установлено, что на фоне повреждения поджелудочной железы и ферментемии наблюдается повреждение печени и нарушения микроциркуляции в ней. Оно проявляется изменениями кровотока в печеночных венах и выраженными расстройствами гемодинамики в воротной вене. Степень выраженности изменений зависит от этиологического фактора и интенсивности воспалительного процесса в поджелудочной железе. При отечной форме острого панкреатита изменения носят менее выраженный характер и довольно быстро происходит их нормализация. При остром панкреатите алкогольного генеза наблюдаются более стойкие и глубокие изменения гемодинамики в портальной системе, которые сохраняются в течение всего периода наблюдения. Также установлено, что метод ультразвуковой доплерографии является безопасным, быстрым и относительно простым неинвазивным и достаточно информативным методом выявления нарушений гемодинамики в системе воротной вены и печеночных венах при остром панкреатите.

Ключевые слова: острый алкогольный панкреатит, портальный кровоток, гемодинамика.

D.M. KOROBKOV, L.M. MOSINA, MD, Prof., A.G. GOLUBEV, PhD in medicine, V.V. STOLYAROVA, MD, Prof., A.V. VILKOV, PhD in medicine, Yu.V. CEGODAeva, PhD in medicine, Yu.V. TITOIKINA

Ogarev Mordovia National Research State University, Saransk

CHANGES IN PORTAL BLOOD FLOW IN ACUTE ALCOHOLIC PANCREATITIS

The paper presents the results of a clinical study in 25 patients with the established diagnosis of acute pancreatitis, who were in inpatient treatment at the State Budgetary Healthcare Institution "Republican Clinical Hospital No. 4" divided into groups depending on the sex and the acute pancreatitis form. In the course of the study, it was established that liver damage and microcirculation disturbances were observed against the background of pancreas damage and fermentation. It is manifested by changes in the blood flow in the hepatic veins and significant hemodynamics disorders in the portal vein. The degree of changes manifestation depends on the aetiological factor and the intensity of the inflammation in the pancreas. The changes are less significant in the edematous form of acute pancreatitis, and they return to normal rather quickly. In acute pancreatitis of alcoholic genesis, the changes in hemodynamics in the portal system are more persistent and profound, which persist throughout the observation period. It has also been established that ultrasonic dopplerography is a safe, rapid and relatively simple non-invasive and sufficiently informative method for detecting hemodynamic disturbances in the portal vein system and hepatic veins in acute pancreatitis.

Keywords: acute alcoholic pancreatitis, portal blood flow, hemodynamics.

Проблемы современной диагностики и лечения алкогольного поражения поджелудочной железы (ПЖ) являются актуальными вопросами панкреатологии и обусловлены, прежде всего, широким распространением острых панкреатитов, ростом заболеваемости среди молодого трудоспособного населения, частой трансформацией их в рак поджелудочной железы. В последнее время в панкреатологии происходят существенные качественные изменения, расширились представления об этиологии и патогенетических основах морфологических изменений в паренхиме поджелудочной железы, в первую очередь воспаления и связанного с ним нарушения гемодинамики в воротной вене. Множество мнений возникает при рассмотрении клинического значения гемодинамических процессов [1]. Ряд экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о нарушениях портально-печеночного кровотока, возникающих уже на ранних стадиях развития острого патологического процесса в поджелудочной железе [2].

В настоящее время большое значение занимает исследование межорганных связей и взаимодействий при ряде заболеваний и выработке на основе этого рациональных методов диагностики [2]. В общедоступной литературе недостаточно информации об особенностях центральной и печеночной гемодинамики у больных с острым алкогольным панкреатитом.

Острый панкреатит (ОП) достаточно редко ограничен лишь поражением ПЖ [3]. Известно, что при тяжелых панкреатитах страдает как системная гемодинамика [4], так и микроциркуляция, и это обусловлено прежде всего спецификой патогенеза данного заболевания [5]. Изменения в гемодинамике появляются на ранних стадиях заболевания, которые характеризуются уменьшением центрального венозного давления, снижением объема циркулирующей крови [5], возрастанием общего сосудистого сопротивления и нарушениями микроциркуляции.

Наиболее адекватным и полноценным методом оценки центральной и портальной гемодинамики на сегодняшний

день является ультразвуковая доплерометрия, результаты, полученные с помощью нее, коррелируют с данными, получаемыми при портальной ангиографии. Ультразвуковая доплерометрия позволяет определять качественные и количественные показатели кровотока в сосудах, индекс резистентности (ИР) и гиперемии (ИГ), косвенно судить об общем периферическом сопротивлении (ПС).

Однако до настоящего времени общепринятая методика ультразвуковой ангиографии портальной системы не разработана, значения количественных показателей портальной гемодинамики у многих авторов различны, место ультразвуковой ангиографии до конца не определено в диагностическом алгоритме обследования больных с ОП [1]. Истинная информация о гемодинамических изменениях в портальной системе при возникновении ОП отсутствует [2].

Все вышеперечисленное обосновывает актуальность изучения изменений портальной гемодинамики у больных ОП и предопределяет цель нашего исследования.

Целью нашего исследования явилось изучение доплерографических изменений кровотока в системе воротной и печеночных вен у больных острым панкреатитом алкогольного генеза.

Полученные результаты позволят определить ценность ультразвуковой доплерографии портального кровотока в усовершенствовании диагностических мероприятий, направленных на коррекцию лечебной тактики при различных формах острого панкреатита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено исследование 25 пациентов с точно установленным диагнозом «острый панкреатит», которые находились на стационарном лечении в ГБУЗ РМ «РКБ №4» г. Саранска в период с октября 2015 г. по ноябрь 2016 г. При обследовании пациентов учитывались данные: УЗ-исследования: оценка состояния поджелудочной железы и печени, определение линейного и объемного кровотока в воротной и печеночных венах на 1, 3, 6, 9 и 12 сутки; данные лабораторно-биохимических показателей: α -амилаза, АЛат и АСаТ на 1, 3, 6, 9 и 12 сутки.

В группу исследования вошли 25 человек. Среди них 19 (76%) мужчин и 6 женщин (24%) в возрасте от 25 до 75 лет. Средний возраст у мужчин – $47,89 \pm 9,52$ года, у женщин – $56,83 \pm 6,11$ года.

Пациенты были разделены на группы в зависимости от пола и формы ОП (табл. 1).

Среди мужчин большее количество больных приходится на возраст 46–55 лет. У женщин моложе 55 лет заболевание не встречалось.

В качестве лабораторного контроля у всех больных оценивали: общий анализ крови, биохимический анализ крови – АЛат, АСаТ и α -амилаза.

Комплексное ультразвуковое исследование выполнялось строго натощак на ультразвуковых сканерах SonoAce Pico (Корея) и Toshiba Aplio 300 (Япония) конвексным датчиком частотой 3,5 МГц и включало ультразвуковое исследование в реальном масштабе времени в В-режиме, импульсную доплерографию и цветное доплеровское картирование (ЦДК) сосудов брюшной полости.

Статистическую обработку всех полученных данных производили на персональном компьютере Intel Centrio методами вариационной и корреляционной статистики. Для каждого вариационного ряда рассчитывали среднее арифметическое, среднее квадратичное отклонение (использовалось также как показатель статистического разброса), величину t с различными дисперсиями при $p = 0,05$.

Использовалось программное обеспечение для проведения описательной статистики и t -теста для выборок с различными дисперсиями, входящими в программное обеспечение Apache OpenOffice Writer, пакет Apache OpenOffice Calc (4.0.1) компании Apache (США). Достоверность различий оценивали по t -критерию Student. Текстовый, графический и иллюстративный материалы составлены с использованием пакета Apache OpenOffice Calc.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проведен анализ изменения показателей АЛат и АСаТ у 25 больных ОП в течение срока наблюдения – 1, 3, 6, 9 и 12 сутки, с разделением больных на группы (табл. 2).

При панкреонекрозе как алкогольной этиологии, так и неалкогольной АСаТ была повышена на 3 сутки наблюдения, в остальное время в пределах нормы. При отечной форме ОП алкогольной этиологии ее максимальное значение наблюдалось на 1 сутки – $58,25 \pm 3,95$ Е/л (145,63%) ($p < 0,05$) и возвращение к нормальным значениям на 6 сутки. При отечной форме ОП неалкогольной этиологии показатель АСаТ не превышал допустимых значений за весь период наблюдения и максимально повышался на 1 сутки – $29,2 \pm 3,63$ (73%).

Таблица 1. Распределение мужчин и женщин в зависимости от формы острого панкреатита

Возраст	Панкреонекроз				Отечная форма					
	муж. (алк.)		жен. (неалк.)		муж. (алк.)		жен. (неалк.)		муж. (неалк.)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 35 лет	1	4	-	-	1	4	-	-	-	-
36–45 лет	2	8	-	-	2	8	-	-	1	4
46–55 лет	4	16	-	-	3	12	-	-	-	-
56–65 лет	2	8	2	8	2	8	1	4	1	4
старше 65 лет	-	-	1	4	-	-	2	8	-	-
всего	9	36	3	12	8	32	3	12	2	8

Таблица 2. Показатели АЛат и АСаТ у больных острым панкреатитом

Сутки наблюдения	Панкреонекроз алкогольной этиологии		Панкреонекроз неалкогольной этиологии		Отечная форма ОП алкогольной этиологии		Отечная форма ОП неалкогольной этиологии	
	АсТ	АлТ	АсТ	АлТ	АсТ	АлТ	АсТ	АлТ
1	35,89 ± 4,37	22,67 ± 4,24	35 ± 2,83	27,5 ± 2,12 А*	58,25 ± 4,65 А*	49,75 ± 3,77 А*	29,2 ± 3,63	22,4 ± 2,88
3	53,78 ± 3,63*	49,78 ± 3,19*	40,5 ± 2,12 А*	43,0 ± 2,83 А*	42,25 ± 3,95 А*	41,5 ± 3,87 А*	26,43 ± 3,21 А*	23,6 ± 3,13 А*
6	39,22 ± 3,71	31,56 ± 7,95	33,5 ± 3,54	37,0 ± 2,93	31,88 ± 2,95	37,75 ± 4,11	26,0 ± 4,18 А*	29,8 ± 4,15
9	32,11 ± 2,57*	29,22 ± 3,23	25,5 ± 2,12 А*	28,5 ± 3,54	32,73 ± 3,13	28,5 ± 3,11	25,8 ± 3,77	24,4 ± 3,97
12	34,89 ± 2,37*	32,11 ± 5,35*	21,5 ± 3,54 А*	21,0 ± 2,87 А*	25,25 ± 4,11 А*	27,75 ± 3,3	27,4 ± 2,33 А*	23,0 ± 3,16 А*

* Отличие значений 1-го исследования, достоверно при $p < 0,05$. – А* Отличие от пациентов в 1-й группе в соответствующий период наблюдения, достоверно при $p < 0,05$.

При панкреонекрозе алкогольного и неалкогольного генеза показатели АЛат были повышены на 3 и 6 сутки наблюдения, достигая максимальных значений на 3 сутки – $49,78 \pm 3,19$ Е/л (165,93%) ($p < 0,05$) и $43,0 \pm 2,83$ Е/л (143,33%) ($p < 0,05$) соответственно. При отечной форме ОП алкогольного генеза АЛат была повышена с 1 суток по 6 сутки – $49,75 \pm 3,77$ Е/л (165,83%) ($p < 0,05$), $41,5 \pm 3,87$ Е/л (138,33%) ($p < 0,05$), $37,75 \pm 4,11$ Е/л (125,87%). При отечной форме ОП неалкогольной этиологии значение АЛат было в пределах нормы.

Выявлено, что при ОП отечной формы неалкогольного генеза показатели АЛат и АСаТ были в пределах нормы, что свидетельствует о меньшем повреждении клеток печени. Наибольшее повышение ферментов наблюдалось при панкреонекрозе алкогольной этиологии на 3 сутки – АСаТ $53,78 \pm 3,63$ Е/л (134,45%) ($p < 0,05$) и АЛат $49,78 \pm 3,19$ Е/л (165,93%) ($p < 0,05$). Это объясняется, по-видимому, пиком ферментемии.

При исследовании α -амилазы у больных с ОП выявляются следующие изменения (табл. 3).

Повышение α -амилазы в 1 сутки наблюдалось во всех группах, что связано с повреждением ПЖ и ферментемией. При панкреонекрозе алкогольного генеза показатели α -амилазы многократно превышали допустимое значение во все сроки наблюдения, максимальные цифры наблюдались на 1 сутки – $1717,167 \pm 204,54$ (2733,52%) ($p < 0,05$), не приходя к норме и на 12 сутки. Вероятно, что токсическое действие алкоголя усугубляло течение заболевания в данной группе. При панкреонекрозе неалкогольной этиологии значения α -амилазы были повышены с 1 по 9 сутки наблюдения – $770 \pm 22,63$ Ед (350%) ($p < 0,05$), $539,5 \pm 26,16$ Ед (245,23%) ($p < 0,05$), $241,0 \pm 14,14$ Ед (109,55%) ($p < 0,05$), $255,5 \pm 10,61$ Ед (116,14%) и к 12 суткам приходили к норме $215,5 \pm 14,85$ Ед (97,95%). При отечной форме ОП алкогольного генеза наблюдалась идентичная картина, но уже к 9 суткам уровень α -амилазы

Таблица 3. Показатели α -амилазы у больных острым панкреатитом

Сутки наблюдения	α -амилаза			
	Панкреонекроз алкогольной этиологии	Панкреонекроз неалкогольной этиологии	Отечная форма ОП алкогольной этиологии	Отечная форма ОП неалкогольной этиологии
1	1717,167 ± 204,54 *	770,0 ± 22,63 А*	6013,75 ± 519,91 А*	395,4 ± 40,78 А*
3	1090,44 ± 102,71*	539,5 ± 26,16 А*	1311,0 ± 198,32	275,2 ± 42,8 А*
6	243,22 ± 33,41	241,0 ± 14,14*	672,25 ± 88,92	208,0 ± 21,4 А*
9	345,78 ± 35,77*	255,5 ± 10,61	153,0 ± 15,85*	147,0 ± 24,11*
12	228,67 ± 27,73	215,5 ± 14,85	114,25 ± 7,09 А*	90,8 ± 12,46 А*

* Отличие значений 1-го исследования, достоверно при $p < 0,05$. – А* Отличие от пациентов в 1-й группе в соответствующий период наблюдения, достоверно при $p < 0,05$.

снижался до нормальных значений – $153,0 \pm 15,85$ Ед (69,55%). Это можно объяснить меньшей глубиной повреждения ПЖ и тяжестью заболевания, а также проводимым лечением.

При отечной форме ОП неалкогольного генеза значения α -амилазы были повышены только на 1 сутки $395,4 \pm 40,78$ Ед (179,73%) ($p < 0,05$), практически возвращаясь к норме на 3 сутки наблюдения – $275,2 \pm 42,8$ (125%) ($p < 0,05$), что объясняется меньшим повреждением поджелудочной железы, чем при панкреонекрозе.

Таким образом, выявленные изменения активности ферментов свидетельствовали о более агрессивном влиянии алкогольного фактора на ткань печени и ПЖ.

В ходе проведенного УЗ-исследования печени и поджелудочной железы 25 пациентам с ОП в течение срока наблюдения – 1, 3, 6, 9 и 12 сутки было выявлено, что размеры печени были увеличены весь период наблюдения. При панкреонекрозе алкогольной этиологии максимальное увеличение размеров печени наблюдалось на 9 сутки – передне-задний размер (ПЗ) $115,11 \pm 7,74$ мм (115,11%) ($p < 0,05$) и верхне-нижний размер (ВН) $125,0 \pm 8,65$ мм (104,17%) ($p < 0,05$), что объясняется возможными структурными (фиброзными) изменениями паренхимы печени под длительным влиянием алкоголя (табл. 4).

При панкреонекрозах неалкогольной этиологии максимальные размеры органа фиксировались на 3 сутки наблюдения ПЗ – 110,0 ± 5,66 мм (110%) ($p < 0,05$) и ВН – 122,0 ± 7,07 мм (101,67%), а к 12-м суткам практически приходили к нормальным значениям ПЗ – 106,0 ± 8,49 мм (106%) и ВН – 114,0 ± 7,18 мм (95%) ($p < 0,05$), что свидетельствует о более благоприятном течении ОП и о наличии сохраненной структурной организации печеночной ткани на фоне воздействия менее агрессивного агента (ЖКБ).

При отечной форме ОП алкогольного генеза размеры органа максимально увеличивались на 3 сутки наблюдения: ПЗ – 111,25 ± 7,5 мм (111,25%) и ВН – 122,75 ± 6,55 мм (102,29%) и к 12 суткам размеры возвращались к норме: ПЗ – 97,75 ± 5,06 мм (97,75%) ($p < 0,05$) и ВН – 115,75 ± 6,83 мм (96,46%) ($p < 0,05$). При отечной форме ОП неалкогольной этиологии размеры печени были увеличены на 1 сутки: ПЗ – 115,2 ± 7,5 мм (115,2%) и ВН – 123,2 ± 6,57 мм (102,6%). А уже на 3 сутки наблюдения размеры печени приходили к норме: ПЗ – 98,6 ± 5,22 мм (98,6%) ($p < 0,05$) и ВН – 106,4 ± 7,02 (88,67%) ($p < 0,05$). Данные изменения свидетельствуют о снижении процесса интоксикации и нормализации функции гепатоцитов на фоне проводимого адекватного лечения при начальной стадии острого панкреатита.

При исследовании ПЖ нами было выявлено, что при панкреонекрозе алкогольной этиологии размеры ее были достоверно увеличены весь период наблюдения, в 1 сутки составляли: головка – 40,11 ± 3,72 мм (133,7%), тело – 32,33 ± 3,84 мм (129,32%) ($p < 0,05$), хвост – 28,44 ± 2,7 мм (142,2%). Максимальные размеры железы отмечались на 9 сутки и принимали следующее значение: головка – 48,78 ± 2,77 мм (162,6%) ($p < 0,05$), тело – 38,78 ± 4,44 мм (155,12%) ($p < 0,05$), хвост – 33,67 ± 3,97 мм (168,35%). Это свидетельствует о глубоком структурном повреждении ПЖ (табл. 5).

При панкреонекрозе неалкогольного генеза, так же как и при панкреонекрозе алкогольной этиологии, размеры ПЖ были увеличены во весь период наблюдения, ее мак-

симальные размеры отмечались на 9 сутки наблюдения: головка – 41,85 ± 2,62 мм (131,83%) ($p < 0,05$), тело – 49,65 ± 3,04 мм (198,6%) ($p < 0,05$), хвост – 43,6 ± 2,97 мм (218,0%).

Таблица 4. Размеры правой доли печени

Сутки наблюдения		Панкреонекроз		Отечная форма	
		Алкогольного генеза	Неалкогольного генеза	Алкогольного генеза	Неалкогольного генеза
1	ПЗ	114,22 ± 6,76 *	109,0 ± 7,22 A*	106,5 ± 7,19 A*	115,2 ± 7,5
	ВН	120,44 ± 7,86	120,5 ± 7,78	112,5 ± 7,01 A*	123,2 ± 6,57
3	ПЗ	112,67 ± 7,25	110,0 ± 5,66 A*	111,25 ± 7,5	98,6 ± 5,22 A*
	ВН	121,0 ± 7,57	122,0 ± 7,07	122,75 ± 6,55	106,4 ± 7,02 A*
6	ПЗ	111,78 ± 7,77	108,75 ± 7,43	105 ± 7,35 A*	101,4 ± 6,95
	ВН	120,33 ± 7,97	116,0 ± 5,66 A*	117,25 ± 7,8 A*	114,6 ± 6,54
9	ПЗ	115,11 ± 7,74 *	107,5 ± 8,78 A*	106,88 ± 6,51	96,4 ± 7,33 A*
	ВН	125,0 ± 8,65*	117,5 ± 7,02	125,5 ± 6,35	116,5 ± 7,14 A*
12	ПЗ	112,33 ± 7,48 *	106,0 ± 8,49	97,75 ± 5,06 A*	98,2 ± 7,46 A*
	ВН	122,56 ± 8,67 *	114,0 ± 7,18 A*	115,75 ± 6,83 A*	120,5 ± 7,77 A*

* Отличие значений 1-го исследования, достоверно при $p < 0,05$. – A* Отличие от пациентов в 1-й группе в соответствующий период наблюдения, достоверно при $p < 0,05$.

Таблица 5. Размеры поджелудочной железы при остром панкреатите

Сутки наблюдения		Панкреонекроз		Отечная форма	
		Алкогольного генеза	Неалкогольного генеза	Алкогольного генеза	Неалкогольного генеза
1	головка	40,11 ± 3,72	41,5 ± 2,12	43,38 ± 2,56	40,4 ± 4,16 A*
	тело	32,33 ± 3,84 *	31,75 ± 2,47	37,88 ± 2,32 A*	28,8 ± 3,63 A*
	хвост	28,44 ± 2,7	32,0 ± 2,83	29,63 ± 3,09	25,2 ± 2,28 A*
3	головка	43,44 ± 2,46 *	38,25 ± 2,47	38,05 ± 2,42 A*	32,9 ± 3,01 A*
	тело	31,33 ± 3,64	31,4 ± 2,69	30,43 ± 3,24	25,0 ± 2,92 A*
	хвост	26,22 ± 2,33 *	39,3 ± 2,33 A*	28,58 ± 2,71	21,0 ± 2,45 A*
6	головка	48,78 ± 2,77	41,85 ± 2,62 A*	36,4 ± 2,73 A*	32,2 ± 2,86 A*
	тело	33,22 ± 4,44 *	50,6 ± 2,78 A*	29,38 ± 2,5	26,0 ± 3,32 A*
	хвост	31,89 ± 3,06 *	46,5 ± 2,74 A*	30,75 ± 3,59	20,2 ± 2,17 A*
9	головка	48,78 ± 2,77 *	41,85 ± 2,62 A*	36,4 ± 2,73 A*	32,2 ± 2,86 A*
	тело	38,78 ± 3,31 *	49,65 ± 3,04 A*	25,8 ± 2,99 A*	23,6 ± 2,07 A*
	хвост	33,67 ± 3,97	43,6 ± 2,97	22,7 ± 3,02 A*	17,2 ± 2,77 A*
12	головка	41,5 ± 4,83	36,95 ± 2,05	32,13 ± 2,78	26,3 ± 4,58 A*
	тело	35,36 ± 4,81 *	48,15 ± 2,33 A*	22,81 ± 2,32 A*	20,1 ± 3,05 A*
	хвост	32,68 ± 4,16 *	44,25 ± 2,46 A*	20,63 ± 2,56 A*	16,1 ± 2,19 A*

* Отличие значений 1-го исследования, достоверно при $p < 0,05$. – A* Отличие от пациентов в 3-й группе в соответствующий период наблюдения, достоверно при $p < 0,05$.

Таблица 6. Диаметр печеночных и воротной вен

Сутки наблюдения	Диаметр (мм)	Панкреонекроз		Отечная форма ОП	
		Алкогольной этиологии	Неалкогольной этиологии	Алкогольной этиологии	Неалкогольной этиологии
1	ВВ	14,74 ± 0,52 *	11,75 ± 0,35	12,93 ± 0,73 A*	14,27 ± 0,42
	ПВ	9,49 ± 0,57	9,32 ± 0,65	9,18 ± 0,59	9,91 ± 0,79
3	ВВ	15,1 ± 0,87 *	12,25 ± 0,36 A*	12,48 ± 0,61 A*	11,87 ± 0,6 A*
	ПВ	10,51 ± 0,93	10,3 ± 0,71	8,85 ± 0,48	8,53 ± 0,6
6	ВВ	14,91 ± 0,68	14,5 ± 0,71 A*	12,8 ± 0,67 A*	12,37 ± 0,51 A*
	ПВ	11,23 ± 0,86 *	9,75 ± 0,64	8,98 ± 0,72 A*	8,07 ± 0,84 A*
9	ВВ	14,5 ± 0,71 *	12,85 ± 0,81	13,5 ± 0,91	12,31 ± 0,87
	ПВ	10,11 ± 0,53 *	9,24 ± 0,74	8,55 ± 0,53 A*	7,94 ± 0,56 A*
12	ВВ	14,59 ± 0,94	13,05 ± 0,78	12,73 ± 0,98	12,07 ± 0,86 A*
	ПВ	9,62 ± 0,59	9,1 ± 0,99 A*	8,21 ± 0,62	7,97 ± 0,57 A*

* Отличие значений 1-го исследования, достоверно при $p < 0,05$. – A* Отличие от пациентов в 1-й группе в соответствующий период наблюдения, достоверно при $p < 0,05$.

Таблица 7. Линейная скорость кровотока в воротной и печеночных венах у больных острым панкреатитом

Сутки наблюдения		Панкреонекроз		Отечная форма	
		Алкогольного генеза	Неалкогольного генеза	Алкогольного генеза	Неалкогольного генеза
1	ВВ	16,21 ± 3,21	15,35 ± 2,19 A*	23,95 ± 2,28 A*	16,67 ± 1,85
	ПВ	30,33 ± 3,15	27,25 ± 3,35 A*	27,04 ± 3,56	22,78 ± 3,42 A*
3	ВВ	18,61 ± 4,28 *	18,1 ± 1,98 A*	24,08 ± 2,11 A*	24,33 ± 1,79
	ПВ	27,83 ± 2,58	24,15 ± 2,87	24,77 ± 3,01	26,97 ± 2,98 A*
6	ВВ	35,32 ± 4,18 *	24,75 ± 2,33 A*	34,28 ± 2,59	23,87 ± 2,48 A*
	ПВ	24,89 ± 3,01	23,5 ± 2,71	24,38 ± 2,92 A*	21,23 ± 3,56
9	ВВ	45,5 ± 3,86 *	32,7 ± 1,93	31,78 ± 1,83 A*	26,0 ± 1,97
	ПВ	25,01 ± 4,73	21,25 ± 1,06 A*	23,18 ± 3,94	22,7 ± 3,04
12	ВВ	33,58 ± 3,21	29,4 ± 2,55	29,5 ± 3,44	18,03 ± 1,7 A*
	ПВ	25,67 ± 2,64 *	20,0 ± 3,3 A*	23,5 ± 3,89 A*	21,68 ± 2,53 A*

* Отличие значений 1-го исследования, достоверно при $p < 0,05$. – A* Отличие от пациентов в 1-й группе в соответствующий период наблюдения, достоверно при $p < 0,05$.

При отечной форме ОП алкогольного генеза нами выявлено, что размеры ПЖ были повышены в первые 9 суток наблюдения, максимальные размеры ее наблюдались в 1 сутки: головка – 43,38 ± 2,56 мм (144,6%) ($p < 0,05$), тело – 37,88 ± 2,32 мм (151,52%) ($p < 0,05$), хвост – 29,63 ± 3,09 мм (148,15%) ($p < 0,05$). Но к 12 суткам приходили практически к нормальным значениям: головка – 32,13 ± 2,78 мм (107,1%), тело – 22,81 ± 2,32 мм (91,2%) ($p < 0,05$), хвост – 20,63 ± 2,56 мм (103,15%) ($p < 0,05$).

При отечной форме ОП неалкогольного генеза размеры ПЖ уже на 3 сутки практически не превышали

допустимой границы: головка – 32,9 ± 3,01 мм (103%) ($p < 0,05$), тело – 25,0 ± 2,92 мм (100%) ($p < 0,05$), хвост – 21,0 ± 2,45 мм (105%) ($p < 0,05$), что свидетельствует о более благоприятном течении заболевания.

Следовательно, минимальное повреждение клеток ПЖ наблюдается при отечной форме ОП неалкогольной этиологии, о чем свидетельствует нормализация ее размеров уже на 3 сутки. При панкреонекрозе неалкогольной этиологии отмечалось максимальное увеличение размеров ПЖ по сравнению с панкреонекрозом алкогольной этиологии, что предположительно связано с фиброзносклеротическими изменениями паренхимы ПЖ, вследствие продолжительного алкогольного повреждения.

В ходе проведенного доплерографического исследования воротной и печеночных вен (ПВ) у 25 пациентов с ОП в течение срока наблюдения – 1, 3, 6, 9 и 12 сутки.

При изучении кровотока в воротной вене (ВВ) у больных ОП нами были выявлены следующие изменения. При панкреонекрозе алкогольной этиологии диаметр ВВ увеличивался с 1 суток наблюдения – 14,74 ± 0,52 мм (113,38%) ($p < 0,05$) и в течение 12 суток не приходил к нормальным значениям.

При панкреонекрозе неалкогольной этиологии диаметр ВВ был увеличен на 6 сутки наблюдения – 14,5 ± 0,71 (111,54%) ($p < 0,05$), в остальное время был в пределах нормы (табл. 6).

При отечной форме ОП алкогольного генеза диаметр ВВ был увеличен на 9 сутки наблюдения – 13,5 ± 0,91 мм (103,85%), в остальные сроки – в пределах нормы. При отечной форме неалкогольной этиологии диаметр ВВ увеличивался только на 1 сутки – 14,27 ± 0,42 мм (109,77%).

При исследовании нами установлено, что диаметр ПВ при панкреонекрозе алкогольной этиологии увеличивался на 3, 6 и 9 сутки – 10,51 ± 0,93 мм (105,1%), 11,23 ± 0,86 мм (112,3%) ($p < 0,05$), 10,11 ± 0,53 мм (101,1%) ($p < 0,05$) соответственно. При панкреонекрозе неалкогольного генеза диаметр ПВ увеличивался только на 3 сутки – 10,3 ± 0,71 мм (103%), в остальные сроки в пределах нормальных значений.

Линейная скорость кровотока в ВВ у больных с панкреонекрозом алкогольной этиологии повышалась на 6 сутки наблюдения – 35,32 ± 4,18 см/с (182,06%) ($p < 0,05$), достигая максимальных значений на 9 сутки – 45,5 ± 3,86 см/с

(234,9%) ($p < 0,05$), не снижаясь к 12 суткам. При панкреонекрозе неалкогольного генеза отмечалась аналогичная картина, на 9 сутки линейная скорость кровотока составляла $32,7 \pm 1,93$ см/с (168,56%) (табл. 7).

При отечной форме ОП алкогольной этиологии линейная скорость в ВВ была повышена весь период наблюдения, достигая максимальных значений на 6 сутки – $34,28 \pm 2,59$ см/с (176,7%). При отечной форме ОП неалкогольной этиологии скорость кровотока была повышена на 3, 6 и 9 сутки наблюдения – $24,33 \pm 1,79$ см/с (125,41%), $23,87 \pm 2,48$ см/с (123,04%) ($p < 0,05$), $26,0 \pm 1,97$ см/с (134,02%) соответственно.

При исследовании линейной скорости кровотока в ПВ нами было установлено, что максимальные ее значения при панкреонекрозе и отечной форме алкогольного генеза наблюдались на 1 сутки – $30,33 \pm 3,15$ см/с (77,77%), $27,25 \pm 3,35$ см/с (69,87%) ($p < 0,05$), $27,04 \pm 3,56$ см/с (69,33%) соответственно, но находясь в пределах нормальных значений. При ОП отечной формы неалкогольного генеза максимальная линейная скорость наблюдалась на 3 сутки – $26,97 \pm 2,98$ см/с (69,15%) ($p < 0,05$).

При панкреонекрозе и отечной форме ОП алкогольного генеза наблюдалось увеличение объемной скорости кровотока в ВВ во все сроки наблюдения. Максимальные значения наблюдались на 9 сутки – $4581,03 \pm 580,38$ мл/мин (381,74%) ($p < 0,05$) и $2727,25 \pm 193,96$ мл/мин (227,27%) ($p < 0,05$) соответственно. При панкреонекрозе неалкогольного генеза объемная скорость кровотока в ВВ достоверно увеличивалась на 6, 9 и 12 сутки наблюдения, в 1 сутки оставаясь в пределах нормы – $994,33 \pm 82,54$ мл/мин (82,86%) ($p < 0,05$). При отечной форме ОП неалкогольного генеза нормальное значение кровотока наблюдалось на 12 сутки – $1001,41 \pm 83,17$ мл/мин (83,45%) ($p < 0,05$), в остальные сроки оставаясь повышенным, но менее значительно (табл. 8).

Нами было выявлено, что объемная скорость кровотока в ПВ во весь период наблюдения находилась в пределах нормальных значений. Возрастание показателей у пациентов с ОП алкогольной этиологии начиналось с 3 суток – $1462,04 \pm 298,74$ мл/мин (81,17%) ($p < 0,05$), $1016,93 \pm 157,64$ мл/мин (56,46%). Максимальное увеличение ОСК в ПВ отмечалось на 6 сутки нашего наблюдения – $1483,37 \pm 233,2$ мл/мин (82,35%), $1238,42 \pm 162,1$ мл/мин

(68,76%) ($p < 0,05$), $1091,04 \pm 166,8$ мл/мин (60,57%) ($p < 0,05$), $1117,42 \pm 143,46$ мл/мин (62,04%).

У двух пациентов был выявлен пульсирующий (двунаправленный) поток крови в ПВ, увеличение диаметра ПВ до 12–14 мм (120–140%), линейная скорость – 70–146 см/с (до 374,36%), объемная скорость – 6462,12–13478 мл/мин (358,61–747,95%), что, по данным литературы, свидетельствует о недостаточности трикуспидального клапана. Эти пациенты в нашу выборку не вошли.

Индекс гиперемии (ИГ) позволяет косвенно судить о наличии портальной гипертензии, в норме он составляет $0,03 \pm 0,01$ см/с.

В нашем наблюдении у пациентов, независимо от формы ОП, ИГ достоверно был увеличен с 1 по 9 сутки, к 12 суткам возвращаясь к нормальным значениям – $0,04$ см/с, что свидетельствует о наличии транзиторной портальной гипертензии (табл. 9).

Таблица 8. Объемная скорость кровотока в печеночных и воротной венах при остром панкреатите

Сутки наблюдения		Панкреонекроз		Отечная форма	
		Алкокогольного генеза	Неалкогольного генеза	Алкокогольного генеза	Неалкогольного генеза
1	ВВ	1638,53 ± 342,98*	994,33 ± 82,54A*	1874,12 ± 53,26A*	1596,89 ± 181,91A*
	ПВ	1291,51 ± 168,54	1116,56 ± 141,13A*	908,27 ± 136,57A*	998,26 ± 132,14A*
3	ВВ	2032,31 ± 523,88	1275,79 ± 66,15	1774,23 ± 124,03	1618,31 ± 214,65
	ПВ	1462,04 ± 298,74*	1056,51 ± 169,08	1016,93 ± 157,64	941,56 ± 122,89A*
6	ВВ	3721,76 ± 649,09*	2442,58 ± 70,69A*	2647,66 ± 111,29A*	1715,05 ± 146,21A*
	ПВ	1483,37 ± 233,2	1238,42 ± 162,1A*	1091,04 ± 166,8A*	1117,42 ± 143,46
9	ВВ	4581,03 ± 580,38*	2544,97 ± 91,97A*	2727,25 ± 193,96A*	1870,43 ± 140,47A*
	ПВ	1203,16 ± 249,83*	853,83 ± 93,23	810,51 ± 143,48	791,07 ± 114,54A*
12	ВВ	3055,04 ± 643,71	2350,27 ± 76,57A*	2237,65 ± 142,5A*	1001,41 ± 83,17A*
	ПВ	1114,37 ± 107,38*	784,69 ± 169,72	757,42 ± 99,26	701,33 ± 108,32A*

* Отличие значений 1-го исследования, достоверно при $p < 0,05$. – A* Отличие от пациентов в 1-й группе в соответствующий период наблюдения, достоверно при $p < 0,05$.

Таблица 9. ИГ у больных острым панкреатитом

Сутки наблюдения	Панкреонекроз		Отечная форма ОП	
	Алкокогольного генеза	Неалкогольного генеза	Алкокогольного генеза	Неалкогольного генеза
1	0,117 ± 0,03 *	0,070 ± 0,012	0,063 ± 0,01 A*	0,1 ± 0,01
3	0,102 ± 0,023	0,072 ± 0,009 A*	0,057 ± 0,008 A*	0,059 ± 0,011 A*
6	0,051 ± 0,011 *	0,078 ± 0,01 A*	0,048 ± 0,01	0,05 ± 0,0099
9	0,048 ± 0,01	0,056 ± 0,013	0,051 ± 0,007	0,043 ± 0,016 A*
12	0,040 ± 0,025	0,039 ± 0,018	0,040 ± 0,01	0,040 ± 0,014

* Отличие значений 1-го исследования, достоверно при $p < 0,05$. – A* Отличие от пациентов в 1-й группе в соответствующий период наблюдения, достоверно при $p < 0,05$.

ВЫВОДЫ

1. На фоне повреждения ПЖ и ферментемии наблюдается повреждение печени и нарушения микроциркуляции в ней. Оно проявляется изменениями кровотока в печеночных венах и выраженными расстройствами гемодинамики в воротной вене.
2. При ОП увеличивается линейная до $45,5 \pm 3,86$ см/с (234,9%) и объемная до $4581,03 \pm 580,38$ мл/мин (381,74%) скорости кровотока на 9 сутки наблюдения, а объемная скорость кровотока в печеночных венах увеличивается на 6 сутки наблюдения – $1483,37 \pm 233,2$ мл/мин (82,35%), что позволяет говорить об улучшении микроциркуляции перфузии печени на фоне проводимой терапии.
3. Степень выраженности изменений зависит от этиологического фактора и интенсивности воспалительного процесса в ПЖ. При отечной форме ОП изменения менее выражены и происходит их быстрая нормализация. При ОП алкогольного генеза наблюдаются более стойкие и глубокие изменения гемодинамики в портальной системе, которые сохраняются в течение всего периода наблюдения.
4. Метод ультразвуковой доплерографии является безопасным, быстрым и относительно простым неинвазивным и достаточно информативным методом выявления нарушений гемодинамики в системе воротной и печеночных вен при ОП.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

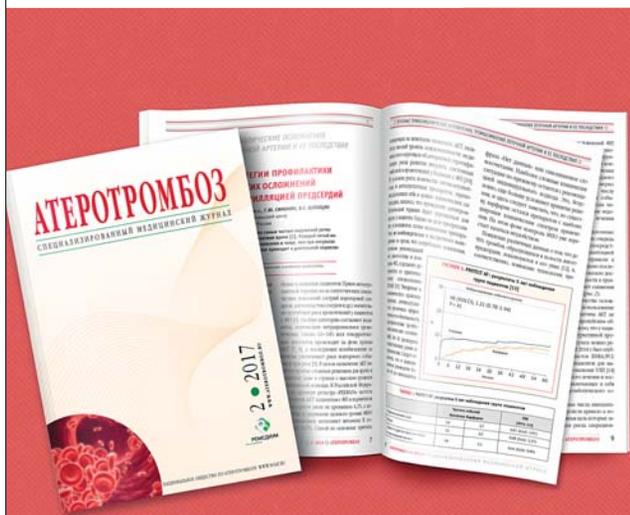
1. Коробков Д.М. Острая кишечная непроходимость – современное видение механизмов развития и дискутабельность в выборе диагностической и лечебной тактики. *Бюллетень науки и практики*, 2016, 12(13): 147-170. / Korobkov DM. Acute intestinal obstruction: a modern view of the development mechanisms and issue of choice of diagnostic and therapeutic tactics. *Byulleten' Nauki i Praktiki*, 2016, 12 (13): 147-170
2. Мосина Л.М., Голубев А.Г., Коробков Д.М. Особенности артериального и венозного кровотока у больных с острым панкреатитом. *Врач-аспирант*, 2017, 81(2.2): 248-254. / Mosina LM, Golubev AG, Korobkov DM. Features of arterial and venous blood flow in patients with acute pancreatitis. *Vrach-aspirant*, 2017, 81 (2.2): 248-254
3. Buxbaum JL, Quezada M, Jani N, Lane C. Early Aggressive Hydration Hastens Clinical Improvement in Mild Acute Pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2017, 3(583): 1231-1251.
4. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J. Gastrointest Pharmacol. Ther.*, 2017, 6: 10-25.
5. Инчина В.И., Коробков Д.М., Репина Е.А. и др. Оценка влияния антиоксидантных препаратов на процессы перекисного окисления липидов и определение активности системы антиоксидантных ферментов плазмы в эксперименте при аллоксан-индуцированном диабете в сочетании с гиперхолестеринемией. *Международный научно-исследовательский журнал*, 2017, 5-2(59): 134-135. / Inchin VI, Korobkov DM, Repina EA, et al. Evaluation of the impact of antioxidant agents on the lipid peroxidation processes and determination of the activity of the antioxidant plasma enzymes system in an experiment with alloxan-induced diabetes in combination with hypercholesterolemia. *Mezhdunarodnyy Nauchno-issledovatel'skiy Zhurnal*, 2017, 5-2 (59): 134-135

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама

www.aterotromboz.ru

• НОВОСТИ
• АРХИВ ВЫПУСКОВ



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

10.21518/2079-701X-2018-3-104-110

Е.В. БАРКАЛОВА, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, к.м.н., **И.В. МАЕВ**, акад. РАН, д.м.н., профессор
 Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ,
 Лаборатория функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, Москва

МАНОМЕТРИЯ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПИЩЕВОДА

Манометрия пищевода высокого разрешения – современный метод исследования, который используется во всем мире в качестве «золотого стандарта» оценки эзофагеальной моторики. С целью интерпретации манометрических данных применяется Чикагская классификация. Она обеспечивает стандартизированный подход к анализу и классификации моторных нарушений, что облегчает их диагностику и помогает в выборе тактики лечения. Выделяют четыре основные категории двигательных расстройств: 1. Расстройства с нарушением проходимости пищеводно-желудочного соединения (ахалазия I, II, III типов, обструкция пищеводно-желудочного соединения). 2. Большие расстройства перистальтики (дистальный эзофагоспазм, гиперконтрактильный пищевод, отсутствие сократимости). 3. Малые расстройства перистальтики (неэффективная моторика, фрагментированная перистальтика). 4. Нормальная моторика пищевода. Чикагская классификация включает в себя только первичные расстройства моторики. Двигательные нарушения со стороны верхнего пищеводного сфинктера, особенности моторики после оперативных вмешательств на пищеводе не имеют классификационных критериев. Однако в дальнейшем стоит ожидать усовершенствования и расширения Чикагской классификации также в отношении данных состояний.

Ключевые слова: моторные расстройства пищевода, диагностики моторных расстройств пищевода, манометрия высокого разрешения, Чикагская классификация.

E.V. BARKALOVA, Yu.A. KUCHERYAVY, PhD in medicine, I.V. Maev, Acad. of RAS, MD, Prof.
A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation,
 Laboratory of Functional Methods of Diagnosis in Gastroenterology, Moscow

HIGH-RESOLUTION MANOMETRY IN THE DIAGNOSIS OF OESOPHAGEAL MOTILITY DISORDERS

Esophageal high-resolution manometry is a modern method of diagnosis performed worldwide as the gold standard for assessing esophageal motility. The Chicago classification is applied to interpret the manometric findings. It provides a standardized approach to the analysis and classification of motility disorders, which facilitates a diagnosis of esophageal motility disorders and helps select a tactic for treatment. There are four major categories of motility disorders: 1. Disorders with esophagogastric junction outflow obstruction (types I, II, III achalasia, esophagogastric junction outflow obstruction). 2. Major disorders of peristalsis (distal esophageal spasm, jackhammer esophagus, absent contractility). 3. Minor disorders of peristalsis (ineffective motility, fragmented peristalsis) 4. Normal esophageal motility. Only primary esophageal motility disorders are addressed in the Chicago Classification. Motility disorders of the upper esophageal sphincter, motility abnormalities after surgical esophagus interventions do not have classification criteria. However, in the future the Chicago classification is expected to be improved and expanded to cover these disorders.

Keywords: esophageal motility disorders, diagnosis of esophageal motility disorders, high-resolution manometry, Chicago classification.

ВВЕДЕНИЕ

Манометрическое исследование на сегодняшний день является обязательным этапом обследования пациентов с подозрением на моторные расстройства пищевода наряду с клиническим, эндоскопическим и рентгенографическим методами, порой превосходя их по своей диагностической ценности. Манометрия пищевода высокого разрешения (high resolution manometry, HRM) представляет собой современный метод исследования с использованием высокочувствительных многоканальных катетеров, который позволяет детально оценить моторную функцию пищевода на всем его протяжении, включая верхний пищеводный сфинктер (ВПС), грудной отдел пищевода и нижний пищеводный сфинктер (НПС) (рис. 1).

Манометрия высокого разрешения вошла в клиническую практику с 1991 г. благодаря ее основоположнику

Ray E. Clouse (1951–2007), впервые предложившему модифицировать традиционное манометрическое исследование, где для оценки моторики использовалось графическое изображение уровня давления различных участков пищевода [1]. Сегодня данные, полученные в процессе исследования, с помощью программного обеспечения преобразуются в полихромное изображение, в полной мере демонстрирующее внутрипищеводную топографию давления [2], что в ряде случаев дает преимущество манометрии высокого разрешения перед традиционным методом [3, 4] (рис. 2).

ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ МАНОМЕТРИИ ПИЩЕВОДА

Манометрическое исследование показано пациентам с жалобами на дисфагию, при болях в грудной клет-

Рисунок 1. Оборудование для проведения манометрии высокого разрешения



А. Современная установка для выполнения манометрии высокого разрешения.
Б. Твердотельный катетер с 36-ю круговыми датчиками давления, расположенными на расстоянии 1 см друг от друга

ке в отсутствие объективных данных за их кардиальный генез, в случаях рефрактерного течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), а также всем пациентам ГЭРБ, кому планируется проведение фундопликации; при необходимости оценки моторной функции пищевода при системных заболеваниях, для уточнения диагноза при подозрении на нервную анорексию, с целью оценки эффективности проводимого лечения (лекарственная терапия; пневмокардиодилатация; фундопликация) (табл. 1).

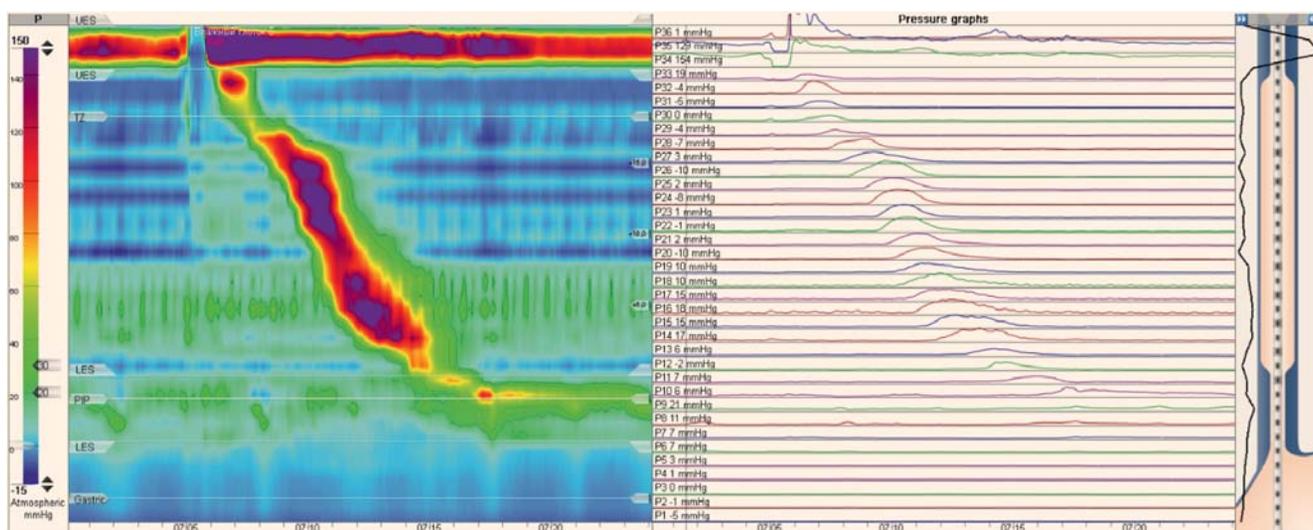
ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ

Оценка состоятельности моторики пищевода, а также адекватности функционирования сфинктерного аппарата, главным образом НПС, осуществляется на основании

Таблица 1. Диагностические возможности манометрии пищевода [5]

Показания	Возможности манометрии пищевода
Дисфагия	<ul style="list-style-type: none"> • выявление аномалий двигательной функции ВПС и глотки • выявление первичных расстройств моторики (например, ахалазии кардии с определением ее типа, дистального эзофагоспазма и др.) • оценка наличия вторичных расстройств перистальтики при склеродермии, эозинофильном эзофагите
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	<ul style="list-style-type: none"> • определение верхней границы НПС для последующей установки рН/рН-импеданс-катетера • определение давления НПС при отсутствии ответа или недостаточном ответе на стандартную терапию ГЭРБ • выявление расстройств перистальтики грудного отдела пищевода при отсутствии или недостаточности ответа на терапию ГЭРБ • оценка двигательной функции грудного отдела пищевода перед фундопликацией, а также исключение других заболеваний пищевода, протекающих с подобной ГЭРБ-симптоматикой
Некардиальная боль в грудной клетке	<ul style="list-style-type: none"> • оценка наличия первичных расстройств моторики пищевода • оценка болевого ответа на провокационные пробы
Оценка поражения пищевода при системных заболеваниях (склеродермия и др.)	<ul style="list-style-type: none"> • определение нарушений двигательной функции ВПС, грудного отдела пищевода и НПС
Подозрение на нервную анорексию	<ul style="list-style-type: none"> • оценка моторной функции пищевода в рамках комплексного обследования для исключения пищеводной этиологии
Оценка эффективности проводимого лечения	<ul style="list-style-type: none"> • оценка двигательной функции пищевода в динамике

Рисунок 2. Манометрия пищевода. Глоток



Слева – полихромное изображение данных при манометрии высокого разрешения; Справа – графическое изображение данных при традиционной манометрии. Собственные данные лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

комплексного анализа ряда автоматически рассчитанных параметров (IRP, DCI, CDP, DL) для каждого из 10 глотков воды по 5 мл, которые осуществляет пациент в рамках стандартизированного исследования (табл. 2, рис.3).

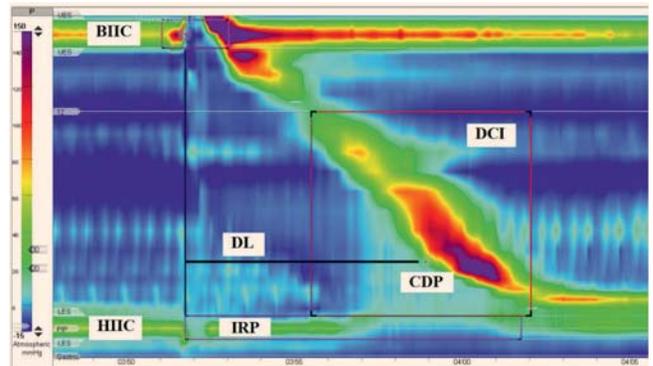
ЧИКАГСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

С целью интерпретации данных, полученных в результате манометрического исследования, а также для облегчения диагностического исследования моторных расстройств пищевода в настоящее время повсеместно применяется Чикагская классификация 3-го пересмотра (v3.0) [6] (рис. 4).

Данная классификация является, по сути, иерархической системой анализа манометрических данных и включает в себя четыре основные категории, которые определяются на основании способности НПС к расслаблению и состоятельности моторики грудного отдела пищевода:

1. Расстройства с нарушением проходимости ПЖС при неполном расслаблении НПС (ахалазия, обструкция ПЖС).
2. Большие расстройства перистальтики (дистальный эзофагоспазм, гиперконтрактивный пищевод, отсутствие сократимости).
3. Малые расстройства перистальтики (неэффективная моторика, фрагментированная перистальтика).
4. Нормальная моторика пищевода.

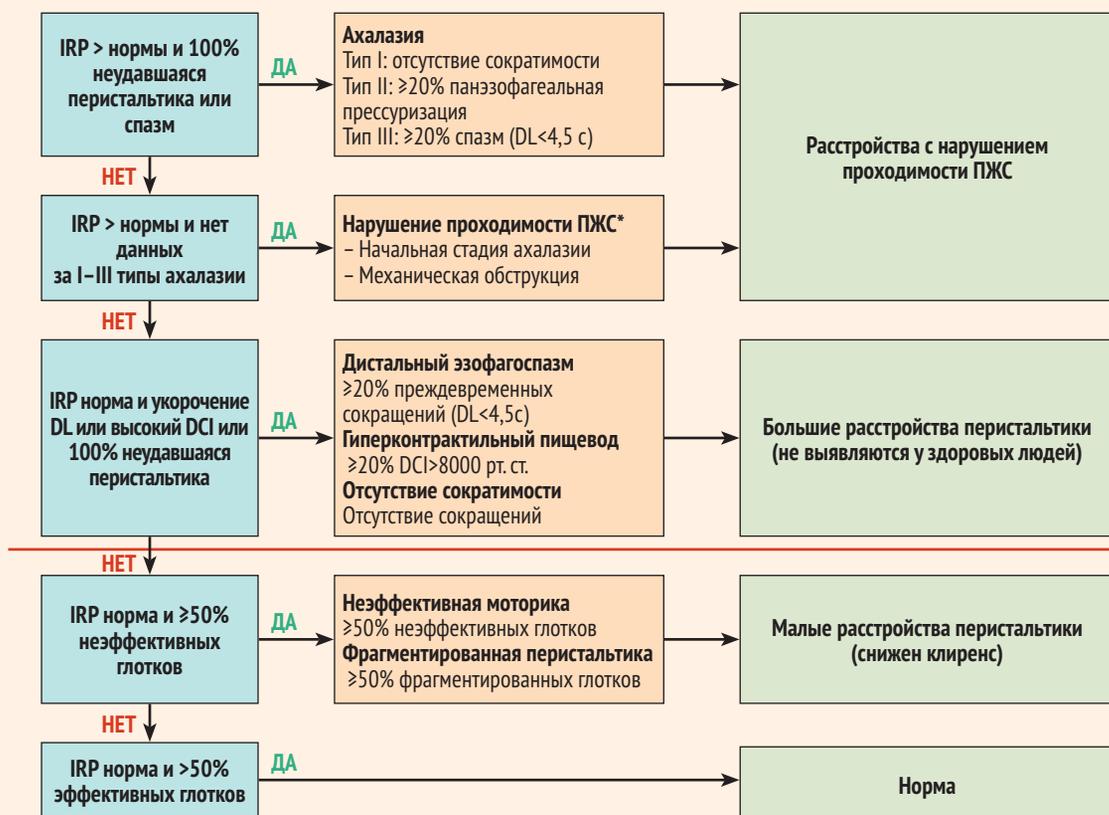
Рисунок 3. Основные параметры манометрии пищевода высокого разрешения



Пациент Г., 59 лет. Нормальная перистальтика в ответ на влажный глоток: IRP – 19 мм рт. ст. (норма), DCI – 2010 мм рт. ст.·см²·с (норма), DL – 7,4 с (норма)

Первым этапом при анализе данных производится оценка способности НПС к расслаблению во время глотков. Если расслабление недостаточно, пациент должен быть определен как имеющий ахалазию или нарушение проходимости ПЖС в зависимости от особенностей перистальтики. В том случае если расслабление НПС удовлетворительное, далее следует оценка перистальтической

Рисунок 4. Чикагская классификация v3.0



*ПЖС – пищеводно-желудочное соединение

Таблица 2. Основные параметры манометрии пищевода высокого разрешения согласно Чикагской классификации v3.0 (цитирование по [6] с дополнениями)

Программные параметры	Значение параметров	Норма*
IRP <i>Integrated Relaxation Pressure</i> Интегральное давление расслабления	Среднее значение давления максимального расслабления НПС в течении 4 секунд (необязательно последовательных) в 10-секундном интервале, начиная с момента раскрытия ВПС	21 mmHg** (мм рт. ст.)
DCI <i>Distal Contractile Integral</i> Дистальный сократительный интеграл	Интенсивность сокращения дистального (гладкомышечного) отдела пищевода (от переходной зоны до верхней границы НПС) Уровень давления (mmHg) × продолжительность (s) × длина (cm) сокращения дистального отдела пищевода	450–8000 mmHg*cm*s (мм рт. ст.*см*с)
CDP (time, position) <i>Contractile Deceleration Point</i> Точка замедления скорости сокращения	Точка снижения скорости перистальтической волны, отделяющая перистальтику грудного отдела пищевода от ампулярного опорожнения	на 3 см выше верхней границы НПС
DL <i>Distal Latency</i> Дистальная латентность	Время от начала расслабления ВПС до точки замедления сокращения CDP	≥ 4,5 s (с)

* по Чикагской классификации; ** для MMS Unisensor твердотельного катетера с 36-ю круговыми датчиками

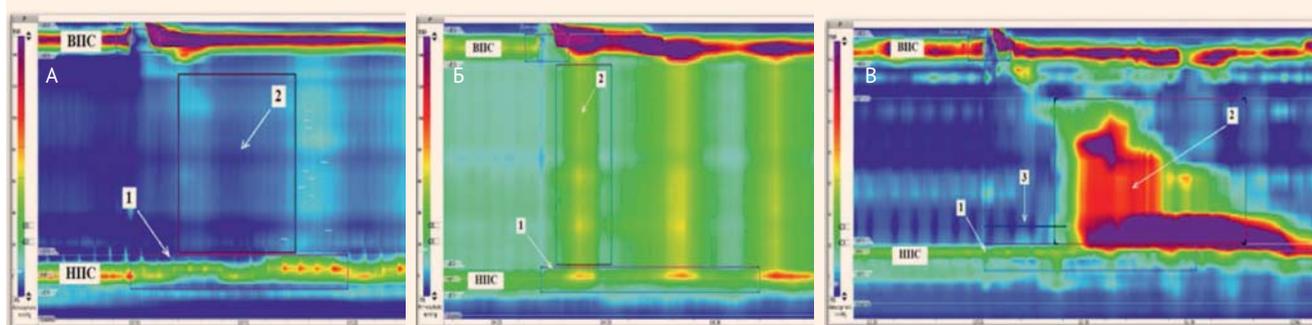
функции грудного отдела пищевода, на основании чего в случае выявления ее нарушений констатируется наличие больших или малых расстройств перистальтики. Большие расстройства никогда не встречаются в группах здоровых добровольцев в отличие от малых расстройств перистальтики. Когда же наблюдается адекватное расслабление НПС и более 50% глотков являются эффективными, двигательная функция пищевода считается нормальной [4].

АХАЛАЗИЯ

Ахалазия кардии представляет собой заболевание, первично связанное с воспалительным поражением, а впоследствии и полной утратой тормозящих нейронов ауэрбахова межмышечного сплетения пищевода. Это влечет за собой нарушение функции НПС в виде непол-

ного расслабления и отсутствие пищеводной перистальтики, в результате чего нарушается транзит болюса и отмечается застой пищевых масс в пищеводе [7].

Согласно Чикагской классификации v3.0 диагноз *ахалазия* основывается на наличии повышенного интегрального давления расслабления НПС (IRP) в сочетании с неудавшейся перистальтикой или спазмом [6]. Кроме того, возможно не только диагностировать ахалазию, но и дифференцировать ее типы. При ахалазии I типа отсутствуют признаки перистальтического сокращения грудного отдела пищевода; тип II ахалазии характеризуется наличием так называемой панэзофагеальной прессуризации, когда в ответ на глоток в отсутствие волны сокращения отмечается равномерное повышение давления на всем протяжении пищевода; ахалазия III типа демонстрирует спастическое сокращение грудного отдела пищевода (рис. 5).

Рисунок 5. Манометрия высокого разрешения. Ахалазия


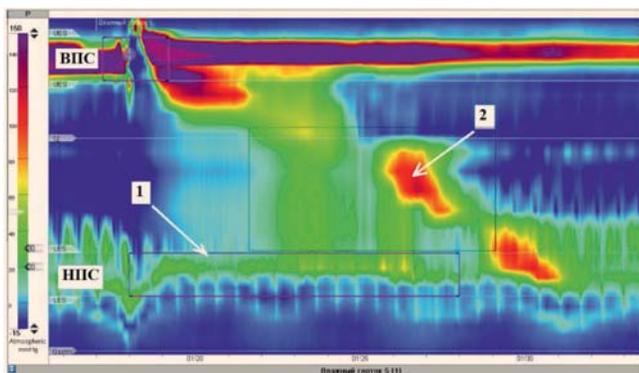
А. Пациентка Х., 53 года. Ахалазия I типа.
1 – IRP – 57 мм рт. ст. (норма 21 мм рт. ст.) – высокое давление расслабления НПС в ответ на глоток;
2 – DCI < 100 мм рт. ст.*см*с (норма 450–8000 мм рт. ст.*см*с) – отсутствие перистальтической волны.

Б. Пациент А., 56 лет. Ахалазия II типа.
1 – IRP – 52 мм рт. ст. (норма 21 мм рт. ст.) – высокое давление расслабления НПС в ответ на глоток;
2 – отсутствие перистальтической волны, панэзофагеальная прессуризация – «столб» давления на протяжении всей длины пищевода.

В. Пациентка Ф., 37 лет. Ахалазия III типа.
1 – IRP – 37 мм рт. ст. (норма 21 мм рт. ст.) – высокое давление расслабления НПС в ответ на глоток;
2 – одномоментное сокращение грудного отдела пищевода;
3 – DL – 3,9 сек (норма > 4,5 с) – преждевременное сокращение грудного отдела пищевода.

Собственные данные лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Рисунок 6. Манометрия высокого разрешения. Нарушение проходимости ПЖС. Пациент 3., 51 год



1 – IRP 35 мм рт. ст. (норма 21 мм рт. ст.) – повышенное давление расслабления НПС в ответ на глоток;
2 – DCI 1234 мм рт. ст.*см*с (норма 450–8000 мм рт. ст.*см*с) – нормальная сократительная способность грудного отдела пищевода.

Собственные данные лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Определение типа ахалазии является одним из важнейших условий выбора тактики дальнейшего лечения и его эффективности для пациента. Пациенты с ахалазией II типа в целом лучше реагируют на лечение (95–96%), наихудший ответ отмечается у пациентов с ахалазией III типа (29–70%) [4]. Пациенты низкого риска с типами I или II ахалазии имеют одинаково хорошие результаты лечения как в результате пневмокардиодилатации, так и после лапароскопической миотомии по Геллеру, в то время как пациенты с типом III ахалазии лучше отвечают на лапароскопическое лечение, чем на пневмокардиодилатацию [8]. Однако в сравнении с пациентами I и II типа ахалазии у больных с типом III эффективность лапароскопической миотомии по Геллеру ниже [9]. В настоящее время высокую эффективность (90%) демонстрирует пероральная эндоскопическая миотомия (РОЕМ), в том числе и у пациентов с ахалазией III типа [10].

НАРУШЕНИЕ ПРОХОДИМОСТИ ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ (ПЖС)

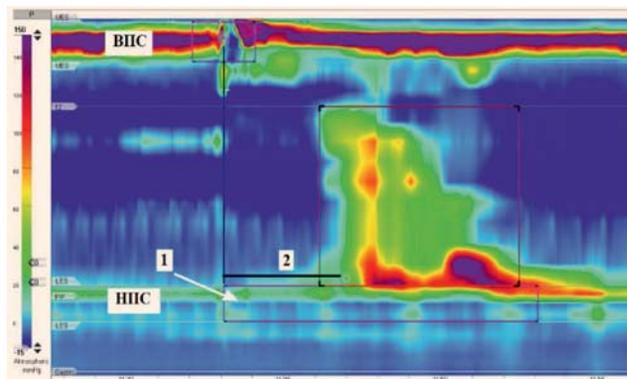
Нарушение проходимости ПЖС представляет собой манометрический диагноз, основанный на неполном расслаблении НПС в сочетании с нормальной или слабой перистальтикой (рис. 6) [6]. Характерными для этого состояния симптомами являются дисфагия, изжога и загрудинные боли. Однако до конца неясно, связаны ли клинические симптомы с выявлением неполного расслабления НПС, поскольку также имеют место случаи, когда неполное расслабление НПС не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями. Интересно, что лишь у малого количества пациентов с диагностированным нарушением проходимости ПЖС в дальнейшем это состояние прогрессирует в ахалазию [11]. Относительно лечения таких пациентов придерживаются выжидательной тактики, так как у 20–40% пациентов, имеющих симптомы, клинические проявления разрешаются без терапев-

тического вмешательства. Описана высокая эффективность инъекций ботокса, однако обычно она недолгосрочна [11–13].

ДИСТАЛЬНЫЙ ЭЗОФАГОСПАЗМ

Спазм пищевода считается следствием нарушения ингибирующей иннервации и проявляется в таких симптомах, как дисфагия и загрудинные боли. В Чикагской классификации v3.0 дистальный эзофагоспазм определяется как возникновение преждевременных сокращений, по крайней мере, в 20% глотков в сочетании с нормальной релаксацией НПС [6]. Преждевременным считается сокращение с дистальной латентностью (время от начала расслабления ВПС до точки замедления перистальтического сокращения) менее 4,5 с (рис. 7).

Рисунок 7. Манометрия высокого разрешения. Дистальный эзофагоспазм. Пациентка Ф., 37 лет



1 – IRP 20 мм рт. ст. (норма 21 мм рт. ст.) – нормальное давление расслабления НПС в ответ на глоток;
2 – DL 3,9 сек (норма > 4,5 сек) – преждевременное симультантное сокращение стенки пищевода.

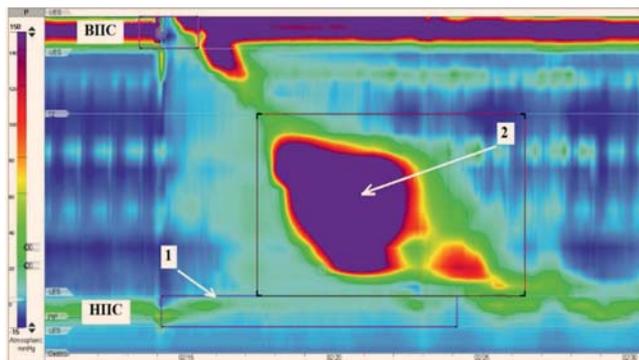
Собственные данные лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Лечение должно быть направлено на снижение спастических явлений, с целью чего консервативно используются антагонисты кальция и нитраты, которые купируют загрудинную боль, однако в малой степени влияют на дисфагию [14, 15]. Согласно рандомизированному контролируемому исследованию T. Vanuytsel et al., инъекции ботулотоксина, которые путем ингибирования ацетилхолина обуславливают паралич мышц, значительно более эффективны в отношении симптомов по сравнению с плацебо-терапией [16]. Новым подходом к лечению пациентов с дистальным эзофагоспазмом является РОЕМ, которая демонстрирует высокую эффективность, однако на сегодняшний день пока отсутствуют данные долгосрочного наблюдения за пациентами, перенесшими данное вмешательство [17].

ГИПЕРКОНТРАКТИЛЬНЫЙ ПИЩЕВОД

Гиперконтрактильный пищевод, имеющий также название «отбойный молоток», является гиперсократи-

Рисунок 8. Манометрия высокого разрешения. Гиперконтрактивный пищевод. Пациент Р., 30 лет



1 – IRP 20 мм рт. ст. (норма 21 мм рт. ст.) – нормальное давление расслабления НПС в ответ на глоток;
2 – DCI 13998 мм рт. ст.*см*с (норма 450–8000 мм рт. ст.*см*с) – гиперсократимость стенки пищевода.

Собственные данные лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

тельным моторным расстройством, которое по Чикагской классификации v3.0 характеризуется наличием $\geq 20\%$ глотков с превышающим нормальные значения дистальным контрактильным интегралом ($DCI > 8.000$ мм рт. ст.*см*с) при нормальном расслаблении НПС (рис. 8) [6].

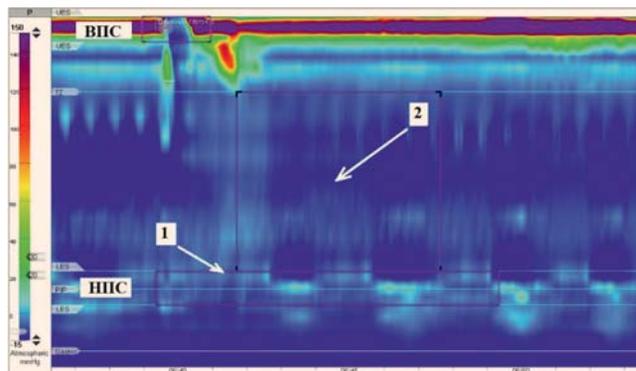
По данным M. Khan et al., пероральная эндоскопическая миотомия является эффективным и безопасным методом лечения спастических расстройств пищевода [17] и пищевода Jackhammer в частности [18]. Из лекарственных препаратов, согласно R. Goel et al., хороший эффект показали нитраты [19], а по результатам исследования Yun S. и соавт. – миорелаксанты, антихолинергические препараты и ингибиторы фосфодиэстеразы [20].

ОТСУТСТВИЕ СОКРАТИМОСТИ

У пациентов, манометрические данные которых демонстрируют отсутствие признаков сокращений пищевода при нормальном расслаблении НПС, констатируется отсутствие сократимости (рис. 9) [6]. Чаще всего данное расстройство моторики встречается при системной склеродермии и обусловлено миопатией гладкомышечного слоя пищевода, а также НПС, обуславливая частые и продолжительные эпизоды рефлюксов у этих пациентов.

Лечебная тактика в случае отсутствия сократимости достаточно ограничена: в настоящее время нет фармакологических подходов к восстановлению перистальтики. Симптомы гастроэзофагеального рефлюкса, часто встречаемые у этих пациентов, должны контролироваться кислотосупрессивными препаратами наряду с соблюдением диетических рекомендаций и оптимизации образа жизни. Если оценивать возможность проведения фундопликации, то отсутствие сократимости является абсолютным противопоказанием к данному виду хирургического вмешательства [4].

Рисунок 9. Манометрия высокого разрешения. Отсутствие сократимости. Пациент П., 40 лет



1 – IRP 11 мм рт. ст. (норма 21 мм рт. ст.) – нормальное давление расслабления НПС в ответ на глоток;
2 – DCI < 100 мм рт. ст.*см*с (норма 450–8000 мм рт. ст.*см*с) – отсутствие перистальтического сокращения.

Собственные данные лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

МАЛЫЕ РАССТРОЙСТВА ПЕРИСТАЛЬТИКИ

Неэффективная моторика пищевода диагностируется, когда более 50% глотков неэффективны: либо с неудавшейся перистальтикой ($DCI < 100$ мм рт. ст.*см*с), либо со слабой ($DCI 100–450$ мм рт. ст.*см*с) (рис. 10) [6].

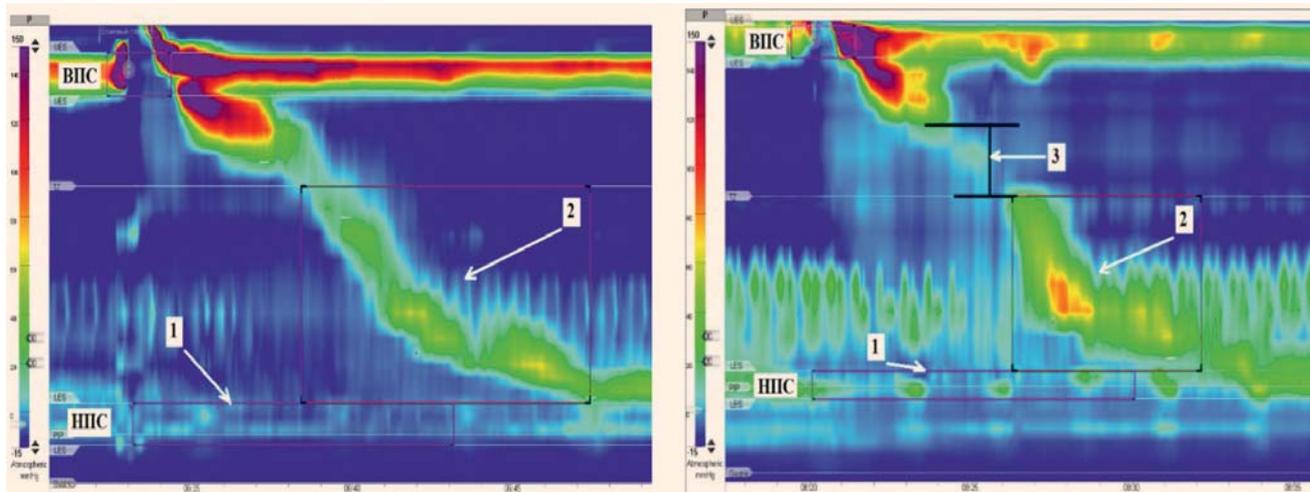
Фрагментированная перистальтика определяется в том случае, когда более 50% глотков имеют большие разрывы в перистальтической волне (> 5 см), но при этом отсутствуют признаки неэффективной моторики (рис. 10) [6].

Сегодня манометрия высокого разрешения считается золотым стандартом в выявлении нарушений моторики пищевода. Разработка и постоянное совершенствование Чикагской классификации призваны облегчить стандартизированную диагностику моторных расстройств

Значимость малых расстройств перистальтики в настоящее время остается до конца неясной. Однако наличие неэффективной моторики или фрагментированной перистальтики способно влиять на эзофагеальный клиренс, замедляя его, что может иметь значение у пациентов, страдающих ГЭРБ [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика нарушений двигательной функции пищевода включает в себя клинический, рентгенологический, эндоскопический и манометрический методы исследования. Непосредственным методом оценки двигательной функции пищевода является манометрия. Сегодня манометрия высокого разрешения считается золотым стандартом в выявлении нарушений моторики пищевода.

Рисунок 10. Манометрия высокого разрешения. Малые расстройства перистальтики**А. Неэффективная моторика. Пациентка К., 67 лет.**

1 – IRP 10 мм рт. ст. (норма 21 мм рт. ст.) – нормальное давление расслабления НПС в ответ на глоток;
 2 – DCI – 244 мм рт. ст.·см²·с (норма 450–8000 мм рт. ст.·см²·с) – слабая перистальтика.

Б. Фрагментированная перистальтика. Пациентка Н., 45 лет.

1 – IRP 13 мм рт. ст. (норма 21 мм рт. ст.) – нормальное давление расслабления НПС в ответ на глоток;
 2 – DCI – 1204 мм рт. ст.·см²·с (норма 450–8000 мм рт. ст.·см²·с) – нормальная сократительная способность;
 3 – большой разрыв перистальтической волны >5 см (норма <5 см).

Собственные данные лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Разработка и постоянное совершенствование Чикагской классификации призваны облегчить стандартизованную диагностику моторных расстройств. В настоящее время двигательные нарушения со стороны ВПС, особенности моторики после оперативных вмешательств на пищеводе не имеют классификационных критериев, при том что манометрия высокого разрешения способна пре-

красно передавать изображения этих нарушений. И в дальнейшем, вероятно, стоит ожидать усовершенствования и расширения Чикагской классификации в отношении данных состояний.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Clouse RE, Staiano A. Topography of the esophageal peristaltic pressure wave. *Am J Physiol*, 1991, 261(4 Pt 1): G677-84.
- Gyawali CP. High resolution manometry: the Ray Clouse legacy. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(Suppl 1): 2–4.
- Fox MR, Bredenoord AJ. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice. *Gut*, 2008, 57(3): 405–23.
- Rohof WOA and Bredenoord AJ. Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders: Lessons Learned. *Curr Gastroenterol Rep*, 2017, 19(8): 37.
- Сторонова О.А., Трухманов А.С. Методика изучения двигательной функции пищевода. Пособие для последипломного образования. Под ред. акад. РАМН, проф. В.Т. Ивашкина. М. 2011: 36 с./ Storonova OA, Trukhmanov AS. The method for studying the esophageal motility. Postgraduate educational textbook. Edited by Acad. of RAMS, Prof. V.T. Ivashkin. M. 2011: 36 p.
- Kahrilas P, Bredenoord A, Fox M, Gyawali C, Roman S, Smout A, Pandolfino J. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2015, 27: 160–174.
- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Годжелло Э.А. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ахалазии кардии и кардиоспазма. *РЖГТК*, 2016, 26(4): 36–54./ Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Goggello EA, et al. Russian Gastroenterological Association guidelines on management of cardiac achalasia and cardio-spasm. *RJGGK*, 2016, 26 (4): 36–54
- Rohof WO, Salvador R, Annesse V, Bruley des Varannes S, Chaussade S, Costantini M et al. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology*, 2013, 144(4): 718–25.
- Francesco T, Alexandros I, Francesco A, Franco B. Treatment of achalasia in the era of high-resolution manometry. *Ann Gastroenterol*, 2015, 28(3): 301–308.
- Zhang W, Linghu EQ. Peroral endoscopic myotomy for type III achalasia of Chicago classification: outcomes with a minimum follow-up of 24 months. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21(5): 785–791.
- Van Hoeij FB, Smout AJ, Bredenoord AJ. Characterization of idiopathic esophagogastric junction outflow obstruction. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27(9): 1310–6.
- Perez-Fernandez MT, Santander C, Marinero A, Burgos-Santamaria D, Chavarria-Herbozo C. Characterization and follow-up of esophagogastric junction outflow obstruction detected by high resolution manometry. *Neurogastroenterol. Motil*, 2016, 28(1): 116–26.
- Porter RF, Gyawali CP. Botulinum toxin injection in dysphagia syndromes with preserved esophageal peristalsis and incomplete lower esophageal sphincter relaxation. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23(2): 139–44.
- Cattau EL Jr, Castell DO, Johnson DA, Spurling TJ, Hirszel R, Chobanian SJ et al. Diltiazem therapy for symptoms associated with nutcracker esophagus. *Am J Gastroenterol*, 1998, 6(3): 272–6.
- Orlando RC, Bozymski EM. Clinical and manometric effects of nitroglycerin in diffuse esophageal spasm. *N Engl J Med*, 1973, 289(1): 23–5.
- Vanuytsel T, Bisschops R, Farre R, Pauwels A, Holvoet L, Arts J et al. Botulinum toxin reduces dysphagia in patients with nonachalasia primary esophageal motility disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(9): 1115–21.
- Khan MA, Kumbhari V, Ngamruengphong S, Ismail A, Chen YI, Chavez YH et al. Is POEM the answer for management of spastic esophageal disorders? A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(1): 35–44.
- Bechara R., Ikeda H., Inoue H. Peroral endoscopic myotomy for Jackhammer esophagus: to cut or not to cut the lower esophageal sphincter. *Endosc Int Open*, 2016, 4(5): E585–8.
- Goel R, Anggiansah A, Wong T, Wilkinson M. A Jackhammer in the gullet: high amplitude oesophageal contractions as a cause of atypical chest pain. *BMI Case Rep*, 2015, 5.
- Yun S, Yang W, Rhee P. Two distinct types of hypercontractile esophagus: classic and spastic Jackhammer. *Gut and Liver*, 2016, 10(5): 859–863.
- Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*, 2017, 89(2): 76–83./ Maev IV, Barkalova EV, Ovsepyan MA, Kucheryavy YuA, Andreev DN. Possibilities of pH-impedance measurement and high-resolution manometry in managing patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2017, 89(2): 76–83

Выберите один или несколько правильных вариантов ответа

1. КАКИЕ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ НОЗОЛОГИЙ ОТНОСЯТСЯ К ГРУППЕ КИСЛОТО-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ?
 - А. Синдром Золлингера – Эллисона
 - Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
 - В. Ахалазия кардии
 - Г. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
 - Д. Гастропарез
2. КАКИЕ КЛЕТКИ ФУНДАЛЬНЫХ ЖЕЛУДКА ВЫРАБАТЫВАЮТ СОЛЯНУЮ КИСЛОТУ?
 - А. Главные клетки
 - Б. G-клетки
 - В. D-клетки
 - Г. ECL-клетки
 - Д. Pariетальные клетки
3. КАКИЕ ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ?
 - А. Ожирение
 - Б. Употребление с пищей большого количества водорастворимой клетчатки
 - В. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
 - Г. Недоедание
 - Д. Сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы
4. НАЗОВИТЕ АНАТОМИЧЕСКИЕ АНТИРЕФЛЮКСНЫЕ БАРЬЕРЫ
 - А. Складки желудка
 - Б. Нижний пищеводный сфинктер
 - В. Дно желудка
 - Г. Угол Гиса
 - Д. Ножки диафрагмы
5. НАЗОВИТЕ ГОРМОН, УЧАСТВУЮЩИЙ В РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА НИЖНЕГО ПИЩЕВОДНОГО СФИНКТЕРА, СНИЖАЯ ЕГО ДАВЛЕНИЕ
 - А. Мотилин
 - Б. Гастрин
 - В. Субстанция Р
 - Г. Дигидротестостерон
 - Д. Соматостатин
6. НАЗОВИТЕ ОСНОВНОЙ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ, ЛЕЖАЩИЙ В ОСНОВЕ РАЗВИТИЯ РЕФЛЮКСА У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ
 - А. Повышение внутрибрюшного давления
 - Б. Повышение внутрипищеводного давления
 - В. Учащение спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера
 - Г. Снижение частоты спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера
 - Д. Нарушение релаксационной аккомодации желудка
7. КАКИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ В КЛАССИЧЕСКОЙ КВАДРОТЕРАПИИ ПРИ ЭРАДИКАЦИИ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI?
 - А. Амоксициллин и кларитромицин
 - Б. Метронидазол и тетрациклин
 - В. Амоксициллин и метронидазол
 - Г. Метронидазол и кларитромицин
 - Д. Фуразолидон и тетрациклин
8. СОГЛАСНО КОНСЕНСУСУ МААСТРИХТ V, КАКУЮ СХЕМУ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ СТОИТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ В РЕГИОНАХ С НИЗКОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К КЛАРИТРОМИЦИНУ?
 - А. Тройную схему с метронидазолом
 - Б. Тройную схему с кларитромицином
 - В. Квадротерапию без препаратов висмута
 - Г. Гибридную терапию
 - Д. Последовательную терапию
9. ОБОСНУЙТЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА ПРОТОННОЙ ПМППЫ В СХЕМАХ ЭРАДИКАЦИИ
 - А. Повышение периода полураспада антибактериальных препаратов в условиях повышенного pH
 - Б. Собственный антибактериальный эффект
 - В. Повышение продукции слизи и бикарбонатов
 - Г. Транслокация микроорганизма в желудочные ямки в условиях повышенного pH
 - Д. Снижение бактериальной нагрузки при изменении pH
10. У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ ОДНИМ ИЗ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА ЯВЛЯЕТСЯ:
 - А. Повышение эвакуаторной функции желудка
 - Б. Нарушение релаксационной аккомодации желудка
 - В. Повышение трансдиафрагмального градиента давления
 - Г. Снижение внутрибрюшного давления
 - Д. Снижение грудного давления
11. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ГИПЕРПРОДУКЦИИ СОЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ СИНДРОМЕ ЗОЛЛИНГЕРА – ЭЛЛИСОНА
 - А. Эктопическая продукция гистамина опухолью
 - Б. Эктопическая продукция гастрина опухолью
 - В. Эктопическая продукция соматостатина опухолью
 - Г. Повышенная чувствительность рецепторов гистамина
 - Д. Повышенная чувствительность рецепторов гастрина
12. ПЕРЕЧИСЛИТЕ ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ
 - А. Женский пол
 - Б. Злоупотребление алкоголем
 - В. Прием НПВП
 - Г. Инфекция Helicobacter pylori
 - Д. Ожирение
13. БОЛИ, ВОЗНИКАЮЩИЕ СРАЗУ ПОСЛЕ ЕДЫ, ХАРАКТЕРНЫ ПРИ ЛОКАЛИЗАЦИИ ЯБ
 - А. В области тела желудка
 - Б. В антральном отделе
 - В. В кардиальном отделе
 - Г. В луковице ДПК
 - Д. По малой кривизне органа
14. НАИБОЛЕЕ ПАТОГЕННЫМИ ЯВЛЯЮТСЯ ШТАММЫ H. PYLORI
 - А. CagA-
 - Б. CagA+
 - В. CagA- VacA-
 - Г. CagA- VacA+
 - Д. CagA+ VacA+
15. ДЛЯ СТЕПЕНИ D РЕФЛЮКС-ЭЗОФАГИТА ПО ЛОС-АНДЖЕЛЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ХАРАКТЕРНО
 - А. Поражение слизистой оболочки распространяется на более 75% окружности пищевода
 - Б. Поражение слизистой оболочки распространяется на более 90% окружности пищевода
 - В. Поражение слизистой оболочки распространяется на более 80% окружности пищевода
 - Г. Поражение слизистой оболочки распространяется на 100% окружности пищевода
 - Д. Поражение слизистой оболочки распространяется на 85% окружности пищевода
16. ПОЯВЛЕНИЕ СТОЙКОЙ ДИСФАГИИ У ПАЦИЕНТА С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ МОЖЕТ СВИДЕТЕЛЬСТВОВАТЬ
 - А. О формировании пищевода Баррета
 - Б. О формировании стриктуры пищевода
 - В. О формировании кровотечения из пищевода
 - Г. О формировании оториноларингологической маски заболевания
 - Д. О формировании ахалазии кардии
17. ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ПИЩЕВОД БАРРЕТА НЕОБХОДИМО
 - А. Провести рентгенографию с барием
 - Б. Провести pH-импедансометрию
 - В. Провести ЭГДС с обязательным взятием биоптатов
 - Г. Провести манометрию пищевода
 - Д. Провести эндоультразвуковое исследование пищевода
18. ПАЦИЕНТУ, СТРАДАЮЩЕМУ ГЭРБ СТАДИИ D, ПОКАЗАНО СЛЕДУЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ
 - А. ИПП в одинарной дозе на 8 недель
 - Б. ИПП в двойной дозе на 8 недель
 - В. Антациды в двойной дозе на 8 недель
 - Г. Антациды и прокинетики в одинарной дозе на 4 недели
 - Д. ИПП в двойной дозе на 12 недель
19. ПОСТПРАНДИАЛЬНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ ЯВЛЯЕТСЯ ПОДТИПОМ
 - А. Гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
 - Б. Органической диспепсии
 - В. Синдрома эпигастральной боли
 - Г. Синдрома идиопатической тошноты
 - Д. Функциональной диспепсии
20. КАКОЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ПОЗВОЛЯЕТ С НАИБОЛЬШЕЙ ДОСТОВЕРНОСТЬЮ ДИФФЕРЕНЦИРОВАТЬ НЕКИСЛЫЕ РЕФЛЮКСЫ ОТ КИСЛЫХ?
 - А. Рентгенография с барием
 - Б. Манометрия высокого разрешения
 - В. Суточная pH-метрия
 - Г. pH-импедансометрия
 - Д. ЭГДС

Эталонные ответы к тестам и задачам по теме «Гастроэнтерология» см. на сайте <http://www.med-sovet.pro/jour/pages/view/2018-3>

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.

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

Реклама

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.