

Всё началось с... **ЭНТИВИО®**



МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ 2018 | № 14

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



ЭНТИВИО® – единственный биологический препарат с селективным воздействием на кишечник для лечения болезни Крона и язвенного колита^{1-3*}

Торговое наименование: Энтивио®, Remedium, №ЛП-003697. Действующее вещество: Ведолизумаб – 300 мг. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий. Показанна к применению: Язвенный колит. Пациенты со среднетяжелым или тяжелым активным язвенным колитом с неудовлетворительным ответом, неэффективностью лечения или переносимостью одного или нескольких препаратов стандартной терапии, с неудовлетворительным ответом, усталой активностью или переносимостью одного или нескольких ингибиторов фактора некроза опухолей-альфа. Болезнь Крона. Пациенты со среднетяжелой или тяжелой активной болезнью Крона с неудовлетворительным ответом, неэффективностью лечения или переносимостью одного или нескольких препаратов стандартной терапии с неудовлетворительным ответом, усталой активностью или переносимостью одного или нескольких ингибиторов фактора некроза опухолей-альфа. Способы применения и дозы: схема лечения язвенного колита и болезни Крона. Препарат Энтивио® 300 мг вводится пациентам в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут, затем в той же дозе через 2 недели и через 8 недель после первого введения, и далее каждые 8 недель. В случае отсутствия терапевтического эффекта к 14-й неделе у пациентов с язвенным колитом следует рассмотреть вопрос о целесообразности дальнейшего лечения. У пациентов с болезнью Крона с отсутствием клинического ответа на терапию, терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения препарата Энтивио® 300 мг на 10-й неделе. При отсутствии клинического ответа к 14-й неделе у пациентов с болезнью Крона курс лечения следует прекратить. У пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, у которых наблюдается улучшение клинического ответа на лечение, терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения препарата Энтивио® 300 мг каждые 4-8 недель. Если поддерживающая терапия требуется и возникает необходимость возобновить лечение, следует использовать режим дозирования с интервалом каждые 4 недели. Полная информация по способу применения и дозам представлена в инструкции по медицинскому применению. Противопоказания: детский возраст до 18 лет, гиперчувствительность к введённому или другим компонентам препарата; активная форма туберкулезных заболеваний, таких как туберкулез легких, опортунистические инфекции, гистериоз, и опортунистические инфекции, такие как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Побочные действия. Наиболее частые нежелательные реакции (≥1/10): насморк/ринит, головная боль, эритемия. Частые нежелательные реакции (≥1/100, <1/10): бронхит, гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, синусит, фарингит, паронихия, пилеферитоз, боль в области ротоглотки, эозинофилия, кожная сыпь, зуд, головная боль, зуд, увеличение веса, диспепсия, запор, вагинальная инфекция, метеоризм, геморрой, сильная усталость, аритмия, ночная потливость, акне, мышечная слабость, боль в спине, мышечная слабость, усталость, боль в конечностях, парестезия. Лечение. Если побочные эффекты представлены в инструкции по медицинскому применению. Особые указания. Перед началом лечения препаратом Энтивио® рекомендуется проведение вакцинации всех пациентов в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации. Препарат следует применять под строгим наблюдением квалифицированного медицинского персонала, способного осуществлять контроль реакций гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию. Пациенты должны находиться под строгим наблюдением во время инфузии и после ее завершения в течение двух часов для первых двух инфузий, и по меньшей мере одного часа для последующих инфузий. Лечение. Если особые указания представлены в инструкции по медицинскому применению.

Первый и единственный препарат с селективным блоком роста воспаления в кишечнике среди биологических препаратов для лечения ВЗК, зарегистрированный в РФ на 23.04.2018.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Энтивио® (Vedolizumab) №ЛП-003697. 2. Solaiz D, et al. The Binding Specificity and Selective Antagonism of Vedolizumab, an anti-α4β7 Integrin Inhibitory antibody in development for inflammatory bowel diseases. J Pharmacol Exp Ther. 2009; 330 (3): 864-875. 3. Solaiz D, Alan R. Clin Exp Gastroenterol. 2014; 7: 163-172.

Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска материала: сентябрь 2018 г.
 Рецензия.

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



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №14 (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



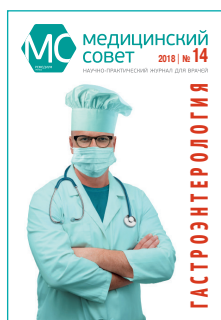
- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения



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

**НОВОСТИ, ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ**

О.Н. МИНУШКИН
Отчет о симпозиуме, посвященном печеночному протектору Лаеннек

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА

В.И. СИМАНЕНКОВ, С.В. ТИХОНОВ, Н.Б. ЛИЩУК
Ночная изжога – выход есть

В.В. ЦУКАНОВ, А.В. ВАСЮТИН, Н.Н. БУТОРИН, Ю.Л. ТОНКИХ, О.В. ПЕРЕТЯТКО, А.С. ПУЛИКОВ
Распространенность и современные аспекты лечения пациентов с пищеводом Барретта

И.Г. ПАХОМОВА
Возможности применения метилметионин-сульфония хлорида как компонента комбинированной терапии язвенной болезни и гастродуоденитов

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Е.Ю. ПЛОТНИКОВА, А.С. СУХИХ
Различные варианты гипераммониемии в клинической практике

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

А.О. ГОЛОВЕНКО, О.В. ГОЛОВЕНКО
Ведолизумаб в лечении воспалительных заболеваний кишечника: кому и как?

Е.В. БАЛУКОВА
Детоксикационная терапия при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

С.М. ЗАХАРЕНКО
Пробиотики: концепция новая или старая

Е.Ю. ПЛОТНИКОВА, К.А. КРАСНОВ
Запоры нужно лечить

В.М. МАХОВ, А.А. БАЛАХОНОВ, М.А. ИСАЙКИНА, Ю.А. ДОРЕНИНА
Фактор воспаления в клинической картине и терапии синдрома раздраженного кишечника

6

7

18

24

28

34

44

50

56

61

67

NEWS, DISCOVERIES AND EVENTS

O.N. MINUSHKIN
Report on the Laennec hepatic protector symposium

DISEASES OF THE ESOPHAGUS AND STOMACH

V.I. SIMANENKOV, S.V. TIKHONOV, N.B. LISHCHUK
Nocturnal heartburn: there is a solution

V.V. TSUKANOV, A.V. VASYUTIN, N.N. BUTORIN, YU.L. TONKIKH, O.V. PERETYATKO, A.S. PULIKOV
Prevalence and modern aspects of the treatment of patients with Barrett's esophagus

I.G. PAKHOMOVA
Potential use of methylmethionine sulfonium chloride as a component of combination therapy for peptic ulcer and gastroduodenitis

LIVER DISEASES

E.Yu. PLOTNIKOVA, A.S. SUKHIKH
Different types of hyperammonemia in clinical practice

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

A.O. GOLOVENKO, O.V. GOLOVENKO
Vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel diseases: whom and how?

E.V. BALUKOVA
Detoxification therapy for chronic gastrointestinal diseases

FUNCTIONAL BOWEL DISEASE

S.M. ZAKHARENKO
Probiotics: a new or an old concept?

E.Yu. PLOTNIKOVA, K.A. KRASNOV
Constipation needs to be treated

V.M. MAKHOV, A.A. BALAKHONOV, M.A. ISAIKINA, YU.A. DORONINA
Inflammatory factor in the clinical picture and therapy of irritable bowel syndrome

КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**О.Н. МИНУШКИН, А.Г. ШУЛЕШОВА, К.А. БОНДАРЕВА, Д.В. ДАНИЛОВ****73**

Терапия эрозивного эзофагита, формируемого «смешанным» рефлюктом, у пациентов с ИБС

О.Н. МИНУШКИН**78**

Фармакологические подходы к лечению сочетанной функциональной патологии (билиарной и кишечника)

М.С. БАРИЛКО, П.В. СЕЛИВЁРСТОВ, В.Г. РАДЧЕНКО, А.А. МУРЗИНА**84**

Коррекция кишечного микробиоценоза как мера профилактики прогрессирования хронической болезни почек

ПРАКТИКА/ИССЛЕДОВАНИЕ**О.Н. МИНУШКИН, Е.Г. БУРДИНА, Е.В. НОВОЖЕНОВА**
Билиарный сладж: решенные и нерешенные вопросы**90****М.Ш. ISHAQUE, S.M. KHOSRUZZAMAN, D.S. AHMED, M.P. SAH****98**

Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование мультипробиотика Bio-Kult® при лечении синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи

О.Н. МИНУШКИН, Л.В. МАСЛОВСКИЙ, А.Е. ЕВСИКОВ, А.М. ЧЕБОТАРЕВА**109**

Практическое применение современных рекомендаций по диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом

В.В. ЦУКАНОВ, Ю.Л. ТОНКИХ, А.В. ВАСЮТИН, О.В. ПЕРЕТЯТКО, А.С. ПУЛИКОВ, И.И. БАРОН
Структура слизистой оболочки желудка у пациентов с различными концентрациями и соотношениями пепсиногенов в сыворотке крови**114****ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ****Н.В. ЛЕВЧЕНКО, В.В. ХРЯЧКОВ, Р.Р. ШАВАЛИЕВ, Д.П. КИСЛИЦИН****118**

Лечение малоинвазивным способом доброкачественного стеноза большого дуоденального сосочка

А.А. ТИТАЕВА, Е.А. БЕЛОУСОВА, С.Г. ТЕРЕЩЕНКО
Возможности применения препарата Фосфо-сода у пациентов с осложненной подготовкой толстой кишки к эндоскопическому исследованию**124****COMORBID DISEASES****O.N. MINUSHKIN, A.G. SHULESHOVA, K.A. BONDAREV, D.V. DANILOV**

Therapy for erosive esophagitis induced by mixed reflux in patients with CAD

O.N. MINUSHKIN

Pharmacological approaches to the treatment of combined functional pathology (biliary and intestinal tract)

M.S. BARILKO, P.V. SELIVERSTOV, V.G. RADCHENKO, A.A. MURZINA

Correction of intestinal microbiocenosis as a preventive measure for progression of chronic kidney disease

PRACTICE**O.N. MINUSHKIN, E.G. BURDINA, E.V. NOVOZHENOVA**
Biliary sludge: solved and unresolved issues**M.Sh. ISHAQUE, S.M. KHOSRUZZAMAN, D.S. AHMED, M.P. SAH**

A randomized placebo-controlled clinical trial of a multi-strain probiotic formulation (Bio-Kult®) in the management of diarrheapredominant irritable bowel syndrome

O.N. MINUSHKIN, L.V. MASLOVSKY, A.E. EVSIKOV, A.M. CHEBOTAREVA

Practical use of modern guidelines for the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in patients with chronic pancreatitis

V.V. TSUKANOV, Yu.L. TONKIKH, A.V. VASYUTIN, O.V. PERETYATKO, A.S. PULIKOV, I.I. BARON

Gastric mucosa structure in patients with different serum pepsinogen levels and ratios

INSTRUMENTAL METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT**N.V. LEVCHENKO, V.V. KHRACHKOV, R.R. SHAVALIEV, D.P. KISLITSYN**

Treatment with a minoinvasive method of the major duodenal papilla

A.A. TITAEVA, E.A. BELOUSOVA, S.G. TERESHCHENKO
Possibilities of using Phospho-soda in patients with complicated colon preparation for endoscopy



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: С.Н. АВДЕЕВ, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, главный внештатный специалист пульмонолог МЗ РФ

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. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Ашрафян Л.А., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель Лаборатории комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ

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

Буралкина Н.А., д.м.н., врач акушер-гинеколог высшей категории, старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России РФ

Вавина О.В., врач отделения патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

Гарщенко 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

Дуриная Э.Р., к.м.н., доцент, врач акушер-гинеколог высшей категории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного 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, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», Министерство науки и высшего образования РФ

Козаченко А.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

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

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

Мишушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ ДПО Центральной государственной медицинской академии (ЦГМА) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии

Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолГМУ

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

Приходько А.М., врач родильного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

Сметник А.А., к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Сырашашева А.Г., к.м.н., научный сотрудник отдела научного планирования и аудита, врач отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последиplomного образования

Хашукоева А.З., д.м.н., Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры акушерства и гинекологии

Хильевич Е.Г., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения общей хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова

Юреньева С.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

Явелов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

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 Квачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remidium.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.

Типография ООО «Графика»: Москва, ул. Новолесная, 5.

Номер подписан в печать 21 сентября 2018 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2018

Автор обложки: Владимир Цеслер ©



FOUNDER AND PUBLISHER: REMEDIUM GROUP LLC

Editor in Chief of the Issue: O.N. MINUSHKIN, MD, Prof.

EDITORIAL REVIEW BOARD:

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

Apolikhina, MD, Prof., Head of Department of Aesthetic Gynaecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction Ashrafyan LA, MD, Prof., Honoured Doctor of RF, Head of the Laboratory of Combined Methods for the Treatment of Gynaecological Diseases, the Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology FGBU MH RF

Bogachev V.Yu., 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

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

Buralikina N.A., MD, obstetrician-gynaecologist of the highest category, senior researcher, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Vavina O.V., physician of the Pathologic Pregnancy Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

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

Gasilina E.S., MD, Head of Paediatric Infection Department, Samara State Medical University of MH of RF

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

Durinyan, PhD in medicine, associate professor, obstetrician-gynaecologist of the highest category, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Melnikova I.Yu., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics, the Russian Medical Academy of Postgraduate Education GBOU DPO of the RF MH

Ilyina N.I., MD, Prof., Deputy Director for Clinical Work, Institute of Immunology State Scientific Center, the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Physician of the Clinic of the Institute

Ishmukhametov A.A., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Director of Enterprise for Production of Bacterial and Viral Preparations FGUP of M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Ministry of Education and Science of Russia

Kozachenko A.V., MD, lead researcher of Gynaecology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Kryukov A.I., MD, Prof., Federal Agency for Scientific Organizations Prof., Director of Sverzheskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute GBUZ of Moscow Department of Health

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

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

Minushkin O.N., MD, Prof., Head of the Department of Gastroenterology of the Educational Scientific Medical Centre (ESMC) of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (UDP RF)

Mkrtyumyan A.M., MD, Prof., Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University.

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

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

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

Nosulya E.V., MD, Prof., the Russian Medical Academy of Postgraduate Education GBOU DPO, Department of Otorhinolaryngology

Nedogoda S.V., MD, Prof., Head of the Department of Therapy and Endocrinology, the Volgograd State Medical University FUV

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

Prilepskaya V.N., MD, Prof., Honoured Worker of Science of RF, Deputy Director for Research, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Prikhodko A.M., physician of Maternity Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Rachin A.P., MD, Prof., Head of the Evolution Neurology Department and Neurophysiology, the Russian Scientific Centre for Medical Rehabilitation and Balneology FGBU of the Ministry of Health of RF

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

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

Smetnik A.A., PhD in medicine, researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Sukhikh G.T., Acad. of RAS, MD, Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Syrkasheva A.G., PhD in medicine, researcher of the Department of Scientific Planning and Audit, physician of the Department of Assisted Reproductive Technologies, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Taranushenko T.E., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics, Institute of Postgraduate Education, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Institute of Postgraduate Education

Khashukoeva A.Z., MD, N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology

Khilkevich E.G., MD, Lead Researcher, Department of General Surgery, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

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

Yureneva S.V., PhD in medicine, Lead Researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Yavelov I.S., MD, Prof., Lead Researcher of the Laboratory of Clinical Cardiology, Research Institute of Physical and Chemical Medicine

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

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

щего вещества – со строчной («маленькой») буквы. Предлагаемый 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.



**МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

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

ОТЧЕТ О СИМПОЗИУМЕ, ПОСВЯЩЕННОМ ПЕЧЕНОЧНОМУ ПРОТЕКТОРУ ЛАЕННЕК

16–18 мая 2018 г. в городе Санкт-Петербурге состоялся 20-й Юбилейный международный Славяно-Балтийский научный форум «Санкт-Петербург – Гастро-2018» и XIX съезд Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР). Новому печеночному протектору Лаеннек посвящен симпозиум, организованный при поддержке медицинской корпорации «РАНА». Журнал «Медицинский совет» публикует отчет об этом событии. Председатели симпозиума: Л.Б. Лазебник, О.Н. Минушкин, В.Г. Радченко.

Открывая симпозиум, профессор Минушкин подчеркнул, что на сегодняшний день в мире насчитывается более 2 млрд человек, страдающих заболеваниями печени, и каждый год регистрируется 2–3 млн новых случаев заболеваний (вирусных, токсических, алкогольных, лекарственных). Это можно понять, потому что увеличивается количество гепатотропных вирусов, большинство лекарств метаболизируется в печени; печень является главным детоксицирующим органом. Основной группой препаратов, которая используется для лечения заболеваний печени, являются печеночные протекторы. Требования к идеальному гепатопротектору были сформулированы R. Preisig в 1970 г. По его мнению, печеночный протектор должен обладать:

- выраженной способностью связывать высокоактивные повреждающие соединения или предотвращать их образование;
- уменьшать степень воспаления;
- подавлять фиброгенез;
- стимулировать регенерацию печени;
- стимулировать естественный метаболизм;
- стимулировать синтез желчных кислот;
- не обладать токсичностью;
- влиять на патогенез заболевания [1].

Иметь (найти) идеальный печеночный протектор вряд ли возможно, но появление каждого нового препарата достойно того, что бы с ним было знакомо максимально большое количество врачей.

Первое сообщение о препарате Лаеннек было сделано профессором Минушкиным, в котором были рассмотрены

вопросы истории создания препарата, его физиологические эффекты и данные отечественных исследований. Кроме этого, были рассмотрены вопросы терминологии и представлена современная классификация печеночных протекторов, на основании которой может быть выбран адекватный препарат для данной конкретной клинической ситуации. В сообщении были представлены следующие разделы.

Определение, терминология, некоторые вопросы истории

Факторы роста – это белки, которые стимулируют рост, созревание, дифференцировку клеток, наделение их функциональной активностью и контролируют биологическую жизнь клеток. Они могут функционировать и как сигнальные молекулы, осуществляя взаимодействие между клетками (морфологическое и функциональное). Первое вещество, названное «фактором роста», было открыто биологами Стенли Коэном и Ритой Леви-Монтальгини в 1952 г. Они получили Нобелевскую премию за это открытие в 1986 г.

На сегодняшний день открыты десятки факторов роста. Только в плаценте выявлено более 4000 различных белков, многие из которых идентифицированы и сертифицированы. К получению препарата (1958) из гидролизата плаценты причастен профессор Хиата-Кинтаро, который был создателем этого препарата, полностью воплотив идею В.П. Филатова – «концепцию тканевой терапии» (1945) в практике.

Информация о препарате

Лаеннек – экстракт человеческой плаценты.

Состав:

- Фактор роста (HGF, ФРГ – фактор роста гепатоцитов, NGF, ФРН – фактор роста нейронов, EGF, ФРЭ – фактор роста эпидермиса, FGF, ФРФ – фактор роста фибробластов, CSF, ФРК – фактор роста колоний, IGF, ИФР – инсулиноподобный фактор роста, TGF, ТФР – трансформирующий фактор роста).
- Цитокины (интерлейкины 1–6, 8, 10, 12; эритропоэтин, интерферон).
- Низкомолекулярные пептиды.
- Нуклеиновые кислоты.
- Органические кислоты (всего 18).



Реклама.

- Аминогликозиды (уроновая, гиалуриновая кислоты).
- Витамины В1, В2, В3, С, D, РР.

Препарат зарегистрирован в РФ в 2003 г., однако до 2008 г. препарат использовался в качестве процедуры, которая оказывалась только в условиях клиники «РАНА» (по требованию создателей) и только с 2009 г., где препарат можно приобрести в аптеках и использовать по показаниям.

Фармакологические свойства Лаеннека

- Стимуляция регенерации печени.
- Липотропная активность (уменьшение общего содержания липидов и холестерина в печени).
- Влияние на тканевое дыхание (за счет повышения активности дегидрогеназы янтарной кислоты).
- Подавление развития фиброза (замедление и обратное развитие фиброза печени и не только).
- Противовоспалительное действие.
- Противоаллергическое действие.
- Восстановление апоптоза (борьба с замедлением старения, омоложение).

Изучение эффективности препарата Лаеннек в лечении хронических заболеваний печени, основанное на двойном слепом контролируемом исследовании:

1. Кэичпро Ивамура (1-я кафедра терапии Токийского медуниверситета).
2. Юкихиса Уэно (терапевтическое отделение больницы «Мисюху»).
3. Кунио Окуда (1-я кафедра университета префектуры Тиба).
4. Хидэмаса Окумура (1-я кафедра терапии Японского медуниверситета).
5. Рега Омори (терапевтическое отделение больницы «Сэисе-дзи»).
6. Садао Кобаяси (1-я кафедра терапии университета).
7. Саузуо Сакаи (терапевтическое отделение больницы г. Сакаи).
8. Тацуру Такисею (3-я кафедра терапии медуниверситета Киото).

Объектами исследования и анализа стали 124 больных (ХГ, ЦП). Препарат вводили в/в 2 мл 1 раз в день; в качестве плацебо – физиологический раствор. Двойное слепое контролируемое исследование (Лаеннек получили 58, плацебо – 66).

Исключались: опухоли, заболевания осложненного течения, требующие активного фармакологического воздействия.

Исследование и оценка проводились исходно через 2, 4, 6, 8 недель лечения. Только у одного больного зафиксирован зуд в месте инъекции. Было сделано заключение: лечение препаратом Лаеннек (по динамике АСТ, АЛТ, ЩБ, Б) оценено как заметное положительное с нарастанием эффекта по времени использования; ускоряет восстановление печени, повышает общий тонус организма.

Прочие данные (Япония)

- ФРГ – в концентрациях 1–10 нг/мл заметно тормозит пролиферацию клеток рака печени линии Нер С2, кле-

ток меланомы В6/F1 и клеток плоскоклеточного рака. Этот эффект имеет цитостатическую природу (кафедра биологии Университета Киушу).

- Усиливает миграцию эпителиальных клеток разных типов.
- Не обладает тератогенным действием.
- Обладает высокой противогепатической активностью.
- В США и Европе используется как средство против старения.
- В конечном продукте плаценты, из которой добывается гидролизат, полностью отсутствуют гормоны, вирусы (как известные, так и неизвестные).
- Может использоваться у беременных и кормящих женщин.
- Может вводиться в/в, п/к, в/м, в/к.
- Показания к использованию: острый гепатит А, В, С; очаговая алопеция, дерматиты.

Профессор Минушкин обратил внимание на то, какое место занимает Лаеннек в структуре лечения заболеваний печени в РФ. Привел классификацию, где наглядно отражено место препарата Лаеннек в общей структуре лечения заболеваний печени:

Классификация печеночных протекторов (Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Букшук А.А., 2012):

1. Препараты с преимущественным воздействием на синдром цитолиза, уменьшающие жировую инфильтрацию печени: Эссенциале форте Н, Ливолин форте, Эсливер, Фосфоглив.
2. Препараты с преимущественным воздействием на синдром холестаза:
 - препараты урсодезоксихолевой кислоты: Урсосан, Урсофальк и др.,
 - препараты, содержащие S-аденозилметионин, – Гептрал.
3. Препараты с преимущественно детоксицирующим действием:
 - применяющиеся при острой и хронической алкогольной интоксикации: Метадоксил, Ропрен,
 - применяющиеся при лекарственных и других токсических поражениях,
 - содержащие флавоноиды расторопши: Легалон, Карсил, Силимар, Гепабене,
 - содержащие флавоноиды других растений: Хофитол.
4. Препараты с предположительным антифибротическим действием, рекомендованные к применению в стадии цирроза печени: ЭФЛ (при отсутствии холестаза):
 - препараты, содержащие флавоноиды расторопши: Легалон, Карсил, Силимар,
 - препараты группы полипренолов: Ропрен,
 - препараты урсодезоксихолевой кислоты: Урсосан, Урсофальк.
- 4.1. Препараты с доказанным антифибротическим действием – Лаеннек.
5. Препараты с предположительной противовирусной активностью (ингибирующие репликацию вируса гепатита С): препараты, содержащие флавоноиды расторопши: Силибин, Силимарин (экспериментальные данные); переводящие вирус в латентное состояние и стимулирующие синтез интерферона: Лаеннек.

6. Препараты, стимулирующие регенерацию печеночной клетки и модулирующие иммунную систему: Лаеннек.
7. Препараты с комбинированным гепато- и нейротропным действием, влияющие на состояние центральной и/или периферической нервной системы: Метадоксил, Ропрен, Гептрал, препараты альфа-липоевой кислоты, Лаеннек.

Также профессор привел результаты клинических исследований, проведенных в РФ.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

I. Предрегистрационные исследования

Были проведены на 2 базах – кафедре гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра УД Президента РФ (завкафедрой – профессор О.Н. Минушкин) (центр 1) и кафедре гастроэнтерологии Института усовершенствования врачей МО РФ (завкафедрой – профессор А.В. Калинин) (центр 2).

Задачами исследования явились:

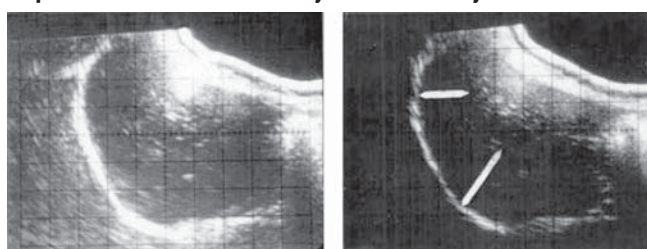
- Оценка терапевтической эффективности препарата Лаеннек.
- Оценка переносимости и безопасности применения препарата Лаеннек (раствор для инъекций 4 мл) при внутривенном капельном введении в 500 мл 5% раствора глюкозы по схеме (1 введение в день в течение 14 дней) у больных с алкогольными и неалкогольными стеатогепатитами.

Критерии включения:

- Больные стеатогепатитами (алкогольного и неалкогольного генеза) – 60 больных.
- Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет.
- В биохимическом анализе крови должно фиксироваться повышение показателей биохимических маркеров заболеваний печени, характеризующих стеатогепатиты (АсАТ и АлАТ, и/или гамма-ГТ, и/или ЩФ, и/или билирубина), в два и более раза.
- При УЗИ определялись признаки стеатоза печени и его выраженность.
- Информированное согласие на участие в исследовании.

В исследовании использованы УЗИ-критерии оценки состояния жировой дистрофии печени: ультразвуковые параметры жировой дистрофии печени, экзогенность, размеры печени, измерение столба затухания эхосигнала (мм) – при выключенном сигнале усиления по глубине, истончение и фрагментация линии диафрагмы (рис. 1).

Рисунок 1. Измерение столба затухания эхосигнала при выключенном сигнале усиления по глубине



Критерии исключения:

- Возраст менее 18 лет, более 60 лет.
- Беременность (в частности, планирующаяся), лактация.
- Продолжающееся злоупотребление алкоголем.
- Необходимость приема во время исследования препаратов кортикостероидного ряда, противовирусных препаратов и иммунодепрессантов.
- Повышенная чувствительность к Лаеннеку.
- Наличие тяжелых сопутствующих психоневрологических, сердечно-сосудистых, легочных, почечных и других соматических заболеваний.
- Злокачественные новообразования любой локализации.
- Невозможность начать лечение в течение 2 дней после первичного исследования.
- Участие пациента в любом другом исследовании.

Схема проведения лечения

- Для клинических испытаний препарат Лаеннек был использован в лекарственной форме «раствор для инъекций в ампулах по 2 мл».
- Суточная доза препарата Лаеннек в данном исследовании составляла 4 мл (2 ампулы).
- Доза вводилась однократно целиком в 500 мл 5% раствора глюкозы (2 ампулы Лаеннека).
- Препарат вводился ежедневно в течение 14 дней.

Результаты лечения представлены в *таблицах 1–4*.

На основании проведенных исследований было сделано общее заключение:

1. Препарат Лаеннек эффективен в лечении больных с алкогольными и неалкогольными стеатогепатитами.
2. Средняя продолжительность лечения при ежедневном внутривенном введении 4 мл (2 ампулы) составляет 2 недели, но у части больных она может быть при необходимости увеличена.
3. Препарат характеризуется хорошей переносимостью, побочных эффектов не наблюдали.

II. Пострегистрационные исследования

A. 1-я группа – 50 больных хроническим активным гепатитом С, у которых противовирусная терапия не приводила к элиминации вируса и нормализации трансаминаз: 45 мужчин, 5 женщин (возраст от 32 до 58 лет), продолжительность болезни от 3 до 6 лет.

Лечение: интерферон + Веро-Рибавирин в принятых дозах (6 месяцев терапии – вирус сохранился, трансаминазы сохранили исходные позиции). Для преодоления резистентности к лечению был назначен Лаеннек 2 мл x 3 раза в неделю в/м (3 мес.) с эффектом. Общая продолжительность лечения составила 14 месяцев. Резистентность к лечению была преодолена.

У 4 больных эффекта получить не удалось (8%).

B. 2-я группа – 50 больных – гепатит В и С сог ВС; В, ТTV. Проводилась противовирусная терапия: сочетание интерферона с рибавирином. Лечение (введение интерферона) сопровождалось высокой температурой, мышечной слабостью, головной болью, гематологическими осложнениями (анемия, лейкопения, тромбоцитопения).

Таблица 1. Жалобы больных исходно и их динамика к концу лечения

Жалобы (симптомы)	Абсолютное число больных	
	До лечения	После лечения
Боли, дискомфорт в эпигастрии и правом подреберье	38	3
Общая слабость	40	2
Повышенная утомляемость	26	4
Тошнота	10	-
Изжога	10	-
Отрыжка	10	-
Снижение аппетита	11	-
Учащенный стул	5	1
Метеоризм	15	-
Боли по ходу толстой кишки	9	2

Лаеннек был выбран в данной ситуации в связи с противовирусным, иммуномодулирующим эффектами и фактором роста колоний. Препарат вводили по 4 мл в/в капельно 2 раза в неделю №10 на курс. Удалось преодолеть гематологические осложнения и продолжить противовирусное лечение; купировать лихорадку после введения интерферона и уменьшить мышечную слабость.

Переносимость введения интерферона улучшилась, и терапия была доведена до логического завершения.

В. 3-я группа – 55 больных ХГ (различной этиологии: В, С как исход СГ при неалкогольной жировой дистрофии печени) в стадии цирроза печени. Все больные имели железо- или В12-дефицитную анемию, резистентную к лечению факторами дефицита:

- легкой степени – 15 больных,
- среднетяжелой и тяжелой – 40 больных.

Для преодоления резистентности анемии был назначен Лаеннек в сочетании с железом и витамином В12 (в адекватных дозах). Лаеннек вводили по 4 мл всего 3 введения на курс через день. Ретикулоцитарный криз был зарегистрирован на 10-й день у 48 больных, на 15-й день – у 7 больных. Повышенный уровень ретикулоцитов сохранялся на протяжении 1–2 мес. Положительная динамика НВ, эритроцитов, СОЭ фиксировалась в течение двух месяцев. Отмечалась также положительная динамика: АСТ, АЛТ, ЩФ и билирубина. Резистентность лечения анемий была преодолена за счет эритропоэтина, содержащегося в Лаеннеке.

Г. 4-я группа. Институт физиологии им. П.К. Анохина (директор – академик РАНН К.В. Судаков). Проведено изучение влияния препарата Лаеннек на вегетативные отношения у 60 пациентов с «синдромом хронической усталости» (СХУ), в основе развития которого лежало физическое переутомление, которое приводит к изменению взаимоотношений симпатического и парасимпатического отделов ВНС, что фиксировалось в нарушении

деятельности ССС (нарушение ритма и проводимости). При этом было показано, что очень важен исходный тонус ВНС (нормотоники, симпатикотоники). Эффект влияния Лаеннека зависел от исходной позиции. В конечном результате происходила нормализация взаимоотношений и купирование СХУ.

Был сделан вывод: Лаеннек может быть использован в реабилитации больных с СХУ [2].

На основании проведенных исследований были сделаны следующие выводы:

- Являясь печеночным протектором, Лаеннек может быть использован при острых и хронических воспали-

Таблица 2. Динамика биохимических показателей до и после лечения Лаеннеком (центр 1 – неалкогольный стеатогепатит)

Показатели	Норма	До лечения	После лечения
АлАт (МЕ)	7–40	59,8 ± 9,7	40,6 ± 8,0
АсАТ (МЕ)	11–37	39,7 ± 9,9	35,3 ± 8,6
ГГТП (МЕ)	11–50	129,5 ± 10,3	74,9 ± 6,4*
ЩФ (МЕ)	100–290	84,3 ± 5,3	85,0 ± 4,2
Билирубин (моль/л)	До 21	12,3 ± 0,9	10,3 ± 0,6
Холестерин (мг/л)	120–200	264,7 ± 25,7	201,0 ± 12,8

* Разница достоверна по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 3. Динамика биохимических показателей до и после лечения Лаеннеком (центр 2 – алкогольный стеатогепатит)

№	Показатели	Норма	До лечения	После лечения
1	АлАт (МЕ)	7–40	123,9 ± 89,4	55,9 ± 23,7*
2	АсАТ (МЕ)	11–37	108,7 ± 78,8	42,7 ± 26,6*
3	ГГТП (МЕ)	11–50	180 ± 68,3	67,1 ± 15,5*
4	ЩФ (МЕ)	100–290	220,3 ± 10,7	162,6 ± 9,6
5	Билирубин (моль/л)	До 21	18,0 ± 6,1	15,2 ± 2,6
6	Холестерин (мг/л)	120–200	5,5 ± 1,0	5,3 ± 0,6

* Разница достоверна по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 4. Оценка общей эффективности лечения Лаеннеком у больных с алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом

Эффективность	Абсолютное количество больных (%)
Плохая	2 (3,4%)
Удовлетворительная	4 (6,8%)
Хорошая	38 (64,4%)
Отличная	15 (25,4%)

тельных и метаболических болезнях печени (эффективность лечения составила 92%).

■ Лаеннек может быть использован для преодоления резистентности к противовирусному лечению больных вирусными гепатитами (острыми и хроническими).

■ Лаеннек может быть использован для уменьшения тяжести реакций на введение интерферона.

■ Лаеннек может быть использован для лечения развившихся гематологических реакций (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), что позволяет преодолеть эти осложнения и продолжить противовирусное лечение.

■ Лаеннек может быть использован у больных с ХЗП и дефицитными формами анемий (железо и В12), резистентными к факторам дефицита (для преодоления резистентности).

Отечественными исследователями получен широкий спектр эффектов Лаеннека, открывающий новые перспективы его клинического использования.

1. Наличие в составе препарата инсулиноподобного фактора роста (ИФР) предполагает возможность его использования в лечении сахарного диабета 2-го типа, особенно форм, резистентных к проводимому лечению.
2. Способность стимулировать регенерацию может быть использована у больных, страдающих труднозаживающимися язвами желудка и 12-перстной кишки.
3. Наличие в комплексе Лаеннека фактора роста нервов позволяет его использовать для лечения полиневритов, осложняющих течение цирроза печени.

Оценке эффективности лечения хронической печеночно-клеточной недостаточности препаратом Лаеннек было посвящено выступление **профессора В.Г. Радченко** (СЗГМУ имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург). В сообщении дается определение печеночной недостаточности, которая квалифицируется как состояние, характеризующееся стойким снижением или полным выпадением одной, нескольких или всех функций печени, приводящих к нарушению жизнедеятельности организма в целом.

Приводятся стадии печеночной недостаточности:

■ *I стадия (компенсированная)* – функциональные возможности печени сохранены. Характеризуется появлением диспепсических расстройств, слабовыраженной интоксикации.

■ *II стадия (декомпенсированная)* – печень лишь частично выполняет свои функции, наблюдается нарастание диспепсических расстройств, интоксикации, симптомов поражения нервной системы в виде торможения, потери памяти, нарушения координации движения, появляется печеночный запах изо рта, возможны кратковременные потери памяти.

■ *III стадия (терминальная)* – значительное снижение функциональных возможностей печени. Проявляется развитием синдромов холестаза, портальной гипертензии, нарушения свертывания крови, энцефалопатии.

■ *IV стадия (печеночная кома)* – печень полностью не функционирует. Наблюдается отек головного мозга, потеря сознания, снижение рефлексов, полиорганная недостаточность.

Приводятся и ведущие синдромы, характеризующие выраженность патологии печени:

■ Синдром цитолиза: повышение АЛТ, АСТ, альдолазы, ЛДГ, билирубина, витамина В12 и железа.

■ Синдром холестаза: повышение уровня щелочной фосфатазы, лейцинаминопептидазы, 5-нуклеотидазы, холестерина, фосфолипидов, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, желчных кислот.

■ Синдром печеночно-клеточной недостаточности: снижение количества общего белка, альбумина и его функций, протромбина, холестерина, II, V, VII факторов свертываемости крови. Повышение активной холинэстеразы.

■ Иммуновоспалительный синдром: увеличение уровня иммуноглобулинов класса А, М, G, тимоловой пробы, сулемовой пробы и пробы Вельтмана.

■ Синдром портальной гипертензии и гиперспленизма, который имеет прямое отношение к диагностике, выбору лечения и его интенсивности.

Профессор Радченко обратил внимание на подробный алгоритм диагностики хронической печеночной недостаточности:

■ Исследования крови (клинический анализ крови, факторы коагуляции крови, биохимия крови: глюкоза, калий, креатинин, мочевины, билирубин, альбумин, АсАТ, АлАТ, ГГТП, амилаза, электролиты, определение сывороточных маркеров вирусов гепатита, определение содержания меди, церулоплазмينا, железа, ферритина в сыворотке крови, оценка содержания меди в суточной моче, определение содержания парацетамола и других препаратов в крови – по показаниям, посев крови даже при отсутствии гипертермии).

■ Рентгенография грудной клетки.

■ УЗИ печени и поджелудочной железы.

■ Доплеровское исследование печеночных вен (при подозрении на синдром Бадда – Киари).

■ ЭЭГ в динамике.

■ Исследование прямой кишки (для выявления мелены).

■ Бактериологические исследования мочи, крови и гноя (если имеется).

■ Исследование асцитической жидкости для определения микрофлоры с окраской по Граму.

■ Определение содержания альфа-фетопротеина.

После того как диагноз хронической печеночной недостаточности состоялся, приступают к лечению. Основные принципы лечения ХПН приводятся ниже:

Принципы лечения хронической печеночно-клеточной недостаточности

а) устранение причины прогрессирования заболевания;

б) проведение симптоматической терапии;

в) профилактика и лечение осложнений болезни;

г) соблюдение безбелковой диеты;

д) очищение кишечника;

е) коррекция уровня глюкозы, электролитов и других обменных и биохимических показателей;

ж) основными медикаментами являются лактулоза, антибиотики широкого спектра, аминокислоты, препараты калия, витамины групп В, С, РР, гепатопротекторы;

з) трансплантация печени.

Рисунок 2. Динамика клинических проявлений у больных с печеночной энцефалопатией на фоне приема Лаеннека

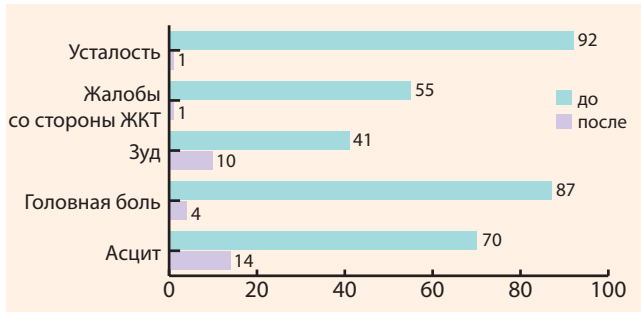
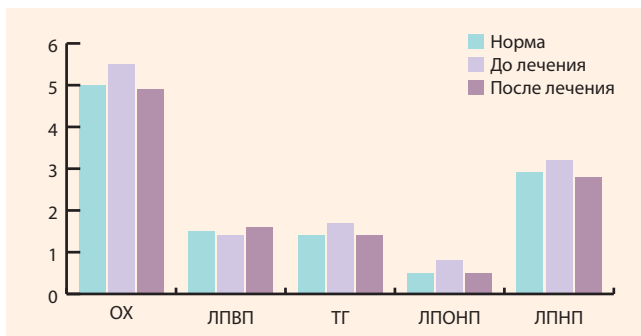


Рисунок 3. Динамика показателей липидного обмена у больных хроническими заболеваниями печени с проявлением печеночной недостаточности на фоне лечения Лаеннеком



Для оценки эффективности Лаеннека была набрана группа больных (основная – 25 человек и контрольная – 30 больных), преобладали мужчины в возрасте 30–60 лет. Критерием исключения явились:

- алкогольная, наркотическая зависимость,
- возраст менее 30 лет, более 60 лет,
- наличие тяжелых сопутствующих психоневрологических заболеваний,
- сахарный диабет,
- наличие вирусов гепатита В, С, Д,
- болезнь Коновалова – Вильсона,
- опухоль печени,
- желчекаменная болезнь,
- ГЭРБ,

Таблица 5. Оценка общей эффективности лечения Лаеннеком

Эффективность	Абсолютное количество больных (%)
Плохая	1 (2,5%)
Удовлетворительная	2 (5,1%)
Хорошая	16 (41,0%)
Отличная	20 (51,2%)

- язвенная болезнь,
- индивидуальная непереносимость препарата.

Больные основной группы получали Лаеннек в суточной дозе 4 мл 3 раза в неделю (на курс 15–20 инъекций). Результаты лечения приведены на рисунках 2–12.

Оценка общей эффективности лечения Лаеннеком представлена в таблице 5.

Общее заключение по использованию препарата Лаеннек у больных хронической печеночной недостаточностью сводится к следующему:

- Применение Лаеннека по 4 мл через день в течение месяца способствует исчезновению болевого синдрома в правом подреберье, вздутия живота, астеническо-

Рисунок 4. Биохимические показатели крови на фоне лечения Лаеннеком

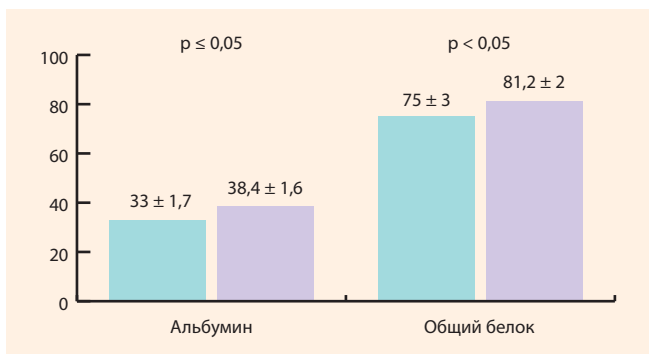


Рисунок 5. Изменение индекса Фишера аминокислот плазмы крови у больных ХАГ на фоне лечения Лаеннеком

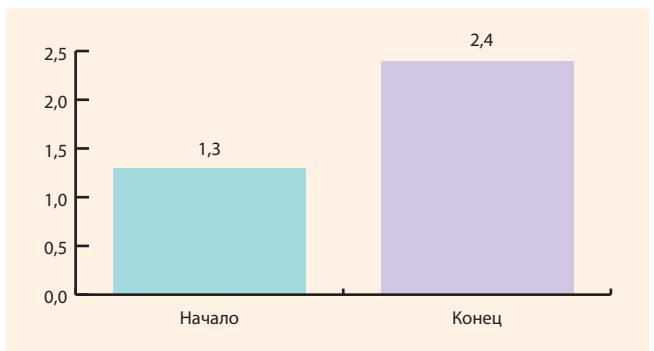


Рисунок 6. Изменение мочевины в крови у больных ХАГ на фоне лечения Лаеннеком

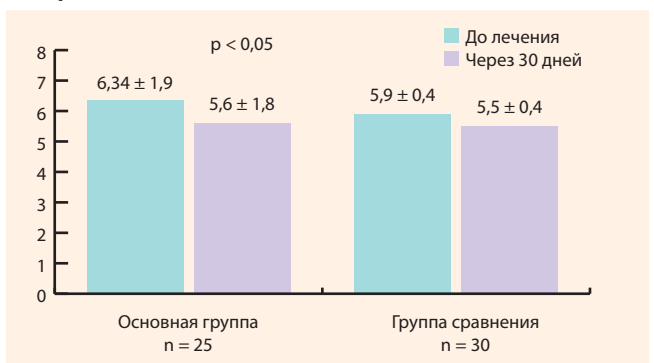


Рисунок 7. Лаеннек в лечении печеночной энцефалопатии. Показатели динамики в сыворотке IL-1в, IL-8

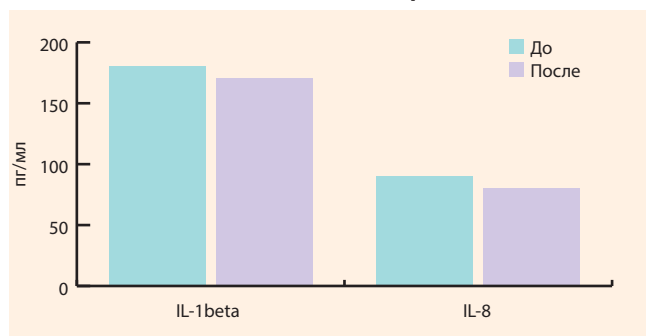


Рисунок 8. Динамика показателей активности ферментного и субстратного звена антиоксидантной системы у исследуемых больных на фоне применения Лаеннека

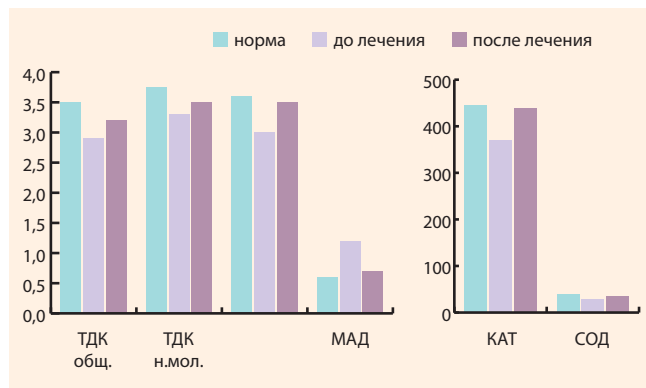
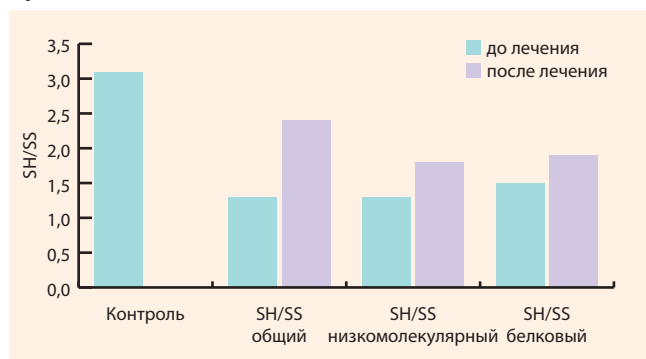


Рисунок 9. Влияние Лаеннека на показатели SH/SS у больных неалкогольным стеатогепатитом



го синдрома, проявлений печеночно-клеточной недостаточности.

■ Препарат приводит к нормализации количества лейкоцитов и тромбоцитов, показателей цитолитического, холестатического, воспалительного синдромов, белково-синтетической функции печени, показателей обмена железа.

■ Лаеннек нейтрализует перекисные радикалы, повышает активность ферментного и субстратного звена антиоксидантной защиты, уменьшает активность провоспалительных цитокинов и, таким образом, нормализует воспалительный, некробиотический, фибротический процессы в печени.

■ Эффективность препарата подтверждается положительной ультразвуковой динамикой структуры печени и желчевыводящих путей.

■ Переносимость препарата была хорошей.

Профессор Максимов В.А. представил результаты лечения больных с постхолестазным синдромом препаратом Лаеннек.

Предпосылкой к настоящему исследованию явилось то, что основным патогенетическим механизмом развития ПХЭС являются большие, чем в норме, потери желчи. Так как исправить вновь возникшие анатомо-функциональные взаимоотношения невозможно, единственно приемлемым способом лечения является стимуляция продукции желчи, что может привести к восстановлению нарушенного взаимоотношения билиарной системы и

Рисунок 10. Психометрическое обследование на фоне лечения больных ХАГ Лаеннеком

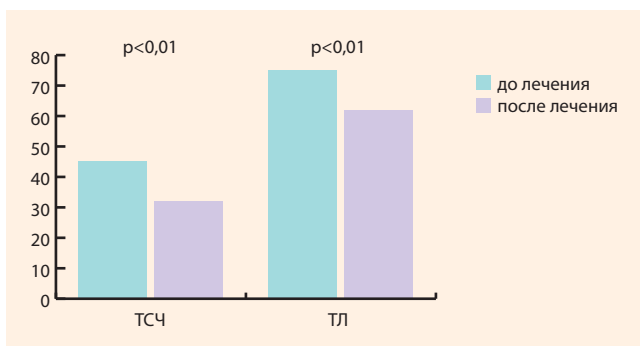


Рисунок 11. Эффективность Лаеннека в лечении печеночной энцефалопатии

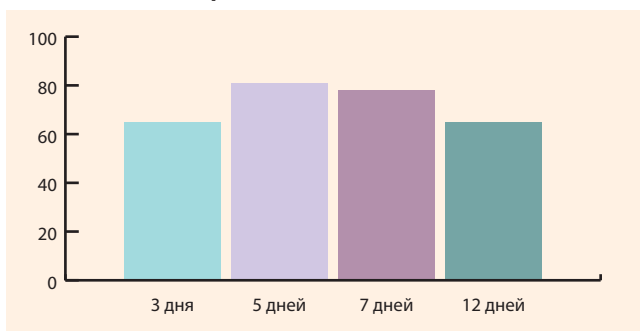


Рисунок 12. Динамика экзогенности (показатель L) по данным УЗИ до и после лечения Лаеннеком

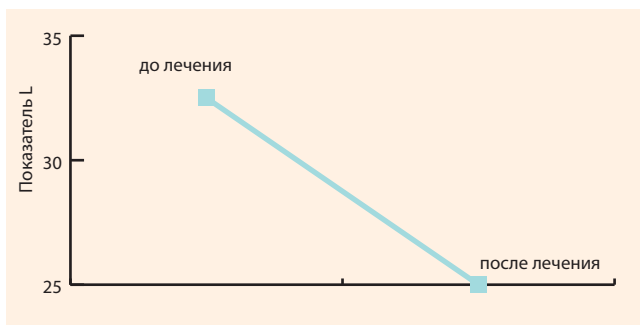


Таблица 6. Часовой дебит компонентов печеночной желчи у больных, перенесших холецистэктомию на фоне лечения Лаеннеком (M ± m)

Компоненты	До лечения	Норма	После лечения	
Часовое напряжение печеночной желчи	97,1 ± 11,4	78 ± 7,0	113,3 ± 9,7	p>0,05
Холевая кислота (n = 11)	0,22 ± 0,03	0,3 ± 0,03	0,37 ± 0,03	p<0,01
Холестерин (n = 11)	0,24 ± 0,03	0,19 ± 0,03	0,33 ± 0,04	p>0,05
Холатахолестериновый коэффициент	0,097 ± 0,01	2,0 ± 0,2	0,13 ± 0,01	p<0,05
Билирубин (n = 11)	0,078 ± 0,009	0,22 ± 0,005	0,096 ± 0,009	p>0,05
Фосфолипиды (n = 11)	0,024 ± 0,004	0,22 ± 0,005	0,046 ± 0,005	p<0,01
Фосфолипиднохолестериновый коэффициент	0,01 ± 0,001	0,19 ± 0,05	0,017 ± 0,002	p<0,01
Кальций (n = 11)	0,12 ± 0,016	0,1 ± 0,012	0,13 ± 0,016	p>0,05
Сиаловые кислоты (n = 11)	6,9 ± 0,8	6,2 ± 0,7	8,1 ± 0,7	p>0,05

работы сфинктеров. В связи с этим была изучена группа больных, в разные сроки перенесших холецистэктомию: 27 больных (от 30 до 60 лет), преобладали женщины (1:2). Исключение составили больные, страдавшие патологией печени и имеющие желчную соматическую патологию в стадии декомпенсации. Больным проводилась монотерапия Лаеннеком в дозе 4 мл на введение; препарат вводили внутримышечно 2 раза в неделю, 8 введений на курс лечения. Дисфункция сфинктера Одди изучалась при помощи ультразвукового исследования (устанавливался тип дисфункции: гипертонический, гипотонический, биохимические показатели (АЛТ, АСТ, ЩФЩ, ГТТП – исходно и после лечения), оценивались клинические проявления).

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

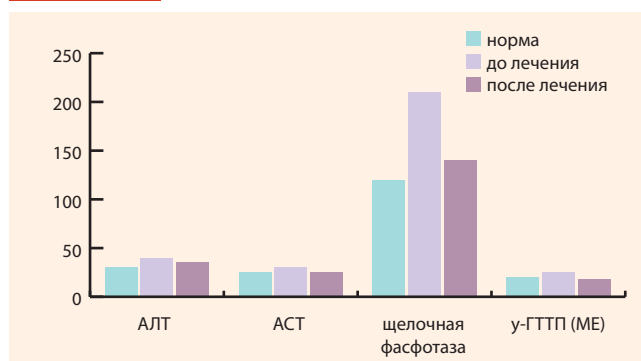
Клинические проявления, и боли в частности, были купированы к концу 2-й недели лечения. Эффект последнего сохранялся 4 недели, затем наступал возврат болевых ощущений в меньшей степени выраженности. Это свидетельствует о том, что в последующем необходим поддерживающий вариант лечения. Динамика биохимических показателей представлена на *рисунке 13*.

Динамика компонентов печеночной желчи (по часовому дебету) представлена в *таблице 6*.

На основании представленных данных были сделаны следующие выводы:

1. Лаеннек положительно влияет на моторику билиарного дерева и сфинктерного аппарата.
2. Этот эффект в первую очередь связан с положительным влиянием на клетки печени, что приводит к сти-

Рисунок 13. Динамика биохимических показателей



муляции синтеза желчи с восстановлением ее основных компонентов.

Таким образом, доложенные на симпозиуме материалы (в рамках Славяно-Балтийского форума) заметно расширили круг наших знаний о новом для РФ печеночном протекторе Лаеннек. Это дает нам надежду на расширение возможности в лечении заболеваний печени и не только, потому что состав препарата многокомпонентный, а патология, с которой мы встречаемся, как правило, является комбинированной. Это увеличивает лечебный потенциал препарата.



ЛИТЕРАТУРА

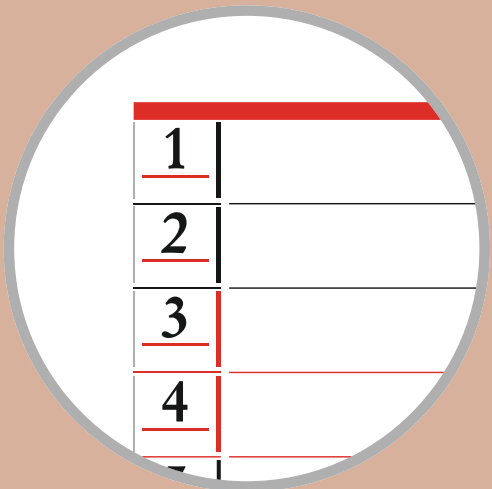
1. Preisig R. Supplements to the editorial@Liver protection therapy. *Schweiz Rundsch Med. Prax*, 1970, 59: 1559-60.
2. Дудник Е.Н., Судаков К.В. и др. Индивидуальные изменения деятельности сердца на однотипные физические воздействия у лиц с разным тономусом ВНС. *Вестник ПАМН*, 2007, 3: 39-43

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Минушкин Олег Николаевич – д.м.н., профессор, завкафедрой гастроэнтерологии ЦГМА Управления делами Президента РФ, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России

ДВАДЦАТЬ ЧЕТВЕРТАЯ
ОБЪЕДИНЕННАЯ

РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ



1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	

Октябрь
2018



- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16
- 17
- 18
- 19
- 20
- 21
- 22
- 23
- 24
- 25
- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать четвертой Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 8 по 10 октября 2018 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделей с 5 по 7 октября 2018 года будет проведена Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 127282, Москва, а/я 84, «ГАСТРО».

Телефоны для справок: +7 926 213-25-52.

Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.

Адреса в Интернете: www.gastro.ru, www.liver.ru.

Реклама.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОБИОТИКОВ МОЖЕТ СНИЗИТЬ НЕОБХОДИМОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ

Анализ данных исследований высокого качества показал, что ежедневное использование пробиотиков снижает вероятность назначения антибиотиков на 53%.

По данным центров по борьбе с болезнями и их профилактике, в США ежегодно насчитывается около 2 млн случаев резистентности к антибиотикам, которые приводят к 23 000 смертей. Сокращение случаев использования антибиотиков является одной из стратегий борьбы с резистентностью. Международная группа ученых установила, что использование пробиотиков связано со снижением необходимости назначения антибиотиков в ходе лечения младенцев и детей.

Исследователи из США, Англии и Нидерландов провели анализ данных и выявили, что вероятность того, что детям и младенцам будет назначен прием антибиотиков, была снижена на 29% в случае ежедневного использования пробиотиков. При анализе данных только исследований высокого качества процентное соотношение повысилось до 53%. Ученые полагают, что использование пробиотиков на регулярной основе может стать потенциальным методом сокращения применения антибиотиков.

Ученые уже имеют данные о том, что потребление пробиотиков снижает частоту случаев, длительность и степень тяжести определенных типов острых респираторных и желудочно-кишечных инфекций. Существует множество потенциальных механизмов, посредством которых пробиотики борются с инфекциями, такие как выработка ингибиторов патогенов, иммунная регуляция и др.

Ученые отмечают, что необходимы дальнейшие исследования пациентов различных возрастных групп, и в частности пожилых пациентов, для того чтобы оценить, связано ли продолжительное использование пробиотиков с общим сокращением числа назначений антибиотиков.



ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГЕПАТИТА А НАСТОЯТЕЛЬНО РЕКОМЕНДУЕТСЯ В СВЕТЕ ПРОДОЛЖЕНИЯ ВСПЫШКИ ЭТОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Вакцинация против гепатита А в группах повышенного риска мужчин, вступавших в гомосексуальные половые отношения, настоятельно рекомендуется после получения последних данных по текущей вспышке гепатита А в Европейском союзе/Европейской экономической зоне (ЕС/ЕЭЗ).

Новые данные Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ЕЦПКЗ) демонстрируют, что из 4475 подтвержденных случаев заболевания гепатитом А, зарегистрированных в 22 странах ЕС/ЕЭЗ с 1 июня 2016 г. по 7 сентября 2018 г., большинство включало мужчин, вступавших в гомосексуальные половые отношения.

По данным ЕЦПКЗ, несмотря на снижение интенсивности с момента первой регистрации вспышки два года назад, в странах ЕС/ЕЭЗ продолжают циркулировать штаммы, связанные со вспышкой. Всего в 19 странах ЕС/ЕЭЗ было зарегистрировано 364 новых подтвержденных случаев заболевания, связанных со вспышкой, с 23 марта.

По данным последней краткой оценки рисков ЕЦПКЗ, основной профилактической мерой в соответствии с национальными рекомендациями является продолжение вакцинации против гепатита А мужчин, вступавших в гомосексуальные половые отношения, и лиц, вступавших с ними в контакт. С июня 2017 г. Австрия, Дания, Франция, Германия, Италия, Норвегия, Португалия, Испания и Великобритания издали новые рекомендации по вакцинации против гепатита А.

По утверждению ЕЦПКЗ, вакцинацию необходимо продвигать и предлагать среди мужчин, вступавших в гомосексуальные половые отношения, посещающих гей-парады, где имеется повышенная вероятность контакта с инфицированными лицами.

Однако доступность вакцины против гепатита А в настоящее время ограничена в некоторых странах ЕС.



НОВЫЙ АНАЛИЗ КРОВИ ПОЗВОЛЯЕТ ВЫЯВИТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА РАННИХ СТАДИЯХ

Точность выявления злокачественных новообразований поджелудочной железы на 1-й и 2-й стадиях заболевания составляет 96%.

Ученые из Швеции разработали новый анализ крови, который дает возможность выявить злокачественные новообразования поджелудочной железы на самых ранних стадиях развития заболевания. Точность выявления злокачественных новообразований поджелудочной железы на 1-й и 2-й стадиях заболевания составляет 96%. На данных стадиях еще есть возможность успешно провести хирургическое вмешательство.

В ходе исследования ученые использовали образцы пациентов из Дании и США на различных стадиях заболевания. Анализ крови разработан на основе микропанели антител, которая состоит из сотен фрагментов рекомбинантных антител. Данные антитела являются специфичными для некоторых белков, регулирующих иммунный ответ, и антигенов, ассоциированных со злокачественными новообразованиями. Из сотен маркеров 29 маркеров были отобраны для выявления злокачественных новообразований поджелудочной железы.

Поскольку иммунная система первая реагирует на злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания и инфекции, микропанель была создана для того, чтобы отразить данный ранний иммунный ответ. Это предоставляет информацию о развитии злокачественных опухолей задолго до того, как они становятся видимыми при проведении компьютерной томографии.

В будущем данный метод обследования может быть использован для скрининга людей, находящихся в группе высокого риска развития злокачественных новообразований поджелудочной железы.



Главное в тактике лечения диареи

Диарея – одна из наиболее частых причин визитов пациентов к гастроэнтерологу. В РФ в среднем за год регистрируется около 875 тыс. случаев обращений с данной патологией, однако фактическая заболеваемость намного выше, учитывая распространенность самолечения [1].

КАК ОПРЕДЕЛИТЬ СИНДРОМ ДИАРЕИ?

Врачи и пациенты определяют диарею как «частый жидкий стул» более 2 раз в сутки, однако наиболее точным является следующее определение: «диарея – жидкий каловый стул объемом более 200 мл, частотой более 3 раз в сутки, сопровождающийся экстренными позывами или анальным недержанием» [2].


ЧТО ВЫЗЫВАЕТ ДИАРЕЮ?

Этому способствует множество факторов, предупредить которые часто невозможно. Как правило, основными причинами называют: заболевания желудочно-кишечного тракта инфекционного и неинфекционного характера. Кроме этого, диарею вызывают пищевые отравления, стресс и эмоциональные расстройства, пищевая аллергия и аллергия на лекарственные препараты, функциональная диспепсия, нарушение режима питания (переедание после голодания), физические перегрузки, смена климата (диарея путешественника) и др.

ПРАВИЛА ЛЕЧЕНИЯ ДИАРЕИ

Основная задача специалистов при лечении диареи – предотвратить тяжелую дегидратацию, восстановить водно-солевой баланс, нарушенный прямой стимуляцией секреции воды и электролитов в просвет кишечника при действии секреторных агентов, а также купировать воспаление, метеоризм, уменьшить частоту стула и выраженность позывов. Поэтому необходимо назначение оральной регидратационной терапии солевыми растворами и антидиарейных препаратов, к которым относят регулято-

ры моторики, антибактериальные препараты, средства, уменьшающие кишечную секрецию, ферменты, растительные средства, сорбенты, пробиотики.

Необходимо проведение антисекреторной терапии при лечении диареи любой этиологии для быстрого блокирования потери воды и электролитов, учитывая, что кишечная секреция в период диареи увеличивается до 4–5 л/сут при норме 1 л/сут. И здесь стоит обратить внимание на новый препарат антисекреторного действия рацекадотрил – ингибитор энкефалиназа. В РФ зарегистрирован первый дженерик рацекадотрила – препарат Диасек (АО «ФП «Оболенское»). Уникальность препарата Диасек в том, что он эффективно снижает избыточную секрецию воды и электролитов в тонкой кишке, вызванную микробными агентами или воспалением. Кроме этого, ингибируя энкефалиназу, Диасек пролонгирует антисекреторное действие энкефалинов. В отличие от традиционно применяющегося препарата лоперамид, Диасек не оказывает действия на центральную нервную систему [3], его активность ограничена слизистой тонкого кишечника. Он также не влияет на базальную секрецию и перистальтику кишечника, т.е. не увеличивает время прохождения содержимого по кишечнику. Механизм действия препарата Диасек заключается в уменьшении кишечной гиперсекреции до нормального уровня, что приводит к купированию диареи и нормализации стула, не воздействуя на моторику ЖКТ, не вызывая запоров и не влияя на уровень бактериального заражения [3, 4], что очень важно при лечении диареи бактериальной и вирусной этиологии. Действие препарата Диасек наступает через 30 минут, C_{max} достигается спустя 2 часа 30 минут после применения. Препарат в начале лечения принимают независимо от времени суток – 1 капсулу (100 мг рацекадотрила), далее по 1 капсуле 3 раза в сутки перед едой. Лечение продолжается до нормализации стула (оформленный кал не более 2 раз в сутки), но не более 7 дней. Еще одним преимуществом препарата Диасек является возможность применения в комплексной терапии с одновременным включением противодиарейных препаратов других групп, например нифуроксазида, обязательного в лечении диареи бактериальной этиологии. 



ЛИТЕРАТУРА

1. Роспотребнадзор, 2017.
2. Thompson WG. Diarrhea. In: First Principles of Gastroenterology, Ed By Thompson A, Shaffer E. Canadian Association of Gastroenterology, 1997: 21-24.
3. Turck et al. Aliment Pharmacol Ther, 1999, 6, 27-32.
4. Duval-Iflah Y. et al. Alimentary Pharmacology, 1999, 6, 9-14.

НОЧНАЯ ИЗЖОГА – ВЫХОД ЕСТЬ

Статья посвящена проблеме ночной изжоги, особенностям этиопатогенеза ночных гастроэзофагеальных рефлюксов, диагностике и рациональной терапии ночных проявлений ГЭРБ.

Ключевые слова: ГЭРБ, ночная изжога, ГЭР, ночной кислотный прорыв, антисекреторная терапия, деклансопризол.

V.I. SIMANENKOV, S.V. TIKHONOV, N.B. LISHCHUK

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

NOCTURNAL HEARTBURN: THERE IS A SOLUTION

This article describes a problem of sleep disorders, nighttime heartburn, the peculiarities of etiopathogenesis of night gastroesophageal reflux, the possibility of diagnosis and rational therapy of nighttime heartburn.

Keywords: GERD, nighttime heartburn, GER, antisecretory therapy, dexlansoprazole.

ВВЕДЕНИЕ

Сон (лат. somnus) – естественное физиологическое состояние, характерное для млекопитающих и ряда других животных и характеризующееся пониженной реакцией организма на окружающий мир [1]. Сон выполняет ряд важнейших физиологических функций: это приспособление организма к изменению освещенности; компенсаторно-восстановительная функция; информационная функция; психодинамическая функция (реализует подсознательные модели ожидаемых событий); антистрессорная функция; восстановление иммунитета [2].

Различные нарушения структуры и продолжительности сна объединяются термином «инсомния» (или бессонница). Согласно традиционному определению, инсомния – это нарушение инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающее при достаточных для нормального сна условиях и сопровождающееся нарушением повседневной деятельности [3, 4]. При этом, согласно современным представлениям, абсолютная продолжительность (количество часов) сна не имеет решающего значения, т. к. у разных людей нормальная и достаточная для них длительность сна может сильно отличаться [5].

Распространенность нарушений сна в общей популяции варьирует от 6 до 30% в зависимости от метода диагностики [6]. При этом с возрастом данная патология встречается чаще – от бессонницы страдают примерно 30% людей старше 55 лет [7].

Инсомния оказывает значимое негативное влияние на течение большинства соматических и психических заболеваний. Психические расстройства выявляются у пациентов с инсомнией в 2,5 раза чаще, чем у здоровых людей, а риск развития депрессии повышается в 4 раза. Дневная работоспособность больных инсомнией в 2 раза ниже, чем у здоровых людей [8].

Клинически инсомния подразделяется на пресомнические (трудность засыпания), интрасомнические (частые ночные пробуждения) и постсомнические расстройства

(утренние пробуждения, снижение работоспособности, ощущение «разбитости», неудовлетворенность ночным сном, дневная сонливость) [3, 4]. Более 20% больных среднего возраста и 36% пациентов пожилого возраста предъявляют жалобы на все три варианта инсомнических расстройств [7, 8].

В этиопатогенетическом смысле инсомния подразделяется на первичную (идиопатическую) и вторичную (расстройства сна вызваны определенными заболеваниями или приемом медикаментов) [3–5].

Одной из разновидностей вторичных инсомнических расстройств является инсомния, развивающаяся при заболеваниях внутренних органов. Показано, что коррекция нарушений сна при соматической патологии приводит к улучшению течения основного заболевания и снижению фармакорезистентности. В то же время коррекция соматической патологии может позитивно влиять на течение сна [8].

Одной из частых причин инсомнии является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), сопровождающаяся ночной изжогой. В настоящее время в экономически развитых странах доля населения, страдающего ГЭРБ, достигает 20–40% [9]. Отечественное эпидемиологическое исследование «МЕГРЭ» показало, что изжога и/или регургитация 1 раз в неделю или чаще выявляется у 13,3% россиян, в Москве данный показатель находится на уровне 23,6% [10]. Среди пациентов с ГЭРБ целесообразно выделять группу больных с доминирующей ночной изжогой. Ночная изжога – это изжога, возникающая в течение одной ночи в неделю и чаще у пациентов только с ночной изжогой, или изжога, появляющаяся у пациентов и с дневной, и с ночной симптоматикой две ночи в неделю и чаще [11].

Следует признать, что несмотря на широкое внедрение высокоинформативных методов диагностики и эффективной медикаментозной терапии, снижение заболеваемости ГЭРБ не наблюдается. Одной из серьезных и до конца не решенных задач в рамках данной патологии являются диагностика и лечение ночной симптоматики, более выраженно, чем дневные проявления, влияющей на качество жизни

пациентов с ГЭРБ и ассоциирующейся с более тяжелыми повреждениями слизистой пищевода. Можно констатировать, что выявление пациентов с ночной изжогой, выработка оптимальных подходов к их курации являются актуальными задачами современной гастроэнтерологии.

Проблематике ГЭРБ посвящено большое количество исследований и научных публикаций, но только в некоторых из них освещена роль ночного гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) в патогенезе данного заболевания [12–15]. Известно, что ГЭР у больных ГЭРБ наиболее часто отмечается в течение 3 ч постпрандиального периода и первых 6 ч ночного периода [16]. Недавно проведенные исследования позволили установить частоту ночной изжоги, которая оказалась основным симптомом ГЭРБ, – ею страдали 74% человек с хронической изжогой [12]. В другом исследовании было показано, что при опросе пациентов с симптомами ГЭРБ до 89% отмечают наличие ночных симптомов [17–20].

В соответствии со сложившимися представлениями об этиопатогенезе ГЭРБ основными механизмами развития патологического ГЭР являются: повышение внутрибрюшного давления (беременность, ожирение, систематическое переедание), нарушение запирающего механизма между пищеводом и желудком (наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и его переходящие расслабления), а также снижение клиренса и тканевой резистентности пищевода [21]. Во время сна выраженность данных патофизиологических процессов усиливается. Определенную роль играет и горизонтальное положение тела в этот период.

Патогенетические механизмы ночных ГЭР включают следующие факторы: пик желудочной секреции между 20:00 и 1:00, ночные кислотные прорывы (НКП) на фоне приема ингибиторов протонной помпы (ИПП), замедленная ночная желудочная эвакуация, значительное снижение ночное слюноотделение, отсутствие глотания и пищеводного клиренса в период глубокого сна, которое осуществляется только во время кратковременных пробуждений, а также более проксимальное перемещение рефлюктата в горизонтальном положении за счет снижения давления верхнего пищеводного сфинктера (ВПС) с 44 до 10 мм рт. ст. и, как следствие, развитие внепищеводной симптоматики [22].

Как у здоровых лиц, так и у больных ГЭРБ ночной кислотный рефлюкс развивается на фоне снижения сократительной активности пищевода [16]. Известно, что у пациентов с эрозивным эзофагитом ночная продукция кислоты желудком превышает таковую у здоровых лиц (рН 1,6–2,2 против 2,6). Кроме того, у этой категории больных, в период от 23:00 до 3:00 значительно увеличивается экспозиция кислоты (рН < 2) в просвете пищевода за счет многократных ночных рефлюксов [23].

Развитию клинической симптоматики при ночном ГЭР способствуют большее количество рефлюксов в первый час горизонтального положения, более выраженная диффузия ионов H^+ в слизистую пищевода, появление «феномена пробуждения» в ответ на рефлюкс в пищевод [24–26].

Имеются достаточно четко определенные предикторы ночной изжоги: увеличение ИМТ, употребление газированных напитков, храп и дневная сонливость, повышение АД, бронхиальная астма, употребление бензодиазепинов. Использование анксиолитиков бензодиазепинового ряда вызывает снижение базального давления НПС, что увеличивает число ГЭР и вызывает ночную симптоматику [27]. Также доказано, что пациенты с частыми и выраженными дневными симптомами чаще испытывают ночные симптомы ГЭРБ [24, 25].

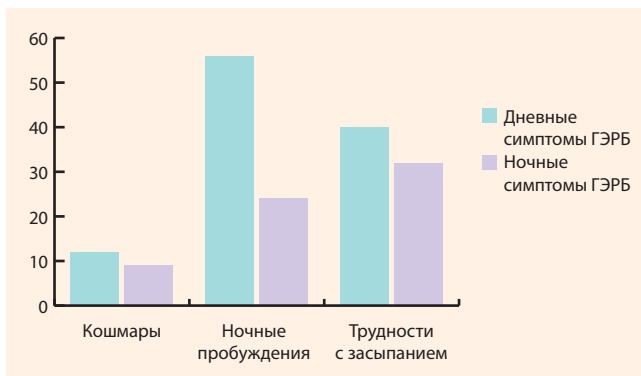
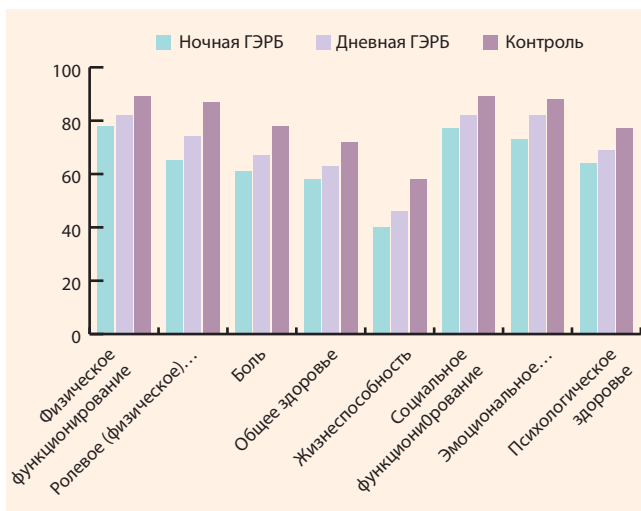
Пациенты с ночной изжогой входят в группу больных с резистентной формой ГЭРБ [28]. Ночная изжога, возникающая на фоне терапии ИПП, как правило, обусловлена феноменом НКП. НКП определяется как снижение рН в теле желудка ниже 4,0 в период с 22:00 до 6:00, непрерывно продолжающееся как минимум в течение 1 ч [29, 30]. Обычно развивается через 6–7 ч после приема вечерней дозы ИПП. Показано, что НКП могут развиваться при использовании всех ИПП: омепразола, лансопразола, рабепразола, пантопразола, эзомепразола и тенатопрозола [31, 32]. Полностью причины этого феномена не установлены, но ряд исследователей объясняет его тем, что в момент приема ИПП не все H^+/K^+ -АТФазы находятся в активном состоянии, а ИПП не воздействуют на неактивированные H^+/K^+ -АТФазы. К моменту активации неактивных H^+/K^+ -АТФаз ИПП уже выведены, и активированные ночью H^+/K^+ -АТФазы начинают секретировать соляную кислоту [33–35].

Больным, у которых этот феномен имеет потенциальное клиническое значение, рекомендуется проводить комбинированное мониторирование рН в пищеводе и желудке с определением индекса симптомов, связанных с ночными ГЭР на фоне терапии ИПП. Как правило, частота этих симптомов коррелирует с частотой эпизодов НКП [36]. Однако НКП не является синонимом ночной изжоги; многие из пациентов с НКП не отмечают указанный симптом. Кроме того, НКП может сопровождаться развитием внепищеводных симптомов (кашель, приступы астмы, боли в груди и др.) во время сна [36].

Показана корреляционная связь между наличием ночной симптоматики и снижением качества жизни, связанного со здоровьем, а также значительным ухудшением качества сна [37, 38]. Снижение качества сна приводит к дневной сонливости, снижению работоспособности в течение дня [37–40]. На рисунках 1, 2 показано влияние ночной симптоматики у пациентов с ГЭРБ на нарушение сна и качество жизни.

Ночная изжога приводит к висцеральной гиперчувствительности слизистой пищевода к кислоте, нарушению ночного сна. Сенситизирующий эффект депривации сна, а также тревожность и депрессия, которые сопровождают инсомнию, приводят к снижению активности антиноцицептивных путей, которые в норме препятствуют поступлению афферентной ноцицептивной импульсации [41–43].

Ночная изжога может приводить к более серьезным последствиям, чем дневные ГЭР, в связи с тем, что в ночной период выражено нарушается пищеводный клиренс, происходит более длительный контакт слизистой

Рисунок 1. Ночная изжога и нарушение сна**Рисунок 2. Влияние ночной изжоги на качество жизни**

пищевода с рефлюктом, в связи с чем возникает больший риск повреждения пищевода (эрозивного эзофагита, пептической стриктуры, пищевода Барретта) [44, 11]. Как продемонстрировали С.Л. Leggett et al., у пациентов, имеющих ночное апноэ, на 80% чаще регистрировался пищевод Барретта по сравнению с пациентами без ночного апноэ (ОР 1,8; $p = 0,03$) [45]. Также увеличивается частота внепищеводных проявлений, особенно респираторных симптомов, и повышается риск развития такого грозного осложнения ГЭРБ, как аденокарцинома пищевода (риск ее развития при наличии ночной симптоматики у пациентов с ГЭРБ увеличивается в 11 раз) [46]. Возможно, это связано и с тем фактом, что пациенты с ночной симптоматикой часто не обращаются к специалистам, не обследуются, а самостоятельно купируют жалобы, что может приводить к развитию тяжелых повреждений пищевода [46, 47].

В основе терапии ГЭРБ лежат изменение образа жизни и медикаментозная терапия. Согласно современным российским и зарубежным рекомендациям, основными препаратами для лечения рефлюксной болезни являются ИПП, которые назначаются изначально на протяжении 4–8 нед., в качестве поддерживающей терапии – на протяжении 6–12 мес. [11].

ИПП, относительно недавно зарегистрированным на российском рынке, является правращающий изомер лансопризола – деклансопризол. Особенности данного ИПП являются не только используемый правращающий изомер деклансопризол, более выгодный с фармакокинетической и фармакодинамической точки зрения, но и уникальная форма доставки с использованием технологии двойного высвобождения. Кислотоустойчивая капсула препарата содержит 2 типа гранул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, которые высвобождают активное вещество в зависимости от pH в различных областях тонкого кишечника. Технология двойного высвобождения разработана для продления действия препарата: гранулы 1-го типа начинают высвобождать активное вещество в течение 1 ч, а гранулы 2-го типа обеспечивают вторую волну высвобождения активного вещества – через 4–5 ч после приема препарата. Данная уникальная форма доставки позволяет принимать препарат 1 р/сут вне зависимости от приема пищи, что оказывает позитивное влияние на приверженность лечению у пациентов с ГЭРБ и эффективность лечения [48, 49].

Дополнительным преимуществом данного лекарственного средства является доказанная в клинических исследованиях эффективность деклансопризола у пациентов с ночной симптоматикой ГЭРБ. В исследовании R. Fass et al. приняли участие 947 пациентов с НЭРБ, которые были рандомизированы в три группы терапии деклансопризолом с модифицированным высвобождением в дозировках 30 мг, 60 мг или плацебо 1 р/сут. Терапия ИПП осуществлялась на протяжении 4 нед. (рис. 3). Достоверная эффективность деклансопризола была продемонстрирована в отношении первичной и вторичной конечной точек, которыми являлись процент суток, проведенных без изжоги, и процент ночей, проведенных без изжоги, соответственно [50].

В другой работе исследовалось влияние утреннего 4-недельного приема 30 мг деклансопризола на ночную изжогу и нарушения сна у 305 пациентов с симптоматической ГЭРБ. В данном исследовании была продемонстрирована высокая эффективность деклансопризола в плане купирования ночной изжоги различной интенсивности, в особенности тяжелой и очень тяжелой. Так, легкая ночная изжога купировалась у 98,1% больных, средняя – умеренная – у 77,6%; умеренная – тяжелая – у 60,7%, тяжелая –

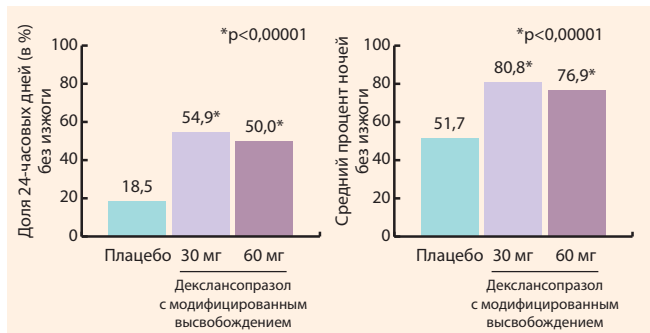
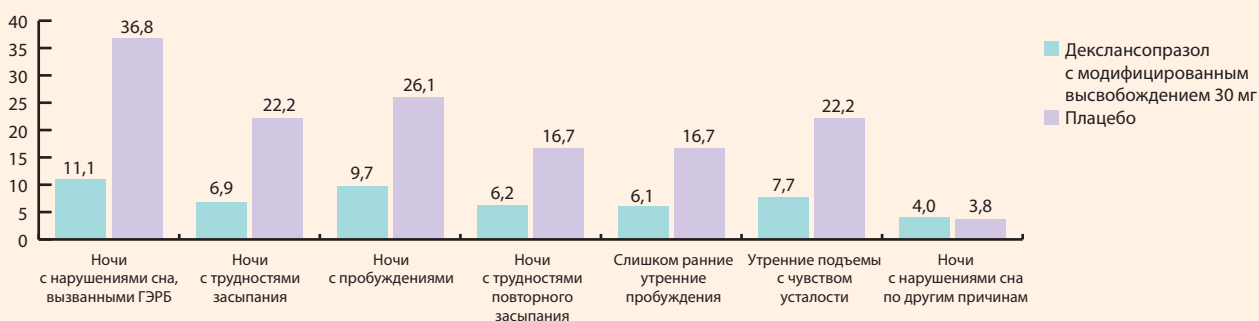
Рисунок 3. Эффективность 4-недельной терапии 30 и 60 мг деклансопризолом у пациентов с НЭРБ

Рисунок 4. Улучшение качественно-количественных характеристик сна у пациентов с ночной изжогой на фоне терапии деклансопразолом в дозировке 30 мг



очень тяжелая – у 65,6%. При этом эффект плацебо в группе тяжелой – очень тяжелой изжоги составил 0% (рис. 4).

О высокой кислотосупрессивной эффективности терапии 30 мг деклансопразолом свидетельствовало и выраженное улучшение структуры сна у участников исследования.

Улучшение структуры сна на фоне терапии деклансопразолом привело к достоверному улучшению дневной активности у пациентов: повышению производительности труда, повседневной активности (работа по дому, шопинг, уход за детьми, учеба и т. п.) [51].

В работе D.C. Metz et al. была продемонстрирована высокая эффективность деклансопразола в дозировках 30 и 60 мг в плане предотвращения ночной симптоматики при проведении 6-месячной поддерживающей терапии у пациентов с ГЭРБ. Ночная изжога отсутствовала у 99% больных на фоне применения 30 мг деклансопразола в течение 6 мес. [52].

При резистентности к терапии стандартными дозировками ИПП распространенной тактикой является увеличение дозировки и кратности приема ИПП [53]. В ряде работ было продемонстрировано, что данный подход оказывается неэффективным в плане купирования ночной симптоматики: НКП возникают, несмотря на дополнительный прием ИПП, перед ужином или перед сном [27].

В работе M. Kukulka et al. было продемонстрировано, что препарат деклансопразола обладает преимуществом перед другими ИПП в плане предотвращения НКП, что может быть связано с используемой технологией двойного высвобождения, обуславливающей стабильную концентрацию препарата в крови пациента даже при однократном режиме дозирования [54].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

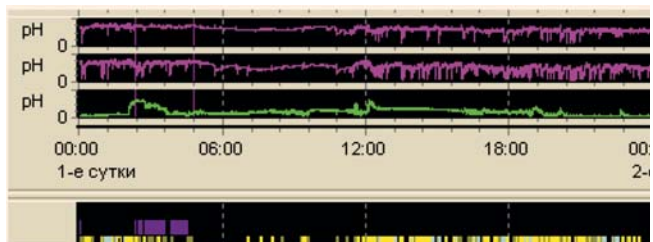
На кафедре терапии и клинической фармакологии в настоящее время проходит лечение пациент Л., 45 лет, с внепищеводной симптоматикой ГЭРБ. У пациента в течение 3 лет несколько раз в неделю возникали эпизоды ночной изжоги, приводившие к пробуждению и кашлю. Основными жалобами больного на момент обращения являлись утреннее першение в горле, а также выраженная осиплость голоса в течение всего дня. В процессе

консультации оториноларингологом и проведения ларингоскопии у больного были выявлены катаральный ларингит, предположительно рефлюксной природы, полип левой голосовой связки. При проведении эзофагогастро-дуоденоскопии изменений слизистой оболочки пищевода выявлено не было, имелись эндоскопические признаки ГПОД, выявлялись катаральная гастро- и дуоденопатия. Хеликобактерная инфекция при проведении быстрого уреазного теста не диагностировалась. Рентгенологическое исследование пищевода и желудка с барием подтвердило наличие у больного скользящей ГПОД I степени.

Для верификации ГЭРБ с внепищеводными проявлениями пациенту была проведена суточная рН-импедансометрия. Постановка рН-импедансометрического зонда проводилась под контролем рентгена. Результаты суточной рН-импедансометрии пациента Л. представлены на рисунке 5 и в таблицах 1–3.

Таким образом, при проведении рН-импедансометрии у пациента была диагностирована кислая форма ГЭРБ с преобладанием непродолжительных кислых ГЭР (n = 126). Большая часть кислых ГЭР у пациента возникают в ночное время, 25 рефлюксов в течение суток являются проксимальными, т. е. поднимаются на 15 см выше НПС.

Рисунок 5. Результаты суточной рН-импедансометрии пациента Л.



Верхний график – рН-метрический датчик, располагавшийся на 15 см выше НПС, средний график – рН-метрический датчик, располагавшийся на 5 см выше НПС, нижний график – рН-метрический датчик, располагавшийся в кардиальном отделе пищевода. Желтые участки в нижней части рисунка свидетельствуют о возникновении объемных ГЭР, регистрирующихся на импедансометрических датчиках. Отрезок времени с 12:00 по 22:00 соответствует ночному интервалу времени.

Таблица 1. Данные с pH-метрического датчика, располагавшегося на 5 см выше НПС

	Время с pH<4 (общее, %)	Время с pH<4 (стоя, %)	Время с pH<4 (лежа, %)	Число ГЭР	Число ГЭР >5 мин	Максимальный ГЭР (время)
Норма	6	8,4	3,5	46,9	3,5	00:19:48
У пациента	11,53	12,23	3,58	126	4	00:09:40

Обобщенный показатель DeMeester равен 31,90 (норма < 14,72).

Таблица 2. Данные с pH-метрического датчика, располагавшегося на 15 см выше НПС

	Время с pH<4 (общее, %)	Время с pH<4 (стоя, %)	Время с pH<4 (лежа, %)	Число ГЭР	Число ГЭР >5 мин	максимальный ГЭР (время)
У пациента	2,58	2,80	0,00	25	1	00:07:58

Таблица 3. Данные с импедансометрических датчиков, располагавшихся в пищеводе

Рефлюксы	Кислые	Слабокислые	Слабощелочные	Всего
Жидкие	73	5	0	78
Смешанные	70	3	0	73
Жидкие + смешанные	143	8	0	151
Газовые	-	-	-	25
Всего	-	-	-	176

На основании клинической картины, данных лабораторно-инструментального обследования у пациента была диагностирована неэрозивная ГЭРБ с внепищеводными проявлениями по типу рефлюкс-ассоциированного ларингита, осложнившегося образованием полипа на левой голосовой связке. Пациенту была назначена терапия декслансопразолом 60 мг 1 р/сут на 3 мес., рекомендовано изменение образа жизни, включая соблюдение диеты. Через 1,5 мес. лечения у больного появилась отчетливая позитивная динамика в виде купирования утреннего «першения в горле», а также уменьшения осиплости голоса. Через 2 мес. пациенту была проведено лазерное удаление полипа голосовой связки. Через 3 мес. приема деклансо-

празола 60 мг 1 р/сут осиплость голоса у пациента полностью купировалась. Для предотвращения рецидивов ГЭРБ пациенту была назначена 6-месячная поддерживающая терапия декслансопразолом 30 мг 1 р/сут. Через 4 мес. терапии состояние пациента стабильное, симптоматика ГЭРБ, включая внепищеводные жалобы, не рецидивирует, побочные эффекты на фоне терапии ИПП не отмечаются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значимость ГЭРБ для практического здравоохранения обуславливается высокой распространенностью данного заболевания, его выраженным влиянием на качество жизни и высокими рисками развития жизнеугрожающих осложнений. При этом ночные ГЭР и ночная изжога оказывают наибольшее негативное влияние на качество жизни пациентов и обладают максимальным повреждающим потенциалом.

Использованная при создании препарата деклансопразола уникальная лекарственная форма доставки (технология двойного высвобождения) правовращающего изомера лансопразола позволяет принимать препарат 1 р/сут вне зависимости от приема пищи и делает данный ИПП ключевым лекарственным средством для пациентов с ночной симптоматикой ГЭРБ.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла бодрствования – сон. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2012. 240 с. /Kovalzon VM. Fundamentals of somnology. Physiology and neurochemistry of wakefulness-sleep cycle. M: Binom. Laboratoriya Znaniy, 2012. 240 p.
2. Ковальзон В.М. Нейрофизиология и нейрохимия сна. Сомнология и медицина сна. Избранные лекции. Под ред. Я.И. Левина, М.Г. Полуэктова. М., 2013: 67-91./ Kovalzon VM. Neurophysiology and neurochemistry of sleep. Somnology and medicine sleep. Selected lectures. Under the editorship of Levin YaI, Poluekov MG. M., 2013: 67-91
3. International classification of sleep disorders: Diagnostic and Coding Manual. 2nd ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005. 298 p.
4. Левин Я.И., Ковров Г.В., Полуэктов М.Г. и др. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы. М.: Медпрактика-М, 2005. 115 с./ Levin YaI, Kovrov GV, Poluektov MG. Insomnia, modern diagnostic and therapeutic approaches. M.: Medpraktika-M, 2005. 115 p.
5. Полуэктов М.Г., Левин Я.И. Инсомния. Сомнология и медицина сна. Избранные лекции. Под ред. Я.И. Левина и М.Г. Полуэктова. М.: Медфорум-альфа, 2013:192-220. /Poluektov MG, Levin YaI. Insomnia. Somnology and medicine sleep. Selected lectures. Under the editorship of Levin YaI, Poluekov MG. M.: Medforum-alpha, 2013: 192-220
6. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med*, 2007, 3(5): 7-10.
7. Ляшенко Е.А., Левин О.С. Расстройства сна в клинической практике. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*, 2017, 1: 22-28. / Lyashenko EA, Levin OS. Sleep disorders in clinical practice. *Sovremennaya Terapiya v Psikiatrii i Nevrologii*, 2017, 1: 22-28.
8. Полуэктов М.Г. Клинический алгоритм диагностического и лечебного выбора при инсомнии. *Эффективная фармакотерапия*, 2013, 12: 22-28. /Poluektov MG. Clinical algorithm for diagnostic and therapeutic choice in insomnia. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2013, 12: 22-28
9. Vakil N, van Zanden SV, Kahrilas P et al. The Montreal definition and classification of gas-

- troesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 1900-1920.
10. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» («МЭГРЭ»). *Тер. арх.*, 2011, 1: 5-50./Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, et al. Results of Multicenter Gastroesophageal Reflux Disease Epidemiology in Russia (MEGRE) study. *Ter. Arkh.*, 2011, 1: 5-50.
 11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.*, 2017, 27(4): 75-95. / Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS. The Russian Gastroenterological Association clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Ros. Zhurn. Gastroenterol. Hepatol. Koloproktol.*, 2017, 27(4): 75-95
 12. 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.
 13. Janson C, Gislason T, De Backer W et al. Daytime sleepiness, snoring and gastroesophageal reflux amongst young adults in three European countries. *J Intern Med*, 1995, 237: 277-285.
 14. Janson C, De Backer W, Gislason T et al. Increased prevalence of sleep disturbances and daytime sleepiness in subjects with bronchial asthma: A population study of young adults in three European countries. *Eur Respir J*, 1996, 9: 2132-2138.
 15. Janson C, Gislason T, De Backer W et al. Insomnia and sleep. Prevalence of sleep disturbances among young adults in three European countries. *Sleep*, 1995, 18: 589-597.
 16. Kruse-Anderson S, Wallin L, Madsen T. Acid gastroesophageal reflux and oesophageal pressure activity during postprandial and nocturnal periods: a study in subjects with and without pathologic acid gastro-oesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol*, 1987, 22: 926-930.
 17. 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.
 18. 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: 952-959.
 19. Mody R, Bolge SC, Kannan H et al. Effects of gastroesophageal reflux disease on sleep and outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7: 953-959.
 20. 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: 1487-1493.
 21. Dent J, Armstrong D, Delaney B et al. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion output. *Gut*, 2004, 53(4): 1-24.
 22. Harding SM. Gastroesophageal reflux during sleep. *Sleep Med Clin*, 2007, 2: 41-50.
 23. Sozzi M, Valentini M, Polefati M. Nocturnal gastric acidity pattern in gastro-oesophageal reflux disease with or without oesophagitis. *Ital J Gastroenterol*, 1995, 27: 413-418.
 24. Mainie I et al. Acid and non-acid reflux in patient with persistent symptoms despite acid-suppressive therapy: a multicenter study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut*, 2006, 55: 1398.
 25. Sharma N et al. An analysis of persistent symptoms in acid-suppressed patients undergoing impedance-pH monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6: 521.
 26. Karamanolis G et al. Esophageal pH and bilec monitoring in patients with persisting symptoms on PPI therapy. *Dig Dis Sci*, 2008, 53: 2387.
 27. Clinard V et al. GERD-related sleep disturbances. *US Pharm*, 2012, 37(1): 36-39.
 28. Hershcovici T, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease that does not respond well to proton pump inhibitors. *Curr Opin Gastroenterol*, 2010, 26(4): 367-78.
 29. Лобанова Е. Ночной кислотный прорыв: тема для диалога. *МедФарм Вестник Поволжья*, 2011, 43./ Lobanova E. Nocturnal acid breakthrough: theme for dialogue. *MedFarm Vestnik Povolzhya*, 2011, 43.
 30. Peghini PL, Katz PO, Castell DO. Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects. *Gastroenterology*, 1998, 115: 1335-1339.
 31. Васильев Ю.В. Ингибиторы протонного насоса. *Лечащий врач*, 2007, 1: 3-7. /Vasiliev YuV. Proton pump inhibitors. *Lechashchy Vrach*, 2007, 1: 3-7.
 32. Krznaric Z, Ljubas KD Rustemovic N, Vranesic BD, Ostojic R, Markos P, Scarpignato C. Pharmaceutical principles of acid inhibitors: unmet needs. *Dig Dis*, 2011, 29(5): 469-475.
 33. Hatlebackk JG, Katz PO, Kuo B, Castell DO. Nocturnal gastric acidity and breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998, 12: 1235-1240.
 34. Fock KM, Ang TL, Bee LC, Lee EJ. Proton pump inhibitors: do differences in pharmacokinetics translate into differences in clinical outcomes? *Clin Pharmacokinet*, 2008, 47(1): 1-6.
 35. Bredenoord AJ, Smout AJ. Refractory gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26(9): 1259-1265.
 36. Пасечников В.Д., Пасечников Д.В. Клиническое значение феномена ночного кислотного прорыва при применении ингибиторов протонной помпы. *Фарматека*, 2004, 13(90): 28-32. /Pasechnikov VD, Pasechnikov DV. Clinical significance of nocturnal acid breakthrough phenomenon in using proton pump inhibitors. *Pharmateca*, 2004, 13(90): 28-32.
 37. Calleja JL, Bixquert M, Maldonado J. Impact of nocturnal heartburn on quality of life, sleep, and productivity: the SNERGE study. *Dig Dis Sci*, 2007, 52: 2858-2865.
 38. 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.
 39. Dean BB, Crawley JA, Schmitt CM et al. The burden of illness of gastro-oesophageal reflux disease: impact on work productivity. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17: 1309-1317.
 40. 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: 331-345.
 41. Schey R et al. Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 2007, 133: 1787-1795.
 42. Hakki Onen S et al. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res*, 2001, 10: 35-42.
 43. Tack J. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*, 2018, 154: 277-288.
 44. Gaddam S, Maddur H et al. Risk Factors for nocturnal reflux in a large GERD cohort. *J Clin Gastroenterology*, 2011, 45(9): 764-768.
 45. Leggett CL et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11: 1542-3565.
 46. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 1999, 340: 825-831.
 47. DeMeester TR, Johnson LF, Guy JJ et al. Patterns of Gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg*, 1996, 184: 459-470.
 48. Peura D. The effects of increasing body mass index on heartburn severity, frequency and response to treatment with dexlansoprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37: 810-818.
 49. Zhang W. Pharmacokinetics and safety of dexlansoprazole mr in adolescents with symptomatic GERD. *Gastroenterology*, 2007, 132: 285-293.
 50. Fass R, Chey WD, Zakko SF. 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.
 51. Fass R, Johnson DA. The effect of dexlansoprazole MR on nocturnal heartburn and GERD-related sleep disturbances in patients with symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106: 421-431.
 52. Metz DC, Howden CW, Perez MC, Larsen L, O'Neil J, Atkinson SN. Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29: 742-754.
 53. Fass R et al. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut*, 2009, 58(2): 295-309.
 54. Kulkulka M, Eisenberg C, Nudurupati S. Comparator pH study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg. *Clin and Experimental Gastroenterology*, 2011, 4: 213-220.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Симаненков Владимир Ильич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Минздрава России, Санкт-Петербург

Тихонов Сергей Викторович – к.м.н., доцент кафедры терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Минздрава России, Санкт-Петербург

Лищук Надежда Биржановна – ассистент кафедры терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Минздрава России, Санкт-Петербург

В.В. ЦУКАНОВ¹, А.В. ВАСЮТИН¹, Н.Н. БУТОРИН², Ю.Л. ТОНКИХ¹, О.В. ПЕРЕТЯТКО¹, А.С. ПУЛИКОВ¹¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН), обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (НИИ МПС), г. Красноярск, Россия² ГУЗ «Хакасская республиканская больница им. Г.Я. Ремишевской», г. Абакан, Россия

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ

ПАЦИЕНТОВ С ПИЩЕВОДОМ БАРРЕТТА

В статье проанализированы сведения о распространенности и принципах лечения пищевода Барретта. Распространенность пищевода Барретта широко варьирует в разных регионах мира и имеет этнические отличия. В диагностике данной патологии наибольшее значение имеют применение эндоскопических методов и гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода. Главной задачей при ведении пациентов с пищеводом Барретта является профилактика рака пищевода. Для определения тактики ведения больных наибольшее значение имеют длина сегмента пищевода Барретта, наличие и степень дисплазии. Для эрадикации участков метаплазии широко применяются эндоскопические методы, среди которых наиболее эффективным является радиочастотная абляция. Длительное лечение ингибиторами протонной помпы является безопасным и позволяет снизить риск трансформации пищевода Барретта в аденокарциному пищевода. Имеются данные о профилактическом действии малых доз аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов, статинов и урсодезоксихолевой кислоты по отношению к развитию рака пищевода. Однако возможности применения этих препаратов для данной цели пока ограничены. Антирефлюксная хирургия сохраняет свою актуальность, но вместе с тем не отмечается преимуществ перед медикаментозной терапией для профилактики развития рака пищевода.

Ключевые слова: *пищевод Барретта, рак пищевода, распространенность, лечение.*

V.V. TSUKANOV¹, A.V. VASYUTIN¹, N.N. BUTORIN², YU.L. TONKIKH¹, O.V. PERETYATKO¹, A.S. PULIKOV¹¹ Federal Research Center "Krasnoyarsk Research Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, a separate subdivision of Research Institute for Medical Problems in the North (NII MPS), Krasnoyarsk, Russia² Remishevskaya Khakas Republican Hospital, Abakan, Russia

PREVALENCE AND MODERN ASPECTS OF THE TREATMENT OF PATIENTS WITH BARRETT'S ESOPHAGUS

The article analyzes the prevalence and principles in treatment of Barrett's esophagus. The prevalence of Barrett's esophagus varies widely from region to region of the world and has ethnic differences. The use of endoscopic methods and the histological examination of the biopsies of esophageal mucosa are of utmost importance in the diagnosis of this pathology. The prevention of esophageal cancer is the main task in managing patients with Barrett's esophagus. The length of the Barrett's esophagus segment, the presence and extent of dysplasia is of the greatest importance to select tactics for managing patients. Endoscopic methods are widely used for the eradication of metaplasia sites, among which the radiofrequency ablation is the most effective one. Prolonged treatment with proton pump inhibitors is safe and reduces the risk of transformation of Barrett's esophagus into adenocarcinoma of the esophagus. There is evidence that small doses of aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, statins and ursodeoxycholic acid have the preventive effect on the development of esophageal cancer. However, the possibilities of using these drugs for this purpose are still limited. Anti-reflux surgery still holds relevance, but at the same time, it has no advantages over the drug therapy for the prevention of esophageal cancer.

Keywords: *Barrett's esophagus, esophageal cancer, prevalence, treatment.*

Пищевод Барретта определяется как участок цилиндрического метапластического эпителия дистального отдела пищевода длиной не менее 1 см, который может быть диагностирован при эндоскопическом исследовании проксимальнее зоны пищевода-желудочного перехода и подтвержден гистологически [1, 2]. Пищевод Барретта является одной из форм и осложнением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) при хроническом повреждении слизистой пищевода в результате контакта с компонентами рефлюксата [3, 4]. В настоящее время большое внимание уделяется профилактике новообразований желудочно-кишечного тракта [5]. Пищевод Барретта считается предшественником аденокарциномы пищевода [6]. Так, в американском

когортном исследовании 8929 пациентов с пищеводом Барретта со средним периодом наблюдения 5,6 года было показано, что риск развития аденокарциномы пищевода в данной когорте был в 24 раза выше, чем среди населения в целом [7]. Внимание к проблеме пищевода Барретта увеличивается в связи с ростом заболеваемости аденокарциномой пищевода в Западной Европе и Северной Америке [8].

Распространенность пищевода Барретта широко варьирует. В США данная патология в группе, состоявшей из 961 пациента в возрасте 40 лет, регистрировалась у 6,8% [9]. В итальянском исследовании распространенность пищевода Барретта составила 1,3% среди 1033 пациентов [10]. Большой метаанализ из Азии, включав-

ший 453 147 пациентов, показал распространенность пищевода Барретта 1,3% [11]. В настоящее время определенное внимание уделяется этническим аспектам распространенности патологии [12, 13]. В 2015–2017 гг. в Республике Хакасия было проанализировано 17 423 (6 970 мужчин, 10 453 женщины) эндоскопических исследований. При подозрении на пищевод Барретта применялась функция узкоспектрального осмотра (NBI), проводился забор биоптатов для гистологического исследования. Распространенность пищевода Барретта в обследованной популяции составила 1,2% (2,3% у мужчин и 0,6% у женщин; ОШ = 4,18; ДИ 3,08–5,62; $p < 0,001$).

Пищевод Барретта является одной из форм и осложнением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при хроническом повреждении слизистой пищевода в результате контакта с компонентами рефлюксата

Ведение пациентов с пищеводом Барретта до настоящего времени остается сложной задачей. В этой связи за последние 5 лет появилась целая серия новых клинических рекомендаций по диагностике и лечению пищевода Барретта в Европе [2, 14], США [1], Австралии [15] и Азиатско-Тихоокеанском регионе [16]. Скрининг пищевода Барретта рекомендуется проводить у пациентов с симптомами ГЭРБ в возрасте старше 50 лет, с наличием нескольких факторов риска, среди которых выделяют мужской пол, курение, ожирение, длительное течение ГЭРБ и отягощенный семейный анамнез [17]. Вместе с тем надо учитывать, что клинические симптомы у больных с пищеводом Барретта не отличаются от таковых при других формах ГЭРБ. В этой связи сейчас осуществляется поиск методов определения генетических биомаркеров, позволяющих прогнозировать развитие дисплазии и рака пищевода [18].

Для диагностики пищевода Барретта важное значение имеет эндоскопическое исследование. При описании изменений слизистой оболочки пищевода при подозрении на пищевод Барретта до сих пор сохраняют свою актуальность «Пражские критерии» [19]. Рекомендуется применять увеличительную узкоспектральную эндоскопию и витальное окрашивание участков пищевода (хромозндоскопия), подозрительных на наличие метаплазии. Следует выделять пациентов с длинным сегментом пищевода Барретта (больше 3 см). У таких пациентов вероятность прогрессирования заболевания в рак пищевода является более высокой [20]. Все современные рекомендации требуют гистологического подтверждения кишечной метаплазии для диагностики пищевода Барретта [1, 2, 14–16]. Существует единодушное согласие во всем мире о том, что Сиэтлский протокол с четырехквadrантными биопсиями каждые 2 см по всей длине сегмента пищевода Барретта – оптимальная методика для получения ткани [17]. При гистологическом описании препарата важным для дальнейшего ведения пациента является регистрация наличия не

только метаплазии, но и дисплазии с определением ее степени [17].

Главная задача при ведении пациентов с пищеводом Барретта – профилактика рака пищевода. При отсутствии дисплазии рекомендации Американского колледжа гастроэнтерологии [1] и Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии [14] предписывают наблюдение за пациентами с интервалом в 3–5 лет. Британский [2] и Австралийский [15] гайдлайны рекомендуют эндоскопическое наблюдение пациентов с коротким сегментом пищевода Барретта каждые 3–5 лет, лиц с длинным сегментом пищевода Барретта – каждые 2–3 года. Лица с пищеводом Барретта с дисплазией низкой степени должны наблюдаться эндоскопически через 6–12 мес. У таких пациентов эндоскопическая аблационная терапия является предпочтительным методом лечения [1]. Пациенты с пищеводом Барретта с дисплазией высокой степени нуждаются в раннем применении эндоскопического или хирургического лечения после определения стадии опухолевого процесса при помощи эндоскопического ультразвукового метода [21].

Для эрадикации участков метаплазии сейчас широко применяются аргоноплазменная коагуляция, фотодинамическая терапия и радиочастотная абляция. Наиболее эффективным методом является радиочастотная абляция, применение которой позволяет добиваться удаления дисплазии у 96,7% пациентов при наблюдении в течение 12–44 мес. и значительно снижать показатели прогрессирования пищевода Барретта в рак пищевода [22].

Продолжает уточняться вопрос о применении ингибиторов протонной помпы (ИПП) для ведения пациентов с пищеводом Барретта. Значительную роль в этом плане имеет метаанализ, опубликованный в 2014 г. в журнале Gut. Авторы этой работы пришли к заключению, что назначение ИПП уменьшает риск рака пищевода у лиц с пищеводом Барретта на 71%. Курсы ИПП больше 3 лет в сравнении с короткими курсами ИПП имели тенденцию к большей эффективности профилактики рака пищевода [23]. В этой связи Американская гастроэнтерологическая ассоциация и Американский колледж гастроэнтерологии поддерживают применение ИПП у пациентов с пищеводом Барретта как без дисплазии, так и с наличием дисплазии [1, 24]. При этом отмечается безопасность длительного (в течение нескольких лет) непрерывного применения ИПП [24].

Скрининг пищевода Барретта рекомендуется проводить у пациентов с симптомами ГЭРБ в возрасте старше 50 лет с наличием нескольких факторов риска, среди которых выделяют мужской пол, курение, ожирение, длительное течение ГЭРБ и отягощенный семейный анамнез

Авторы различных метаанализов и обзоров в целом отмечают ассоциацию применения малых доз аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов и статинов с уменьшением риска аденокарциномы пищевода

[2, 21, 25]. Однако рутинное использование этих препаратов не рекомендуют, учитывая недостаточное количество поддерживающих данных и связанные риски [17]. Следует выделить возможности использования урсодезоксихолевой кислоты для терапии пациентов с пищеводом Барретта. В нашем 5-летнем проспективном исследовании комбинация препарата урсодезоксихолевой кислоты и ИПП была отчетливо более эффективна для лечения пищевода Барретта и эзофагита в сравнении с монотерапией ИПП [26].

Главной задачей при ведении пациентов с пищеводом Барретта является профилактика рака пищевода, поэтому для определения тактики ведения больных наибольшее значение имеют длина сегмента пищевода Барретта, наличие и степень дисплазии

Сохраняется интерес к методам антирефлюксной хирургии при пищеводе Барретта, среди которых чаще используется фундопликация по Ниссену [27]. Современный метаанализ показывает, что благодаря антирефлюксной хирургии улучшается качество жизни пациентов с ГЭРБ, но вместе с тем не отмечает преимущества перед медикаментозной терапией [28].

Таким образом, актуальность проблемы пищевода Барретта обусловлена ростом заболеваемости аденокарциномой пищевода. Распространенность пищевода Барретта широко варьирует в разных регионах мира и имеет этнические отличия. В диагностике данной патологии наибольшее значение имеют применение новых эндоскопических методов и гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода. Главной задачей при ведении пациентов с пищеводом Барретта является профилактика рака пищевода, поэтому для определения тактики ведения больных наибольшее значение имеют длина сегмента пищевода Барретта, наличие и степень дисплазии. Для эрадикации участков метаплазии сейчас широко применяются эндоскопические методы, среди которых наиболее эффективным является радиочастотная абляция. Длительное лечение ИПП является безопасным и позволяет снизить риск трансформации пищевода Барретта в аденокарциному пищевода. Возможности применения малых доз аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов, статинов и урсодезоксихолевой кислоты для профилактики развития рака пищевода требуют дополнительных исследований.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(1): 30-50.
2. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang JY, Watson P et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*, 2014, 63(1): 7-42.
3. Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(3): 788-797.
4. Цуканов В.В., Онучина Е.В., Васютин А.В., Буторин Н.Н., Амелчугова О.С. Клинические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста: результаты 5-летнего проспективного исследования. *Терапевтический архив*, 2014, 86(2): 23-26. / Tsukanov VV, Onuchina EV, Vasyutin AV, Butorin NN, Amelchugova OS. Clinical aspects of gastroesophageal reflux disease in the elderly: the 5-year prospective study results. *Terapevtichesky Arkhiv*, 2014, 86 (2): 23-26.
5. Цуканов В.В., Амелчугова О.С., Каспаров Э.В., Буторин Н.Н., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Третьякова О.В. Роль эрадикации *Helicobacter pylori* в профилактике рака желудка. *Терапевтический архив*, 2014, 86(8): 124-127. / Tsukanov VV, Amelchugova OS, Kasparov EV, Butorin NN, Vasyutin AV, Tonkikh YuL, Tretyakova OV. The role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of gastric cancer. *Terapevtichesky Arkhiv*, 2014, 86 (8): 124-127.
6. Rajendra S, Sharma P. Barrett Esophagus and Intramucosal Esophageal Adenocarcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2017, 31(3): 409-426.
7. Cook MB, Coburn SB, Lam JR, Taylor PR, Schneider JL, Corley DA. Cancer incidence and mortality risks in a large US Barrett's oesophagus cohort. *Gut*, 2018, 67(3): 418-529.
8. Coleman HG, Xie SH, Lagergren J. The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology*, 2018, 154(2): 390-405.
9. Rex DK, Cummings OW, Shaw M, Cummings MD, Wong RK, Vasudeva RS et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology*, 2003, 125(6): 1670-1677.
10. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, Johansson S, Fiocca R, Casanova S et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut*, 2008, 57(10): 1354-1359.
11. Shiota S, Singh S, Anshasi A, El-Serag HB. Prevalence of Barrett's Esophagus in Asian Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(11): 1907-1918.
12. Агеева Е.С., Штыгашева О.В., Рязанцева Н.В., Цуканов В.В. Молекулярно-генетические факторы, влияющие на исход инфицирования *Helicobacter pylori* у жителей Республики Хакасия. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2010, 20(4): 16-21. / Ageeva ES, Shtygashева OV, Ryzantseva NV, Tsukanov VV. Molecular genetic factors that influence the outcomes of *Helicobacter pylori* infection in the Republic of Khakassia population. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*, 2010, 20 (4): 16-21.
13. Буторин Н.Н., Бицурин Т.Б., Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Кукулин Д.В., Тимошенко В.О. и др. Распространенность и клинические аспекты пищевода Барретта у населения Восточной Сибири. *Терапевтический архив*, 2013, 85(1): 62-65. / Butorin NN, Bichurina TB, Tsukanov VV, Kasparov EV, Kuklin DV, Timoshenko VO, et al. The prevalence and clinical aspects of Barrett's esophagus among the Eastern Siberia population. *Terapevtichesky Arkhiv*, 2013, 85 (1): 62-65
14. Weusten B, Bisschops R, Coron E, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau JM, Esteban JM et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*, 2017, 49(2): 191-198.
15. Whiteman DC, Appleyard M, Bahin FF, Bobryshev YV, Bourke MJ, Brown I et al. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(5): 804-820.
16. Fock KM, Talley N, Goh KL, Sugano K, Katelaris P, Holtmann G et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus. *Gut*, 2016, 65(9): 1402-1415.
17. Clermont M, Falk GW. Clinical Guidelines Update on the Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Dig Dis Sci*, 2018, Apr 18 [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s10620-018-5070-z.

18. Findlay JM, Middleton MR, Tomlinson I. Genetic Biomarkers of Barrett's Esophagus Susceptibility and Progression to Dysplasia and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(1): 25-38.
19. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, Gossner L, Hoshihara Y et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology*, 2006, 131(5): 1392-1399.
20. Pohl H, Pech O, Arash H, Stolte M, Manner H, May A et al. Length of Barrett's oesophagus and cancer risk: implications from a large sample of patients with early oesophageal adenocarcinoma. *Gut*, 2016, 65(2): 196-201.
21. Rajendra S, Sharma P. Barrett's Esophagus. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2014, 12(2): 169-182.
22. Pandey G, Mulla M, Lewis WG, Foliaki A, Chan DSY. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of radiofrequency ablation in low grade dysplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy*, 2018, Apr 24, [Epub ahead of print], doi: 10.1055/a-0588-5151.
23. Singh S, Garg SK, Singh PP, Iyer PG, El-Serag HB. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut*, 2014, 63(8): 1229-1237.
24. 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.
25. Liao LM, Vaughan TL, Corley DA, Cook MB, Casson AG, Kamangar F et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use reduces risk of adenocarcinomas of the esophagus and esophago-gastric junction in a pooled analysis. *Gastroenterology*, 2012, 142(3): 442-452.
26. Цуканов В.В., Онучина Е.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Опыт длительной терапии пациентов с пищеводом Барретта. *Фарматека*, 2015, 2: 62-65. /Tsukanov VV, Onuchina EV, Kasparov EV, Vasyutin AV, Tonkikh YuL. The experience of prolonged therapy of patients with Barrett's esophagus. *Pharmateka*, 2015, 2: 62-65.
27. Wassenaar EB, Oelschlaeger BK. Effect of medical and surgical treatment of Barrett's metaplasia. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(30): 3773-3779.
28. Rayner CJ, Gatenby P. Effect of antireflux surgery for Barrett's esophagus: long-term results. *Minerva Chir*, 2016, 71(3): 180-191.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Цуканов Владислав Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС, г. Красноярск

Васютин Александр Викторович – к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС, г. Красноярск

Буторин Николай Николаевич – к.м.н., заведующий эндоскопическим отделением Хакасской республиканской больницы, Республика Хакасия, г. Абакан

Тонких Юлия Леонгардовна – к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС, г. Красноярск

Перетьяко Ольга Викторовна – научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС, г. Красноярск

Пуликов Анатолий Степанович – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС, г. Красноярск



АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ

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



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

- 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.a-surgeon.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

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТИЛМЕТИОНИНСУЛЬФОНИЯ ХЛОРИДА

КАК КОМПОНЕНТА КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ И ГАСТРОДУОДЕНИТОВ

Известно, что гастриты, гастродуодениты и язвенная болезнь относятся к группе кислотозависимых заболеваний, которые занимают значительную долю среди болезней органов пищеварения. Несмотря на применение в терапии ингибиторов протонной помпы, открытие важной роли в генезе данных заболеваний инфекции *H. pylori* и разработку эрадикационных схем, актуальность проблемы сохраняется ввиду развития грозных осложнений (кровотечений, перфорации). Современная терапевтическая концепция лечения гастритов и язвенной болезни предусматривает активную лечебную тактику и включает многокомпонентные лекарственные схемы. Наряду с ингибиторами протонной помпы, не утратили своего значения диетические рекомендации, назначение гастроцитопротекторов, в т. ч. природного происхождения, и индивидуальный подход к пациенту в каждом конкретном случае. В качестве одного из компонентов комплексной терапии язвенной болезни и гастродуоденитов может быть назначение препарата метилметионинсульфония хлорида (витамина U) Гастрарекс, улучшающего секреторную и репаративную функцию желудка.

Ключевые слова: гастрит, язвенная болезнь, гастродуоденит, комплексная терапия, витамин U, метилметионинсульфония хлорид, Гастрарекс.

I.G. PAKHOMOVA, Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg.

POTENTIAL USE OF METHYLMETHIONINE SULFONIUM CHLORIDE AS A COMPONENT OF COMBINATION THERAPY FOR PEPTIC ULCER AND GASTRODUODENITIS

It is known that gastritis, gastroduodenitis and peptic ulcer belong to the group of acid-dependent diseases, which occupy a significant proportion among the digestive system diseases. Despite the use of proton pump inhibitors in therapy, the discovery of an important role of *H. pylori* infection in the genesis of these diseases and the development of eradication schemes, the urgency of the problem persists due to the development of formidable complications (bleeding, perforation). The modern therapeutic concept of treatment of peptic ulcer (including gastroduodenitis) provides active therapeutic tactics and includes multicomponent drug regimens. Along with proton pump inhibitors, the dietary recommendations, appointment of gastro-cytoprotectors, including ones of natural origin, and the individual approach to the patient in each specific case have not outlived their usefulness. Methylmethionine sulfonium chloride (vitamin U) Gastrarex, which improves the secretory and reparative function of the stomach, may be administered as one of the components of the complex therapy of peptic ulcer and gastroduodenitis.

Keywords: gastritis, peptic ulcer, gastroduodenitis, complex therapy, vitamin U, methylmethionine sulfonium chloride, Gastrarex.

На современном этапе развития медицины прогресс в терапии язвенной болезни и гастродуоденитов очевиден. Сделан значительный шаг к изменениям принципов лечения, что связано прежде всего с применением новых антисекреторных препаратов (ингибиторов протонной помпы) и открытием важной роли *Helicobacter pylori* в патогенезе данных заболеваний, а также разработкой эрадикационных схем терапии. В результате к концу XX в. отмечено снижение частоты язвенной болезни и госпитализаций больных с неосложненными формами заболевания как в зарубежных странах, так и в России [1, 2].

В настоящее время фармакотерапия язвенной болезни и гастродуоденитов включает применение большого числа различных препаратов и их сочетаний с учетом этиопатогенетических аспектов заболеваний [3].

Как известно, возникновению язвенной болезни способствует дисбаланс между факторами агрессии и факторами защиты (табл. 1).

Также определенную роль в патогенезе заболевания играют: наследственная предрасположенность, гормональные факторы (гастроинтестинальные пептиды, гормоны коры надпочечников и др.), биогенные амины (гистамин, серотонин, катехоламины), нарушение процессов перекисного окисления.

Одним из этиологическим фактором развития гастрита, и язвенной болезни является инфекция *H. pylori*, спектр неблагоприятного влияния которой хорошо изучен [4].

Обсеменение слизистой оболочки желудка *H. pylori* сопровождается формированием поверхностного антрального гастрита и дуоденита и ведет к повышению уровня гастрина с последующим усилением секреции соляной кислоты. Избыточное количество соляной кислоты, попадая в просвет двенадцатиперстной кишки, в условиях относительного дефицита панкреатических бикарбонатов способствует прогрессированию дуоденита и, кроме того, обуславливает появление в кишке участков желудочной метаплазии. В дальнейшем при неблагоприятном течении,

Таблица 1. Факторы агрессии и защиты в развитии язвенной болезни

Факторы АГРЕССИИ	Факторы ЗАЩИТЫ
<ul style="list-style-type: none"> • увеличение массы обкладочных клеток (часто наследственно обусловленное), • гиперпродукция гастрина, • нарушение нервной и гуморальной регуляции желудочного кислотообразования, • расстройство выработки пепсиногена и пепсина, • нарушение гастродуоденальной моторики (задержка или, наоборот, ускорение эвакуации из желудка), • обсеменение слизистой оболочки микроорганизмами <i>H. pylori</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • снижение выработки и изменение качественного состава желудочной слизи, • уменьшение секреции бикарбонатов, • снижение регенераторной активности эпителиальных клеток, • ухудшение кровоснабжения слизистой желудка, • уменьшение содержания простагландинов в желудочной стенке

часто при наличии дополнительных этиологических факторов (наследственная предрасположенность, нервно-психические стрессы и др.), в участках метаплазированной слизистой может сформироваться язвенный дефект. Ассоциированными с *H. pylori* оказывается около 60% язв желудка и 80% язв двенадцатиперстной кишки [5].

Вместе с тем, несмотря на многолетнюю активную борьбу с инфекцией *H. pylori*, распространенность грозных осложнений язвенной болезни в России и в большинстве стран мира не снижается [2, 6], что требует поиска других причин, таких как прием ulcerогенных лекарственных препаратов (НПВП и др.), роль вторичного иммунодефицита (угнетение Т-клеточного звена иммунитета, неэффективность процессов дезинтеграции микробного антигена в фагоцитирующих клетках [7]), важное влияние психоэмоционального фактора (стресс, тревога, психическая дезадаптация и т.п.) [8]. Еще В.Х. Василенко (1970) в своих трудах писал: «Одни люди «живут сердцем» и страдают стенокардией и инфарктом миокарда, другие «живут желудком» и являются кандидатами на язвенную болезнь» [9].

При сочетанном воздействии на организм человека комплекса неблагоприятных факторов (психоэмоциональный стресс, инфекция *H. pylori* и др.), особенно у пациентов с наследственной отягощенностью по язвенной болезни, происходит срыв механизмов местной гастродуоденальной системы саморегуляции [10]. При этом нарушается секреторная и моторная деятельность желудка и двенадцатиперстной кишки, ухудшается регионарное кровоснабжение и трофика тканей, что создает условия для ацидопептической (кислой) «агрессии». В результате на ограниченном участке слизистой оболочки снижается резистентность, что обусловлено нарушением местной микроциркуляции, микротромбозом, ишемией с образованием микроинфарктов; повышением ретроdiffузии ионов H^+ и др.

Патогенетические аспекты развития гастритов и дуоденитов, обусловленные гиперацидностью, схожи с таковыми при язвенной болезни. Согласно определению, хронические гастриты – группа хронических заболеваний, морфологически характеризующихся воспали-

тельными и дистрофическими процессами в слизистой оболочке желудка и разнообразными клиническими признаками [11]. При этом хронический поверхностный гастрит характеризуется развитием воспаления в слизистой оболочке желудка (СОЖ), чаще обусловленного *H. pylori*, с расстройствами секреторной, моторной и инкреторной функций желудка, гистологически проявляющимся клеточной инфильтрацией. Хронический атрофический гастрит (мультифокальный и аутоиммунный) характеризуется функциональной и структурной перестройкой с дистрофическими процессами в СОЖ, прогрессирующей атрофией с утратой желудочных желез и замещением их метаплазированным эпителием и/или фиброзной тканью.

Необходимо отметить, что поверхностный и атрофический (мультифокальный) варианты хронического гастрита рассматриваются как стадии одного патологического процесса, возникающего чаще всего в результате инфицирования СОЖ инфекцией *H. pylori*, тогда как хронический аутоиммунный гастрит часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями. Кроме того, как известно, хронический гастрит может протекать как с гиперпродукцией соляной кислоты, так и с секреторной недостаточностью (атрофический гастрит), что необходимо учитывать при ведении пациента.

Таким образом, учитывая вышесказанное, современная терапевтическая концепция лечения язвенной болезни, в т. ч. гастритов и гастродуоденитов, предусматривает активную лечебную тактику, направленную в первую очередь на ацидопептический и инфекционный механизмы патогенеза, и включает многокомпонентные лекарственные схемы и длительный прием (при необходимости) препаратов по показаниям.

Хронический *H. pylori* – ассоциированный гастрит, в т. ч. и при бессимптомном его течении, рассматривают как показание к проведению эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. Современные подходы к диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, отвечающие требованиям доказательной медицины, отражены в итоговом документе пятого Маастрихтского консенсуса [12]. При атрофическом гастрите обязательно исключение дефицита витамина В12 и пернициозной анемии, при необходимости – коррекция данных состояний.

Основными принципами терапии язвенной болезни являются: этиологическая (антихеликобактерная) терапия, воздействие на факторы агрессии и/или защиты; лечебное питание, коррекция медикаментозного лечения с учетом сопутствующих заболеваний; индивидуальные особенности больного (пол, возраст и др.) и – что также важно учитывать, особенно для достижения комплаенса и успешности назначенной терапии, – финансовые возможности пациента.

Согласно данным метаанализа большого числа работ, практически полное рубцевание язв желудка и двенадцатиперстной кишки происходит в случаях, если удается поддерживать рН внутрижелудочного содержимого более 3 около 18 ч/сут [13]. Следовательно, в качестве ацидопептической противоязвенной терапии могут рассматриваться

антациды, H₂-блокаторы и ингибиторы протонной помпы. При этом важно подчеркнуть, что только ИПП могут поддержать требуемую продолжительность повышения pH в желудке, необходимую для проведения эрадикационной терапии, заживления гастродуоденальных язв, и являются базисными противоязвенными препаратами [14].

Важно подчеркнуть, что на сегодняшний день принципиальные отличия в подходах к терапии язвенной болезни в зависимости от локализации язвенного дефекта отсутствуют (за исключением сроков лечения), и после подтверждения доброкачественного характера язвы желудка лечение проводится аналогично терапии пациентов с дуоденальными язвами. Длительность терапии определяется размерами и глубиной язвенного дефекта (язвы желудка более значительного размера, рубцуются медленнее) [2].

Нередко в комплексной терапии различных форм язвенной болезни используются лекарственные препараты, повышающие резистентность слизистой оболочки желудка, а именно гастроцитопротекторы (коллоидный субцитрат висмута, сукральфат, простагландины). Данные препараты позволяют ускорить сроки заживления язв и улучшить качество образующегося рубца. Необходимо заметить, что эти препараты применяются и в терапии хронических гастритов, особенно при атрофическом варианте. Так, например, после окончания антихеликобактерной терапии возможно продолжение лечения препаратом висмута до 4–8 нед. для обеспечения защиты СОЖ и канцеропревенции [15].

Кроме этого, для лечения больных язвенной болезнью, НПВП-гастропатиями и хроническим гастродуоденитом необходимо применение гастропротекторов, механизм действия которых заключается в индукции синтеза эндогенных простагландинов E₂ и G₁₂ в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, что приводит к активации ее физиологической защиты. Добавление гастропротекторов к схемам эрадикации повышает их эффективность и снижает вероятность развития рецидивов заболевания [16].

Помимо вышесказанного, терапия язвенной болезни, а также гастродуоденитов может включать (в зависимости от этиопатогенеза и течения заболевания, индивидуальных особенностей пациента) фитотерапию, применение минеральных вод, физиотерапевтическое лечение, местное лечение долго не заживающих язв, средства, улучшающие кровоток в стенке органа, препараты, стимулирующие процессы регенерации и белкового обмена (солкосерил, актовегин, масло шиповника, облепиховое масло, анаболические стероиды и др.). При атрофическом гипоацидном гастрите назначают заместительную терапию препаратами соляной кислоты и ферментов желудочного сока.

Кроме того, имеется точка зрения о том, что язвенная болезнь – это не только местное страдание, но и системное заболевание, требующее включения в терапию таких средств, как пирарцетам (обладает совокупностью психо-, нейро- и соматотропных свойств), иммуномодуляторы (при обнаружении у пациентов с язвенной болезнью признаков вторичного иммунодефицита), антиоксиданты и витаминно-минеральные комплексы [10, 17].

Таблица 2. Диетические рекомендации по продуктам питания при язвенной болезни и гиперацидных гастритах

Исключить	Разрешено к применению
<ul style="list-style-type: none"> • крепкие мясные и рыбные бульоны, • жареную и наперченную пищу, • копчености и консервы, • приправы и специи (лук, чеснок, перец, горчицу), • соленья и маринады, • сырые овощи и фрукты, цитрусовые • газированные фруктовые воды, пиво, белое сухое вино, шампанское, кофе 	<ul style="list-style-type: none"> • мясо и рыба (отварные или приготовленные на пару), • яйца, молоко и молочные продукты, • макаронные изделия, каши, • черствый белый хлеб, сухой бисквит и сухое печенье, • молочные и вегетарианские супы, • овощи (картофель, морковь, кабачки, цветная капуста) тушеные или в виде пюре и паровых суфле, • кисели из сладких сортов ягод, муссы, желе, • сырые тертые и печеные яблоки, • какао с молоком, некрепкий чай

Отдельно хотелось бы обратить внимание на актуальность лечебного питания и его режимов у пациентов с язвенной болезнью и гастродуоденитами, поскольку выполнение данных диетических мероприятий способствует улучшению течения заболеваний и повышает шансы на излечение.

Основные принципы диетического лечения больных язвенной болезнью (в т. ч. гастритов и дуоденитов в стадии обострения) включают: частое (5–6 р/сут) дробное питание; механическое, термическое и химическое щажение слизистой оболочки желудка [18].

При химическом щажении диета строится из продуктов, слабо возбуждающих желудочную секрецию. При механическом щажении из рациона исключают продукты, раздражающие слизистую оболочку желудка: овощи, содержащие клетчатку (в первую очередь сырые), незрелые ягоды и фрукты с грубой кожурой, хлеб из муки грубого помола с добавлением отрубей, продукты, содержащие соединительную ткань (например, хрящи, кожа птицы и рыбы, жилистое мясо).

Важно подчеркнуть, что принцип механического щажения предусматривает специальную кулинарную обработку продуктов: измельчение мяса, рыбы, птицы (в виде суфле, котлет, тефтелей и др.), гомогенизированные овощи (пюре из свеклы, моркови, тыквы, картофеля). Пищу готовят в отварном, запеченном виде, на пару без добавления поваренной соли.

Из пищевого рациона необходимо исключить продукты, раздражающие слизистую оболочку желудка и возбуждающие секрецию соляной кислоты. Следует отдавать предпочтение продуктам, обладающим выраженными буферными свойствами (табл. 2).

Особое внимание пациента следует обратить на необходимость тщательно прожевывать пищу, есть не спеша, что способствует лучшему пропитыванию пищи слюной, обладающей выраженными буферными свойствами.

Диетическое питание при хроническом атрофическом гастрите с пониженной секреторной функцией желудка отличается от таковой при гиперацидных состо-

ниях [18]. Так, данная диета предполагает полноценное питание больного и стимуляцию функциональных желез. Рекомендованные блюда обязательно должны отвариваться, легко прожариваться, тушиться, запекаться. Не применяются охлажденные продукты с грубой структурой. Диета допускает употребление разнообразных блюд: мясных, рыбных. Разрешены кисломолочные, мучные продукты, яйца, сваренные вкрутую и в виде омлета. Широко используются овощи и фрукты. Всего допускается более тридцати видов различных продуктов, позволяющих организовать качественное и разнообразное питание. Можно рекомендовать отвар шиповника, сборы из трав чабреца, подорожника, полыни и зверобоя, а также томатные, капустные и лимонные разбавленные соки.

Исторические этапы лечения язвенной болезни отражают не только социальную значимость заболевания, но и развитие научного прогресса. Однако, несмотря на современные средства в терапии данного заболевания (о чем говорилось выше), в наши дни некоторые консервативные подходы до сих пор занимают определенную нишу среди различных методов лечения. Так, известно, что сок свежей белокочанной капусты способствует заживлению эрозий и язв (свежеприготовленный напиток рекомендуется принимать натощак за 15 минут до еды по $\frac{1}{3}$ стакана трижды в день) и может использоваться в комплексной терапии заболевания [19]. Данный эффект обусловлен содержанием в капусте витамина U (U-ulcer), который был открыт американским ученым Чини (Cheney) в 1949 г. Чини сообщил о выздоровлении 200 пациентов, страдающих язвенной болезнью желудка, после ежедневного употребления 1 л сока свежей капусты на фоне приема антиспазматических средств типа белладонны, анальгетиков, седативных препаратов и щелочи. В результате эксперимента Чини обнаружил, что группа больных, систематически употреблявших антиязвенный витамин U с растительной пищей, выздоровела в два раза быстрее, чем контрольная, которая получала «стандартную» терапию без дополнительного приема витамина.

S-метилметионинсульфония хлорид (витамин U) относится к группе витаминоподобных веществ и является производным незаменимой аминокислоты метионина, необходимого для синтеза всех белковых соединений; активно влияет на секреторную и репаративную функцию желудка (табл. 3).

Метилметионинсульфония хлорид в организме человека самостоятельно не синтезируется, следовательно, его нужно употреблять извне. Продукты, содержащие S-метилметионин: белокочанная капуста и ее сок, спаржа, сок свежей картошки, моркови, сельдерея, свекла, зелень петрушки и укропа, перья зеленого лука, томаты, бананы, зеленый чай, сырые желтки, сырое молоко, печень [21, 22]. Рекомендуемая норма потребления метилметионинсульфония хлорида зависит от возраста, пола и варьирует в диапазоне 100–300 мг/сут, для пациентов с повышенной кислотностью соляной кислоты – 200–400 мг/сут.

Из межлекарственных взаимодействий интересно отметить:

- улучшение обмена водорастворимых витаминов группы B (витаминов B6, B12, бетаина);
- сочетание с холиноблокаторами;
- одновременный прием антибиотиков не нарушает процесс усвоения витамина U в организме;
- антациды ухудшают усвоение метилметионинсульфония хлорида;
- никотиновая кислота совместно с S-метилметионинсульфонием способствует выработке адреналина;
- витамин U повышает эффект фуразолидона, ланатозида Ц, усиливает антиангинальное действие нитроглицерина;
- при одновременном приеме нутриента и леводопы, снижается действие последнего;
- S-метилметионинсульфоний в комбинации с витаминами группы B и фамотидином усиливает действие нутриентов и ускоряет заживление язв слизистой оболочки желудка [23].

Говоря о применении метилметионинсульфония хлорида в качестве дополнительного компонента комплексной терапии гастрита, язвенной болезни или гастродуоденита в виде натурального нутриента, следует подчеркнуть, что приготовление того же капустного сока требует временных затрат, трехкратного приема в течение дня, что зачастую вносит определенные неудобства трудоспособному пациенту. Кроме того, при злоупотреблении целебным напитком появляются запоры и повышенное газообразование. Важно подчеркнуть, что большая часть продуктов, содержащих данную молекулу, противопоказана при обострениях язвенной болезни и гастродуоденитов.

Таблица 3. Механизм влияния витамина U на желудочно-кишечный тракт [20]

Защита и восстановление клеток слизистой желудка и кишечника	Нормализация кислотности и уменьшения дискомфорта	Защита ЖКТ от воздействия этанола
Отдает свои метильные группы, необходимые для процессов синтеза, влияет на холиновый обмен, стимулирует выработку муцина клетками слизистой оболочки ЖКТ, что способствует повышению ее защитной функции от агрессивных факторов внутренней и внешней среды, активизирует процессы восстановления клеток слизистой оболочки ЖКТ, стимулирует процесс регенерации клеток желудка и двенадцатиперстной кишки	Метилирует гистамин, который стимулирует продукцию HCL, превращая его в неактивную форму. Переход гистамина в неактивную форму – метилгистамин ведет к уменьшению секреции HCL и снижает вероятность повреждения клеток желудка и кишечника. При недостаточной секреции HCL метилметионинсульфония хлорид (витамин U) стимулирует ее выработку	Метилметионинсульфония хлорид обладает антиоксидантной активностью, задерживая процессы перекисного окисления липидов, и защищает клетки слизистой оболочки желудка от агрессивного воздействия этанола и его производных

Альтернативой метилметионинсульфония хлориду является применение препаратов, которые его содержат. Примером такого подхода является препарат Гастрарекс, содержащий 300 мг действующего вещества метилметионинсульфония хлорида [24]. Гастрарекс назначается взрослым по 1 капсуле в день во время еды. Продолжительность приема 1 месяц. При необходимости прием можно повторить через месяц.

Препарат Гастрарекс можно рекомендовать пациентам:

- для укрепления и защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки от влияния агрессивных факторов,
- нормализации повышенной или пониженной кислотности желудочного сока,
- улучшения секреторной и моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки,
- активации процессов восстановления в слизистой оболочке желудка и кишечника на клеточном уровне.

Фармакологические препараты, содержащие в своем составе метилметионинсульфония хлорид (витамин U), активно применяются в Европе и США.

Таким образом, современная комплексная медикаментозная терапия язвенной болезни, гастритов и гастродуоденитов зачастую может обеспечить длительное безрецидивное течение этих заболеваний и избежать развития грозных осложнений. Успех терапии зависит не только от назначения оптимальной лекарственной терапии и необходимых комбинаций, но и в значительной степени от ее реализации с участием больного. При этом применение препаратов, содержащих метилметионинсульфония хлорид, в комплексной терапии гастрита, язвенной болезни и гастродуоденита может улучшить течение заболевания и ускорить процесс купирования симптоматики и тем самым повысить качество жизни.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Lau JY, Sung J, Hill C, et al. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*, 2011, 84: 102-113.
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *РЖГТК*, 2016, 26(6): 40-54. / Ivashkin VT, Sheptulin AA, Maev IV, et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for diagnosis and treatment of peptic ulcer. *RJGGT*, 2016, 26 (6): 40-54.
3. Гастроэнтерология: руководство для врачей. Под ред. Е.И. Ткаченко. СПб.: ООО «Издательство «СпецЛит», 2013. 637 с. /Gastroenterology: a guide for doctors. Under the editorship of Tkachenko EI. SPb.: Publishing House SpetsLit LLC, 2013. 637 p.
4. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. СПб.: ИнформМед, 2011. 572 с. /Uspensky YuP, Suvorov AN, Baryshnikova NV. *Helicobacter pylori* infection in clinical practice. SPb.: InformMed, 2011. 572 p.
5. Spechler SJ. Peptic ulcer and its complications. Slesinger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo, 2002, 1: 747-781.
6. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Андреев Д.Н. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктал.*, 2012, 4: 17-26. /Maev IV, Samsonov AA, Andreev NG, Andreev DN. Important practical results and current trends in the study of diseases of stomach and duodenum. *Ros. Journal. Gastroenterol., Hepatol. i Koloproktol.*, 2012, 4: 17-26.
7. Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Язвенная болезнь и иммунная система организма. *Клин. мед.*, 2000, 7: 15-21. /Zimmerman YaS, Mikhaleva EN. Ulcer disease and the immune system. *Klin. Med.*, 2000, 7: 15-21.
8. Салтыков А.Б. Теория функциональных систем и клиническая медицина. *Клин. мед.*, 2008, 1: 4-9. /Saltykov AB. Theory of functional systems and clinical medicine. *Klin. Med.*, 2008, 1: 4-9.
9. Василенко В.Х. Чего мы не знаем о язвенной болезни (пути изучения проблемы). В кн.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии. М., 1970. Вып. 1: 3-17. /Vasilenko VKh. What we do not know about peptic ulcer (ways of studying the problem). In the book: Actual questions of gastroenterology. M., 1970. Issue. 1: 3-17.
10. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения. В кн.: Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. М.: МЕДпресс-информ, 2013: 85-107. /Zimmerman YaS. Peptic ulcer: actual problems of aetiology, pathogenesis, differentiated treatment. In the book: Unsolved and Controversial Problems of Modern Gastroenterology. M.: MEDpress-inform, 2013: 85-107.
11. Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Илларионова Ю.В. и соавт. Хронический гастрит: диагностика и лечение. *Фарматека*, 2009, 8: 50-54. /Yakovenko EP, Ivanov AN, Illarionova YuV, et al. Chronic gastritis: diagnosis and treatment. *Pharmateca*, 2009, 8: 50-54.
12. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/ Florence Consensus report. *Gut Online First*, published on October 5, 2016 as 10.1136/gutjnl-2016-312288.
13. Burget DW, Chiverton KD, Hunt RH. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology*, 1990, 99: 345-51.
14. Moodlin IM, Sachs G. Acid related diseases. Biology and treatment. D-Konstanz, 1998: 217-41.
15. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагно-
- стике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *РЖГТК*, 2018, 28(1): 55–77. /Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL. The Russian Gastroenterological Association clinical guidelines for diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *RJGGK*, 2018, 28 (1): 55-77.
16. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(Suppl. 4): 20-4.
17. Москалец О.В., Палеев Ф.Н., Котова А.А. и др. Патогенез синдрома вторичной иммунной недостаточности и подходы к его лечению. *Клин. мед.*, 2002, 11: 18-23. /Moskalets OV, Paleev FN, Kotova AA, et al. Pathogenesis of the secondary immune deficiency syndrome and approaches to its treatment. *Klin. Med.*, 2002, 11: 18-23.
18. Диетология. Руководство. 5-е изд. Под ред. А.Ю. Барановского. СПб.: Питер, 2017. 1104 с. /Nutrition. A guidebook. 5th ed. Edited by Baranovsky AyU. St. Petersburg: Peter, 2017. 1104 p.
- Нестерова А.П., Тайц Н.С. Опыт применения Витамина U в комплексном лечении язвенной болезни // Институт питания АМН СССР. Витамин U (S-Метилметионин) Природа, свойства, применение. М.: Издательство «Наука», 1973: 53-60. /Nesterova AP, Taits NS. Experience of using Vitamin U in the complex treatment of peptic ulcer. Institute of Nutrition of the Academy of Medical Sciences of the USSR. Vitamin U (S-Methylmethionine) Origin, properties, use. Nauka Publisher, Moscow, 1973: 53-60.
19. Patel AD and Prajapati NK. Review on Biochemical Importance of Vitamin-U. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2012, 4(1): 209-215.
20. <http://www.calorizator.ru/vitamin/u>.
21. <https://foodandhealth.ru/vitaminy/vitamin-u/>.
22. Ichikawa T, Ito Y, Saegusa Y, et al. Effects of combination treatment with famotidine and methylmethioninesulfonium chloride on the mucus barrier of rat gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(3): 488-492.
23. www.gastrarex.ru.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

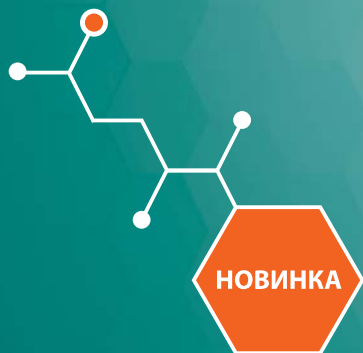
Пахомова Инна Григорьевна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

GASTRAREX ГАСТРАРЕКС

СТРАТЕГИЯ МЯГКОЙ ЗАЩИТЫ НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ

МЕТИЛМЕТИОНИНСУЛЬФОНИЯ
ХЛОРИД СПОСОБСТВУЕТ:

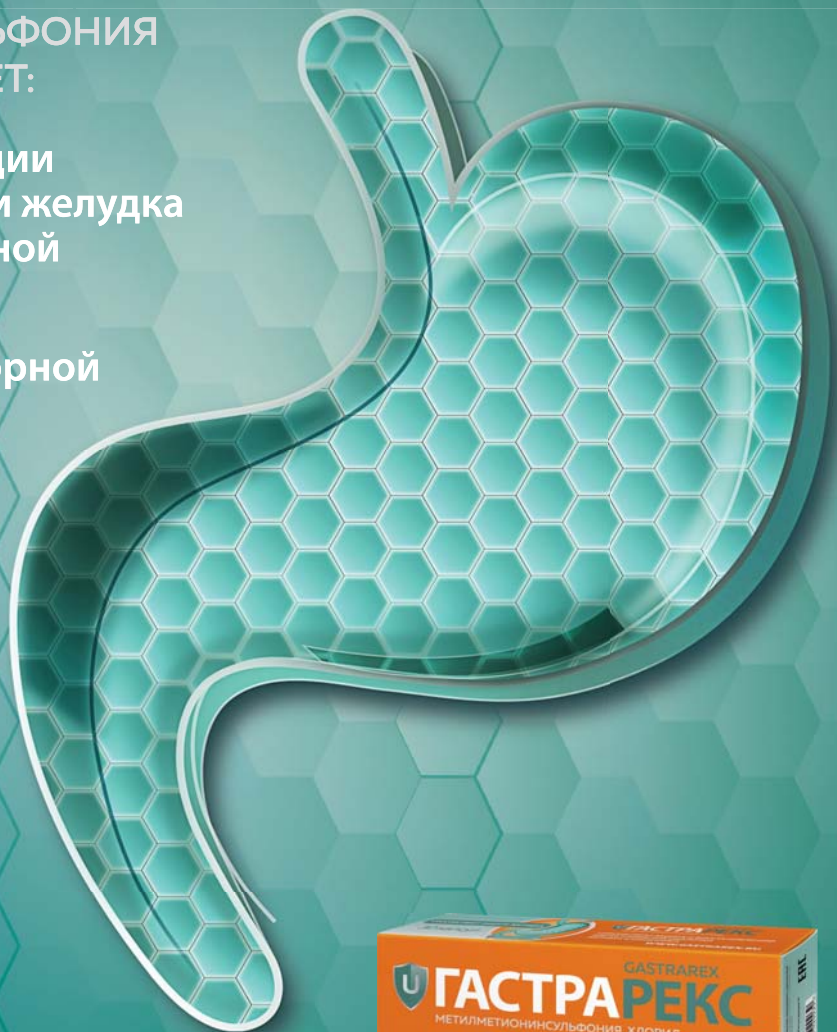
- Защите и регенерации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки¹⁻³
- Улучшению секреторной функции¹⁻³
- Нормализации кислотности³



1. Asha D. Patel and N. K. Prajapati. Review on Biochemical Importance of Vitamin-U. /Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2012, 4 (1): 209-215.

2. А.П. Нестерова, Н.С. Тайц. «Опыт применения Витамина U в комплексном лечении язвенной болезни». Витамин U (S – Метилметионин) Природа, свойства, применение. Издательство «Наука», Москва, 1973. с. 53-60

3. В.Е. Анисимов и соавт. «Эффективность применения отечественного препарата витамина U при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.» Витамин U (S – Метилметионин) Природа, свойства, применение. Издательство «Наука», Москва, 1973. с. 64-71.



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

РАЗЛИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ ГИПЕРАММОНИЕМИИ

В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Гипераммониемия – это метаболическое нарушение, вызванное избыточным количеством аммиака в крови. Гипераммониемия связана с тяжелыми заболеваниями печени, прежде всего с циррозом, в 90% случаев. В остальных 10% следует учитывать нецирротические причины. В статье описаны различные причины и клинические особенности гипераммониемии, связанной с доцирротическими стадиями заболевания печени, особенно с неалкогольной жировой дистрофией. Также приводятся другие этиологические факторы, которые вызывают гипераммониемию различной степени тяжести, от минимальной до очень тяжелой, приводящей к фатальному исходу. Проводится анализ эффективности L-орнитин-L-аспартата при гипераммониемии, а также собственное оригинальное авторское исследование по фармацевтической эквивалентности оригинального и дженерического препаратов L-орнитин-L-аспартата.

Ключевые слова: гипераммониемия, заболевания печени, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, фиброз, нецирротическая гипераммониемия, L-орнитин-L-аспартат.

Е.Ю. PLOTNIKOVA, A.S. SUKHICH

Kemerovo State Medical University (KemGMU) of the Ministry of Health of Russia

DIFFERENT TYPES OF HYPERAMMONEMIA IN CLINICAL PRACTICE

Hyperammonemia is a metabolic disorder, which is caused as a result of high levels of ammonia present in the blood. Hyperammonemia is related to severe liver diseases, primarily to cirrhosis in 90% of cases. Non-cirrhotic causes should be considered in the remaining 10%. The article describes various causes and clinical features of hyperammonemia related to the pre-cirrhotic stages of liver disease, especially to non-alcoholic fatty dystrophy. The authors also provide other etiologies that cause hyperammonemia of varying severity, from minimal to very severe, leading to fatal outcome. The paper provides an analysis of the efficacy of L-ornithine-L-aspartate in hyperammonemia, and the results of own original author's pharmaceutical equivalence study of the original and generic drug L-ornithine-L-aspartate.

Keywords: hyperammonemia, liver diseases, non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, fibrosis, non-cirrhotic hyperammonemia, L-ornithine-L-aspartate.

Гипераммониемия формируется под воздействием различных факторов, наиболее распространенные причины связаны с нарушениями печени. Этиология ее сложна, и исследователи продолжают изучать феномен. Патофизиологические механизмы нецирротической гипераммониемической энцефалопатии также являются многофакторными. Несмотря на редкость этого диагноза, этот феномен заслуживает изучения [1]. Русский ученый профессор И.П. Павлов и соавт. впервые описали связь между аммиаком (NH_3) и печеночной энцефалопатией (ПЭ) еще в 1893 г., но подробное исследование изменений биохимии NH_3 при болезнях печени началось в 1950-х гг. [2, 3]. Несмотря на многочисленные исследования, многогранная патофизиология гипераммониемии, в т. ч. роль NH_3 , остается недостаточно понятной и сегодня [4, 5].

Клиницисты обычно считают, что на формирование ПЭ в значительной степени влияет дефект метаболизма NH_3 в печени, вызванный бактериальным дезаминированием белка в толстой кишке [6]. В середине прошлого века терапевтические вмешательства были направлены на попытки ограничить этот предполагаемый источник NH_3 путем колэктомии [7, 8], позже появились более щадящие медицинские вмешательства, такие как приме-

нение неабсорбируемых дисахаридов и антибиотиков [9]. Хотя это медикаментозная терапия имеет определенную эффективность, ясно, что ряд иных процессов в дополнение к дезаминированию белка в толстой кишке играет важную роль в производстве NH_3 .

В таблице представлен количественный вклад основных N-метаболизирующих органов (желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), печень, почки, головной мозг и мышцы) в четыре первичных метаболита N (мочевина, NH_3 , глутамин (G1) и аланин) [10–20]. Результаты в таблице следует рассматривать как очень упрощенные попытки оценить количественно роль различных органов в метаболизме соединений N, баланс азота и вклад этих органов в концентрацию NH_3 в плазме крови.

Данные для мочевины в таблице основаны на простых оценках метаболического баланса. Экскреция почечной мочевины является основным N-экскреторным механизмом у млекопитающих. Стандартная диета человека содержит около 85 г белка в день [21], что соответствует примерно 13,6 г N [22] или 1М N/70 кг/день. В устойчивом состоянии это потребление должно быть сбалансировано с выделением N 1М/день, которое происходит через мочу (~ 82%), фекалии (~ 15%) и кожу (~ 3%). Азот мочи – это прежде всего мочевина (~ 87%), NH_3

Таблица. Постпрандиальные показатели кровотока и первичных метаболитов N человека

Орган/система	Поток крови (л/мин/70 кг)	Органный баланс (М) (мкм/мин/70 кг; + продуцирование; - чистая поглощаемость)			
		Мочевина	Глутамин	Аланин	Аммиак
Желудочно-кишечный тракт	1,1 (вена портальная)	- 61	- 50	+ 21	+ 66
Печень	0,45 (печеночная артерия)	+ 305	+ 2,3	- 82	- 75
Почки	1,24	- 244	- 30	+ 13	15
Головной мозг	0,78	0	- 20	0	0
Мышцы	1	0	97,96	+ 48	- 6

(~ 6%) и креатинин (~ 7%) [23]. Мочевина синтезируется только в печени. Как показано на *рисунке 1*, печень метаболизирует аминокислоты через трансаминирование в 1-глутамат, который переносится в митохондрии печени и дезаминируется глутаматдегидрогеназой. Этот процесс высвобождает NH_3 , который немедленно превращается в мочевину и циклически переходит в цитозоль. Следует подчеркнуть, что NH_3 , продуцируемый метаболизмом митохондриального метаболизма печени, полностью захватывается и превращается в мочевину и, следовательно, напрямую не влияет на системный NH_3 . Наилучшим доказательством в пользу этой концепции является то, что внутривенная инфузия аминокислот со скоростью, примерно в три раза превышающей нормальное потребление белка, увеличивала скорость экскреции мочевины в четыре раза, повышала концентрацию мочевины в крови на 10000 мкМ, но не оказывала заметного эффекта на концентрацию NH_3 в плазме крови (норма около 30 мкМ) [24].

Системный NH_3 является побочным продуктом метаболизма мочевины, глутамина и аланина. Нормальная артериальная плазма NH_3 составляет 12–40 мкМ, со значительными вариациями, полученными лабораториями, использующими разные методики [26]. В *таблице* приведено среднее нормальное значение NH_3 плазмы 30 мкМ. Величина NH_3 плазмы относительно постоянна, она не изменяется значительно после еды [27]. Поскольку метаболизм человеческого азота NH_3 незначителен, концентрация его в артериальной крови должна быть равна концентрации в венозной системе.

ЖКТ является основным источником NH_3 , который определяет кон-

центрацию в плазме. На основе ряда более ранних исследований [28, 29] известно, что NH_3 «...производится главным образом в толстой кишке, где бактерии метаболизируют белки и другие азот-содержащие продукты в аммиак» [30]. Существует три различных пути синтеза NH_3 в кишечнике (*рис. 2*). Мочевина диффундирует из крови в просвет кишечника, где гидролизуется до NH_3 и CO_2 бак-

Рисунок 1. Процессы, связанные с балансом N в печени [25]

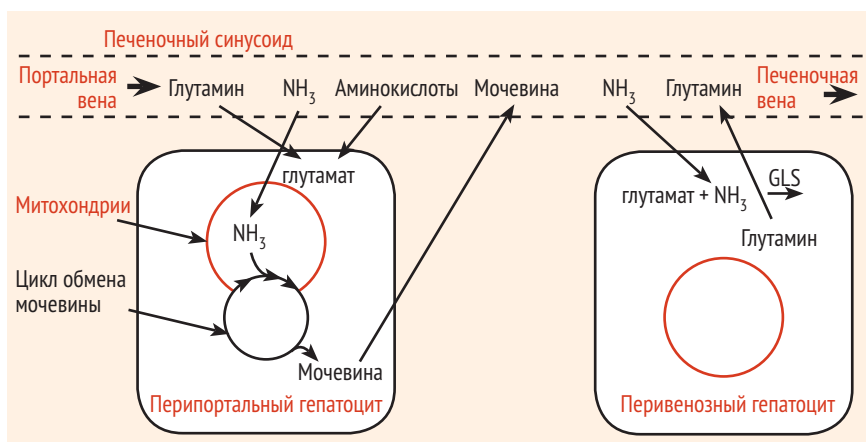
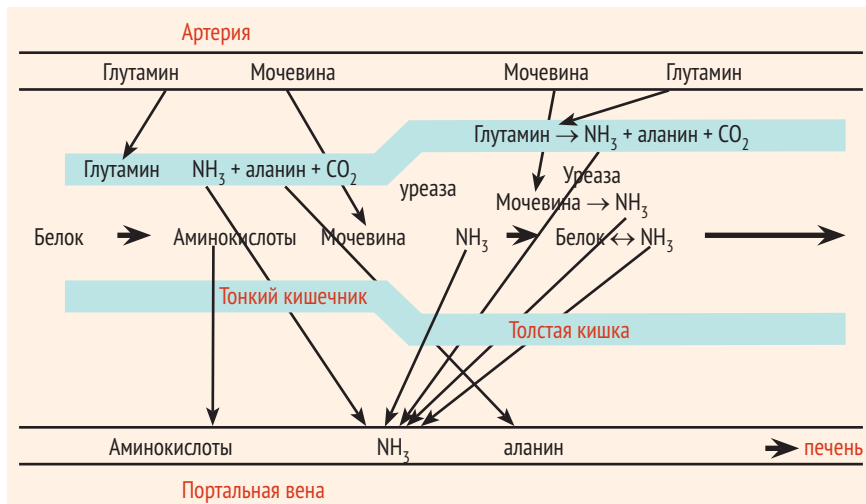


Рисунок 2. Процессы, связанные с балансом NH_3 в желудочно-кишечном тракте [25]



териальной уреазой. Как указано пунктирной стрелкой на рисунке 2, проницаемость слизистой оболочки в толстой кишке ограничивает скорость, с которой мочевины может проникать в ее просвет. Второй процесс – это пристеночный метаболизм глутамина слизистой оболочкой кишечника. Третий процесс – бактериальное дезаминирование мальабсорбированного белка в толстой кишке. Бактериальный метаболизм аммиака имеет важное клиническое значение, поскольку это мишень для лечения ПЭ, которое направлено на снижение продукции ЖКТ- NH_3 , для чего важно понимание местоположения и типы вовлеченных в процесс бактерий.

Существует неопределенность в отношении важного клинического вопроса о месте метаболизма NH_3 в ЖКТ. На этот вопрос можно было бы окончательно ответить, определяя концентрацию NH_3 в венах различных сегментов ЖКТ. Из измерений концентрации NH_3 и скорости течения в портальной и верхней брыжеечных венах свиньи van Berlo и соавт. [31] оценивали, что «...более 75% общего кишечного NH_3 было получено в тонкой кишке». Van der Hulst и соавт. [32] сообщили о концентрациях 65, 33 и 30 мкМ соответственно в венах тощей кишки, подвздошной кишки и ободочной кишки у пациентов во время абдоминальных оперативных вмешательств по поводу опухолей органов желудочно-кишечного тракта. Хотя они не измеряли скорость кровотока, но, зная, что общий объем кровотока в тонкой кишке примерно в пять раз быстрее, чем в толстой кишке [33], измерения концентрации NH_3 показали, что около 80% NH_3 продуцируется в тонкой кишке. В связи с такими аргументами обычное представление о том, что NH_3 в ЖКТ продуцируется в основном бактериями толстой кишки, вызывает сомнения.

Гипераммониемия связана с тяжелыми заболеваниями печени, прежде всего с циррозом, в 90% случаев. В остальных 10% следует учитывать нецирротические причины

Гипераммониемия – это метаболическое нарушение, вызванное избыточным количеством аммиака в крови. Печеночная энцефалопатия, клинически развернутая, описана в отечественной и зарубежной литературе достаточно подробно, приведены классификации, схемы лечения. Хотя непосредственное последствие гипераммониемии вызывает энцефалопатию и смерть, длительная минимальная гипераммониемия может быть связана с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера, Паркинсона и т. д. [34]. Поэтому поддержание низких уровней содержания аммиака в крови будет важно не только для лечения гипераммониемии, но и для предотвращения или замедления развития нейродегенеративных заболеваний.

Гипераммониемия связана с тяжелыми заболеваниями печени, прежде всего с циррозом, в 90% случаев. В остальных 10% следует учитывать нецирротические причины. Измерение уровня аммиака в сыворотке крови должно быть основным исследованием у всех пациентов

с энцефалопатией неизвестного происхождения, даже если функция печени нормальная. Знание клиницистом о нецирротической гипераммониемической энцефалопатии может способствовать ранней диагностике и иницированию иногда спасающего жизнь лечения. В нашей статье мы хотим уделить внимание доцирротическим и нецирротическим формам гипераммониемии.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой спектр заболеваний печени – стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз, цирроз. Развитие фиброза является самым важным фактором, способствующим заболеваемости и смертности, связанной с НАСГ. Звездчатые клетки печени (HSCs) ответственны за выработку внеклеточного матрикса в условиях гепатоцеллюлярного воспаления (повреждения) и являются ключевыми клетками, участвующими в развитии фиброза. В экспериментальных моделях и у пациентов с НАСГ редуторный ген фермента мочевины и экспрессия белка снижаются, что приводит к функциональному снижению способности *in vivo* к синтезу мочевины и последующей гипераммониемии на доцирротической стадии НАЖБП. Было выявлено, что аммиак активирует HSCs *in vivo* и *in vitro*. Гипераммониемия в контексте НАСГ может поэтому способствовать развитию фиброза. Таким образом, аммиак является потенциальной мишенью для профилактики развития фиброза у пациентов с НАСГ [35]. Аналогичные данные были получены на экспериментальных моделях Jalan R. и соавт.: «...аммиак вызывает вредные морфологические и функциональные эффекты на HSCs *in vitro*» [36]. Та же группа авторов еще в одном исследовании отмечает «раннее увеличение аммиака – особенность неалкогольной жировой болезни печени, выбор агента для понижения аммиака позволяет уменьшить прогрессию НАЖБП и уровень фиброза» [37]. Еще одна группа авторов разработала методику определения внутripеченочного аммиака как маркера и потенциального фактора повреждения печени при НАЖБП на доклинической стадии, они сделали вывод, что «накопление аммиака увеличивается у пациентов при НАЖБП с повышенной степенью лобулярного воспаления и гемоцистеина плазмы» [38].

Vicente Felipo и соавт. оценили вклад гипераммониемии и воспаления в индукцию минимальных когнитивных нарушений [39]. Они проанализировали наличие минимальных когнитивных нарушений с использованием батареи психологических тестов PHES, измерили уровни аммиака и воспалительных цитокинов IL-6 и IL-18 в крови пациентов с различными типами печеночных или дерматологических заболеваний, в разных классах гипераммониемии и/или воспаления. Наблюдение включало исследуемых: 1) контрольную группу без воспаления или гипераммониемии; 2) с циррозом печени, с гипераммониемией и воспалением; 3) НАЖБП, с воспалением без гипераммониемии; 4) НАСГ, с воспалением и умеренной гипераммониемией; 5) псориаз, с воспалением без гипераммониемии; 6) келоид, с воспалением и гипераммониемией. Полученные данные выявили, что у пациентов с заболеваниями печени когнитивные нарушения могут

появиться до прогрессирования цирроза, если уровень гипераммониемии и воспаления достаточно высок. Пять из 11 пациентов с НАСГ без цирроза печени имели когнитивные нарушения, связанные с гипераммониемией и воспалением. Пациенты с келоидом проявляли когнитивные нарушения, связанные с гипераммониемией и воспалением, при отсутствии заболевания печени. Результаты уровня аммониемии и интерлейкинов во всех группах представлены на рисунке 3.

Измерение уровня аммиака в сыворотке крови должно быть основным исследованием у всех пациентов с энцефалопатией неизвестного происхождения, даже если функция печени нормальная

Российские исследователи изучали уровень аммониемии у пациентов с доцирротическими заболеваниями печени. Е.А. Агеева и С.А. Алексеенко определяли уровень аммиака в крови у 17 практически здоровых лиц ($24,0 \pm 2,5$ мкмоль/л) и у 37 пациентов с хроническими заболеваниями печени с 1–2-й стадией фиброза ($56,1 \pm 6,2$ мкмоль/л) ($p < 0,01$). В выводах своего исследования авторы отметили, что «гипераммониемия встречается у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии, у 32,4% пациентов наблюдалось рецидивирующее течение гипераммониемии» [40]. П.О. Богомол, А.О. Буеверов и соавт. оценивали уровень аммониемии у 42 пациентов с хроническим гепатитом С (генотип 1), с минимальной или низкой активностью аминотрансфераз и минимальным фиброзом печени – уровень аммиака в крови составил 145,4 мкмоль/л [41].

В ряде случаев гипераммониемия вообще не связана с патологией печени. Большинство случаев гипераммониемии в педиатрической популяции обусловлено дефектами ферментов орнитинового цикла. У взрослых частичный дефицит ферментов может проявляться во время стрессовых заболеваний, таких как послеродовой стресс, острая кишечная инфекция, синдром короткой кишки, парентеральное питание с высоким потреблением азота, трансплантация сердца и легких и желудочно-кишечные кровотечения [42–44]. По этиологии нецирротическую гипераммониемию можно подразделить на следующие группы [45].

Увеличение производства аммиака

1. Инфекции мочевинообразующими агентами: *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, дифтерия, *Mycobacterium genavense*, простой герпес [46].
2. Гематоонкологические расстройства: множественная миелома, химиотерапия при остром лейкозе, трансплантация костного мозга, 5-фторурацил [47].
3. Трансплантация органов.
4. Нагрузка белков и увеличение катаболизма: тяжелые физические упражнения, судороги, голод или травма, общее парентеральное питание, желудочно-кишечные

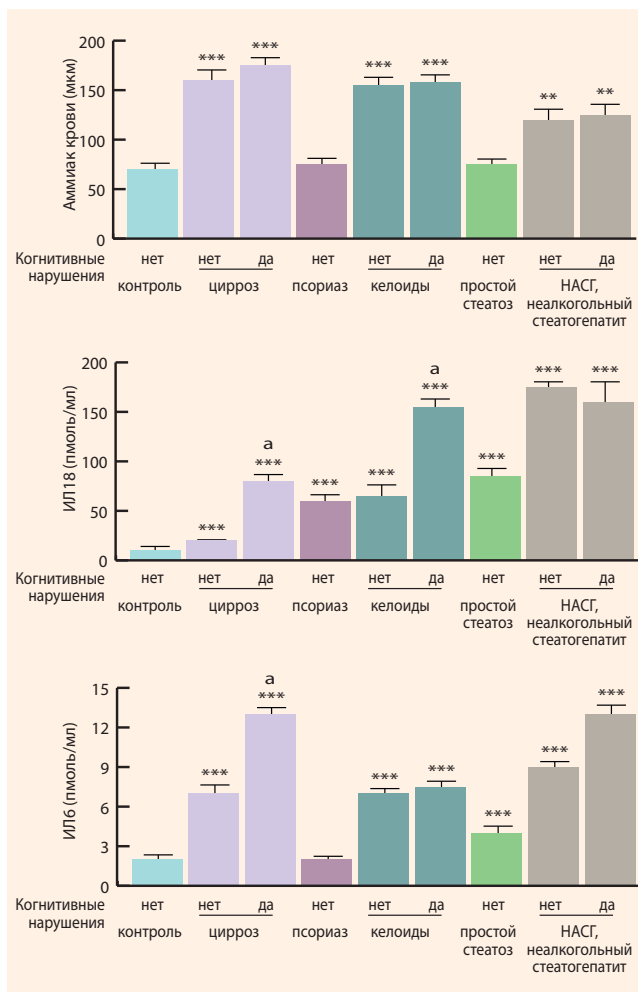
кровотечения, использование стероидов, бариатрическая хирургия.

Снижение выделения аммиака

1. Уретеросигмоидостомия.
2. Портосистемные шунты; врожденная внутрипеченочная и внепеченочная.
3. Лекарственные препараты: вальпроевая кислота, глицин, карбамазепин, рибавирин, сульфадiazин, пири-метамин, салицилаты.
4. Врожденные ошибки метаболизма: нарушения орнитинового цикла, дефекты β -окисления жирных кислот и органических кислот, нарушение метаболизма пирувата.

За последние годы в литературе описаны случаи гипераммониемической энцефалопатии после хирургического шунтирования желудка Roux-en-Y (RYGB), самой распространенной процедурой снижения веса, проводимой в США [48]. RYGB ассоциируется со многими терапевтическими и хирургическими осложнениями. Существует ряд послеоперационных осложнений RYGB, возникающих в течение 30 дней после операции, включая смерть (0,2%), венозную тромбэмболическую болезнь (0,4%), повтор-

Рисунок 3. Уровни аммиака и интерлейкинов в крови у пациентов с различными заболеваниями печени и кожи



ную интубацию трахеи (0,4%) и дальнейшие хирургические вмешательства (5,2%), которые описаны в Bariatric Surgery (LABS) [49]. Отсроченные осложнения включают синдром короткой кишки с последующей гипотрофией, гипогликемией, дефицитом витаминов, мальабсорбцией жира [50], саркопенией, гипоальбуминемией. Были задокументированы различные неврологические осложнения, в т. ч. нейропатия зрительного нерва, миелопатии, полинейропатии, энцефалопатии [48]. В ряде отчетов описаны пациенты с тяжелой и часто смертельной гипераммониемической энцефалопатией [49–61]. В ранее описанных случаях предполагаемые механизмы гипераммониемии включали в себя дефицит карнитина/питания и расстройство мочевого пузыря [52]. Гипераммониемическая энцефалопатия после бариатрической хирургии в контексте нормальных тестов функции печени является диагностически сложной для врачей, представляет собой недооцененное осложнение после RYGB, при котором смертность приближается к 50%. Высокий риск этого осложнения установлен у женщин (возрастная группа от 34 до 69 лет) без установленной болезни печени [62]. Точный механизм гипераммониемии у таких пациентов до конца не ясен, но постепенно появляются данные о поддержке причинно-следственной связи между триадой гипераммониемии, пищевыми осложнениями после бариатрической хирургии и функциональным дефицитом ферментов цикла мочевины. Строгий скрининг отдельных метаболических показателей (например, аммиака в плазме крови, цинка и сывороточного альбумина) у пациентов с высоким риском может способствовать раннему выявлению этого клинического объекта. Ранняя диагностика, активная профилактика и лечение – единственные ключи к улучшению выживаемости этих пациентов.

Гипераммониемия в контексте НАСГ может способствовать развитию фиброза. Таким образом, аммиак является потенциальной мишенью для профилактики развития фиброза у пациентов с НАСГ

Современные методы лечения гипераммониемии нацелены на уменьшение аммионогенеза, абсорбцию аммиака в желудочно-кишечном тракте, активацию удаления аммиака посредством активирования уреазы путем лечения основного заболевания или добавления промежуточных продуктов цикла мочевины и синтеза глутамина [63]. Стандартные методы лечения гипераммониемии многократно описаны, в т. ч. и авторами этой статьи [64]. Приводим более подробно данные о роли L-орнитина-L-аспартата в комплексном лечении больных с гипераммониемией.

Данные, используемые в этой публикации, являются результатом поиска в различных электронных базах данных, таких как Cochrane Trials Register, MEDLINE, PubMed, Medscape или Google Scholar, с использованием терминов: L-орнитин-L-аспартат (LOLA), орнитин аспартат, орнитин, Nera-Merz, дефицит орнитина, гипераммониемия,

печеночная энцефалопатия, НАЖБП, НАСГ и цирроз печени. Обе аминокислоты играют ключевую роль в детоксикации аммиака и в биосинтезах пролина и полиамина. Полиамины считаются основными для синтеза ДНК и репликации клеток и, как было показано, стимулируют регенерацию печени. Было показано *in vitro*, *in vivo* и в перфузированных органах, что синтез мочевины из аммиака ограничен эндогенным орнитином и что орнитин может фармакологически способствовать образованию мочевины в большей степени, чем любое подавление аммиака другими способами. Применение LOLA в высоких дозах уменьшало высокий уровень аммиака в крови, вызванный либо хлоридом аммония, либо перегрузкой пищевым белком, либо как клиническое осложнение цирроза. В здоровом состоянии и при правильном питании L-орнитин и L-аспартат синтезируются *de novo* в достаточных количествах, но при заболеваниях, повреждениях тканей, органной недостаточности, чрезмерной метаболической недостаточности роста, беременности или дефиците фермента мочевины эти аминокислоты необходимо включать в пищевой рацион. Обзор имеющихся данных показывает, что существует прямое и косвенное (в результате физиологии) научное обоснование диетического использования LOLA в зависимости от физиологических, метаболических или патологических состояний человека. При условном дефиците орнитина ежедневное добавление LOLA в дозах около 1 г/день является безопасным [65].

Pérez Hernández J.L. и соавт. проанализировали 48 источников (17 с использованием PubMed, 12 с использованием Medline и 19 с использованием базы данных Cochrane). Из них шесть были выбраны как удовлетворяющие критериям включения. В этих публикациях было рандомизировано 623 пациента. Полученные авторами научные данные подтвердили эффективность инфузий LOLA в лечении клинической энцефалопатии у пациентов с печеночной недостаточностью, было показано, что препарат улучшает нейропсихиатрический статус и снижает уровень сывороточного содержания аммиака с низкой частотой побочных эффектов (менее 5%) [66].

Goñ E.T. и соавт. провели серьезный метаанализ 29 исследований с 1891 участником. Они сравнивали: L-орнитин-L-аспартат против плацебо или отсутствие вмешательства; L-орнитин-L-аспартат по сравнению с другими активными агентами, такими как неабсорбируемые дисахариды, антибиотики, пробиотики или аминокислоты с разветвленной цепью. Анализ продемонстрировал, что L-орнитин-L-аспартат может снизить смертность, уменьшить проявления печеночной энцефалопатии и предотвратить серьезные побочные эффекты по сравнению с плацебо или без лечения [67, 68].

L-орнитин-L-аспартат (LOLA), стабильная соль орнитина и аспарагиновой кислоты, предоставляет важный субстрат синтеза для глутамина и мочевины, основных компонентов дезаминирования [69]. Глутаминсинтетазная реакция активизируется под действием L-орнитина-L-аспартата не только в печени, но и в мышцах. Важным является и то, что аспартат встраивается в цикл Кребса,

т. е. увеличивает синтез макроэргов и снижает образование молочной кислоты, что, в свою очередь, уменьшает проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для токсических веществ. Основные фармакологические свойства LOLA: L-орнитина-L-аспартат обладает двойным механизмом за счет встраивания обеих аминокислот в орнитиновый цикл. LOLA повышает толерантность к белку и обладает анаболическим действием, увеличивает энергетический потенциал клеток, усиливает утилизацию молочной кислоты. Мембраностабилизирующий эффект обуславливает антиоксидантное действие L-орнитин-L-аспартата, этот эффект особо значим при хронических заболеваниях печени, в первую очередь алкогольной этиологии.

У пациентов с заболеваниями печени когнитивные нарушения могут появиться до прогрессирования цирроза, если уровень гипераммониемии и воспаления достаточно высок

L-орнитин:

- включается в цикл мочевины в качестве субстрата (на этапе синтеза цитруллина);
- является стимулятором карбамоилфосфатсинтетазы I (первого фермента цикла мочевины);
- является активатором глутаминсинтетазной реакции в печени и мышцах, снижает концентрацию аммиака в плазме крови;
- способствует нормализации кислотно-основного равновесия организма;
- способствует продукции инсулина и соматотропного гормона;
- улучшает белковый обмен при заболеваниях, требующих парентерального питания.

L-аспартат:

- включается в цикл мочевины на этапе синтеза аргининсукцината;
- является субстратом для синтеза глутамина;
- участвует в связывании аммиака в перивенозной крови, гепатоцитах, мозге, других тканях;
- стимулирует синтез глутамина в мышцах и перивенозных гепатоцитах;
- оказывает стимулирующее действие на неактивные или пораженные клетки печени;
- стимулирует регенерацию, улучшает энергетические процессы в поврежденной ткани печени;
- участвует в цикле трикарбоновых кислот;
- обладает способностью проникать через мембраны клеток путем активного транспорта;
- внутри клетки участвует в процессах энергетического обмена, проходящих в митохондриях, за счет чего повышает энергетическое обеспечение ткани;
- обладает анаболическим действием на мышцы.

Сегодня в России существует полноценный источник – оригинальный препарат L-орнитина и L-аспартата (LOLA) Гепа-Мерц (Hepa-Merz 3000, Merz Pharmaceuticals GmbH, Германия). Недавно появился российский джене-

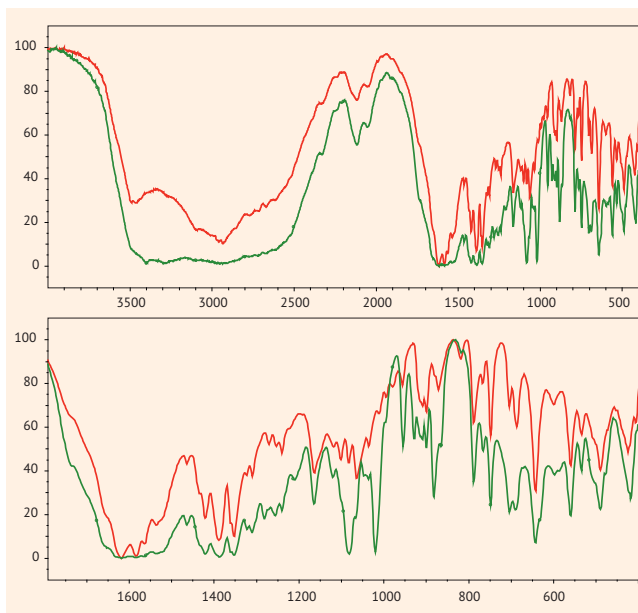
рик LOLA. Мы провели фармакохимический анализ с углубленным исследованием этого препарата под торговыми марками Гепа-Мерц и Орнитин российского производства (Орнитин 3 г). В наших исследованиях использован метод ИК-спектроскопии, широко применяемый для анализа и идентификации различных классов фармакологически активных веществ и лекарственных препаратов. Для анализа использовали однолучевой интерференционный (с обратным преобразованием Фурье) ИК-спектрометр ФСМ-1202 («Инфраспек», Россия). Параметры записи спектров: диапазон длин волн 4000–400 см⁻¹, разрешение 4 см⁻¹, циклическая запись с количеством сканов 25. Фоновый спектр (воздух) получали непосредственно перед записью каждого спектра испытуемого образца. Управление прибором и обработку спектров осуществляли с использованием программы «Fspec» (версия 4.0.0.2 для Windows®, ООО «Мониторинг», Россия).

Визуальный анализ позволил выявить отличия между полученными спектрами, видны все полосы действующего вещества (рис. 4). При анализе результатов исследования обнаружены расхождения в спектрах гранул, обусловленные как основным веществом, так и наличием индивидуальных вспомогательных веществ в их составе.

Образец Орнитин российский характеризует наличие широкой полосы 1716 см⁻¹, характерное для ν (C = O) в недиссоциированных карбоксильных группах. Подобная полоса наблюдается в нативном образце аспарагиновой кислоты 1688 см⁻¹. Данная полоса исчезает при образовании ассоциата с орнитином.

Из представленных данных видно, что между полученными спектрами существуют некоторые отличия. Для препаратов Гепа-Мерц и Орнитин российский характерно наличие полосы 1164 см⁻¹, соответствующей валент-

Рисунок 4. ИК-спектры Гепа-Мерца (красный) и Орнитина российского (зеленый)



ным колебаниям несопряженной связи C-N. Для всех образцов, в т. ч. стандартов орнитина и аспарагиновой кислоты, характерно наличие полосы 1310 см^{-1} , что, по нашему мнению, обусловлено симметричными колебаниями N^+H_3 . В свою очередь, маятниковые колебания прослеживаются при 788 см^{-1} . При этом интенсивность полосы при 788 см^{-1} выше для образцов препаратов, тогда как более высокая интенсивность при 1310 см^{-1} соответствует стандартам. Общим для всех образцов и смесей стандартов орнитина и аспарагиновой кислоты является наличие около 1420 см^{-1} , характерное для валентных колебаний ν_s карбокси аниона. Известно, что полосы поглощения 1620 и 1520 см^{-1} свидетельствуют о наличии δ_s и δ_{as} аминокрупп N^+H_3 в цвиттер-ионах и катионах.

Современные методы лечения гипераммониемии нацелены на уменьшение аммиогенеза, абсорбцию аммиака в желудочно-кишечном тракте, активацию удаления аммиака посредством активирования уреазы путем лечения основного заболевания или добавления промежуточных продуктов цикла мочевины и синтеза глутамина

Все исследуемые образцы обладают полосой около 1620 см^{-1} ($\pm 2\text{ см}^{-1}$), тогда как у препаратов полоса 1520 смещена и соответствует значению 1536 см^{-1} , а для стандартных образцов и ассоциатов – 1506 см^{-1} . Таким образом, по данным ИК-спектроскопии возможно сопоставле-

ние отличительных характеристик орнитина и его ассоциата с аспарагиновой кислотой, а также выявление вариантов ионизации. Ассоциат «орнитинная кислота – аспарагиновая кислота» может существовать в различных вариантах внутренней соли. На основании полученных данных ИК-спектроскопии по совокупности индивидуальных характеристик ИК-спектра можно идентифицировать лекарственные препараты по производителю, т. к. они имеют различия. Необходимо оценить дополнительно фармакокинетическую и терапевтическую эквивалентность препаратов. Таких данных в доступных источниках мы не нашли.

Таким образом, механизм действия L-орнитина-L-аспартата (Гепа-Мерц) указывает на целесообразность включения данного препарата как для лечения больных с печеночной недостаточностью, особенно осложненной печеночной энцефалопатией, так и для доцирротической и нецирротической гипераммониемии. Исходя из того, что нарушение аммиачного обмена возникает сразу же с поражением печени, очевидно, что L-орнитина-L-аспартат (Гепа-Мерц) важно включать в терапию на самых ранних стадиях заболевания. Длительность лечения зависит от многих причин и может продолжаться в течение продолжительного времени. Применение L-орнитина-L-аспартата (Гепа-Мерц) у больных печеночной недостаточностью и ПЭ улучшает функцию не только гепатоцитов, но и нейронов.



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

ЛИТЕРАТУРА

- Cichoż-Lach H, Michalak A. Current pathogenic aspects of hepatic encephalopathy and noncirrhotic hyperammonemic encephalopathy. *World J Gastroenterol*, 2013 Jan 7, 19(1): 26–34.
- Hahn M, Massen O, Nencki M, Pawlow J. Die Eck'sche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus. *Arch Exp Pathol Pharmacol*, 1893, 32(3–4): 161–210.
- Shawcross DL, Damink SW, Butterworth RF, Jalan R. Ammonia and hepatic encephalopathy: the more things change, the more they remain the same. *Metab Brain Dis*, 2005, 20(3): 169–179.
- Rose CF. Ammonia-lowering strategies for the treatment of hepatic encephalopathy. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(3): 321–331.
- Liere V, Sandhu G, DeMorrow S. Recent advances in hepatic encephalopathy. *F1000Res*, 2017, 6: 1637.
- McDermott WV, Jr, Victor M, Point WW. Exclusion of the colon in the treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*, 1962, 267(17): 850–854.
- McDermott WV, Jr. Treatment of ammonia intoxication by exclusion of the colon. *Gastroenterology*, 1966, 51(5): 721–723.
- Glud LL, Dam G, Borre M, et al. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metab Brain Dis*, 2013, 28(2): 221–225.
- Bates RG, Pinching GD. Acidic dissociation constant of ammonium ion at 0° to 50°C, and the base strength of ammonia. *J Res Natl Bur Stand* (1977), 1949, 42: 419–430.
- Hagenfeldt L, Eriksson S, Wahren J. Influence of leucine on arterial concentrations and regional exchange of amino acids in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)*, 1980, 59(3): 173–181.
- Tizianello A, De Ferrari G, Garibotto G, Gurreri G. Effects of chronic renal insufficiency and metabolic acidosis on glutamine metabolism in man. *Clin Sci Mol Med*, 1978, 55(4): 391–397.
- Cooper AJ, Plum F. Biochemistry and physiology of brain ammonia. *Physiol Rev*, 1987, 67(2): 440–519.
- Meyer JS, Gotoh F, Akiyama M, Toshitake S. Monitoring cerebral blood flow and oxygen, glucose, lactate and ammonia metabolism. *Circ Res*, 1967, 21(5): 649–660.
- van de Poll MC, Lighthart-Melis GC, Damink SW, et al. The gut does not contribute to systemic ammonia release in humans without portosystemic shunting. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 295(4): G760–G765.
- Levitt DG. PKQuest Java: free, interactive physiologically based pharmacokinetic software package and tutorial. *BMC Res Notes*, 2009, 2: 158.
- Damink SW, Jalan R, Redhead DN, Hayes PC, Deutz NE, Soeters PB. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology*, 2002, 36(5): 1163–1171.
- Katz A, Broberg S, Sahlin K, Wahren J. Muscle ammonia and amino acid metabolism during dynamic exercise in man. *Clin Physiol*, 1986, 6(4): 365–379.
- Nomura F, Ohnishi K, Terabayashi H, et al. Effect of intrahepatic portal-systemic shunting on hepatic ammonia extraction in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 1994, 20(6): 1478–1481.
- McDermott WV, Adams RD, Riddell AG. Ammonia metabolism in man. *Ann Surg*, 1954, 140(4): 539–556.
- Tizianello A, De Ferrari G, Garibotto G, Gurreri G. Effects of chronic renal insufficiency and metabolic acidosis on glutamine metabolism in man. *Clin Sci Mol Med*, 1978, 55(4): 391–397.
- Fulgoni VL, 3rd Current protein intake in America: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2004. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87(5): 1554S–1557S.
- Mariotti F, Tomé D, Mirand PP. Converting nitrogen into protein: beyond 6.25 and Jones' factors. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2008, 48(2): 177–184.
- Matthews DE, Campbell RG. The effect of dietary protein intake on glutamine and glutamate nitrogen metabolism in humans. *Am J Clin Nutr*, 1992, 55(5): 963–970.
- Rudman D, DiFulco TJ, Galambos JT, Smith RB, 3rd, Salam AA, Warren WD. Maximal rates of excretion and synthesis of urea in normal and cirrhotic subjects. *J Clin Invest*, 1973, 52(9): 2241–2249.
- Levitt DG, Levitt MD. A model of blood-ammonia homeostasis based on a quantitative analysis of nitrogen metabolism in the multiple organs involved in the production, catabolism, and excretion of ammonia in humans. *Clin Exp Gastroenterol*, 2018, 11: 193–215.
- Vela CI, Padilla FJ. Determination of ammonia concentrations in cirrhosis patients: still confusing after all these years? *Ann Hepatol*, 2011, 10(Suppl 2): S60–S65.
- Walker MC, Hill RC, Guilford WG, Scott KC, Jones GL, Buergetl CD. Postprandial venous ammonia

Гепат-Мерц®

УМНЫЙ ПОМОЩНИК ДЛЯ ПЕЧЕНИ

КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО, ЧТО АММИАК ПОВЫШЕН НА ДОЦИРРОТИЧЕСКИХ СТАДИЯХ*.

АММИАК НЕГАТИВНО ВЛИЯЕТ НА КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ И СТИМУЛИРУЕТ РАЗВИТИЕ ФИБРОЗА.**



1

ОЧИЩАЕТ

ОТ ТОКСИНОВ (АММИАКА)

2

НОРМАЛИЗУЕТ

«ПЕЧЕНОЧНЫЕ» ПРОБЫ (АЛТ, АСТ, ГГТП)***

3

СНИЖАЕТ

ВЫРАЖЕННОСТЬ АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА

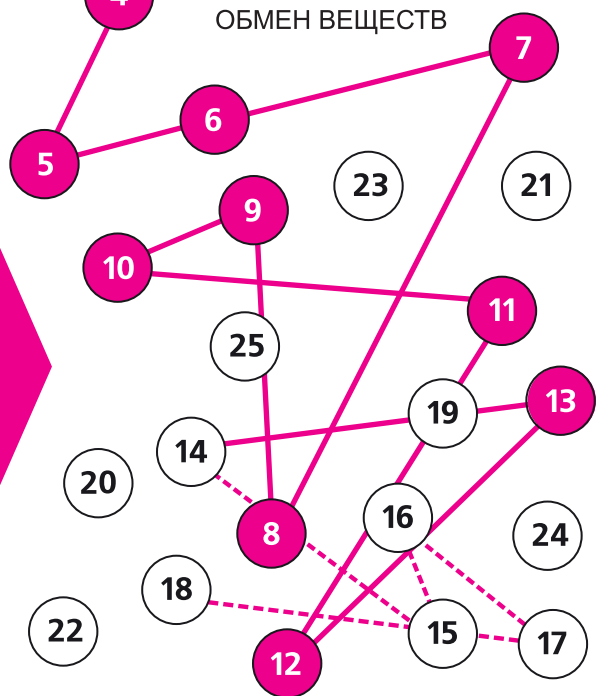
4

УЛУЧШАЕТ

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

Рекомендован Научным обществом гастроэнтерологов России при жировой болезни печени (НАЖБП)

Для диагностики пациентов используйте Тест связи чисел на сайте www.ТЕСТПЕЧЕНИ.РФ



*Е. А. Агеева, С. А. Алексеенко «Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии». **R.Jalan, F.De Chiara et al. J.Hepatology 2016 vol.64 p. 823-833. ***Grungreiff K., Lambert-Baumann J., Die Medizinische Welt, 2001; 52: 219-226. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. РУ в РФ: П № 015093/01 от 22.03.2007

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

- concentrations in the diagnosis of hepatobiliary disease in dogs. *J Vet Intern Med*, 2001, 15(5): 463–466.
28. Deutz NE, Reijnen PL, Athanasas G, Soeters PB. Post-operative changes in hepatic, intestinal, splenic and muscle fluxes of amino acids and ammonia in pigs. *Clin Sci (Lond)*, 1992, 83(5): 607–614.
 29. Wolpert E, Phillips SF, Summerskill WH. Ammonia production in the human colon: effects of cleansing, neomycin and acetoxyhydroxamic acid. *N Engl J Med*, 1970, 283(4): 159–164.
 30. Nevah MI, Fallon MB. Hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, hepatopulmonary syndrome and systemic complications of liver disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases: Pathophysiology/ Diagnosis/Management*. 10th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2016: 1577–1590.
 31. van Berlo CL, van Leeuwen PA, Soeters PB. Porcine intestinal ammonia liberation: influence of food intake, lactulose and neomycin treatment. *J Hepatol*, 1988, 7(2): 250–257.
 32. van der Hulst RR, von Meyenfeldt MF, Deutz NE, Soeters PB. Glutamine extraction by the gut is reduced in depleted [corrected] patients with gastrointestinal cancer. *Ann Surg*, 1997, 225(1): 112–121.
 33. Delaney JP, Custer J. Gastrointestinal blood flow in the dog. *Circ Res*, 1965, 17(5): 394–402.
 34. Butterworth RF, Giguère J-F, Michaud J, Lavoie J, Layrargues GP. Ammonia: Key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Mol Chem Neurobiol*, 1987, 6: 1–12.
 35. Thomsen KL, De Chiara F, Rombouts K, Vilstrup H, Andreola F, Mookerjee RP, Jalan R. Ammonia: A novel target for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Med Hypotheses*. 2018 Apr, 113: 91–97.
 36. Jalan R, De Chiara F, Balasubramanian V. et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension. *J Hepatol*, 2016, 64(4): 823–833.
 37. De Chiara, Habtensio A, Davies N, Andreola F, Rombouts K, Arias N, Thomsen KL, Jalan R. Early increase in ammonia is a feature of non-alcoholic fatty liver disease and the ammonia lowering drug, ornithine phenylacetate (OCR-002) prevents progression of fibrosis in a rodent model. *J Hepatol*, 2017, 66(1): S170.
 38. Gutiérrez-de-Juan V, de Davallillo SL, Fernández-Ramos D, Barbier-Torres L et al. A morphological method for ammonia detection in liver. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173914.
 39. Felipe V, Urios A, Montesinos E, Molina I, García-Torres ML, Civera M, Olmo JA, Ortega J, Martínez-Valls J, Serra MA, Cassinello N, Wassel A, Jordá E, Montoliu C. Contribution of hyperammonemia and inflammatory factors to cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 2012 Mar, 27(1): 51–8.
 40. Агеева Е.А., Алексеенко С.А. Гипераммониемия встречается у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии, у 32,4% пациентов наблюдалось рецидивирующее течение гипераммониемии. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*, 2015, 6: 24–26. /Ageeva EA, Alekseenko SA. Hyperammonemia occurs in patients with chronic liver disease at the pre-cirrhotic stage, 32.4% of patients had recurring, reversible elevations in ammonia levels. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii Gepatologii*, 2015, 6: 24–26.
 41. Богомолов П.О., Буверов А.О., Уварова О.В., Мащевич М.В. Гипераммониемия у пациентов с заболеваниями печени на доцирротической стадии: возможно ли это? (Предварительные результаты исследования «СМАРТ РАДАР»). *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*, 2013, 5: 3–8. /Vogomolov PO, Bueverov AO, Uvarova OV, Matzviech MV. Hyperammonemia in patients with hepatic disease at the pre-cirrhotic stage: is this possible? (Preliminary results of SMART RADAR study). *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii Gepatologii*, 2013, 5: 3–8.
 42. Summar ML, Barr F, Dawling S, Smith W, Lee B, Singh RH, Rhead WJ, Sniderman King L, Christman BW. Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Crit Care Clin*, 2005, 21: S1–S8.
 43. Panloui OM, Tran K, Johns A, McGill J, White H. Acute hyperammonemic encephalopathy in adult onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Intensive Care Med*, 2008, 34: 1922–1924.
 44. Schultz RE, Salo MK. Under recognition of late onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Arch Dis Child*, 2000, 82: 390–391.
 45. Yoshino M, Nishiyori J, Yamashita F, Kumashiro R, Abe H, Tanikawa K, Ohno T, Nakao K, Kaku N, Fukushima H. Ornithine transcarbamylase deficiency in male adolescence and adulthood. *Enzyme*. 1990, 43: 160–168.
 46. Ghatak T, Azim A, Mahindra S, Ahmed A. Can Klebsiella sepsis lead to hyperammonemic encephalopathy with normal liver function? *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2013 Jul-Sep, 29(3): 415–416.
 47. Nott L, Price TJ, Pittman K, Patterson K, Fletcher J. Hyperammonemia encephalopathy: an important cause of neurological deterioration following chemotherapy. *Leuk Lymphoma*, 2007 Sep, 48(9): 1702–11.
 48. Samuel I, Mason EE, Renquist KE, Huang YH, Zimmerman MB, Jamal M. Bariatric surgery trends: An 18-year report from the International Bariatric Surgery Registry. *Am J Surg*, 2006, 192: 657–662.
 49. Consortium TLAoBSL. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med*, 2009, 361: 445–454.
 50. Limketkai BN, Zucker SD. Hyperammonemic Encephalopathy Caused by Carnitine Deficiency. *J Gen Intern Med*, 2008 Feb, 23(2): 210–213.
 51. Juhasz-Pocsine K, Rudnicki SA, Archer RL, Harik SI. Neurologic complications of gastric bypass surgery for morbid obesity. *Neurology*, 2007, 68: 1843–1850.
 52. Summar ML, Barr F, Dawling S, et al. Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Crit Care Clin*, 2005, 21: S1–S8.
 53. Hu WT, Kantarci OH, Merritt JL, 2nd, et al. Ornithine transcarbamylase deficiency presenting as encephalopathy during adulthood following bariatric surgery. *Arch Neurol*, 2007, 64: 126–128.
 54. Limketkai BN, Zucker SD. Hyperammonemic encephalopathy caused by carnitine deficiency. *J Gen Intern Med*, 2008, 23: 210–213.
 55. Goodin KM PD, Platky K, Gowans G, et al. Asymptomatic carrier of Ornithine transcarbamylase deficiency unmasked by bariatric surgery. Annual Clinical Genetics Meeting: University of Louisville, Louisville, KY, 2010.
 56. Estrella J, Yee G, Wilcken B, Tchan M, Talbot M. Hyperammonemic encephalopathy complicating bariatric surgery: A case study and review of the literature. *Surg Obes Relat Dis*, 2013, 10: e35–e38.
 57. Rogal SS, Hu A, Bandi R, Shaikh O. Novel therapy for non-cirrhotic hyperammonemia due to a spontaneous splenorenal shunt. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 8288–8291.
 58. Fenves A, Boland CR, Lepe R, Rivera-Torres P, Spechler SJ. Fatal hyperammonemic encephalopathy after gastric bypass surgery. *Am J Med*, 2008, 121: e1–e2.
 59. Acharya G, Mehra S, Patel R, Frunza-Stefan S, Kaur H. Fatal Nonhepatic Hyperammonemia in ICU Setting: A Rare but Serious Complication following Bariatric Surgery. *Case Rep Crit Care*, 2016, 2016: 8531591.
 60. Kromas ML, Mousa OY, John S. Hyperammonemia-induced encephalopathy: A rare devastating complication of bariatric surgery. *World J Hepatol*, 2015 May 8, 7(7): 1007–1011.
 61. Fenves AZ, Shchelochkov OA, Mehta A. Hyperammonemic syndrome after Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity (Silver Spring)*, 2015 Apr, 23(4): 746–9.
 62. Nagarur A, Fenves AZ. Late presentation of fatal hyperammonemic encephalopathy after Roux-en-Y gastric bypass. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2017 Jan, 30(1): 41–43.
 63. Singh S, Suresh S, McClave SA, Cave M. Treating Every Needle in the Haystack: Hyperammonemic Encephalopathy and Severe Malnutrition After Bariatric Surgery—A Case Report and Review of the Literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2015 Nov, 39(8): 977–85.
 64. Matoori S, Leroux J-C. Recent advances in the treatment of hyperammonemia. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 90: 55–68.
 65. Плотникова Е.Ю. Роль L-орнитина-L-аспартата в комплексном лечении больных с гипераммониемией. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2013, 2: 41–50. /Plotnikova EYu. The role of L-ornithine-L-aspartate in the complex treatment of patients with hyperammonemia. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii Gepatologii*, 2013, 2: 41–50.
 66. Sikorska H, Cianciara J, Wiercińska-Drapała A. Physiological functions of L-ornithine and L-aspartate in the body and the efficacy of administration of L-ornithine-L-aspartate in conditions of relative deficiency. *Pol Merkuri Lekarski*, 2010 Jun, 28(168): 490–5.
 67. 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.
 68. Goh ET, Stokes CS, Sidhu SS, Vilstrup H, Gluud LL, Morgan MY. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018 May 15, 5: CD012410. doi: 10.1002/14651858.CD012410.pub2.
 69. Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. *Metab Brain Dis* 2002, 17: 221–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Плотникова Екатерина Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «КемГМУ» (федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет») Минздрава России; e-mail: eka-pl@rambler.ru

Сухих Андрей Сергеевич – к.м.н., доцент ЦНИЛ ФГБОУ ВО «КемГМУ» Минздрава России

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фарм-субстанциям, БАД и изделиям медицинского назначения.

«Клифар: Госреестр»

позволяет проводить поиск более чем по 45 критериям в базах данных:

- Реестр лекарственных препаратов Российской Федерации (включая архив ЛП с 1957 г.)
- Единый реестр лекарственных препаратов, объединяющий государственные реестры Армении, Белоруссии, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Узбекистана, Украины и России
- ЖНВЛП – реестр цен и предельные надбавки в регионах РФ
- Реестр изделий медицинского назначения (медтехника)
- Бракованные и изъятые из обращения препараты РФ

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ:

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMEA
- Макеты упаковок
- ВЗН (высоко затратные нозологии)
- Данные CAS кодов

«Клифар: Импорт-экспорт»

содержит данные об экспортно-импортных поставках фармацевтической продукции, официально регистрируемых органами Государственного таможенного контроля. Позволяет проводить поиск более чем по 15 критериям и предоставляет следующие возможности:

- Конкурентный анализ
- Определение структуры импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фарм-субстанций
- Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фарм-субстанций (в натуральном и денежном выражении)
- Прослеживание динамики импортно-экспортных операций в целом на фармрынке
- Управление импортно-экспортными операциями на основе анализа полученных данных
- Оценка перспектив роста соответствующего сегмента в экспортно-импортных операциях
- Другая информация по специфическим запросам пользователя.



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

А.О. ГОЛОВЕНКО¹, О.В. ГОЛОВЕНКО²¹ ООО «Глобал Медикал Систем», Москва² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Минздрава России, Москва

ВЕДОЛИЗУМАБ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА: КОМУ И КАК?

Статья посвящена применению ведолизумаба – селективного ингибитора $\alpha 4\beta 7$ -интегринов – в лечении воспалительных заболеваний кишечника (язвенного колита и болезни Крона). Приведены результаты клинических испытаний препарата и опыт применения ведолизумаба в реальной клинической практике. Предоставлены последние доступные сведения о профиле безопасности лекарственного средства. Рассмотрены практические аспекты терапии, такие как определение показаний к лечению, тактика при потере ответа, необходимость комбинации ведолизумаба с иммуносупрессорами, применение препарата у особых категорий пациентов.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, терапия, ведолизумаб, иммуносупрессанты.

A.O. GOLOVENKO¹, O.V. GOLOVENKO²¹ Global Medical System LLC, Moscow² Russian Medical Academy of Continuing Medical Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

VEDOLIZUMAB IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES: WHOM AND HOW?

The article is devoted to the use of vedolizumab, an $\alpha 4\beta 7$ integrin antagonist, in the treatment of inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis and Crohn's disease). It presents the results of clinical trials of the drug and the experience of using vedolizumab in actual clinical practice. The latest available information about the drug's safety profile is provided. The authors considered the practical aspects of therapy, such as determining the indications for treatment, tactics in loss of response, the need for a combination of vedolizumab with immunosuppressors, and the use of the drug in specific categories of patients.

Keywords: inflammatory bowel disease, therapy, vedolizumab, immunosuppressants.

ВВЕДЕНИЕ

Арсенал препаратов для лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) значительно расширился в последние годы. На протяжении почти десяти лет единственной альтернативой неселективному воздействию на иммунную систему при помощи кортикостероидов и иммуносупрессоров оставались анти-ФНО-препараты. Однако долгосрочное их применение оказалось ограничено проблемой «потери ответа» на лечение [1], оппортунистическими инфекциями [2], такими как туберкулез, парадоксальными иммунными реакциями [3] (псориазоподобными поражением кожи, увеитом и др.), а также демиелинизирующими заболеваниями [4].

Принципиально новым классом препаратов для лечения среднетяжелой и тяжелой формы язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) стали антиинтегриновые препараты, включая зарегистрированный в России ведолизумаб. Данный препарат рекомендован для терапии ВЗК такими авторитетными профессиональными сообществами, как Европейское общество язвенного колита и болезни Крона (ЕССО), Американская коллегия гастроэнтерологов (АСГ) и Российская гастроэнтерологическая ассоциация [5–8]. Настоящая статья призвана представить актуальные данные об эффективности и безопасности препарата, а также осветить практические аспекты применения ведолизумаба у пациентов с ЯК и БК.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ВЕДОЛИЗУМАБА

Ведолизумаб является полностью гуманизированным моноклональным антителом класса IgG-1, селективно подавляющим взаимодействие между $\alpha 4\beta 7$ -интегринами, расположенными на мембране лимфоцитов, и адрессинами слизистой оболочки 1 типа (MAdCAM-1). Возможность взаимодействия эндотелия кишечных сосудов с интегринными, состоящими из $\alpha 4$ и $\beta 7$, является одним из ключевых факторов, определяющих кишечный рекрутинг лимфоцитов, поскольку молекула MAdCAM-1 встречается практически исключительно в сосудах кишечника. Селективное ингибирование $\alpha 4\beta 7$ позволяет избежать системного воздействия препарата.

Проблема неселективного действия антиинтегриновой терапии появилась при использовании натализумаба – другого биологического препарата для лечения ВЗК, способного блокировать также и $\beta 1$ -субъединицу интегринов. Присутствие в центральной нервной системе лигандов $\beta 1$ -субъединицы обуславливает редкое фатальное заболевание, ассоциированное с применением натализумаба, – прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию [9], связанную с реактивацией JC-вируса [10]. Зарегистрированные случаи этой патологии привели к временному отзыву разрешения на применение натализумаба в США.

В отличие от натализумаба, ведолизумаб обладает селективным действием исключительно на миграцию лимфоцитов из сосудов кишечника в слизистую оболочку.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ В КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ

Ведолизумаб был одобрен Европейским агентством лекарственных препаратов (EMA) и Управлением по контролю продуктов и лекарственных средств (FDA USA) для лечения ВЗК по результатам исследований III фазы – GEMINI [11–13]. В рамках исследования GEMINI-1 терапия назначалась пациентам со среднетяжелым ЯК, у которых кортикостероиды, иммуносупрессоры или анти-ФНО-препараты оказались неэффективны или вызвали неприемлемые побочные эффекты. Исследование включило группу 374 пациентов, рандомизированных для получения двух инфузий препарата или плацебо, а также «насыщающую» когорту больных (521 человек), получавшую немаскированный ведолизумаб. Насыщающая когорта была необходима для получения адекватного объема выборки на этапе поддерживающего лечения. Первичная конечная точка исследования была достигнута: в группе ведолизумаба значительно больше пациентов испытали клиническое улучшение к 6-й неделе, чем в группе плацебо (47,1% против 25,5%). Эффективность препарата подтверждалась и дальнейшим наблюдением: клиническая ремиссия к 52-й неделе гораздо чаще отмечалась среди получавших ведолизумаб каждые 4 или каждые 8 недель (44,8 и 41,8% против 15,9 в группе плацебо).

Схожее по дизайну исследование GEMINI-2, включившее 1 115 участников, которые также распределялись между подгруппами двойного слепого и открытого лечения. Ведолизумаб значительно превосходил плацебо по частоте клинической ремиссии к неделе 6 у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БК (14,5% против 6,8%). Следует отметить, что кроме клинической активности обязательным критерием включения являлось и объективное подтверждение воспаления на основании уровня С-реактивного белка, фекального кальпротектина или результатов эндоскопии. Пациенты, ответившие на индукционный курс лечения, были рандомизированы для инфузий каждые 4 или 8 недель. Как и в случае лечения ЯК, пациенты с БК значительно чаще достигали ремиссии к неделе 52 при использовании препарата (36,4 и 39,0%), чем при применении плацебо (21,6%).

Аналогичные результаты были получены в ходе рандомизированного исследования GEMINI-3, оценивавшего эффективность ведолизумаба исключительно у пациентов с неэффективностью анти-ФНО-препаратов. Следует заметить, что исходно выбранная основная конечная точка исследования – клиническая ремиссия к неделе 6 – достигнута не была (частота ремиссии при использовании ведолизумаба значимо не отличалась от таковой в группе плацебо: 15,5% против 12,1%). Однако при анализе ремиссии на неделе 10 различия между группами становились ощутимыми (26,6% против 12,1%), что позволяет предположить накопление эффекта на терапию в подгруппе пациентов с неэффективностью анти-ФНО-препаратов, представляющих собой в целом сложную для лечения категорию больных ВЗК. Так или иначе, метаанализ данных из рандомизированных

исследований ведолизумаба II и III фазы при активной БК продемонстрировал значительное превосходство препарата над плацебо [14].

Значительная доля участников регистрационных исследований ведолизумаба продолжили получать терапию в рамках открытого исследования долгосрочной безопасности препарата, которое также включало оценку долгосрочной эффективности. Предварительный анализ этого испытания (GEMINI-LTS) был опубликован в конце 2017 г. [15, 16] и включил 532 пациента с ЯК и 1297 – с БК. Результаты позволяют судить о долгосрочной эффективности ведолизумаба: 88 и 96% пациентов с ЯК, ответивших на первые две инфузии инфликсимаба в исследовании GEMINI-1, оставались в ремиссии к неделе 104 и 152 соответственно. Соответствующий показатель для пациентов с БК, которым удалось индуцировать ремиссию в GEMINI 2, составил 83 и 89% к 104-й и 152-й неделям. Ретроспективный анализ эндоскопической активности пациентов в GEMINI-LTS на протяжении 3,2 лет [17] свидетельствует о 50%-ной частоте эндоскопической ремиссии при ЯК и 29%-ной при БК на фоне терапии ведолизумабом. Гистологической ремиссии при ЯК и БК удалось добиться, соответственно, у 32,4 и 20,8% пациентов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

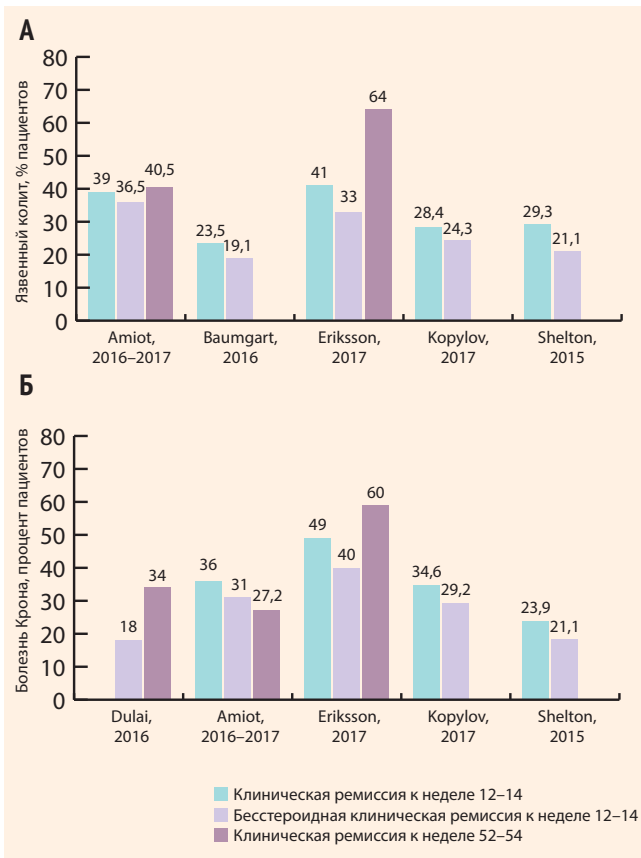
Хорошо известно, что выборка пациентов в контролируемых испытаниях не всегда отражает реальную популяцию больных, нуждающихся в лечении. Так, исторически в испытания биологических препаратов не включаются лица со стриктурирующими или пенетрирующими осложнениями БК, получающие высокие дозы кортикостероидов, имеющие множественные сопутствующие заболевания или получавшие в прошлом отдельные антицитотоксические препараты. В 2012 г. был проведен ретроспективный анализ лечения 206 пациентов с ВЗК в специализированной клинике США [18]. Исходя из критериев включения в контролируемые испытания, одобренные FDA USA, только 31,1% из наблюдавшихся пациентов могли быть включены в испытания биологических препаратов. При этом на практике 49,4% пациентов, которые не смогли бы участвовать в контролируемом исследовании, в действительности имели показания к биологической терапии и получили в итоге анти-ФНО-препараты и ведолизумаб. Частота ответа на лечение в этой когорте больных была значительно ($p = 0,03$) ниже, чем среди участников рандомизированных испытаний: 60% против 89%. Эти данные диктуют необходимость критического подхода к результатам регистрационных исследований и заставляют обратиться к опыту использования ведолизумаба в реальной клинической практике.

На текущий момент опубликованы 11 работ, оценивавших ведолизумаб в повседневном лечении больных ВЗК. Наиболее масштабным следует считать исследование французской рабочей группы GETAID [19, 20], включившее 294 пациента со среднетяжелым и тяжелым ВЗК,

которых наблюдали не менее 54 недель. В краткосрочном периоде (неделя 6) клинической ремиссии удалось добиться у 32% больных ЯК и 31% пациентов с БК, а бесстероидная клиническая ремиссия после индукционного курса (неделя 14) развивалась у 36 и 31% пациентов соответственно. К исходу наблюдения (неделя 54) достигнуть бесстероидной ремиссии удалось у 40,5% при ЯК и у 27,2% при БК. Эндоскопическую ремиссию (заживление слизистой оболочки) удалось оценить не у всех пациентов, однако частота ее к концу первого года применения ведолизумаба составляла 54,8% при ЯК и 29,8% при БК. Значительной части пациентов (54%) потребовалась оптимизация дозы препарата (сокращение интервалов между инфузиями до 4 недель), позволившая вновь индуцировать ремиссию у 30% больных. Следует отметить, что в реальной практике применения ведолизумаба практически все пациенты ранее имели опыт применения биологических препаратов, и в 91% показанием к его назначению стала неэффективность двух анти-ФНО-препаратов.

В общей сложности имеющиеся исследования ведолизумаба в реальной практике включили 1918 пациентов (1170 с БК и 697 с ЯК). Показатели эффективности в этих исследованиях [21–30] не отличаются значительным образом от таковых в исследовании GETAID. Результаты

Рисунок. Эффективность ведолизумаба в реальной клинической практике по данным пяти исследований с наибольшими выборками пациентов (А – Язвенный колит, Б – Болезнь Крона)



применения ведолизумаба для индукции и поддержания ремиссии, в том числе эндоскопической, в пяти наиболее крупных исследованиях отражены на рисунке.

БЕЗОПАСНОСТЬ ВЕДОЛИЗУМАБА

Ведолизумаб, в сравнении с большинством других препаратов для среднетяжелой и тяжелой формы ВЗК, обладает исключительно благоприятным профилем безопасности. Данные о нежелательных явлениях, отмечавшихся у более чем 2800 пациентов, получавших ведолизумаб в рамках рандомизированных испытаний, в 2017 г. были объединены и анализированы [31]. Терапия ведолизумабом не связана с повышением риска серьезных или оппортунистических инфекций, в связи с чем лишь менее 1% пациентов вынуждены были отказаться от лечения в связи с инфекционными заболеваниями. Наиболее частым побочным эффектом стали инфекции верхних дыхательных путей. Риск более серьезных инфекций повышала сопутствующая терапия кортикостероидами (ОР = 1,88) при БК или анти-ФНО-препаратами при ЯК (ОР = 1,99), кроме того, риск увеличивался у более молодых пациентов (ОР = 0,97). Следует отметить, что риск инфекций может быть сокращен в еще большей степени своевременной вакцинацией против вируса гриппа, пневмококка и других инфекционных агентов, как предписано Европейским консенсусом по оппортунистическим инфекциям при ВЗК [32].

На настоящий момент ни у одного из пациентов, получавших ведолизумаб, не отмечалось развитие прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. В сравнении с натализумабом, терапия которым была связана с развитием более 500 случаев [33] этого смертельного заболевания, ведолизумаб, вероятно, обладает исключительно селективным действием на кишечник. Частота злокачественных заболеваний среди получавших ведолизумаб пациентов не превышает таковую в популяции других больных ВЗК. Хороший профиль безопасности ведолизумаба подтверждается и систематическим обзором данных из реальной клинической практики [34].

КОМУ ПОКАЗАНА ТЕРАПИЯ?

Российские клинические рекомендации предписывают использовать ведолизумаб в первую очередь в качестве средства преодоления гормональной зависимости при БК и ЯК. Гормонозависимыми считаются пациенты, у которых при уменьшении дозы кортикостероидов или в течение 3 месяцев после их отмены возникает рецидив заболевания. Целью назначения ведолизумаба в таком случае является попытка избежать повторного применения системных стероидов, поскольку риск побочного гормонального действия зависит от накопленной дозы принимаемых стероидов [8, 35–36].

Кроме того, ведолизумаб может использоваться для индукции ремиссии среднетяжелых и тяжелых ВЗК и без подтвержденной гормональной зависимости. Потребность в индукции ремиссии ведолизумабом может возникнуть у

лиц с неэффективностью лечения или снижением эффективности терапии, а также при наличии непереносимости иммуносупрессоров. Ретроспективный анализ рандомизированных исследований [37] и применения ведолизумаба в реальной клинической практике [38] свидетельствует, что эффективность ведолизумаба не снижается с увеличением возраста больного.

С ограничениями в использовании ведолизумаба приходится сталкиваться при тяжелой атаке язвенного колита, характеризующейся молниеносным нарастанием риска жизнеопасных осложнений, таких как токсическая дилатация и перфорация толстой кишки. Действующие рекомендации [39] предписывают использовать в качестве терапии «спасения» исключительно анти-ФНО-препарат инфликсимаб, а также внутривенный иммуносупрессор циклоспорин.

КАК ПРИМЕНЯТЬ ВЕДОЛИЗУМАБ?

Схема введения

Ведолизумаб вводится в стандартной дозе 300 мг, вне зависимости от массы тела пациента. Дальнейшие внутривенные введения осуществляются через 2, 6 и 14 недель после первой инфузии. При успешной индукции ремиссии поддерживающие введения ведолизумаба необходимы каждые 8 недель, хотя у части пациентов возможно сокращение этого интервала до 4 недель для повышения эффективности терапии. Инфузионные реакции в ходе исследований отмечались менее чем у 5% пациентов и привели к прерыванию инфузии или введению неполной дозы препарата у менее чем 1% больных ВЗК. Иммуногенность препарата, исходя из низкой частоты формирования антител к ведолизумабу (около 4% в GEMINI-1/2) [11, 12], не представляет существенной угрозы для долгосрочного применения препарата.

Когда следует ожидать эффекта от ведолизумаба?

В ходе исследования GEMINI-3 [15, 16] ведолизумаб применялся для лечения БК при неэффективности анти-ФНО-препаратов. К 6-й неделе различия между группой получавших ведолизумаб и плацебо были незначительными: клиническая ремиссия развилась у 15,2 и 12,1% пациентов соответственно. Однако к 10-й неделе доля участников с ремиссией на фоне терапии ведолизумабом стала значительно превосходить группу пациентов, получавших плацебо (26,6% против 12,1%). Недавно опубликованный ретроспективный анализ исследований GEMINI продемонстрировал улучшение симптомов уже после первой инфузии ведолизумаба (на 2-й неделе), с последующим нарастанием эффекта, особенно выраженное у биоинавтивных пациентов. [40].

Можно ли использовать ведолизумаб как биологический препарат первой линии?

Эффективность ведолизумаба, значимо превышающая плацебо, у пациентов с ВЗК подтверждена в регистрационных исследованиях, проводившихся в смешанной популяции пациентов. Недавно опубликованы

результаты ретроспективного анализа эффективности ведолизумаба в популяции биоинавтивных пациентов и пациентов после терапии анти-ФНО-препаратов по данным исследований GEMINI. Выявлен более выраженный терапевтический эффект ведолизумаба у пациентов, ранее не получавших терапию анти-ФНО, чем у пациентов после неудачи анти-ФНО [41, 42]. Кроме того, недавно проведенное косвенное статическое сравнение ведолизумаба и анти-ФНО-препаратов в лечении ЯК выявило, что вероятность клинической и эндоскопической ремиссии к концу первого года лечения была выше при использовании ведолизумаба [43]. Действующие европейские рекомендации, за исключением случаев тяжелой атаки ЯК, не отдают предпочтение ни одному из биологических препаратов, используемых для преодоления гормональной зависимости или лечения среднетяжелого ЯК и БК. Тем не менее благоприятный профиль безопасности ведолизумаба, обусловленной кишечной селективностью действия, позволяет рассматривать препарат в качестве биологической терапии первой линии.

Российские клинические рекомендации предписывают использовать ведолизумаб в первую очередь в качестве средства преодоления гормональной зависимости при БК и ЯК. Гормонозависимыми считаются пациенты, у которых при уменьшении дозы кортикостероидов или в течение 3 месяцев после их отмены возникает рецидив заболевания

Комбинировать ли ведолизумаб с иммуносупрессорами?

В исследованиях GEMINI-1 и GEMINI-2 сопутствующий прием иммуносупрессоров не способствовал повышению эффективности ведолизумаба. Хотя в отличие от анти-ФНО-препаратов [44] рандомизированные исследования, сравнивавшие бы монотерапию ведолизумабом с комбинированным лечением, пока не проводились, вывод об отсутствии обязательной необходимости подключения иммуносупрессоров можно сделать исходя из нескольких опубликованных исследований применения препарата в реальной клинической практике [45]. Вероятным объяснением служит низкая в сравнении с анти-ФНО-препаратами иммуногенность ведолизумаба.

Возможна ли оптимизация дозы ведолизумаба?

Посвященный этому вопросу систематический обзор 2018 г. [46] подтверждает характерный для всех биологических препаратов риск «потери ответа» на терапию ведолизумабом. Вероятность его составляет 47,9 человек на 100 пациентов-лет (95% ДИ: 26,3–87,0%) при БК и 39,8 на 100 пациентов-лет (95% ДИ: 35,0–45,3%) при ЯК. Оптимизация дозы, а именно сокращение интервалов между введениями поддерживающей дозы препарата с 8 до 4 недель, позволяет вновь добиться ремиссии заболевания у 53,8% пациентов (95% ДИ: 21,8–82,9%). Тем не менее следует отметить, что 88 и 96% пациентов с ЯК, ответивших на первые две инфузии инфликсимаба в

исследовании GEMINI-1 и продолживших поддерживающую терапию каждые 4 или 8 недель, оставались в ремиссии к неделе 104 и 152 соответственно. Соответствующий показатель для пациентов с БК, которым удалось индуцировать ремиссию в GEMINI 2, составил 83 и 89% к 104-й и 152-й неделям [15, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление новых препаратов для лечения осложненных форм ВЗК заставляет специалистов стратифицировать пациентов для индивидуального определения наиболее безопасного и эффективного вида лечения. Будущие исследования, в первую очередь прямые срав-

нительные испытания ведолизумаба и других биологических препаратов, позволят составить алгоритм выбора того или иного терапевтического средства.

Исходя из опубликованных к настоящему моменту исследований, ведолизумаб не уступает в эффективности классическим биологическим препаратам для лечения ВЗК. В то же время кишечно-селективное действие ведолизумаба и связанный с ним благоприятный профиль безопасности препарата позволяют рассматривать препарат в качестве биологической терапии первой линии у пациентов с ВЗК.



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

ЛИТЕРАТУРА

- Allez M, Karmiris K, Louis E, Van Assche G, Ben-Horin S, Klein A et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis*, 2010, 4(4): 355-66.
- Pereira R, Faria R, Lago P, Torres T. Infection and Malignancy Risk in Patients Treated with TNF Inhibitors for Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Curr Drug Saf*, 2017, 12(3): 162-170.
- Pérez-De-Lis M, Retamozo S, Flores-Chávez A, Kostov B, Perez-Alvarez R, Brito-Zerón P et al. Autoimmune diseases induced by biological agents. A review of 12,731 cases (BIOGEAS Registry). *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(11): 1255-1271.
- Katsanos AH, Katsanos KH. Inflammatory bowel disease and demyelination: more than just a coincidence? *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10(3): 363-73.
- Harbord M, Eliakim K, Bettenworth B, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(7): 769-784.
- Gomollón F, Dignass A, Anness V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay J et al. Third European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(7): 3-25.
- Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(4): 481-517.
- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология*, 2017, 2(60): 7-29/ Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, Belousova EA, Shifrin OS, Abdulganieva DI, et al. The Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologiya*, 2017, 2 (60): 7-29.
- Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med*, 2005, 353: 375-381.
- Chen Y, Bord E, Tompkins T, Miller J, Tan CS, Kinkel RP et al. Asymptomatic reactivation of JC virus in patients treated with natalizumab. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1067-1074.
- Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 2013, 369: 699-710.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2013, 369: 711-721.
- Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*, 2014, 147: 618-627.
- Wang MC, Zhang LY, Han W, Shao Y, Chen M, Ni R et al. PRISMA—efficacy and safety of vedolizumab for inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(28): e326.
- Loftus EV, Colombel JF, Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Sands BE et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*, 2017, 1, 11(4): 400-411.
- Vermeire S, Loftus EV, Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*, 2017, 1, 11(4): 412-424.
- Noman M, Ferrante M, Bisschops R, De Hertogh G, Van den Broeck K, Rans K et al. Vedolizumab Induces Long-term Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*, 2017, 1, 11(9): 1085-1089.
- Ha C, Ullman TA, Siegel CA, Kornbluth A. Patients enrolled in randomized controlled trials do not represent the inflammatory bowel disease patient population. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(9): 1002-1007.
- Amiot A, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X et al. Observatory on Efficacy and of Vedolizumab in Patients With Inflammatory Bowel Disease Study Group; Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(11): 1593-1601.
- Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X et al. OBSERV-IBD study group and the GETAID. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46(3): 310-321.
- Eriksson C, Marsal J, Bergemalm D, Vigren L, Björk J, Eberhardson M et al. Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand J Gastroenterol*, 2017, 52(6-7): 722-729.
- Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A, Stallmach A, Schreiber S. Vedolizumab Germany Consortium. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice—a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(10): 1090-1102.
- Dulai PS, Singh S, Jiang X, Peerani F, Narula N, Chaudrey K et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(8): 1147-55.
- Kopylov U, Ron Y, Avni-Biron I, Koslowsky B, Waterman M, Daher S et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab for Induction of Remission in Inflammatory Bowel Disease—the Israeli Real-World Experience. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(3): 404-408.
- Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, Lucci M, Khalili H, Nguyen DD. Efficacy of Vedolizumab as Induction Therapy in Refractory IBD Patients: A Multicenter Cohort. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(12): 2879-85.
- Macaluso FS, Orlando R, Fries W, Scolaro M, Magnano A, Pluchino D et al. The real-world effectiveness of vedolizumab on intestinal and articular outcomes in inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(7): 675-681.
- Allegretti JR, Barnes EL, Stevens B, Storm M, Ananthakrishnan A, Yajnik V et al. Predictors of Clinical Response and Remission at 1 Year Among a Multicenter Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Vedolizumab. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(6): 1590-1596.
- Stallmach A, Langbein C, Atreya R, Bruns T, Dignass A, Ende K et al. Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease — a prospective multicenter observational study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(11-12): 1199-1212.
- Vivio EE, Kanuri N, Gilbertsen JJ, Monroe K, Dey N, Chen CH et al. Vedolizumab Effectiveness and Safety Over the First Year of Use in an IBD Clinical Practice. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(4): 402-409.
- Samaan MA, Pavlidis P, Johnston E, Warner B, Digby-Bell J, Koumoutsos I et al. Vedolizumab:

- early experience and medium-term outcomes from two UK tertiary IBD centres. *Frontline Gastroenterol*, 2017, 8(3): 196-202.
31. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*, 2017, 66(5): 839-851.
 32. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(6): 443-68.
 33. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, Richman S, Pace A, Lee S et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*, 2014, 76(6): 802-12.
 34. Bye WA, Jairath V, Travis SPL. Systematic review: the safety of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46(1): 3-15.
 35. Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol*, 2001, 33(4): 289-94.
 36. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и соавт. Клиническая рекомендация Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*, 2017, 1(59): 6-30./ Ivashkin VT, Shelygin YuA, Abdulganieva DI, et al. The Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia clinical guidelines for diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologiya*, 2017, 1(59): 6-30.
 37. Yajnik V, Khan N, Dubinsky M, Axler J, James A, Abhyankar B et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age. *Adv Ther*, 2017, 34: 542-59.
 38. Navaneethan U, Edminister T, Zhu X, Kommaraju K, Glover S. Vedolizumab Is Safe and Effective in Elderly Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23: E17.
 39. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohn's Colitis*, 2017, 11(7): 769-784.
 40. Feagan B, Lasch K, Lissos T, Cao C, Wojtowicz A et al. Rapid response to vedolizumab therapy in biologic-naïve patients with inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol*, 2018; doi: org/10.1016/j.cgh.2018.05.026 .
 41. Feagan B, Rubin D, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S et al. Efficacy of vedolizumab induction and maintenance therapy in patients with ulcerative colitis, regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonists. *J Clin Gastroenterol*, 2017;15: 229-239.
 42. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naive to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy. *Inflam Bowel Dis*, 2017; 23: 97-106
 43. Faleck D, Shashi P, Meserve J, Rahal M, Kadire S, Tran G, et al. Comparative effectiveness of vedolizumab and TNF-antagonist therapy in ulcerative colitis: a multicentre consortium propensity score-matched analysis. *J Crohn's Colitis*, 2018, 12: S019.
 44. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2010, 15;362(15): 1383-95.
 45. Gouynou C, Peyrin-Biroulet L. Letter: addition of methotrexate neither restores clinical response nor improves the pharmacokinetic profile of vedolizumab-treated patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46: 1019-1020.
 46. Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S, Gonzalez-Lorenzo M et al. Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Intensification to Restore Response in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis: a Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, Jun 20.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Головенко Алексей Олегович – к.м.н., гастроэнтеролог ООО «Глобал Медикал Систем», Москва

Головенко Олег Владимирович – д.м.н., профессор кафедры ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва

www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

- 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 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

ДЕТОКСИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Энтеросорбция в качестве одного из методов детоксикационной терапии получила широкое распространение в клинической практике и успешно применяется при лечении различных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Безопасность и простота применения, отсутствие противопоказаний и возможность комбинации с другими лекарственными средствами позволяют индивидуализировать лечебную тактику, избежать побочных эффектов терапии и достичь высокой эффективности лечения при сокращении его длительности.

Ключевые слова: детоксикационная терапия, энтеросорбенты, хронические заболевания ЖКТ.

E.V. BALUKOVA, First Saint-Petersburg state medical University named after I.P. Pavlov, Saint-Petersburg
DETOXIFICATION THERAPY FOR CHRONIC GASTROINTESTINAL DISEASES

Enterosorption, as one of the methods of detoxification therapy, has become widespread in clinical practice and is successfully used in the treatment of various diseases of the gastrointestinal tract (GI tract). Safety and ease of use, absence of contraindications and the possibility of combination with other medicines allow individualizing therapeutic tactics, avoiding the side effects of therapy and achieving high treatment effectiveness while reducing its duration.

Keywords: detoxication therapy, enterosorbents, chronic gastrointestinal diseases.

Применение энтеросорбции как одного из методов детоксикационной терапии получило широкое распространение в клинической практике благодаря ее простоте, безопасности и экономичности. На сегодняшний день энтеросорбенты являются обязательным компонентом комплексной терапии различных патологических состояний, сопровождающихся эндотоксикозом.

Энтеросорбция – метод лечения интоксикационного синдрома при различных заболеваниях, основанный на способности энтеросорбентов связывать и выводить из организма различные экзогенные вещества, микроорганизмы и их токсины, эндогенные промежуточные и конечные продукты обмена, способные накапливаться или проникать в ЖКТ в ходе течения патологического процесса. Энтеросорбция входит в группу средств эфферентной терапии (от лат. *effere* – выводить) – лечебных мероприятий, целью которых является прекращение действия токсинов различного происхождения и их элиминация из организма. Помимо энтеросорбции, в эту группу входят гемодиализ, перитонеальный диализ, плазмаферез, гемосорбция и некоторые другие.

Энтеросорбенты – это препараты различной структуры, обладающие при пероральном приеме прямым и опосредованным действием [1] (табл. 1).

К прямым лечебным эффектам относят: детоксицирующее действие энтеросорбентов в отношении различных токсических веществ и их метаболитов, в т. ч. сорбция и элиминация из ЖКТ токсических продуктов обмена (индол, скатол и др.), биологически активных веществ (гистамин, серотонин и др.), продуктов воспалительного процесса в кишечнике, патогенных бактерий и вирусов, бактериальных токсинов, газов и др.

Пероральный путь введения энтеросорбентов наиболее эффективен, т. к. процесс сорбции начинается в желудке и завершается в тонкой кишке. Путем связывания токсических веществ в просвете кишечника энтеросорбенты прерывают процессы их резорбции, рециркуляции в организме и тем самым оказывают опосредованный клинический эффект, который в свою очередь обусловлен предотвращением или ослаблением клинических проявлений эндотоксикоза, в т. ч. симптомов интоксикации и токсикоза, способностью энтеросорбентов поддерживать нормальный микробиоценоз кишечника. Данные изменения способствуют улучшению пищеварения в тонком кишечнике, нормализации моторной и эвакуаторной функции, восстановлению целостности и проницаемости слизистых оболочек кишечника, повышению метаболической активности энтероцитов, которые по мощности систем детоксикации и биотрансформации субстратов в совокупности не уступают печени.

Кроме того, детоксикация организма с помощью энтеросорбции положительно влияет на функциональное состояние иммунной системы [2, 3]. Как известно, важную роль в развитии эндотоксикоза играют молекулы средней массы (МСМ), которые способны ингибировать функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, фагоцитарную активность лейкоцитов, нормализуя процессы тканевого дыхания. Включение энтеросорбентов в комплексное лечение различных заболеваний приводит к значительному уменьшению концентрации токсинов средних и малых размеров, продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови и тем самым снижает токсическую нагрузку на фагоциты и иммунокомпетентные клетки, что способствует сохранению иммунологической реактивности на субкомпенсированном уровне и уменьшает аутоенсибилизацию больных. Устранение эндоток-

сикоза способствует также сохранению функциональной активности факторов естественной детоксикации – повышает токсин-связывающую способность альбумина периферической крови, что предупреждает вовлечение глобулинов в процессы детоксикации и сохраняет их основные функции. Следует отметить, что энтеросорбенты, оставаясь в пределах ЖКТ и не имея собственной фармакодинамики, обладают множественными системными эффектами: устраняют нарушения липидного обмена, подавляют элементы системной воспалительной реакции, способствуют компенсации и улучшают функцию внутренних органов. Важными эффектами детоксикации, установленными в последние годы, являются снижение уровня провоспалительных цитокинов и уменьшение системного воспалительного ответа [4].

Механизмы лечебного действия энтеросорбции до сих пор продолжают обсуждаться. Так, в основе метода сорбционной детоксикации организма лежат научно обоснованные четыре механизма снижения системной концентрации токсических веществ и метаболитов [5]. Первый механизм предполагает поглощение в кишечнике энтеросорбентами экзотоксинов, ксенобиотиков, бактерий, бактериальных токсинов и других токсических продуктов, образующихся в кишечнике (фенол, скатол, ароматические аминокислоты и др.), а также потенциальных аллергенов. Наряду с иммобилизацией бактерий и их токсинов важным объектом воздействия энтеросорбции могут являться некротизированные эпителиальные элементы кишечника, внутри которых могут продолжать размножаться бактерии и вирусы. Наличие указанных в этой группе свойств энтеросорбентов позволяет использовать их при лечении острых и хронических отравлений, инфекционных заболеваний ЖКТ, предупреждении проникновения в организм пищевых аллергенов, для связывания и выведения пищевого холестерина, токсических желчных кислот.

Энтеросорбция входит в группу средств эфферентной терапии (от лат. *effereus* – выводить) – лечебных мероприятий, целью которых является прекращение действия токсинов различного происхождения и их элиминация из организма

Вторая группа механизмов действия энтеросорбентов связана с контактным воздействием препаратов на структуры ЖКТ – изменение насыщенности слизистой ЖКТ различными ферментами, содержания в тканях кишечника ряда биологически активных веществ и сопровождающие их изменения функциональной активности ЖКТ. Это действие наиболее значимо при лечении нарушений пищеварения неинфекционной этиологии, хронических заболеваний ЖКТ, сопровождающихся повышенной функциональной активностью.

Третья группа механизмов действия энтеросорбентов определяется способностью препаратов значительно усиливать выведение в просвет кишечника эндотоксинов

Таблица 1. Прямые и опосредованные лечебные эффекты энтеросорбции

Прямое действие	Опосредованные эффекты
Сорбция ядов и ксенобиотиков, поступающих <i>per os</i>	Предотвращение или ослабление токсико-аллергических реакций
Сорбция ядов, выделяемых в химус с секретом слизистых оболочек, печени, поджелудочной железы	Предотвращение или ослабление токсико-аллергических реакций
Сорбция эндогенных продуктов секреции и гидролиза	Профилактика соматогенной стадии экзотоксикоза
Сорбция биологически активных веществ: нейропептидов, простагландинов, серотонина, гистамина и др.	Снижение метаболической нагрузки на органы экскреции и детоксикации
Сорбция патогенных бактерий и бактериальных токсинов	Коррекция обменных процессов и иммунного статуса. Улучшение гуморальной среды, устранение дисбаланса биологически активных веществ
Связывание газов	Восстановление целостности и проницаемости слизистых оболочек
Устранение метеоризма	Восстановление целостности и проницаемости слизистых оболочек
Раздражение рецепторных зон ЖКТ	Улучшение кровоснабжения кишечника
Стимуляция моторики кишечника	Потенцирование реокорректирующего и детоксикационного эффектов. Возможность веноартериальной (в т. ч. региональной) перфузии

из внутренних сред организма. Эти механизмы действия наиболее значимо реализуются при недостаточной эффективности систем элиминации и метаболизма эндотоксинов, что в той или иной мере имеет место при всех острых и хронических воспалительных процессах, вне зависимости от локализации основного очага.

Четвертая группа механизмов действия включает в себя опосредованное усиление метаболизма и выведения эндотоксинов естественными органами детоксикации, непосредственно связана и зависит от реализации 1-й и 3-й групп описанных выше механизмов лечебного действия.

Кроме того, следует отметить, что детоксикация энтеросорбентами осуществляется еще и дополнительными механизмами. Происходит очистка пищеварительных соков, секреторируемых в ЖКТ в значительных количествах (6–9 л у взрослого) и содержащих, как и лимфа, большое количество токсических веществ перед обратным всасыванием в кровь. Осуществляется также модификация липидного и аминокислотного спектра кишечного содержимого за счет избирательного поглощения сорбентом ароматических кислот, свободных жирных кислот и т. д.

Таким образом, многоплановое действие энтеросорбции сделало ее необходимым компонентом комплексного лечения как заболеваний ЖКТ (хронические диффуз-

Таблица 2. Характер позитивных изменений биохимических и гематологических показателей крови при энтеросорбции

Характер изменений	Характер патологического процесса
Восстановление показателей, характеризующих эндотоксемию (снижение лейкоцитоза, лейкоцитарного индекса интоксикации, исчезновение зернистости нейтрофилов, уменьшение токсичности плазмы)	Острое воспаление, онкологические заболевания
Нормализация показателей свободнорадикальных процессов (малонового диальдегида, диеновых конъюгат, гидропероксидов и др.), уровня биологически активных веществ	Ишемические процессы, острое воспаление
Снижение концентрации метаболитов (олигопептидов, мочевины, остаточного азота, креатинина, билирубина), сахара	Онкологические заболевания, экзо- и эндотоксикозы
Ингибирование активности крови (АСТ, АЛТ, амилазы, трипсина, липазы)	Острое воспаление
Улучшение показателей липидного обмена	ИБС, гипертоническая болезнь, атеросклероз
Улучшение клеточного и гуморального иммунитета, снижение сенсибилизации (увеличение количества Т-лимфоцитов, РБТЛ, снижение эозинофилии, ЦИК, стабилизация иммуноглобулинов М и Е)	Аллергические заболевания

ные заболевания печени, воспалительные и функциональные заболевания кишечника, эрозивно-язвенные поражения органов гастродуоденальной зоны, нарушение микробиоценоза кишечника, синдром мальабсорбции, постгастрорезекционный синдром, состояние после резекции тонкой кишки и правосторонней гемиколэктомии), так и заболеваний, связанных с нарушением липидного спектра (ИБС, атеросклероз), аллергических состояний, болезней кожи, заболеваний почек, сахарного диабета, бронхиальной астмы, расстройств иммунной системы (табл. 2).

Используемые в настоящее время энтеросорбенты классифицируют следующим образом:

- углеродные энтеросорбенты (активированный уголь: Карболонг, Карбовит, Карбосфер и др.);
- энтеросорбенты на основе природных и синтетических смол, синтетических полимеров и неперевариваемых липидов (Холестирамин, Холестид, Холезивилам и др.);
- кремнийсодержащие энтеросорбенты (Энтеросгель, Смекта, Неосмектин, полисорб, белая глина и др.);
- природные органические сорбенты на основе пищевых волокон, гидролизованного лигнина, хитина, пектинов и альгинатов (микрористаллическая целлюлоза (МКЦ), Полифепан, Альгисорб, Фильтрум-СТИ и др.);
- комбинированные энтеросорбенты, имеющие в составе два и более типов вышеуказанных сорбентов или дополнительных компонентов (витамин С, фермен-

ты, пробиотики, фруктоолигосахариды, лактулоза и др.), расширяющих спектр лечебного или профилактического действия энтеросорбента (Энтеросорбент СУМС-1, Ультрасорб, Энтегнин-Н, Лактофильтрум, Рекицен-РД, Белый уголь, Эубикор, Фильтрум-Сафари и др.).

При выборе препарата необходимо учитывать такие требования к энтеросорбентам, как высокая эффективность сорбции при полной безвредности и нетоксичности, хорошая биосовместимость с тканями, высокая сорбционная емкость по отношению к удаляемым компонентам, селективная сорбция среднемолекулярных токсических метаболитов, отсутствие повреждающего действия на слизистые оболочки желудка и кишечника, отсутствие воздействия или позитивное влияние на процессы секреции и микробиоценоз кишечника, удобная фармацевтическая форма.

К числу наиболее эффективных энтеросорбентов относятся кремнийсодержащие – они обладают избирательной сорбционной активностью по отношению к среднемолекулярным токсическим метаболитам, а также к болезнетворным микробам и вирусам [6]. Основой лечебного эффекта таких сорбентов является способность избирательно поглощать различные токсические вещества, в первую очередь повреждающие слизистую оболочку ЖКТ, что приводит к нормализации процессов восстановления целостности и проницаемости защитного барьера слизистой оболочки ЖКТ и сокращению сроков лечения гастроэнтерологических заболеваний [7].

Сорбционно-детоксикационные свойства кремнийсодержащих энтеросорбентов обусловлены пористой глобулярной структурой, преимущественно с порами среднего диаметра, что позволяет связывать и выводить токсические вещества с молекулярной массой малых (<10 нм) и средних (10–200 нм) размеров, которые прочно связаны с белками крови или находятся в свободном состоянии (продукты распада белка, билирубин, холестерин, мочевины, креатинин) [8]. Бактерицидные свойства энтеросорбентов обусловлены способностью связывать и выводить условно-патогенную и патогенную флору из ЖКТ (грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, грибы рода *Candida*, вирусы), продукты их жизнедеятельности и распада, при этом не угнетать сапрофитную микрофлору кишечника (лактобактерии, бифидобактерии и т. д.) [9–11]. Таким образом, кремнийсодержащие энтеросорбенты способствуют поддержанию нормального микробиоценоза кишечника, улучшая пищеварение и обеспечивая высокую метаболическую активность энтероцитов [12, 13]. Препараты обволакивают слизистую оболочку желудка и кишечника, защищая от эрозий, при этом не всасываются в кровь, не вызывают атонию кишечника и быстро выводятся из организма. В целом ряде исследований показано, что Энтеросгель не нарушает процессы пищеварения, усвоение жиров, белков, углеводов, витаминов и не влияет на всасывание электролитов, способствует восстановлению гемэнтерального барьера, предотвращающего всасывание токсических веществ из кишечника, а также возобновлению белоксинтезирующей функции печени [14, 15]. В целом

Энтеросгель не имеет противопоказаний и побочных эффектов, безопасен при длительном применении.

Кремнийсодержащие энтеросорбенты широко используются в комплексной терапии заболеваний печени различного генеза [16, 17] – при нарушении обменных процессов у больных с острой и хронической патологией печени, обусловленном синдромом метаболической интоксикации, в основе которого лежит накопление в крови и других биологических жидкостях организма МСМ, играющих важную роль в развитии эндотоксикоза и способных ингибировать функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, фагоцитарную активность лейкоцитов, процессы тканевого дыхания. До 80% МСМ – продукты распада белков, оказывающие токсическое действие на клетки печени, почек, нейроны головного мозга. При тяжелом течении заболеваний печени белковый распад ведет к накоплению в крови аммиака, обуславливающего развитие токсической энцефалопатии и печеночной комы, вследствие чего детоксикационная терапия приобретает чрезвычайно важное значение [16].

Так, при экспериментальном изучении специфической активности кремнийсодержащих энтеросорбентов на модели токсического гепатита установлено гепатопротекторное и антиоксидантное действие препаратов: они предотвращают повреждение гепатоцитов и, как следствие, повышение маркеров повреждения печени в сыворотке. Кроме того, кремнийсодержащие энтеросорбенты предотвращают снижение активности ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы и каталазы) в тканях печени в условиях интоксикации и повышение в тканях печени показателей ПОЛ [18].

В целом ряде исследований показано, что Энтеросгель не нарушает процессы пищеварения, усвоение жиров, белков, углеводов, витаминов и не влияет на всасывание электролитов, способствует восстановлению гемознтерального барьера, предотвращающего всасывание токсических веществ из кишечника, а также возобновлению белоксинтезирующей функции печени

Эффективность применения кремнийсодержащих энтеросорбентов в комплексной терапии хронических заболеваний печени различного генеза продемонстрирована в ряде исследований [10]. Хороший терапевтический эффект отмечен также при включении их в комплексную терапию больных с хроническими вирусными гепатитами [19]. Препараты в значительной степени уменьшают токсическую и метаболическую нагрузку на печень, удаляя из организма токсины, ксенобиотики, метаболиты лекарственных средств и тем самым облегчая функционирование гепатоцитов на фоне вирусной инфекции. Применение препаратов не только устраняет эндотоксикоз, но и способствует более быстрой регрессии клинических симптомов и нормализации микробиотоза кишечника, а также значительно уменьшает уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке

крови и способствует улучшению иммунологических показателей [20]. При вирусных гепатитах положительный эффект энтеросорбентов проявляется на разных стадиях заболевания, позволяет сократить сроки проведения дезинтоксикационной терапии и улучшить результаты лечения.

У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, ассоциированным с дислипидемией и сахарным диабетом, кремнийсодержащие энтеросорбенты не только улучшают функциональное состояние печени, но и способствуют устранению липидного дистресс-синдрома, снижению активности системного воспаления и атерогенного потенциала плазмы крови [21].

Кроме этого, установлены высокая клиническая эффективность применения кремнийсодержащих энтеросорбентов у пациентов с органическими и функциональными заболеваниями ЖКТ (синдромом раздраженного кишечника (СРК), неспецифическим язвенным колитом (НЯК)), его положительное влияние на состояние слизистой оболочки кишечника, процессы пищеварения и всасывания, состав кишечной микрофлоры. Отмечен иммуномодулирующий эффект, обусловленный детоксикацией и нормализацией зубиоза, а также снижением активности воспаления в слизистой оболочке кишечника.

Применение в комплексной терапии НЯК энтеросорбентов способствует оптимизации показателей содержания иммуноглобулинов всех исследуемых классов. Отмечается повышение содержания IgA и IgG по отношению к исходным значениям, что указывает на снижение токсической нагрузки на антитело-синтезирующие клетки и сохранение барьерных и антимикробных функций как общего, так и местного гуморального звена иммунитета на оптимально компенсированном уровне. Уменьшение содержания IgM и IgE свидетельствует о снижении уровня аутоенсибилизации организма. Кроме того, показано влияние детоксикационной терапии на динамику показателей противовоспалительных медиаторов у больных с НЯК [4]. В ряде работ показано, что применение энтеросорбции приводит к снижению содержания ФНО- α , интерлейкинов и, соответственно, уменьшению риска развития рецидивов, системной воспалительной реакции. Снижение показателей содержания ИЛ-6 свидетельствовало об оптимизации процессов заключительной фазы дифференцировки В-лимфоцитов в IgA и усилении синтеза секреторного IgA в слизистых оболочках кишечника. Таким образом, в результате энтеросорбции повышаются местная антимикробная резистентность и барьерные функции слизистых оболочек организма, что снижает риск развития инфекционных осложнений у больных НЯК [22].

У пациентов с СРК в процессе энтеросорбции связывание газов при гнилостном брожении дает возможность устранить метеоризм и улучшить кровоснабжение кишечника. Продвигаясь по ЖКТ, сорбент за счет раздражения рецепторных зон способен усиливать моторику кишечника и эвакуацию кишечного содержимого, уменьшает выраженность абдоминального болевого синдрома, способствует повышению качества жизни, не оказывая нега-

тивного влияния на количественный состав микрофлоры кишечника [23].

Применение детоксикационной терапии оправданно и в случае кислотозависимой патологии органов пищеварения: гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического панкреатита. Положительный эффект энтеросорбентов у данной категории пациентов может быть связан со способностью препаратов связывать и выводить вещества, входящие в состав желудочного и дуоденального рефлюктатов (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, лизолецитин и другие компоненты дуоденального содержимого), обладающие выраженным цитотоксическим действием на эпителий пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. При наличии эрозий и язв может оказаться важным и мукоцитопротективный эффект препаратов, увеличивающий резистентность сли-

зистой оболочки верхних отделов ЖКТ к воздействию пепсина, соляной кислоты и желчных кислот [24–26].

Таким образом, исследования свидетельствуют о высокой эффективности детоксикационной терапии в комплексном лечении различных заболеваний органов ЖКТ. Вследствие селективной адсорбции препаратами токсических метаболитов малых и средних размеров, патогенной микрофлоры и ее токсинов у больных значительно улучшается состояние слизистой оболочки кишечника, нормализуются процессы пищеварения, микробиоценоз кишечника, функциональное состояние ЖКТ и иммунной системы, что способствует быстрому купированию клинической симптоматики и улучшает прогноз заболевания.



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

ЛИТЕРАТУРА

- Хотимченко Ю.С., Кропотов А.В. Применение энтеросорбентов в медицине. *Тихоокеанский мед. журнал*, 1999, 2: 84–89. /Khotimchenko YuS, Kropotov AV. Use of enterosorbents in medicine. *Tikhookeansky Med. Zhurnal*, 1999, 2: 84–89.
- Николаев В.Г. и др. Теоретические основы и практическое применение метода энтеросорбции. В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине: Тезисы докладов. Харьков, 1982: 112–114. /Nikolaev VG, et al. Theoretical foundations and practical application of enterosorption method. In the book: methods of detoxification sorption and immunocorrection in medicine: Theses of reports. Khar'kov, 1982: 112–114.
- Николаев В.Г. и др. Энтеросорбция: состояние вопроса и перспективы на будущее. *Вестник проблем биологии и медицины*, 2007, 4: 7–17. /Nikolaev VG, et al. Enterosorption: follow-up on the issue and prospects for the future. *Vestnik Problem Biologii i Meditsiny*, 2007, 4: 7–17.
- Гебеш В.В., Сухов Ю.А., Голуб А.П. Влияние препарата Энтеросгель на уровень провоспалительных цитокинов при лечении больных острыми кишечными инфекциями и корью. *Клиническая иммунология*, 2007, 1(6): 76–78. /Gebesh VV, Sukhov YuA, Golub AP. Effect of Enterosgel on the proinflammatory cytokine level in the treatment of patients with acute intestinal infections and measles. *Klinicheskaya Immunologiya*, 2007, 1 (6): 76–78.
- Николаев В.Г., Михаловский С.В., Гурина Н.М. Современные энтеросорбенты и механизмы их действия. *Эфферентная терапия*, 2005, 11(4): 3–18. /Nikolaev VG, Mikhalovsky SV, Gurina NM. Modern enterosorbents and mechanisms of their action. *Efferentnaya Terapiya*, 2005, 11 (4): 3–18.
- Гирин В.Н., Дзюблик И.В., Барбова А.И. Адсорбционная активность гидрогелей метилкремниевой кислоты в отношении ротавирусов. В кн.: Биосорбційні методи і препарати в профілактичній та лікувальній практиці. 36. наук. праць І науково-практичної конференції. Київ, 1997: 25–27. /Girin VN, Dzyublyk IV, Barbova AI. Adsorption activity of hydrogels of methylsilicic against rotavirus. In the book: Biosorption methods and drugs in preventive and therapeutic practice. Collection of research papers of the scientific-practical conference. Kiev, 1997: 25–27.
- Николаев В.Г., Михаловский С.В., Николаева В.В., Олещук А.М., Лисничук Н.Е. Энтеросорбция: состояние вопроса и перспективы на будущее. *Вісник проблем біології і медицини*, 2007, 4: 7–17. /Nikolaev VG, Mikhalovsky SV, Nikolaeva VV, Oleschuk AM, Lisnichuk NE. Enterosorption: follow-up on the issue and prospects for the future. *Vestnik Problem Biologii i Meditsiny*, 2007, 4: 7–17.
- Шейман Б.С., Багдасарова И.В., Осадча О.И., Семенов В.Г. Селективні детоксикаційні властивості ентеросорбенту ентеросгель та оптимізація показань до його застосування. *Сучасні проблеми токсикології*, 2004, 3: 79–83. /Shaiman BS, Bagdasarova IV, Osadcha OI, Semenov VG. Selective detoxification properties of the enterosorbent enterosgel and optimization of indications for its use. *Suchasni Problemi Toksikologii*, 2004, 3: 79–83.
- Шейман Б.С., Багдасарова И.В., Осадчая О.И., Семенов В.Г. Изучение детоксикационных свойств и клинического эффективности энтеросорбента Энтеросгель в комплексном лечении детей с пиелонефритом. *Мистецтво лікування*, 2007, 2: 11–16. /Sheiman BS, Bagdasarova IV, Osadchaya OI, Semenov VG. Study of detoxification properties and clinical efficacy of enterosorbent Enterosgel in the complex treatment of children with pyelonephritis. *Mistetstvo Likuvannya*, 2007, 2: 11–16.
- Мосунов А.И., Поздняков А.В. Клиническое исследование эффективности препарата сорбционно-детоксикационного действия Энтеросгеля при диффузной патологии печени, сопровождающейся гепатодепрессивным синдромом. Клиническое применение препарата Энтеросгель у больных с патологией органов пищеварения: новые подходы к терапии. Методические рекомендации для врачей. Под ред. И.А. Маева, Ю.Н. Шевченко, А.Б. Петухова, М., 2000: 61–63. /Mosunov AI, Pozdnyakov AV. Clinical study of the efficacy of the drug with sorption-detoxification effect Enterosgel in diffuse liver pathology accompanied by hepatodepressive syndrome. Clinical use of Enterosgel in patients with pathology of digestive system: new approaches to therapy. Methodical recommendations for practitioners. Under the editorship of Maeva IA, Shevchenko YuN, Petukhova AB, M., 2000: 61–63.
- Ильенко Л.Н., Иванова Е.В. Оценка эффективности применения препарата Энтеросгель в комплексном лечении рецидивирующих форм неспецифического вагинита. *Мистецтво лікування*, 2008, 5: 24–27. /Ilenko LN, Ivanova EV. Evaluation of the efficacy of Enterosgel in the complex treatment of recurrent forms of nonspecific vaginitis. *Mistetstvo Likuvannya*, 2008, 5: 24–27.
- Чернобровый В.Н., Палий И.Г. Применение препарата Энтеросгель для лечения дисбактериоза кишечника. *Мистецтво лікування*, 2003, 5: 74. /Chernobrovyy VN, Paliy IG. Use of Enterosgel in the treatment of intestinal dysbacteriosis. *Mistetstvo Likuvannya*, 2003, 5: 74.
- Палий И.Г., Резниченко И.Г. Применение детоксиканта Энтеросгель для лечения заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. *Мистецтво лікування*, 2008, 4: 15–19. /Paliy IG, Reznichenko IG. The use of detoxicant Enterosgel in the treatment of digestive system diseases. *Mistetstvo Likuvannya*, 2008, 4: 15–19.
- Неделяева А. В. Сравнительный анализ эффективности различных сорбентов на модели термического поражения. Сборник работ по применению препарата Энтеросгель в медицине. Ч. I. М., 2002: 28–37. /Nedelyaeva AV. Comparative analysis of the efficacy of various sorbents using the model of thermal damage. Collection of papers on the use of Enterosgel in medicine. Ch. I. M., 2002: 28–37.
- Попов В.Д., Собко И.В., Самодумова И.М. Эффективность полиметилсилоксана как гемосорбента при обтурационной желтухе в эксперименте. *Клиническая хирургия*, 1997, 78: 78–79. /Popov VD, Sobko IV, Samodumova IM. Efficacy of polymethylsiloxane as a hemosorbent in obstructive jaundice in the experiment. *Klinicheskaya Khirurgiya*, 1997, 78: 78–79.
- Беляева О.А., Семенов В.Г. Применение энтеросорбента Энтеросгель в комплексной терапии различных заболеваний печени. *Мистецтво лікування*, 2005, 2: 72–73. /Belyaeva OA, Semenov VG. The use of intestinal sorbent Enterosgel in the complex therapy

- of various liver diseases. *Mistetstvo Likuvannya*, 2005, 2: 72-73.
17. Палий И.Г., Резниченко И.Г. Применение детоксиканта Энтеросгель для лечения заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (краткий обзор данных научных исследований). *Новая медицина*, 2004, 4: 43-34. / Paliy I.G., Reznichenko I.G. Application of detoxicant Enterosgel for the treatment of diseases of the gastrointestinal tract (a brief overview of scientific research data). *New Medicine*, 2004, 4: 43-34.
 18. Горчакова Н.О., Чекман И.С., Бабак В.В., Юрченко Н.М., Загородний М.И., Яковлева И.Ю. Вивчення фармакологічної активності та безпечності препарату Энтеросгель. *Мистецтво лікування*, 2005, 6: 76-77. / Gorchakova NO, Chekman IS, Babak VV, Yurzhenko NM, Zagorodny MI, Yakovleva IYu. Study of pharmacological activity and safety of Enterosgel. *Mistetstvo Likuvannya*, 2005, 6: 76-77.
 19. Мороз Л.В., Палий И.Г. Вивчення впливу детоксиканту Энтеросгель на клінічні та лабораторні показники при хронічних вірусних гепатитах. *Мистецтво лікування*, 2005, 5: 94-95. / Moroz LV, Paliy IG. Study of the effects of Enterosgel's detoxication on clinical and laboratory parameters in chronic viral hepatitis. *Mistetstvo Likuvannya*, 2005, 5: 94-95.
 20. Мороз Л.В., Палий И.Г., Ткаченко Т.В. Застосування препарату Энтеросгель у комплексній терапії хворих на гострі вірусні гепатити із супутнім дисбактеріозом кишківника. *Нова медицина*, 2005, 1: 72-74. / Moroz LV, Paliy I.G., Tkachenko TV. Use of Enterosgel in the complex therapy of patients with acute viral hepatitis and concomitant bowel dysbiosis. *Nova Meditsina*, 2005, 1: 72-74.
 21. Долженко М. Н., Шипулин В. П., Соколова Л. К. Роль энтеросорбции в гипопиридемической терапии больных неалкогольным стеатогепатитом с сопутствующими ИБС и сахарным диабетом II типа. *Мистецтво лікування*, 2005, 9: 65-66. / Dolzhenko MN, Shipulin VP, Sokolova LK. The role of enterosorption in lipid-lowering therapy in patients with non-alcoholic steatohepatitis and concomitant IHD and type II diabetes mellitus. *Mistetstvo Likuvannya*, 2005, 9: 65-66.
 22. Осадчая О.И., Боярская А.М. Влияние энтеросорбции на развитие гуморальных реакций иммунитета у больных с неспецифическим язвенным колитом. *Consilium medicum Ukraina*, 2009, 5: 20-21. / Osadchaya OI, Boyarskaya AM. Effect of enterosorption on the development of humoral immune responses in patients with ulcerative colitis. *Consilium medicum Ukraina*, 2009, 5: 20-21.
 23. Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Сказываева Е.В., Иванов С.В., Пушкина А.В., Лапинский И.В. Эффективность препарата Энтеросгель® при синдроме раздраженного кишечника. *Главный врач*, 2015, 1. / Tkachenko EI, Avalueva EB, Skazyevaeva EV, Ivanov SV, Pushkina AV, Lapinsky IV. The efficacy of Enterosgel® in irritable bowel syndrome. *Glavny Vrach*, 2015, 1.
 24. Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Сказываева Е.В., Иванов С.В., Лапинский И.В., Пушкина А.В., Ситкин С.И. Об использовании препарата Энтеросгель для лечения пациентов с Helicobacter pylori-ассоциированным хроническим гастродуоденитом. *Инфекционные болезни. Лечение. Обучение*, 2017, 4: 88-98. / Tkachenko EI, Avalueva EB, Skazyevaeva EV, Ivanov SV, Lapinsky IV, Pushkina AV, Sitkin SI. On the use of Enterosgel for the treatment of patients with Helicobacter pylori-associated chronic gastroduodenitis. *Infektsionnye Bolezni. Novosti. Lechenie. Obuchenie*, 2017, 4: 88-98.
 25. Крылов А.А., Беляков Н.А. Энтеросорбция при язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта с сопутствующим дисбактериозом кишечника. *Терапевтический архив*, 1996, 2: 24-27. / Krylov AA, Belyakov NA. Enterosorption in ulcerative lesions of the gastrointestinal tract with concomitant dysbacteriosis of the intestine. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 1996, 2: 24-27.
 26. Ткач С.М. Эффективность энтеросорбента энтеросгель в комплексной антихеликобактерной терапии пептических язв. *Consilium medicum Ukraine*, 2011, 5(4): 12-13. / Tkach SM. The efficacy of enterosorbent Enterosgel in the complex anti-helicobacter therapy of peptic ulcers. *Consilium medicum Ukraine*, 2011, 5 (4): 12-13

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Балукова Екатерина Владимировна – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

НОВЫЙ ПРЕПАРАТ БЛОКИРУЕТ РОСТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Разработанный препарат может предотвратить рост и распространение многих типов злокачественных новообразований поджелудочной железы на мышиной модели.

Ученые из США провели исследование на мышиных моделях, в ходе которого продемонстрировали, что новый препарат может предотвратить рост большинства наиболее распространенных типов злокачественных новообразований поджелудочной железы. Препарат также предотвращает развитие резистентности к существующим видам химиотерапии.

В ходе одного из исследований на мышиных моделях ученым удалось повысить показатели выживаемости на 50%. Исследователи отмечают, что полученные результаты позволяют улучшить показатели выживаемости у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы. Если данные результаты будут подтверждены в ходе клинических исследований, появится препарат, обладающий потенциалом значительно увеличивать продолжительность жизни пациентов с протоковой аденокарциномой, которая с трудом поддается лечению. Препарат не только блокирует лекарственную резистентность, но и значительно стимулирует положительный эффект лучевой терапии и двух химиотерапевтических агентов, которые широко распространены для лечения пациентов.

УЧЕНЫЕ ОПРЕДЕЛИЛИ ГЛАВНЫЙ ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕЛУДКА

Ученые из США выявили взаимосвязь между специфическим штаммом бактерий *Helicobacter pylori* и риском возникновения злокачественных новообразований желудка. Данное открытие может стать основой для разработки новых методов лечения и скрининга пациентов.

Ученые провели анализ данных эндоскопии желудка и образцов кала 49 пациентов, для того чтобы найти *H. pylori* с EPIYA D, вариантом гена *cadA*. 91% пациентов со штаммом EPIYA D также имели злокачественные новообразования желудка. Ранее ученые знали о том, что бактерия *H. pylori* взаимосвязана со злокачественными новообразованиями желудка, однако исследователи не могли установить, почему некоторые пациенты, особенно в Северо-Восточной Азии, более подвержены развитию злокачественных новообразований желудка. Полученные результаты могут стать первым шагом на пути к выявлению групп наиболее высокого риска и усовершенствованию методов лечения и скрининга. Такие микроорганизмы, как *H. pylori*, напрямую или косвенно вызывают до 20% злокачественных новообразований желудка во всем мире. Понимание причины делает возможным разработку вакцин для профилактики и различных методов для улучшения прогнозирования риска развития рака желудка. Ученые отмечают, что небольшое число участников исследования ограничивает выводы, к которым можно прийти на основе полученных результатов, в связи с чем в дальнейшем планируются более масштабные исследования в данной области.



ПРОБИОТИКИ: КОНЦЕПЦИЯ НОВАЯ ИЛИ СТАРАЯ?

Пробиотики представляют собой возобновляемый извне агент, способный осуществлять доставку активных факторов (метаболитов, регуляторных молекул и т.п.) к целевым точкам желудочно-кишечного тракта и обеспечивать формирование источника регуляторных воздействий для внекишечных эффектов (целевых точек). Уникальность пробиотиков заключается в том, что микробная клетка является одновременно собственно транспортным контейнером, системой доставки с обеспечением специфического распределения в желудочно-кишечном тракте и фабрикой воспроизводства эффекторных молекул.

Современная концепция «Пробиотики 2.0» подразумевает не только разработку биоинженерных штаммов, но и применение пробиотиков по максимально доказанным показаниям. Проводятся исследования в наиболее перспективных областях применения пробиотиков и формируется доказательная база для конкретного штамма по относительно узкому спектру клинически значимых эффектов. Примером служит штамм *Bifidobacterium longum longum* 35624®, зарегистрированный для уменьшения проявлений синдрома раздраженного кишечника. Однако не менее значимы и «старые» пробиотики, особенно в случае высокого соответствия оригинального штамма «10 золотым правилам пробиотической терапии».

Ключевые слова: *пробиотики, Bifidobacterium longum longum* 35624, *S. Boulardii*.

S.M. ZAKHARENKO, Kirov Military Medical Academy, Federal State Budget Military Educational Institution of Higher Education of the Ministry of Defence of the Russian Federation, St. Petersburg

PROBIOTICS: A NEW OR AN OLD CONCEPT?

Probiotics are an agent renewable from the outside that is capable of delivering active factors (metabolites, regulatory molecules, etc.) to target points of the gastrointestinal tract, and ensure the formation of a regulatory impact source for extraintestinal effects (target points). The uniqueness of probiotics lies in the fact that the microbial cell is simultaneously a proper transport container, a delivery system with a specific distribution in the gastrointestinal tract and a factory for reproduction of effector molecules.

The modern Probiotics 2.0 concept implies not only the development of bioengineering strains, but the use of probiotics for the maximally proven indications. Conducting research in the most promising areas of probiotics usage, on the one hand, and the development of evidence base for a particular strain in a relatively narrow spectrum of clinically significant effects, on the other hand, significantly reduces the financial and time costs to bring new products to market. An example is a strain of *Bifidobacterium longum longum* 35624® that was authorized for the treatment of patients with irritable bowel syndrome. However, the “old” probiotics are no less important, especially if the original strain compliance with the “10 golden rules for probiotic therapy” is high.

Keywords: *probiotic, Bifidobacterium longum longum* 35624, *S. boulardii*.

Активное изучение микрофлоры желудочно-кишечного тракта в ряде современных проектов [1–3] приносит ежедневно новые научные данные, а вместе с ними и сомнения в эффективности наших подходов к профилактическим и терапевтическим воздействиям на микробиоту как желудочно-кишечного тракта, так и других микробиоценозов. Длительное время основное внимание ученых было сосредоточено на изучении отдельных бактерий, обнаруживаемых в кишечнике человека. Изучались их индивидуальные свойства, простые межмикробные взаимодействия, оценивалась вероятная польза или вред для человека. Следующим этапом стало изучение сложного микробного сообщества организма человека и отдельных видов бактерий как потенциальных лечебных и профилактических средств, появилась концепция пробиотиков. Накопление огромного объема фактических данных, совершенствование методов изучения микрофлоры (ОМИК-исследования) позволили сформировать понятие микробиоты как общей совокупности микроорганизмов в организме человека и

микробиома как собирательного названия микроорганизмов, находящихся в симбиозе с организмом хозяина. Накопление знаний шло в направлении систематизации и укрупнения научных блоков, положенных в основу концепции взаимодействия микроорганизмов с макроорганизмом человека.

Нынешнее десятилетие ознаменовалось новым этапом – вклад микробиома в экосистемные процессы осуществляется через совокупные свойства сообщества, которые формируются как микробным компонентом, так и факторами окружающей среды. Теперь приходится рассматривать все имеющиеся факты и планировать новые исследования с учетом динамической модели взаимоотношений *микроорганизмы – человек – внешняя среда*. При этом для микроорганизмов наш организм является и средой обитания, и окружающей средой. И вновь вслед за синтетическим (интегративным) этапом изучения микрофлоры [4] начинается на новом уровне аналитический этап. Чтобы помочь в разработке экспериментов, которые связывают микроорганизмы с влияющими на них про-

цессами, были предложены три различные категории микробных характеристик: 1) микробные процессы – коллективный метаболизм микробиома, процессы, способствующие изменениям в пулах и потоках элементов или соединений; 2) свойства микробного сообщества – интегрированная характеристика микробиома, которая может прогнозировать или, по крайней мере, ограничивать оценки микробных процессов; 3) микробный состав. Эта предлагаемая структура позволяет исследователю более четко определить, как различные измерения, используемые для характеристики микробиома, взаимодействуют друг с другом, и идентифицировать потенциал каждой характеристики для выяснения микробного вклада в процесс системного уровня [5, 6].

Теория и практика применения пробиотиков претерпели существенные изменения в сравнении с первоначальной, преимущественно антагонистической, теорией Мечникова. Однако, к сожалению, и сегодня существует упрощенный подход к применению этого уникального класса лечебных и профилактических средств, что заставляет научное сообщество вновь и вновь обсуждать нюансы пробиотической терапии. Примером могут служить 10 «золотых правил», опубликованных в 2017 году: знать правильное определение пробиотиков; помнить, что микробные лизаты, неживые бактерии и неколонизирующие споры не могут считаться пробиотиками; каждый пробиотик должен иметь исчерпывающий идентификатор; необходим правильный выбор моноштаммового или мультиштаммового пробиотика; необходимо избегать генов устойчивости к антибиотикам в пробиотических штаммах и продуктах; выбирают пробиотические штаммы, устойчивые к желудочно-кишечной среде; пробиотические штаммы должны быть способны колонизировать кишечник; предпочтительны пробиотики, способные позитивно взаимодействовать с кишечной микробиотой; уверенность в безопасности пробиотических штаммов и оценка состояния здоровья субъекта до введения пробиотика; предпочтительны пробиотики с доказанной клинической эффективностью [7].

Ключевым моментом считают четкую терминологию, но попытка дать универсальное определение пробиотикам всегда встречает критику и требует последующего уточнения. В отечественной литературе чаще используется следующее: пробиотики – это живые микроорганизмы и вещества микробного и иного происхождения, оказывающие при естественном способе введения благоприятные эффекты на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма через оптимизацию его микрoэкологического статуса [4]. В упрощенном смысле пробиотики предназначены для поддержания и восстановления микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Однако, помимо влияния на состав и функционирование отдельных представителей микробного сообщества, пробиотические штаммы могут непосредственно взаимодействовать с иммунной системой, проявлять собственную ферментативную активность, продуцировать ключевые биологически активные молекулы (ацетат, пропионат, бутират) и др.

Пробиотики представляют собой возобновляемый извне агент, способный осуществлять доставку активных факторов (метаболитов, регуляторных молекул и т. п.) к целевым точкам желудочно-кишечного тракта, и обеспечивать формирование источника регуляторных воздействий для внекишечных эффектов (целевых точек). Уникальность пробиотиков заключается в том, что микробная клетка является одновременно собственно транспортным контейнером, системой доставки с обеспечением специфического распределения в желудочно-кишечном тракте и фабрикой воспроизводства эффекторных молекул.

Пробиотики представляют собой возобновляемый извне агент, способный осуществлять доставку активных факторов (метаболитов, регуляторных молекул и т. п.) к целевым точкам желудочно-кишечного тракта, и обеспечивать формирование источника регуляторных воздействий для внекишечных эффектов (целевых точек)

Современные представления о возможностях пробиотической терапии открывают несколько новых направлений в теории и практике применения живых бактерий. Одним из таких направлений является создание искусственных пробиотических штаммов, обладающих заданными свойствами. Молочнокислые бактерии, *Bifidobacteria*, *Escherichia coli* Nissle 1917, дрожжи (*Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces boulardii*, *Kluyveromyces lactis*, *Pichia pastoris*) являются перспективными пробиотиками, используемыми для экспрессии гетерологичных генов, кодирующих противомикробные и противовоспалительные биомолекулы [8]. Поскольку эффективность перорально вводимых антигенов снижается при прохождении через пищеварительный тракт, то опосредованная пробиотиками доставка лекарств может быть многообещающей стратегией для введения некоторых терапевтических средств (цитокины, фрагменты антител, антигены, пептиды и т.д.). Перечень таких штаммов достаточно активно пополняется во многом за счет исследований, ведущихся в США, – *L. lactis*, CBM588 (*Clostridium butyricum*), LACTIN-V (*Lactobacillus* sp.), SYNBI020 (*E. coli* Nissle 1917). Например, введение мышам рекомбинантных *Lactobacillus gasseri* NM713, экспрессирующих стрептококковый белок M6 (CRR6), защищало их от инфекций стрептококковой группы A [9], а рекомбинантных *Lactococcus lactis* (LL-Thy12), экспрессирующих человеческий интерлейкин-10 (IL-10), обеспечило более мягкое течение болезни Крона [10]. Биоинженерные *L. lactis* NZ9000-401-kiss1, продуцирующие пептид KiSS1, рассматриваются как перспективный противораковый пробиотик, препятствующий миграции и пролиферации клеток рака толстой кишки человека [11]. Перспективными направлениями для биоинженерных пробиотиков считаются артериальная гипертензия, сахарный диабет 1 и 2 типа, ожирение, гипергаммония, фенилкетонурия, заболевания,

вызванные энтерококками, туберкулез, *H. pylori*, *P. aeruginosa*, *C. difficile*-инфекция и др. [12].

Тем не менее остаются нерешенными такие проблемы, как выбор пробиотических видов, контроль качества, оптимизация дозы, перенос генов из рекомбинантных пробиотиков в другие микробы. Принятие биоинженерных пробиотиков в качестве «лекарств» возможно при условии, что они будут проверены клиническими исследованиями на предмет безопасности.

К приоритетным направлениям применения пробиотиков относят диарею, в том числе антибиотикоассоциированную, и некротический энтероколит новорожденных, ожирение, метаболический синдром, болезнь Альцгеймера, синдром раздраженного кишечника, запор, депрессию, бронхиальную астму, сахарный диабет и др.

Концепция «Пробиотики 2.0» подразумевает не только разработку биоинженерных штаммов, но и применение пробиотиков по максимально доказанным показаниям. Такой подход имеет большие основания для реализации в настоящее время и все больше востребован системами здравоохранения разных стран. Проведение исследований в наиболее перспективных областях применения пробиотиков, с одной стороны, и формирование доказательной базы для конкретного штамма по относительно узкому спектру клинически значимых эффектов – с другой, позволяет существенно сократить финансовые и временные затраты на выведение на рынок новых продуктов и решить, пожалуй, наиболее сложную задачу – четко сформулировать показания к применению пробиотика, определить критерии эффективности, оптимальные суточные и курсовые дозы средства.

К приоритетным направлениям применения пробиотиков относят диарею, в том числе антибиотикоассоциированную, и некротический энтероколит новорожденных, ожирение, метаболический синдром, болезнь Альцгеймера, синдром раздраженного кишечника, запор, депрессию, бронхиальную астму, сахарный диабет и др.

В Российской Федерации появилось новое средство, соответствующее этой части концепции «Пробиотики 2.0». Для ведения больных с синдромом раздраженного кишечника может быть использован Симбиозис Альфлорекс, содержащий *Bifidobacterium longum longum* 35624®. Штамм имеет достоверно известное происхождение – это бактериальный штамм, изначально выделенный из терминального отдела подвздошной кишки здоровой 70-летней женщины. Поскольку эта женщина была субъектом под номером 356 в исследовании, проведенном компанией Alimentary Health, а выбранный изолят был 24-м, штамм получил номер 35624. Штамм имеет четкое таксономическое положение [13], известное ограниченное (управляемое) время колонизации кишечника, составляющее 7 дней после окончания приема [14, 15].

Доказательная база включает широкий спектр зарубежных исследований, опубликованных более чем в 50 научных работах, в том числе и метаанализах [16, 17], рекомендациях по терапии синдрома раздраженного кишечника [18] и применению пробиотиков [19].

Хорошо документированы не только действие штамма, но и определены оптимальные суточные дозы (1×10^9 КОЕ) и продолжительность приема (30 суток) [20], уточнены механизмы формирования клинических эффектов, связанные с изменением продукции цитокинов [21, 22], ключевых короткоцепочечных жирных кислот [23, 24]. Установлен основной компонент микробной клетки, отвечающий за большинство выявленных иммунологических эффектов и противовоспалительную активность [13, 20, 25]. Выявлены и системные противовоспалительные эффекты при псориазе, язвенном колите, хронической усталости [26].

Как же быть с пробиотиками, которые получали разрешение на клиническое применение 10–20–30 лет тому назад и уже достаточно давно применяющимися в терапевтической практике? Стала ли их значимость для клиницистов меньше в связи с происходящими изменениями в стратегии и тактике применения пробиотиков? Ответы на эти вопросы целиком и полностью зависят от полноты имеющихся данных о конкретных пробиотических штаммах и их клинической эффективности. Для каждого пробиотического продукта этот ответ будет индивидуален.

В мае 2018 года в журнале *PLoS One* опубликована статья под названием «Как права собственности на микроорганизмы влияют на борьбу с инфекционными заболеваниями и инновации: коренной анализ барьеров на пути обмена данными, которые испытывают ключевые заинтересованные стороны» [27]. Многочисленные (юридические) неопределенности, которые существуют в контексте обмена данными в области микробных генетических ресурсов (MGR), препятствуют и задерживают совместное использование данных, являющихся важными факторами для систем эпиднадзора и, следовательно, общественного здравоохранения. Сходные проблемы возникают при использовании пробиотических штаммов не компанией-правообладателем, а сторонними организациями, приобретающими права на выпуск средства. В ряде случаев возникают трудности с получением полной информации о доклинических исследованиях, нюансах промышленного производства штаммов, самых последних исследованиях.

Научная база, подтверждающая клиническую эффективность *S. boulardii*, постоянно пополняется и регулярно обобщается: на 28 августа 2018 г. база ScienceDirect имеет 1745, а PubMed – 637 ссылок на публикации, посвященные этому штамму


Тем ценнее пробиотики, продвигаемые на отечественном рынке собственниками штаммов и непосредственными их производителями, особенно в случае высокого соответствия оригинального штамма 10 «золотым правилам» про-

биотической терапии [7]. Ярким примером такого штамма является *Saccharomyces boulardii*.

Saccharomyces boulardii исчерпывающе идентифицирован, не содержит генов устойчивости к антибиотикам, устойчив к среде желудочно-кишечного тракта и депонирован компанией Biocodex во Франции в Институте Пастера (Национальная коллекция культуры микроорганизмов, Collection Nationale de Cultures de Microorganismes), а запись CNCM I-745 была получена в марте 1988 г. Хорошо изучено взаимодействие штамма с нормальной микрофлорой желудочно-кишечного тракта человека [28] и высокая антагонистическая активность в отношении ряда энтеропатогенов – *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Entamoeba histolytica*, *G. lamblia*, *Clostridium difficile*. При этом в отношении некоторых патогенов (*Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium difficile*) известны детальные молекулярные механизмы активности [29–33]. Механизмы действия *S. boulardii* при инфекционных воспалительных состояниях известны уже много лет и связаны с ингибированием сигнальных путей (MAP-киназы ERK 1/2 и p38, NF-κB (p65/p50)) [33], а также эффективным взаимодействием с дендритными клетками кишечника [34]. Эффекты *S. boulardii* могут быть объединены в несколько основных групп: в просвете ЖКТ штамм проявляет антимикробную активность, анитоксические эффекты и Cross-talk-

взаимодействие с нормофлорой; оказывает трофическое действие на слизистую оболочку, а также иммуностимулирующее действие, проявляющееся иммуностимуляцией и снижением провоспалительного ответа, усилением противовоспалительных регуляторных сигналов.

Научная база, подтверждающая клиническую эффективность *S. boulardii*, постоянно пополняется и регулярно обобщается [35]: на 28 августа 2018 г. база ScienceDirect имеет 1745, а PubMed – 637 ссылок на публикации, посвященные этому штамму.

Таким образом, не вызывают сомнений успехи в изучении микробиоты человека и нюансов применения пробиотиков при различных клинических ситуациях. Вместе с тем как научные работники, так и практические врачи должны отчетливо представлять, что изменения стратегии и тактики применения пробиотиков касаются двух направлений – совершенствования доказательной базы для каждого пробиотического штамма, с одной стороны, и упрощения вывода на рынок новых пробиотических продуктов – с другой. Не следует отказываться от применения «старых» пробиотиков только лишь по причине их «возраста». Необходимо помнить, что роль микробиоты в жизни человека определила природа, а роль и место пробиотиков и их метаболитов в жизни человека определяет сам человек. 

Данный материал опубликован при поддержке ООО «БИОКОДЕКС». Мнение автора может не совпадать с точкой зрения ООО «БИОКОДЕКС».


НОВИНКА



альфлорекс

B. longum 35624®


РЕКЛАМА



РАЗДРАЖЕН КИШЕЧНИК?

ВЫБЕРИ АЛЬФЛОРЕКС

ВЫБЕРИ СВОБОДУ



ALF201809-RX-03 СГРН₂ RU.77.99.11.003.E.001515.04.18 от 12.04.2018 г.

© Фотограф: С. Гизар – Бюро де Виктор (Stéphane Gizard – Bureau de Victor)

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. NIH Human Microbiome Project. <https://www.hmpdacc.org>.
2. MetaHIT Project. <http://www.metahit.eu/>.
3. Human Metabolome Project. <http://www.hmdb.ca>.
4. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Суворов А.Н., Хавкин А.И., Шендеов Б.А. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2015, 117(5): 13-50. /Ardatskaya MD, Belmer SV, Dobritsa VP, Zakharenko SM, Lazebnik LB, Minushkin ON, Oreshko LS, Sitkin SI, Tkachenko EI, Suvorov AN, Khavkin AI, Shendeov BA. Dysbiosis (dysbacteriosis) of the intestine: the current state of the problem, complex diagnosis and therapeutic correction. *Ekspierimetalnaya i Klinicheskaya Gastroehnterologiya*, 2015, 117 (5): 13-50.
5. Hall E, Bernhardt E, Bier R, Bradford M, Boot C, Cotner J, del Giorgio P, Evans S, Graham E, Jones S, Lennon J, Locey K, Nemergut D, Osborne B, Rocca J, Schimel J, Wallenstein M. Understanding How Microbiomes Influence the Systems they Inhabit: Moving from a correlative to a causal research framework. *bioRxiv* 065128, doi: <https://doi.org/10.1101/065128>.
6. Hall EK, Bernhardt ES, Bier RL, Bradford MA, Boot CM, Cotner JB, del Giorgio PA, Evans SE, Graham EB, Jones SE, Lennon JT, Locey KJ, Nemergut D, Osborne BB, Rocca JD, Schimel JP, Waldrop MP, Wallenstein MD. Understanding how microbiomes influence the systems they inhabit. *Nature Microbiology*, 2018, 3: 977-982.
7. Toscano M, De Grandi R, Pastorelli L, Vecchi M, Drago L. A consumer's guide for probiotics: 10 golden rules for a correct use. *Dig Liver Dis*, 2017 Nov, 49(11): 1177-1184. doi: 10.1016/j.dld.2017.07.011.
8. Singh B, Mal G, Marotta F. Designer Probiotics: Paving the Way to Living Therapeutics. *Trends Biotechnol*, 2017 Aug, 35(8): 679-682. doi: 10.1016/j.tibtech.2017.04.001.
9. Mansour NM, Abdelaziz SA. Oral immunization of mice with engineered *Lactobacillus gasseri* NM713 strain expressing *Streptococcus pyogenes* M6 antigen. *Microbiol Immunol*, 2016, 60: 527-532. doi: 10.1111/1348-0421.12397.
10. Braat H, Rottiers P, Hommes DW, Huyghebaert N, Remaut E, Remon J-P, van Deventer SJH, Neiryck S, Peppelenbosch MP, Steidler L. A phase I trial with transgenic bacteria expressing interleukin-10 in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(6): 754-759.
11. Zhang B, Li A, Zuo F, Yu R, Zeng Z, Ma H, Chen S. Recombinant *Lactococcus lactis* NZ9000 secretes a bioactive kisspeptin that inhibits proliferation and migration of human colon carcinoma HT-29 cells. *Microb Cell Fact*, 2016 Jun 10, 15(1): 102. doi: 10.1186/s12934-016-0506-7.
12. Chua KJ, Kwok WC, Aggarwal N, Sun T, Chang MW. Designer probiotics for the prevention and treatment of human diseases. *Curr Opin Chem Biol*, 2017 Oct, 40: 8-16. doi: 10.1016/j.cbpa.2017.04.011.
13. Altmann F, Kosma P, O'Callaghan A, Leahy S, Bottacini F, Molloy E, Plattner S, Schiavi E, Gleinser M, Groeger D, Grant R, Rodriguez Perez N, Healy S, Svehla E, Windwarder M, Hofinger A, Motherway MO, Akdis CF, Xu J, Roper J, van Sinderen D, O'Mahon L. Genome Analysis and Characterisation of the Exopolysaccharide Produced by *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* 35624. *PLoS ONE*, 2016 Sep 22, 11(9): e0162983. doi: 10.1371/journal.pone.0162983. eCollection 2016.
14. Charbonneau D, Gibb RD, Quigley EM. Fecal excretion of *Bifidobacterium infantis* 35624 and changes in fecal microbiota after eight weeks of oral supplementation with encapsulated probiotic. *Gut Microbes*, 2013 May-Jun, 4(3): 201-11. doi: 10.4161/gmic.24196.
15. Healy S, Casey M, Kiely B, Quigley EM, Shanahan F, Murphy EF. The bifidobacterium *longum* 35624 culture transits in high numbers through the human gut. *Gut*, 2017 April, 66(Suppl 1). British Society of Gastroenterology, British and Irish Gastroenterology Meeting, 27-28 April 2017, A25. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314127.68>.
16. Ren J, Ni H, Walayat S, Kim M, Balouch I, Asche CV. Efficacy of bifidobacterium infantis 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Value in health*, 2016, 19(3): A317.
17. Yuan F, Ni H, Asche CV, Kim M, Walayat S, Ren J. Efficacy of *Bifidobacterium infantis* 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Journal Current Medical Research and Opinion*, 2017, 33(7): 1191-1197.
18. WGO Global Guidelines. Irritable Bowel Syndrome: a Global Perspective. Update September 2015, 28 p.
19. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. February 2017. 35 p.
20. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, Kiely B, Shanahan F, Quigley EM. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2006 Jul, 101(7): 1581-90.
21. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, O'Sullivan GC, Kiely B, Collins JK, Shanahan F, Quigley EM. *Lactobacillus* and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*, 2005 Mar, 128(3): 541-51.
22. McCarthy J, O'Mahony L, O'Callaghan L, Sheil B, Vaughan EE, Fitzsimons N, Fitzgibbon J, O'Sullivan GC, Kiely B, Collins JK, Shanahan F. Double blind, placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance. *Gut*, 2003 Jul, 52(7): 975-80.
23. Charbonneau DL, Altringer LA, Carryl OR, Chen KS, Kidd KJ, Darcy T, Fawcett DH, Trowbridge MM, Jang C, Luo F, Poehner RD, Meller ST. Fecal flora effects following oral supplementation with *Bifidobacteria infantis* 35624 in healthy and IBS subjects. World Congress of Gastroenterology, September 2005, Montreal, Canada.
24. Charbonneau D, Baria M, Poehner R, Mccauleymyers D, Eads C, Furnish C, Donovanbrand R. Impact of *Bifidobacterium infantis* 35624 on fecal flora from healthy and IBS subjects in a chemostat model. *Gastroenterology*, 2005, 128: A-661.
25. Schiavi E, Gleinser M, Molloy E, Groeger D, Frei R, Ferstl R, Rodriguez-Perez N, Ziegler M, Grant R, Moriarty TF, Plattner S, Healy S, Motherway MO, Akdis CA, Roper J, Altmann F, van Sinderen D, O'Mahony L. The surface associated exopolysaccharide of *Bifidobacterium longum* 35624 plays an essential role in dampening host pro-inflammatory responses and in repressing local TH17 responses. *Applied and Environmental Microbiology*, 2016, 82(24): 7185-7196.
26. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, Bourke JF, Dinan TG, Kiely B, Shanahan F, Quigley EM. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes*, 2013 Jul-Aug, 4(4): 325-39. doi: 10.4161/gmic.25487.
27. Ribeiro CS, van Roode MY, Haringhuizen GB, Koopmans MP, Claassen E, van de Burgwal LHM. How ownership rights over microorganisms affect infectious disease control and innovation: A root-cause analysis of barriers to data sharing as experienced by key stakeholders. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0195885. doi: 10.1371/journal.pone.0195885.
28. Moré MI, Swidsinski A. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrheic dysbiosis – a review. *Clin Exp Gastroenterol*, 2015, 8: 237-255.
29. Czerucka D, Dahan S, Mograbi B, Rossi B, Rampal P. *Saccharomyces boulardii* preserves the barrier function and modulates the signal transduction pathway induced in enteropathogenic *Escherichia coli*-infected T84 cells. *Infect Immun*, 2000 Oct, 68(10): 5998-6004.
30. Pérez-Sotelo LS, Talavera-Rojas M, Monroy-Salazar HG, Lagunas-Bernabé S, Cuarón-Ibargüengoytia JA, Jimenez RM, Vázquez-Chagoyán JC. In vitro evaluation of the binding capacity of *Saccharomyces cerevisiae* Sc47 to adhere to the wall of *Salmonella* spp. *Rev Latinoam Microbiol*, 2005 Jul-Dec, 47(3-4): 70-5.
31. Czerucka D, Piche T, Rampal P. Review article: yeast as probiotics – *Saccharomyces boulardii*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007 Sep 15, 26(6): 767-78.
32. Tiago FC, Martins FS, Souza EL, Pimenta PF, Araujo HR, Castro IM, Brandão RL, Nicolli JR. Adhesion to the yeast cell surface as a mechanism for trapping pathogenic bacteria by *Saccharomyces* probiotics. *J Med Microbiol*, 2012 Sep, 61(Pt 9): 1194-207. doi: 10.1099/jmm.0.042283-0.
33. Pothoulakis C. Review article: anti-inflammatory mechanisms of action of *Saccharomyces boulardii*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009 Oct 15, 30(8): 826-33. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04102.x.
34. Thomas S, Przesdzing I, Metzke D, Schmitz J, Radbruch A, Baumgart DC. *Saccharomyces boulardii* inhibits lipopolysaccharide-induced activation of human dendritic cells and T cell proliferation. *Clin Exp Immunol*, 2009 Apr, 156(1): 78-87. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.03878.x.
35. Berni Canani R, Cucchiara S, Cuomo R, Pace F, Papale F. *Saccharomyces boulardii*: a summary of the evidence for gastroenterology clinical practice in adults and children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2011 Jul, 15(7): 809-22.

ALF201808-RX-11

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Захаренко Сергей Михайлович – к.м.н., доцент, заместитель начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

ЗАПОРЫ НУЖНО ЛЕЧИТЬ

В статье представлены этиология, патофизиология, эпидемиология запоров. Описаны основные группы лекарственных препаратов, которые применяются при лечении запоров. Стимулирующие слабительные средства чаще других востребованы пациентами. Представлен анализ использования пикосульфата натрия в различных клинических исследованиях. Пикосульфат натрия – один из основных препаратов из группы стимулирующих слабительных.

Ключевые слова: запоры, слабительные средства, пикосульфат натрия.

E.Yu. PLOTNIKOVA, K.A. KRASNOV

Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia

CONSTIPATION NEEDS TO BE TREATED

The article presents etiology, pathophysiology and epidemiology of constipation. The main groups of drugs that are used for this pathology are described in the section Treatment of Constipation. Stimulant laxatives are the most commonly demanded by the patients. The article provides the analysis of the use of sodium picosulfate in various clinical studies. Sodium picosulfate is one of the main drugs from the stimulant laxative group.

Keywords: constipation, laxatives, sodium picosulfate.

Запоры препятствуют своевременному опорожнению кишечника и доставляют пациентам существенный дискомфорт, вызывая такие последствия, как невозможность сосредоточиться и работать, плохое настроение. Ведущими факторами возникновения хронических запоров можно назвать низкую физическую активность, малое содержание волокон в пище, недостаточное употребление жидкости, психоэмоциональные стрессы и подавление позывов сходить в туалет вне дома.

Запор – это урежение актов дефекации (например, менее четырех в неделю); по мнению пациентов, запор – это не только урежение дефекации, но целый комплекс симптомов, включающих в себя изменение консистенции каловых масс (твердый, фрагментированный стул), чувство неполного опорожнения кишечника, а также необходимость в избыточном натуживании и/или механической помощи при совершении дефекации [1]. По данным разных авторов, хронические запоры встречаются у 15–50% населения [2–6]. Симптомы запора, такие как уменьшение количества дефекаций в единицу времени, изменение консистенции каловых масс до твердой или комковатой, необходимость в дополнительном натуживании, ощущение неполного опорожнения кишечника, вздутие живота, встречаются как у детей, так и у взрослых. Это затрагивает пациентов всех возрастов, обоих полов, а также разных культур и этнических групп. В целом средняя распространенность запора у взрослых оценивается в 16% во всем мире (варьируется от 0,7 до 79%); тогда как распространенность 33,5% была приписана взрослым в возрасте от 60 до 110 лет [7]. Приводятся также данные о том, что у лиц старше 60 лет запоры регистрируются чаще в 20–36% случаев [8, 9]. В большинстве исследований сообщается о влиянии социально-экономического статуса и уровня образования на распространенность запора. Люди с низким доходом чаще страдают от запоров, чем их более богатые сограждане [3, 8, 10]. Другие факторы

риска возникновения запоров также описываются в некоторых исследованиях, в том числе положительная семейная история запора [11, 12] и жизнь в густонаселенном обществе [13].

Тяжелые запоры чаще встречаются у женщин, причем их частота в два-три раза выше, чем у мужчин аналогичного возраста [3, 14]. Запоры также чаще встречаются у пожилых пациентов, жителей учреждений медико-социальной помощи и пациентов с коморбидными психическими заболеваниями. Хронические запоры также отрицательно влияют на качество жизни (КЖ), связанное со здоровьем, с психологическими и социальными последствиями [15, 16]. Запоры снижают КЖ, сопоставимое с пациентами, страдающими астмой, ревматоидным артритом, псориазом, псориатическим артритом, аллергией, мышечно-скелетной патологией и воспалительными заболеваниями кишечника [17, 18].

Единой классификации запоров не существует. По МКБ-10 они кодируются под рубрикой K59.0 – запор. При постановке диагноза логично использовать формулировку – «хронический запор», если он продолжается достаточно длительно (более 6 месяцев). Запоры можно классифицировать с учетом оценки времени транзита содержимого по кишечнику, а также состояния мышц тазового дна. Выделяют группы больных, страдающих хроническим запором, с преимущественно следующими механизмами его формирования:

- запор, связанный с замедлением транзита;
- запор, связанный с нарушением акта дефекации (диссинергичная дефекация) – дисфункция анального сфинктера, диссинергии мышц тазового дна или структурных аномалий, таких как ректоцеле [19];
- запор с нормальным транзитом (синдром раздраженного кишечника с запором) [20].

Исследование, проведенное в Таиланде, показало, что у 13% пациентов был медленный транзит, у 29% диссинергичная дефекация, у 11% пациентов было сочетание

медленного транзита и диссинергичной дефекации, а остальные 47% имели нормальный транзит [21].

Запоры бывают первичные и вторичные, острые и хронические, могут являться симптомом другого заболевания. Первичные запоры встречаются значительно чаще, чем вторичные [22]. Большинство запоров связаны с функциональными расстройствами без структурной причины, которая может объяснить симптомы. Вторичные запоры обусловлены органической этиологией, такой как, например, механическая непроходимость, повреждение спинного мозга [23], инсульт, болезнь Паркинсона, гипотиреоз, диабет [24] и локальные нейрогенные расстройства, например болезнь Гиршпрунга [25]. Факторы риска, такие как диетические привычки, недостаток физической нагрузки [25], социально-экономический уровень, психологические параметры, лекарства [27, 28], возраст [29], пол [30] и т. п., участвуют в развитии хронических функциональных запоров. Аноректальные расстройства: анальные стриктуры, анальные трещины и геморрой – это заболевания, которые задерживают дефекацию и усугубляют хронический запор из-за боли во время фекальной экскреции. Неопределенная причина: идиопатический хронический запор [31].

Однако специфическая этиология этого кишечного расстройства не выяснена. Длинный перечень и неоднородность связанных причин указывают на то, что многие патофизиологические факторы вызывают одни и те же симптомы и часто не обнаруживаются на ранних этапах заболевания. Что касается сложных взаимодействий различных патофизиологических факторов, следует проявлять осторожность при применении терапевтических стратегий, основанных только на одном из них.

Согласно IV Римским критериям [32], для постановки диагноза функционального запора необходимо:

■ появление за 6 месяцев и наличие на протяжении 3 месяцев, предшествующих постановке диагноза, не менее двух симптомов из нижеперечисленных более чем в 25% дефекаций:

- Натуживание.
- Кусковой или твердый кал.
- Ощущение неполной эвакуации.
- Ощущение аноректальной обструкции или блока.
- Мануальное пособие для облегчения эвакуации.
- Менее 3 спонтанных испражнений в неделю.

■ Нормальная дефекация редко бывает без использования слабительных средств.

■ Пациент не отвечает критериям диагностики синдрома раздраженной толстой кишки.

При оценке консистенции кала (2-й признак) следует ориентироваться на Бристольскую шкалу формы стула (Bristol Stool Form Scale), в которой запору соответствуют 1-й и 2-й типы консистенции стула («отдельные твердые комочки кала в виде «орешков» и «кал нормальной формы, но с твердыми комочками») [32].

Оценка хронического запора начинается с тщательного сбора анамнеза и физикального обследования, чтобы исключить вторичный запор. «Красные флаги», такие как непреднамеренная потеря веса, кровь в стуле,

ректальная боль, лихорадка и железодефицитная анемия, должны быть основанием для направления на колоноскопию с целью поиска злокачественного заболевания, колита или других потенциальных аномалий толстой кишки [33]. Подробное промежуточное и ректальное обследование может помочь диагностировать расстройства дефекации, включая оценку расслабляющего анального тона и сфинктера во время имитации эвакуации. Необходимо провести лабораторные тесты оценки функции щитовидной железы и электролитов [34]. Дальнейшие диагностические тесты могут быть проведены, если симптомы сохраняются, несмотря на консервативное лечение или при подозрении на диссинергичное расстройство дефекации. К ним относятся аноректальная манометрия, исследования транзита толстой кишки, дефекография и манометрия толстой кишки.

Нефармакологические методы лечения – это варианты первой линии терапии для пациентов с нормальным транзитом и спастическим запором и должны предшествовать диагностическому тестированию. Модификация образа жизни и диетические изменения направлены на стимуляцию известных факторов, которые стимулируют гастроколитический рефлекс и повышают подвижность кишечника с помощью высокоамплитудных пропульсивных сокращений. Увеличение физической активности стимулирует кишечный транзит, уменьшает вздутие живота и уменьшает запор [35, 36]. Обучение правилам дефекации является неотъемлемой частью модификаций образа жизни [37]. Напитки с горячим кофеином, обязательный завтрак в течение часа после пробуждения и потребление клетчатки утром (25–30 г клетчатки ежедневно) или 14 г клетчатки на каждые 1000 калорий в ежедневном рационе, употребление в течение дня значительного объема жидкости (не менее 2 л) традиционно рекомендуются в качестве первой линии для лечения хронических запоров [38].

При неэффективности вышеописанных мероприятий пациентам предлагаются слабительные средства. Эта группа препаратов очень разнообразна и включает в себя лекарства с разным механизмом действия:

■ раздражающие вещества, повышающие функцию преимущественно тонкой кишки (касторовое масло, слабительные смолы);

■ раздражающие (стимулирующие) вещества, усиливающие двигательную функцию преимущественно толстой кишки (антрагликозиды – ревень, крушина, листья сенны, сабур (алоэ), фенолфталеин, изафенин, сера, бисакодил, пикосульфат натрия);

■ осмотические слабительные – вещества, затрудняющие всасывание на всем протяжении кишечника, а также усиливающие его секреторную функцию (сульфаты магния и натрия, растворимые фосфаты, лактулоза, полиэтиленгликоль, тартраты (кислый виннокислый калий, сеньетова соль), карловарская соль, слабительные минеральные воды, каломель);

■ вещества, способствующие размягчению и смазыванию содержимого толстой кишки (вазелиновое масло, жидкий парафин, докюзат натрия);

■ клетчатка – вещества, обладающие способностью набухать в кишечнике; увеличиваясь в объеме, они механически раздражают рецепторы кишечной стенки (псиллиум, отруби, агар-агар, морская капуста, манна и т. п.);

■ пробиотики;

■ новые агенты (тегасерод, прукалоприд, линаклотид).

В общем, слабительные можно разделить на две категории: нестимулирующие, или осмотические, и стимулирующие. Что касается существующих доказательств, то осмотические и стимулирующие слабительные рекомендованы к использованию в качестве первой линии в лечении пациентов с хроническим запором [39]. За последние 30 лет стимулирующим слабительным не всегда отдавалось предпочтение [40]. В отсутствие длительных или плацебо-контролируемых клинических исследований, небольшие наблюдения В. Smith [41, 42] показали, что долговременное использование стимулирующих слабительных средств якобы «повреждает» кишечную нервную систему. Однако в настоящее время биологические доказательства и клинические рекомендации указывают, что стимуляторы являются эффективными и безопасными для лечения функциональных запоров [43–45].

Стимулирующие слабительные (бисакодил, пикосульфат натрия, антрахиноны), усиливающие перистальтику за счет раздражения нервных окончаний слизистой оболочки кишечника, подтвердили свою более высокую эффективность при лечении хронического запора по сравнению с плацебо [46]. Препараты, не содержащие антрахиноны: производные дифенилметана (бисакодил, лаксодил, лаксабене, стадалакс) и пикосульфат натрия более предпочтительны в данной группе лаксативных средств. В метаанализе Ford AC и соавт. в группе пациентов, получавших стимулирующие слабительные, было 42,1% неответчиков по сравнению с 78,0% в группе плацебо с участием 735 пациентов с запорами [47]. Дифенилметановые соединения включают бисакодил, пикосульфат натрия и фенолфталеин. После перорального приема бисакодил и пикосульфат натрия гидролизуются в один и тот же активный метаболит, но способ гидролиза отличается. Бисакодил гидролизуетсЯ кишечными ферментами и, таким образом, может действовать в тонкой и толстой кишках. Пикосульфат натрия гидролизуетсЯ кишечными бактериями в толстой кишке. Как у антрахинонов, действие пикосульфата натрия ограничено толстой кишкой, и его активность зависит от бактериальной флоры.

Российский рынок слабительных включает лекарственные средства (ЛС) – группа А06 и биологически активные добавки – группа А02А. Эти обе группы содержат 88 непатентованных и 218 коммерческих наименований. Стимулирующие слабительные в рейтинге продаж являются самой востребованной группой в Российской Федерации [48]. Пикосульфат натрия входит в тройку самых продаваемых слабительных средств.

Достоинство пикосульфата натрия – возможность подбора более точной индивидуальной дозировки, так как он выпускается в каплях. Активная форма препарата, образующаяся путем гидролиза под влиянием кишечных

сульфатазпродуцирующих микроорганизмов, непосредственно возбуждает нервные структуры кишечной стенки, в результате ускоряется продвижение кишечного содержимого, уменьшается всасывание электролитов и воды. Активация препарата происходит только в толстой кишке, поэтому гиперперистальтики и газообразования в тонкой кишке не происходит, что влияет на качество жизни. Слабительный эффект наступает через 6–12 ч после приема. Слабительный эффект пикосульфата натрия у детей менее надежный, так как у них активность бактерий, необходимых для действия препарата, существенно ниже, чем у взрослых, поэтому пикосульфат натрия рекомендован для приема с 4 лет. При приеме внутрь препарат не всасывается из ЖКТ и не подвергается печеночно-кишечной циркуляции. Пикосульфат натрия наиболее эффективен при гипотонических запорах и запорах, связанных с воспалительной патологией желудочно-кишечного тракта, а также у лиц, соблюдающих постельный режим [49].

Шведское ретроспективное исследование показало, что около половины всех пациентов умеренно увеличивали дозу пикосульфата натрия в течение нескольких лет использования, но они не принимали более максимальной рекомендованной дозы. Некоторые пациенты даже смогли снизить дозу [50].

По результатам немецкого аптечного обследования пациентов (когортное исследование) были собраны данные у 1 845 пациентов, набранных 243 аптеками. Соответствие рекомендуемой дозировке 5–10 мг/день составляло в 96% случаев, соблюдение показаний запора составляло в 99%. Более 90% респондентов оценили эффективность пикосульфата натрия как «очень хорошо». Не было ослабления рейтинга эффективности с увеличением продолжительности использования. 8% пациентов сообщили о побочных эффектах от легкой до умеренной степени. Почти 60% респондентов сообщили, что удовлетворены не менее чем 1 дефекацией в день. Поэтому у пользователей, по-видимому, есть рациональный способ использования безрецептурных слабительных. Авторы исследования сочли, что самолечение запоров пикосульфатом натрия является эффективным и безопасным [51].

Mueller-Lissner S. и соавт. провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по результатам отчетов 45 врачей общей практики в Германии. В исследовании участвовали 468 пациентов с хроническим запором, диагностированным в соответствии с III Римскими диагностическими критериями. После 2-недельного базового периода 367 пациентов были рандомизированы в группы с пикосульфатом натрия или плацебо. Доза титрования была разрешена на протяжении всего лечения – 4 недели. Первичной конечной точкой было среднее число полных спонтанных движений кишечника (СДК) в неделю – дефекация с ощущением полного опорожнения кишечника. Среднее число СДК в неделю увеличилось с 0,9+/-0,1 до 3,4+/-0,2 в группе пикосульфата натрия и от 1,1+/-0,1 до 1,7+/-0,1 в группе плацебо (p<0,0001). Процент пациентов, достигших по крайней мере три СДК в неделю,

был 51,1% в группе пикосульфата натрия и 18,0% в группе плацебо ($p < 0,0001$). Почти 50% пациентов из группы пикосульфата натрия во время исследования снижали самостоятельно дозу препарата. Лечение хронического запора пикосульфатом натрия привело к улучшению функции кишечника, кишечных симптомов, качества жизни и хорошо переносилось [52].

Roy Patankar и Ajeet Mishra назначали 32 пациентам (из них с анальной трещиной – 19, с геморроем – 5, с обструктивной дефекацией – 8 человек соответственно) в течение четырех недель стандартные дозы пикосульфата натрия. У всех пациентов с запорами (с трещиной/геморроем/обструктивной дефекацией), получавших пикосульфат натрия в течение 4 недель, улучшалась частота, последовательность и напряжение стула, что улучшало качество жизни ($p < 0,05$). Все пациенты продемонстрировали хорошую приверженность к терапии с улучшением профиля безопасности и переносимости [53].

Susanne Kienzle-Horna и соавт. сравнили безопасность и эффективность бисакодила и пикосульфата натрия в лечении хронического запора в течение 4-недельного периода. Пациенты с хроническим запором ($n = 144$) были рандомизированы и разделены на 2 группы. Они получали ежедневно в течение 4 недель: 70 больных – бисакодил по 5–10 мг в сутки; 74 больных – пикосульфат натрия по 5–10 мг в сутки. Первичным критерием эффективности были количество дефекаций и консистенция стула. Вторичным критерием эффективности было натуживание при дефекации. Оценки безопасности включали неблагоприятный мониторинг событий, переносимости и изменения лабораторных показателей. Оба препарата были одинаково эффективны при лечении хронических запоров, обеспечивая постоянное улучшение симптомов. По сравнению с исходным уровнем были значимыми ($p < 0,001$) улучшение частоты дефекаций, консистенции стула, уменьшение натуживания через 14 и 28 дней в обеих группах лечения. На основе глобальной оценки врачей значительное улучшение наблюдалось у 74,6% (бисакодил) и у 79,2% (пикосульфат натрия) пациентов. Прием слабительных не влиял на электролиты сыворотки крови [54].

До 60% пациентов с сахарным диабетом страдают от проблем с желудочно-кишечным трактом, которые возникают вследствие нарушения вегетативной иннервации. Возраст пациентов, длительность заболевания и недостаточный контроль сахарного диабета положительно коррелирует с наличием желудочно-кишечных симптомов. Хронический запор, в дополнение к диарее, дисфункции желчного пузыря и недержанию мочи, все чаще рассматривается как серьезная проблема. Современная диагностика и лечение облегчают систематический контроль симптомов. Лечение запоров у этих пациентов требует долгосрочного потребления слабительных, надлежащего контроля диабета и других сопутствующих общих мер, таких как достаточный прием жидкости, пищевых волокон и физических упражнений. Медленный кишечный транзит, который, как правило, наблюдается у больных сахарным диабетом, лучше всего можно контро-

лировать полиэтиленгликолем, бисакодилем или пикосульфатом натрия [55].

Продолжительность использования натрия пикосульфата, в соответствии с инструкцией, должно быть ограничено из-за его потенциально вредного воздействия на толстую кишку. Несмотря на это ограничение, многие пациенты предпочитают этот фармацевтический препарат. Шведские авторы ранее уже изучали применение натрия пикосульфата и сделали вывод, что его регулярное использование приводит к умеренной эскалации дозы. Целью другого исследования было проанализировать психологическое и физическое благополучие и клинические особенности пациентов в динамике, принимающих натрия пикосульфат, а также их отличие от субъектов, которые используют другие слабительные средства. И в итоге принять решение на основании полученных результатов, как использовать натрия пикосульфат. Восемьдесят шесть женщин в возрасте 27–65 лет с хроническим запором заполняли опросники: Общее психологическое благополучия (Index PGWB) и рейтинговую шкалу симптомов желудочно-кишечного тракта (GSRS). Двадцать две испытуемых, не получавших слабительные препараты, заполняли опросники повторно спустя несколько месяцев. Тридцать пять женщин получали натрия пикосульфат регулярно каждую неделю, а 51 использовали другие слабительные средства. Психологическое благополучие по PGWB было лучше у пациенток, которые принимали натрия пикосульфат регулярно, чем у тех, которые использовали другие слабительные (97 баллов по сравнению с 86 баллами, $p = 0,17$). Эта разница была обусловлена меньшей тревожностью ($p < 0,0001$). В связи с тем что психологическое благополучие было лучше у пациенток, которые получали натрия пикосульфат, этот препарат может быть использован, когда нет эффекта от традиционных методов лечения [56].

В исследовании Wulkow R. и соавт. изучались кратковременная эффективность и безопасность пикосульфата натрия у пациентов с запорами. Пациенты с хроническим запором в анамнезе, по крайней мере, в течение 3 месяцев были рандомизированы на две группы, которые получали 7 мг пикосульфата натрия или плацебо в течение трех ночей подряд. Пациенты регистрировали частоту и консистенцию стула, натуживание, вздутие живота и боли до и во время лечения. В динамике исследователи контролировали уровень гематокрита, креатинина и электролитов в сыворотке крови. Первичной конечной точкой оценки эффективности было улучшение частоты стула и уменьшение натуживания. Все 57 рандомизированных пациентов (пикосульфат натрия – $n=29$, плацебо – $n=28$) завершили исследование. Пикосульфат натрия продемонстрировал ответ на лечение (частота стула и уменьшение натуживания) в 82,8% по сравнению с 50% в группе плацебо ($p=0,010$), а также уменьшение метеоризма чаще, чем в группе плацебо. Исследователи не отметили никаких серьезных побочных эффектов, был один пациент с диареей, а другой с болью в животе в обеих группах лечения. Не были

зарегистрированы сердечно-сосудистые эффекты и изменения в сыворотке крови, уровень гематокрита, креатинина или электролитов в обеих группах. Это исследование подтвердило, что пикосульфат натрия является эффективным, хорошо переносимым и безопасным слабительным при лечении запоров [57].

На российском рынке представлено около десяти препаратов пикосульфата натрия. Одним из них является Регулак® Пикосульфат (Regulax® Picosulfate) производства «Кревель Мойзельбах ГмБХ», Германия. Препарат показан при атонических запорах, для регулирования стула (геморрой, проктит, трещины ануса), для подготовки к хирургическим операциям, инструментальным и рентгенологическим исследованиям. Разрешен бере-

менным во втором и третьем семестре и детям с четырех лет. Доза подбирается индивидуально, что очень удобно для пациента.

Таким образом, пикосульфат натрия – это универсальное средство при хронических запорах, которое уже много лет востребовано пациентами. Этот препарат покупается в аптеках чаще многих других средств лаксативной группы. Регулак® Пикосульфат – достойный дженерик, который можно рекомендовать пациентам на всех этапах лечения – в аптеке, на амбулаторном приеме и на больничной койке.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG, Irvine EJ, Rance L. An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol*, 2001 Nov, 96(11): 3130-7.
2. Higgins PD, Johanson JF. Epidemiology of constipation in North America: A systematic review. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99: 750-9.
3. Wald A, Scarpignato C, Mueller-Lissner S, et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28: 917-30.
4. Tack J, Muller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: Current pharmacologic approaches and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7: 502-8.
5. Leung L, Riutta T, Kotecha J, Rosser W. Chronic constipation: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med*, 2011, 24(4): 436-51.
6. Kurniawan I, Simadibrata M. Management of chronic constipation in the elderly. *Acta Med Indones*, 2011, 43(3): 195-205.
7. Sanchez MI, Bercik P. Epidemiology and burden of chronic constipation. *Can J Gastroenterol*, 2011, 25: 11B-L 15B.
8. Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Cumulative incidence of chronic constipation: a population-based study 1988-2003. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26(11-12): 1521-1528.
9. Bytzer P, Howell S, Leemon M, et al. Low socioeconomic class is a risk factor for upper and lower gastrointestinal symptoms: a population based study in 15 000 Australian adults. *Gut*, 2001, 49: 66-72.

СЛАБИТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО

Регулак® Пикосульфат

ВЕРНОЕ РЕШЕНИЕ ДЕЛИКАТНОЙ ПРОБЛЕМЫ!

- надежное действие (через 10-12 часов после приема)
- точность дозирования капель
- можно принимать при диабете
- можно давать детям (старше 4 лет)
- продается без рецепта





www.regulax.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ!

10. Sandler RS, Jordan MC, Shelton BJ. Demographic and dietary determinants of constipation in the US population. *Am J Public Health*, 1990, 80: 185–9.
11. Inan M, Aydinler CY, Tokuc B, et al. Factors associated with childhood constipation. *J Paediatr Child Health*, 2007, 43: 700–6.
12. Ip KS, Lee WT, Chan JS, et al. A community-based study of the prevalence of constipation in young children and the role of dietary fibre. *Hong Kong Med J*, 2005, 11: 431–6.
13. Ludvigsson JF. Abis Study Group. Epidemiological study of constipation and other gastrointestinal symptoms in 8000 children. *Acta Paediatr*, 2006, 95: 573–80.
14. Talley NJ, Fleming KC, Evans JM, et al. Constipation in an elderly community: a study of prevalence and potential risk factors. *Am J Gastroenterol*, 1996, 91(1): 19–25.
15. Bongers ME, Benninga MA, Maurice-Stam H, Grootenhuys MA. Health-related quality of life in young adults with symptoms of constipation continuing from childhood into adulthood. *Health Qual Life Outcomes*, 2009, 7: 20.
16. Wang JP, Duan LP, Ye HJ, Wu ZG, Zou B. Assessment of psychological status and quality of life in patients with functional constipation. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2008, 47(6): 460–463. Chinese.
17. Irvine EJ, Ferrazzi S, Pare P, Thompson WG, Rance L. Health-related quality of life in functional GI disorders: Focus on constipation and resource utilization. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97: 1986–3.
18. Belsey J, Greenfield S, Candy D, Geraint M. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. *Send to Aliment Pharmacol Ther*, 2010 May, 31(9): 938–49.
19. Paré P, Bridges R, Champion MC, Ganguli SC, Gray JR, Irvine EJ, Plourde V, Poitras P, Turnbull GK, Moayyedi P, et al. Recommendations on chronic constipation (including constipation associated with irritable bowel syndrome) treatment. *Can J Gastroenterol*, 2007, 21(Suppl B): 3B–22B.
20. Bharucha AE. Constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2007, 21(4): 709–31.
21. Gonlachanvit S, Patcharatrakul T. Causes of idiopathic constipation in Thai patients: associations between the causes and constipation symptoms as defined in the Rome II criteria. *J Med Assoc Thai*, 2004, 87(2): 22–S28.
22. Chatoor D, Emmauel A. Constipation and evacuation disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2009, 23(4): 517–30.
23. Krogh K, Christensen P, Laurberg S. Colorectal symptoms in patients with neurological diseases. *Acta Neurol Scand*, 2001, 103: 335–43.
24. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 2003, 26: 1553–79.
25. Kessmann J. Hirschsprung's disease: diagnosis and management. *Am Fam Physician*, 2006, 74: 1319–22.
26. Peters HP, De Vries WR, Vanberge-Henegouwen GP, Akkermans LM. Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. *Gut*, 2001, 48: 435–9.
27. Talley NJ, Jones M, Nuyts G, Dubois D. Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98: 1107–11.
28. Плотникова Е.Ю., Золотухина В.Н., Грачева Т.Ю. Место стимулирующих слабительных средств в терапии запоров. *Медицинский совет*, 2016, 7: 100–106. /Plotnikova EYu, Zolotukhina VN, Gracheva TYu. The role of stimulant laxatives in the management of constipation. *Meditsinsky Sovet*, 2016, 7: 100–106
29. Wald A. Constipation in elderly patients. Pathogenesis and management. *Drugs Aging*, 1993, 3: 220–31.
30. Chang L, Toner BB, Fukudo S, et al. Gender, age, society, culture, and the patient's perspective in the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*, 2006, 130: 1435–46.
31. Forootan M, Bagheri N, Darvishi M. Chronic constipation. A review of literature. *Medicine (Baltimore)*, 2018 May, 97(20): e10631.
32. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*, 2016, 150: 1393–1407.
33. Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A, Pressman A. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology*, 2013, 144: 211–217.
34. Costilla VC, Foxx-Orenstein AE. Constipation in adults: diagnosis and management. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2014, 12: 310–321.
35. De Schryver AM, Samsom M, Smout AI. Effects of a meal and bisacodyl on colonic motility in healthy volunteers and patients with slow-transit constipation. *Dig Dis Sci*, 2003, 48: 1206–1212.
36. Villoria A, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Physical activity and intestinal gas clearance in patients with bloating. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 2552–2557.
37. Sikirov D. Comparison of straining during defecation in three positions: results and implications for human health. *Dig Dis Sci*, 2003, 48: 1201–1205.
38. Muller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100: 232–242.
39. Basile G, Coletta M. Chronic constipation: a critical review. *Dig Liver Dis*, 2013, 45: 886–93.
40. Rutter K, Maxwell D. Diseases of the alimentary system. Constipation and laxative abuse. *BMJ*, 1976, 2: 997–1000.
41. Smith B. Pathologic changes in the colon produced by anthraquinone purgatives. *Dis Colon Rectum*, 1973, 16: 455–8.
42. Smith B. Effect of irritant purgatives on the myenteric plexus in man and the mouse. *Gut*, 1968, 9: 139–43.
43. Dufour P, Gendre P. Ultrastructure of mouse intestinal mucosa and changes observed after long term anthraquinone administration. *Gut*, 1984, 25: 1358–63.
44. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GRI. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology*, 2013, 144: 218–38.
45. Kiernan JA, Heinicke EA. Sennosides do not kill myenteric neurons in the colon of the rat or mouse. *Neuroscience*, 1989, 30: 837–42.
46. Bosshard W, Dreher R, Schnegg J, Bula C. The treatment of chronic constipation in elderly people: an update. *Drugs Aging*, 2004, 21: 911–930.
47. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: Systematic review and meta-analysis. *Gut*, 2011, 60: 209–18.
48. Аптечные продажи слабительных средств. *Московские аптеки (фармацевтическая газета)*, 2013. /Pharmacy sales of laxatives. *Moskovskie Apteki (pharmaceutical newspaper)*, 2013. <http://mosapteki.ru/material/aptechnye-prodazhi-slabitelnyx-sredstv-1386>
49. Электронная энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. /Electronic encyclopedia of pharmacy-sold medicinal products and goods. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1726.htm
50. Bengtsson M, Ohlsson B. Retrospective study of long-term treatment with sodium picosulfate. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 16: 433–434.
51. Hinkel U, Schuijt C, Erckenbrecht JF. OTC laxative use of sodium picosulfate à results of a pharmacy-based patient survey (cohort study). *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2008 Feb, 46(2): 89–95.
52. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105: 897–903.
53. Patankar R, Mishra A. A prospective non-comparative study to assess the effectiveness and safety of combination laxative therapy containing milk of magnesia, liquid paraffin and sodium picosulphate (Cremaffin-Plus®) in the management of constipation in patients with anal fissure/hemorrhoids/obstructive defecation syndrome. *Int Surg J*, 2017 Dec, 4(12): 3899–3906.
54. Kienzle-Horn S, Vix JM, Schuijt C, Peil H, Jordan CC, Kamm MA. Comparison of bisacodyl and sodium picosulfate in the treatment of chronic constipation. *Curr Med Res Opinion*, 2007, 23: 891–899.
55. Rossol S. Constipation in patients with diabetes mellitus. *MMW Fortschr Med*, 2007 Nov 1, 149(44): 39–42.
56. Bengtsson M, Ohlsson B. Psychological well-being and symptoms in women with chronic constipation treated with sodium picosulphate. *Gastroenterol Nurs*, 2005 Jan-Feb, 28(1): 3–12.
57. Wulkow R, Vix JM, Schuijt C, Peil H, Kamm MA, Jordan C. Randomised, placebo-controlled, double-blind study to investigate the efficacy and safety of the acute use of sodium picosulphate in patients with chronic constipation. *Int J Clin Pract*, 2007 Jun, 61(6): 944–50.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Плотникова Екатерина Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО КемГМУ (Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет») Минздрава России, Кемерово

Краснов Константин Аркадьевич – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово

ФАКТОР ВОСПАЛЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ И ТЕРАПИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

В статье отражена динамика оценки прогностических факторов синдрома раздраженного кишечника. Эволюция взглядов свидетельствует о возрастающей оценке воспаления и роли маркеров воспаления цитокинов, особенно ФНО-альфа, в клинических проявлениях. Представлено обоснование использования комплексного препарата, созданного на основе аффинно очищенных релиз-активных антител к ФНО-альфа, к мозгоспецифическому белку S-100 и гистамину.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, Римские критерии IV, индуктор ФНО-альфа, бактериальные липополисахариды.

V.M. MAKHOV, A.A. BALAKHONOV, M.A. ISAIKINA, YU.A. DORONINA

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
INFLAMMATORY FACTOR IN THE CLINICAL PICTURE AND THERAPY OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME

The article shows the dynamics of evaluation of prognostic factors of irritable bowel syndrome. Evolution of the views indicates an increasing evaluation of inflammation and the role of markers of inflammation of cytokines, especially alpha-TNF in clinical manifestations. The rationale for using a complex drug based on affinity purified release-active antibodies to alpha-TNF, to the brain-specific protein S-100 and histamine-colourant is presented.

Keywords: irritable bowel syndrome, Rome IV criteria, inducer of TNF-alpha, bacterial lipopolysaccharides.

По определению IV Римского консенсуса (2016), функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляют собой нарушение кишечно-мозгового взаимодействия. Это группа расстройств, классификация которых основана на симптомах, связанных между собой в любых сочетаниях: нарушение моторики, висцеральная гиперчувствительность, иммунная дисфункция, изменения функции слизистой, изменение микрофлоры, нарушение работы ЦНС [1].

Следовательно, в определении заложено возможное несоответствие между жалобами пациента, его оценкой состояния здоровья и отсутствием морфологических, биохимических и других проявлений патологии. Наиболее значимым по распространенности в популяции, трудности диагностики, затратам на обследование и лечение в структуре «функциональной» патологии является синдром раздраженного кишечника (СРК).

СРК – комплекс функциональных расстройств кишечника, включающий: измененную моторику, висцеральную гиперчувствительность, иммунную дисфункцию, изменение бактериальной флоры и кишечно-мозговую дисфункцию. Указанные расстройства могут быть представлены в различных сочетаниях и иметь различную степень выраженности [1]. Распространенность СРК в большинстве стран в среднем составляет 10–20%. Уровень культуры и социальное положение в значительной мере определяют частоту обращаемости населения по поводу СРК – в развитых странах она более высока.

В 1998 г. в Риме международная рабочая группа по изучению функциональной патологии в гастроэнтерологии дала «право гражданства» термину «синдром раздраженного кишечника». Тогда же были сформированы критерии заболевания – Римские критерии СРК I [2].

В 1999 г. в Риме были приняты следующие диагностические критерии СРК (Римские критерии II):

наличие болей или абдоминального дискомфорта в течение 12 (необязательно последовательных) недель за последние 12 мес. в сочетании с двумя из следующих трех признаков:

- купирующиеся после акта дефекации;
 - ассоциирующиеся с изменением частоты стула;
 - ассоциирующиеся с изменением формы кала.
- Симптомы, подтверждающие диагноз СРК, разнообразны и включают следующие позиции:
- частота стула менее чем 3 раза в неделю;
 - частота стула более чем 3 раза в день;
 - твердый или бобовидный кал;
 - разжиженный или водянистый кал;
 - натуживание при дефекации превышает 25% общего времени, затраченного на этот процесс;
 - императивные позывы на акт дефекации (невозможность задержать опорожнение кишечника);
 - ощущение неполного опорожнения кишечника;
 - выделение слизи во время акта дефекации;
 - чувство переполнения, вздутия или переливания в животе.

В 2006 г. согласованы и представлены Римские критерии III функциональных расстройств кишечника и подгрупп СРК. В критерии внесен показатель пороговой частоты проявления симптомов, необходимый для соответствия им, а именно – 3 или более дней в месяц в течение последних 3 мес. Продолжительность симптомов сокращена до более чем 6 мес. до постановки окончательного диагноза. Уточнены также подтипы СРК.

В 2016 г. представлены Римские критерии IV СРК:

Рецидивирующая боль в животе по крайней мере 1 день в неделю за последние 3 мес., с началом симпто-

мов 6 мес. до постановки диагноза, ассоциированная с двумя и более симптомами:

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

Дополнительными симптомами являются:

- патологическая частота стула (менее 3 раз в неделю, или более 3 раз в день);
- патологическая форма стула (комковатый/твердый или жидкий/водянистый);
- натуживание при дефекации;
- императивный позыв или чувство неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие.

Разделение СРК по преобладающей форме стула («Рим IV»):

- СРК с запором (IBS-C) – твердый стул > 25%, жидкий стул < 25%;
- СРК с диареей (IBS-D) – жидкий стул > 25%, твердый стул < 25%;
- смешанный СРК (IBS-M) – твердый стул > 25%, жидкий стул > 25% дефекаций.

Неклассифицируемый СРК (IBS-U) – патологическая консистенция стула, соответствующая критериям IBS – C, B или M (без применения антидиарейных или слабительных средств).

Так как у больных бывают довольно длительные периоды со стулом нормальной консистенции, большинство больных попадали в подтип неклассифицируемого СРК.

Принято решение подсчитывать процент дней только с патологически измененным стулом: твердым, жидким [1].

Потребность во врачебной консультации – один из компонентов, определяющих степень тяжести функциональных расстройств кишечника, в т. ч. и СРК.

Легкая степень: больные либо вообще не обращаются к врачу, либо обращаются редко, порой однократно, удовлетворены рекомендациями, адаптированы к окружающей среде.

При средней степени тяжести пациенты имеют бытовые, социальные, производственные проблемы. Эти проблемы нередко являются, по их мнению, причинами ухудшения состояния наряду с перенесенными инфекциями, приемом антибиотиков. Рекомендованное лечение приносит облегчение, но ремиссии нестойкие.

Тяжелое течение характеризуется неудовлетворительными результатами терапии, резким падением показателей качества жизни, усугублением психоэмоциональных проблем, потерями в профессиональной, семейной, личной сферах («кишечные инвалиды»). Клиника демонстрирует коморбидность – полиорганную и терапевтически-психиатрическую.

Четкая коморбидность психовегетативного, эмоционального статуса и состояния системы пищеварения в первую очередь обусловлена общностью гуморальной регуляции. Ведущую роль при этом играет серотонин-биогенный амин, участвующий в регулировании сна, аппетита, памяти, восприятия боли, сокращений и расслаблений гладкой мускулатуры, калий-натриевого обмена.

Особенность психики таких больных отметил проф. В.П. Сербский: «Больные с пораженным пищеварением

являются пессимистами, постоянно чувствующими свое нездоровье и смотрящими самыми мрачными глазами на жизненный круговорот».

Значительное количество выявляемых личностных и психических расстройств при рассматриваемой патологии может быть причиной недопонимания, ведущего к ошибкам и конфликтам. СРК является биопсихосоциальным функциональным кишечным расстройством, в основе которого лежит взаимодействие психосоциального воздействия и сенсомоторной дисфункции. Результаты междисциплинарных исследований позволяют считать, что значительная часть пациентов (40–60%), обратившихся к гастроэнтерологу, страдают нарушениями функциональной природы и помимо гастроэнтерологической помощи нуждаются в серьезной коррекции эмоционального и психического статуса [3].

В обсуждаемые общие для всех функциональных расстройств ЖКТ патофизиологические звенья входят:

- расстройства взаимодействия оси ЖКТ – мозг;
- висцеральная гиперчувствительность;
- нарушение кишечной проницаемости;
- изменение микробиоты ЖКТ;
- активация иммунной системы;
- нарушение моторики [4].

Висцеральная гиперчувствительность – повышенная чувствительность к периферическим стимулам (механическим, термическим, химическим и др.), проявляющаяся возникновением болевых ощущений, моторных и секреторных нарушений в ответ на допороговые стимулы. Аллодиния – болевые ощущения в ответ на допороговые стимулы.

Выделяют первичную гипералгезию, которая развивается в области поврежденных тканей в результате повышения чувствительности ноцицепторов к действию повреждающих стимулов, и вторичную гипералгезию – центральную сенситизацию в результате повышения возбудимости ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга.

Факторы, способствующие формированию висцеральной гиперчувствительности: психосоциальный стресс, хронические физические перегрузки, кишечные инфекции, наследственность.

В генезе клинических проявлений СРК висцеральная гиперчувствительность является ведущим звеном. Обсуждаются ее возможные патофизиологические механизмы. Ведущим является гипералгезия – снижение порога болевой чувствительности в ответ на растяжение стенки кишки. В изменении болевой чувствительности, видимо, также участвуют такие факторы, как снижение ингибирующего влияния эндогенных опиоидов на восприятие входящих болевых стимулов в ЦНС и изменение продукции и метаболизма серотонина, определяющего чувствительность нейрорецепторов автономной нервной системы и восприятие боли в ЦНС.

К нарушению моторики и секреции, возможно, причастны еще и повышенная чувствительность к воздействию гастроинтестинальных гормонов и нейромедиаторов, а также гиперпродукция в кишечнике биологически активных нейротропных веществ.

Условием формирования висцеральной гиперчувствительности считается воздействие так называемых сенсibilизирующих факторов. К ним относятся в первую очередь внутрикишечные раздражающие субстанции. Это компоненты пищи: растительная клетчатка, избыточное количество жира, углеводы, не поддающиеся ферментативному гидролизу (бобовые, кукуруза, ксилит, сорбит, лактулоза и др.), а также невоспаленные деконъюгированные желчные и жирные кислоты, моно- и дисахариды. Важную роль играют продукты жизнедеятельности кишечных бактерий (органические кислоты, бактериальные токсины и др.). Рассматриваются также кишечная инфекция и физическая травма.

По выраженности симптомов, характеру развития заболевания, особенностям личности, вегетативного и психического статуса, а также по обращаемости к врачам и поведению контингент больных принято подразделять на две группы – «непациенты» и «пациенты» с СРК.

1-ю группу, а это 70–75% больных, составляют «непациенты», т. е. лица, которые или никогда не обращались к врачу по поводу симптомов СРК, или однажды обратившись, пройдя обследование и получив рекомендации по лечению, более к врачам не обращаются. Эти больные, как правило, хорошо приспосабливаются к своему заболеванию, быстро учатся сосуществовать с ним и самостоятельно справляться с симптомами болезни при ее обострении. У таких лиц болезнь существенно не влияет на качество жизни, они ведут себя как практически здоровые люди – отсюда и название группы.

В противоположность 1-й группе, 2-ю составляют «пациенты» с СРК. Это, как правило, лица длительно и тяжело болеющие, они часто обращаются к врачам разных специальностей, трудно поддаются лечению, неоднократно подвергаются инвазивным диагностическим процедурам и даже оперативным вмешательствам. Именно эти пациенты входят в контингент так называемых «трудных больных». Качество жизни этих лиц снижается, трудоспособность ограничена, а ведут они себя, как больные с тяжелым органическим заболеванием, при явно удовлетворительном общем состоянии, хорошем внешнем виде и отсутствии признаков прогрессирования болезни.

СРК как биопсихосоциальное заболевание может быть заметным конфликтогенным фактором врачебной деятельности [5].

Психологическое тестирование больных с СРК выявляет преобладание эмоционально нестабильных акцентуаций характера (эмотивных, циклоидных, демонстративных, ригидных) по К. Леонгарду; регистр психических расстройств по шкале SCL-90 определялся депрессивным, тревожным, тревожно-фобическим и соматизированным синдромами [3].

У лиц без психической патологии функциональные расстройства кишечника носили симптоматический характер и хорошо купировались традиционными методами терапии. У подавляющего числа пациентов была выявлена психическая патология: аффективные расстройства – у 40% (34% – циклотимия, 6% – дистимия), личностные расстройства различной структуры – у 38%,

ипохондрические – у 17% больных. При психиатрическом обследовании не было выявлено каких-либо психических расстройств только у 45% пациентов с СРК.

Значительным шагом вперед в терапии СРК является выделение «постинфекционного СРК» (ПСРК). Показано, что $\frac{1}{3}$ больных СРК имеют связь с перенесенной кишечной инфекцией [6].

Биопсия слизистой оболочки толстой кишки при ПСРК выявляет умеренную инфильтрацию собственной пластинки (у 8% обследованных). На фоне дисбактериоза толстой кишки отмечено повышение в слизистой ИЛ-6 и ФНО-альфа. Сформированы диагностические критерии ПСРК:

- в анамнезе – ОКИ;
- антитела к возбудителю ОКИ в крови в низких титрах;
- маркеры ОКИ в кале;
- изменение фекальной микрофлоры;
- высокий бактериальный рост в тонкой кишке;
- снижение показателей иммунитета;
- положительный эффект терапии кишечными антисептиками, энтеросорбентами, пробиотиками.

Прослежено, что наличие антигенов шигелл сопровождается болями в левой подвздошной области (отмечаются запоры, тенезмы), выявление антигенов иерсиний ассоциируют с болями в илеоцекальной области, болями в суставах, субфебрильной температурой тела, чаще имеет место вариант с диареей. Разлитые боли в животе, поносы наблюдаются при выявлении в крови антигенов сальмонелл.

Для коррекции микрофлоры предлагают 5-НОК, нитроколин, невиврамон, интетрикс, фуразолидон, эрсефурил, рифаксимин [7].

Вполне возможно влияние кишечного микробного пейзажа на вегетативный и эмоциональный статус. Так, *E. coli* продуцируют нейротрансмиттеры бактериального происхождения – γ -аминомасляную кислоту и глутамат, а они участвуют в возникновении тревожно-фобических расстройств. С этим, видимо, связано наблюдение, из которого следует, что коррекция микрофлоры кишечника улучшает нервно-психический статус.

«Размыванию» границ «органическая патология – функциональная патология» способствуют сведения о роли в патогенезе СРК воспаления слизистой толстой кишки, нарушения иммунного статуса [8, 9]. Данные последних лет убедительно свидетельствуют о частом субклиническом воспалении слизистой оболочки различных отделов ЖКТ и активации иммунной системы в связи с нарушением эпителиальной барьерной функции и аномальной нейронной чувствительностью при функциональных расстройствах ЖКТ, что свидетельствует о наличии органического субстрата в данной группе заболеваний [10].

Исследование цитокинового статуса в сыворотке крови при СРК продемонстрировало достоверное повышение уровней ФНО-альфа, интерлейкина (ИЛ) -1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 [11].

Метаанализ исследований в сыворотке/плазме ФНО-альфа показал заметное повышение уровня этого цито-

кина при всех подтипах СРК в сравнении с контрольной группой, причем у женщин превышение было значительно, чем у мужчин [12].

Показано, что уровень в сыворотке крови ФНО-альфа и ИЛ-1 β при СРК-З и СРК-Д достоверно выше, чем в контрольной группе, при СРК-Д содержание цитокинов достоверно превысило показатели у больных СРК-З [13].

Особо значимым является отмечаемое во всех работах повышение уровня ФНО-альфа. Это один из наиболее активных цитокинов с воспалительным действием. ФНО-альфа отводят ключевую роль в развитии аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит. Этот цитокин существует в двух видах: в трансмембранной форме и в форме растворимого тримера. Именно последняя форма отвечает за все биологические эффекты ФНО-альфа. ФНО-альфа синтезируют разные типы клеток: макрофаги, Тх1-лимфоциты, клетки эндотелия, но моноциты/макрофаги, безусловно, являются его основными продуцентами.

Одним из самых мощных индукторов ФНО-альфа считают бактериальные липополисахариды, которые в избытке присутствуют в просвете толстой кишки при заболеваниях кишечника, поэтому нарушение состава микрофлоры может стать одной из причин повышения уровня этого цитокина [14, 15].

Весьма значимыми являются сведения о роли ФНО-альфа в генезе депрессии.

Наиболее ранние доказательства того, что депрессия ассоциируется с воспалением, появились в 1991 г. в работах R.S. Smith [16] и M. Maes и соавт. [17]. Они показали, что для пациентов с депрессией характерна повышенная концентрация в крови острофазовых белков, провоспалительных цитокинов и клеточных маркеров иммунной активации. Более поздние публикации, включая метаанализы, подтвердили, что в периферической крови и ликворе пациентов с «большой» депрессией отмечается увеличение уровня таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-6, интерферон и фактор некроза опухоли, их растворимых рецепторов, а также С-реактивного белка (СРБ), хемокинов, клеточных молекул адгезии, стресс-индуцируемого ядерного фактора В (nuclear factor В – NF-В) – важного транскрипционного фактора инициации воспалительного ответа [18]. Была выявлена значимая ассоциация между концентрацией маркеров воспаления и выраженностью симптомов депрессии, включая нарушения сна, когнитивные нарушения (КН) и усталость [19]. Подтверждением роли воспаления в патогенезе депрессии являются также работы, в которых показано, что назначение провоспалительных цитокинов или индукторов цитокинов может вызывать депрессивно-подобное поведение и у животных, и в исследованиях на людях. В то же время антицитокиновая терапия, активно применяемая в настоящее время, в частности для лечения язвенного колита, приводит в ряде случаев к редукции депрессивных симптомов [20].

Наиболее перспективным в настоящее время направлением антицитокиновой стратегии лечения представляется применение моноклональных антител к ФНО-альфа,

поскольку именно этот цитокин является если не основным, то одним из ведущих в развитии воспаления при таких болезнях кишечника, как язвенный колит и болезнь Крона [21]. Данная группа препаратов блокирует растворимый и мембраносвязанный ФНО-альфа, что приводит к активации компонента и цитолизу клеток воспалительного инфильтрата.

Однако применение всех ингибиторов ФНО сопровождается риском развития целого спектра нежелательных реакций, в т. ч. весьма серьезных, таких как инфекции, включая сепсис и туберкулез, анемии и панцитопении, демиелинизирующие заболевания и нейропатия, ухудшение симптомов застойной сердечной недостаточности.

Естественно, что при «мягком воспалении», встречающемся при СРК, целесообразен поиск препаратов, воздействующих на ФНО-альфа, но в щадящем режиме.

Анализ эволюции взглядов на этиологию, патогенез и лечение СРК показал, что наряду с уточнением клинических критериев в диагностическую практику входят поиск и оценка маркеров воспаления толстой кишки, а в многоцелевой подход к терапии целесообразно включать препараты, действующие одновременно на несколько звеньев патогенеза [22]. Например, препарат, созданный на основе антител к мозгоспецифическому белку S-100, ФНО-альфа и гистамину, прошедший технологическую обработку в процессе производства. В состав такого препарата входят релиз-активные антитела (РА АТ), которые оказывают воздействие на молекулы-мишени – не блокируют, а модифицируют активность белка S-100, рецепторов к гистамину и ФНО-альфа, оказывая регулирующее влияние на лигандрецепторные взаимодействия белка S-100 с серотониновыми, сигма-1 рецепторами, гистамина с локализованными в ЖКТ H4-гистаминовыми рецепторами, а также модифицируют (регулируют) функциональную активность ФНО-альфа. В процессе разработки такого лекарственного препарата (колофорт) данные фармакологические мишени были выбраны в связи с их патогенетической значимостью при заболеваниях ЖКТ, благодаря чему препарат эффективно нормализует как физические, так и психоэмоциональные их проявления [23].

Анализ точек приложения патогенетического действия колофорта представлен в статье профессора А.Н. Казюлина. Автор сообщает, что проведено более 30 исследований препарата и его компонентов в России и за рубежом (во Франции, Бельгии, США, Китае и др.). Патогенетическое действие препарата реализуется посредством влияния на основные уровни регуляции деятельности ЖКТ – центральную, вегетативную и энтеральную нервную систему, а также на иммунные процессы в ЖКТ, включая воспаление. Комплексное действие обеспечивают компоненты препарата:

- РА АТ к ФНО-альфа регулируют соотношение про- и противовоспалительных цитокинов в кишечной стенке благодаря модифицирующему действию на функциональную активность ФНО-альфа;
- РА АТ к гистамину модифицируют гистамин-зависимую активацию H4-гистаминовых рецепторов в ЖКТ с пода-

влением высвобождения гистамина из тучных клеток, способствуя противовоспалительному, противоотечному и спазмолитическому действию;

■ РА АТ к белку S-100 регулируют функциональную активность серотониновых и сигма-1 рецепторов, способствуя противотревожному действию, нормализации ряда висцеральных функций, в т. ч. деятельности толстой кишки.


Таким образом, регулирующее влияние препарата на уровне центральной, вегетативной и иммунной систем проявляется спазмолитическим, противовоспалительным, анксиолитическим действием, что в комплексе эффективно нормализует моторику ЖКТ [22].

Авторы опирались на проведенные ранее доклинические и клинические исследования комплексного релиз-активного препарата колофорт, осуществили клиническое изучение его влияния на течение СРК у 128 пациентов (95 женщин и 33 мужчины) 19–59 лет. Испытуемые получали препарат по 2 таблетки 2 р/сут 12 нед. или плацебо [23].

У 31% участников, получавших препарат, интенсивность абдоминальной боли снизилась на 90–100%, у получавших плацебо – на 16%. Одновременно с анальгезирующим действием отмечено и позитивное воздействие колофорты на форму стула и частоту опорожнения кишечника. Исследователи подчеркнули влияние терапии на повышение физической и умственной работоспособности, улучшение качества жизни и активности.

Не вызывает возражений мнение, что до сего дня не существует универсальной схемы терапии СРК, учитывая гетерогенность симптоматики, возможность перехода из одного типа в другой, что приводит к необходимости приема нескольких лекарств, снижает приверженность лечению и его эффективность. Поэтому актуален вопрос изучения сравнительной клинической эффективности и безопасности различных препаратов для терапии СРК, например препаратов колофорт и тримедат. Исследование продемонстрировало, что колофорт более выражено, быстрее и стабильнее влияет на уменьшение болей, способствует нормализации формы стула [24, 25].

Подробный анализ патофизиологических, морфологических и других аспектов патогенеза СРК позволил авторам обосновать валидность применения колофорты при этой патологии [26].

Авторы, проводившие исследование препарата в эксперименте, и авторы, наблюдавшие эффект препарата в клинических условиях, отмечают его позитивное влияние на боль, снижение уровня ФНО-альфа в крови, улучшение моторики кишки, нормализацию формы стула и улучшение психического статуса. Патогенетически обоснованная трехвекторная терапия препаратом колофорт у пациентов с СРК, по представленным данным, продемонстрировала эффективность и безопасность. 

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Синдром раздраженного кишечника в свете рекомендаций Рим IV, лечебные подходы, Материалы XXVII научно-практической конференции «Болезни органов пищеварения, фармакотерапия с позиций доказательной медицины». М., 2018. /Irritable bowel syndrome in the light of Rome IV recommendations, therapeutic approaches. Materials of the 27th scientific and practical conference Digestive System Diseases, Pharmacotherapy from the Perspective of Evidence-Based Medicine. М., 2018.
2. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*, 2006, 130(s): 1377-1390.
3. Махов В.М., Ромасенко Л.В., Турко Т.В., Шептак Н.Н. Синдром раздраженного кишечника: коморбидное соматопсихическое заболевание. *Доказательная гастроэнтерология*, 2014, 3(2): 56-61. /Makhov VM, Romasenko LV, Turko TV, Sheptak NN. Irritable bowel syndrome: comorbid somatopsychic disease. *Dokazatel'naya Gastroenterologiya*, 2014, 3 (2): 56-61.
4. Lacy BE et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1393-1407.
5. Шевякова А.М. и др. Синдром раздраженного кишечника как конфликтогенный фактор в практике гастроэнтеролога. 2018. /Shevyakova AM, et al. Irritable bowel syndrome as a conflict-generating factor in the gastroenterology practice. 2018.
6. Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника. *Лечащий врач*, 2010, 7: 16-19. /Parfenov AI, Ruchkina IN. Post-infectious irritable bowel syndrome. *Lechashchy Vrach*, 2010, 7: 16-19.
7. Pimenezel M, Park S, Mirocha J et al. The effect of a non-absorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: A randomized trial. *Ann Intern Med*, 2006, 145: 557-563.
8. Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7(3): 163-173.
9. Sinagra E, Pompei G, Tomasello G et al. Inflammation in irritable bowel syndrome: Myth or new treatment target? *World J Gastroenterol* 2016, 22 (7): 2242-2255.
10. El-Sathy M, Gundersen D, Gilja OH et al. Is irritable bowel syndrome an organic disorder? *World J of Gastroenterology: WJG*, 2014, 20(2): 384-400.
11. Родионова О.Н. и др. Нейрогуморальный и цитокиновый дисбаланс у больных функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Волгоградский научно-медицинский журнал*, 2008, 4(20). /Rodionova ON, et al. Neurohumoral and cytokine imbalance in patients with functional diseases of the gastrointestinal tract. *Volgogradskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal*, 2008, 4 (20).
12. Bashashati M et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterology & Motility*, 2014, 26(7): 1036-1048.
13. Видикер Р.В., Полякова Н.А. Сравнительный анализ содержания ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови больных синдромом раздраженного кишечника в зависимости от клинического варианта течения. *Вестник современных исследований*, 2017, 11-1: 48-49. /Vidiker RV, Polyakova NA. Comparative analysis of serum TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 and IL-10 levels in patients with irritable bowel syndrome depending on the clinical variant of the course. *Vestnik Sovremennykh Issledovaniy*, 2017, 11-1: 48-49.
14. Dignass A, Lindsay J, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*, 2010, 4(1): 28-62.
15. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. CD005112.
16. Smith R. S. The macrophage theory of depression (published erratum appears in *Med Hypotheses*, 1991, 36: 178). *Med Hypotheses*, 1991, 35: 298-306.
17. Maes M, Bosmans E, Suy E et al. Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphocyte responses and interleukin-1 beta and

- soluble interleukin-2 receptor production. *Acta Psychiatr Scand*, 1991, 84: 379-386.
18. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun*, 2001, 15: 199-226.
 19. Lotrich FE, El-Gabalawy H, Guenther LC, Ware CF. The role of inflammation in the pathophysiology of depression: different treatments and their effects. *Rheumatol*, 2011, 38(Suppl 88): 48-54.
 20. Hayley S. Toward an anti-inflammatory strategy for depression. *Frontiers in Behav Neurosci*, 2011, 5: 19.
 21. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106: 644-659.
 22. Казюлин А.Н. Колофорт: механизм действия и возможности патогенетической терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*, 2016, 1-2: 19-23. /Kazyulin AN. Kolofort: the mechanism of action and the potential for pathogenetic therapy of diseases of the gastrointestinal tract. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*, 2016, 1-2: 19-23.
 23. Авалуева Е.Б. и др. Эффективность и безопасность применения Колофорта при синдроме раздраженного кишечника: итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2014, 1: 43-50. /Avalueva EB, et al. Efficacy and safety of the use of Kolofort in irritable bowel syndrome: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Gastroenterologiya. Supplement to Journal Consilium Medicum*, 2014, 1: 43-50.
 24. Маев И.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность схем лечения синдрома раздраженного кишечника (результаты сравнительного исследования). *Consilium Medicum*, 2016, 18(8): 19-26. /Maev IV, et al. Clinical efficacy and safety of treatment regimens for irritable bowel syndrome (comparative study results). *Consilium Medicum*, 2016, 18 (8): 19-26.
 25. Цуканов В.В. и др. Эффективность Колофорта в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника. *Терапевтический архив (архив до 2018 г.)*, 2016, 88(8): 40-45. /Tsukanov VV, et al. The efficacy of Kolofort in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Terapevticheskiy Arkhiv* (archive until 2018), 2016, 88 (8): 40-45.
 26. Осадчук М.А., Бурдина В.О. Новые патогенетические подходы к терапии синдрома раздраженного кишечника, основанные на морфо-функциональных особенностях данной патологии. *Практ. медицина*, 2014, 1(77): 12-20. /Osadchuk MA, Burdina VO. New pathogenetic approaches to the treatment of irritable bowel syndrome based on morpho-functional features of this pathology. *Pract. meditsyna*, 2014, 1 (77): 12-20

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Махов Валерий Михайлович – д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии № 1, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Балахонов Александр Алексеевич – врач-терапевт, терапевтическое отделение для обслуживания студентов, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Исайкина М.А. – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Доронина Ю.А. – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва



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

ТЕРАПИЯ ЭРОЗИВНОГО ЭЗОФАГИТА, ФОРМИРУЕМОГО «СМЕШАННЫМ» РЕФЛЮКТАТОМ, У ПАЦИЕНТОВ С ИБС

В статье представлен результат применения комбинации препаратов ИПП (пантопразол) и УДХК в терапии эрозивного эзофагита, формируемого «смешанным» рефлюктом, у пациентов с ИБС.

В исследование включены 62 пациента, у которых при ЭГДС выявлен эрозивный эзофагит. Сформированы две группы: основная (ОГ) – 34 пациента с эрозивным рефлюкс-эзофагитом и ИБС и контрольная (КГ) – 28 пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом без ИБС. Пациенты обеих групп принимали ИПП (пантопразол) 80 мг/сут и УДХК в дозировке 15 мг/кг/сут в течение 12 нед. (84 дня).

По результатам исследования полная эпителизация дефектов СОП наступила у 100% пациентов ОГ к 84-му дню терапии, у пациентов КГ этот показатель был достигнут к 56-му дню основного курса терапии.

В лечении ЭЭ, формируемого «смешанным» рефлюктом, у пациентов с ГЭРБ и ИБС показала свою эффективность комбинация препаратов ИПП (пантопразол) в дозе 80 мг/сут и УДХК в дозировке 15 мг/кг/сут для основного курса терапии длительностью не менее 84 дней. Эффективной дозой УДХК для поддерживающей терапии длительностью не менее 2 месяцев является 5 мг/кг/сут в комбинации с ИПП в суточной дозе 40 мг.

Ключевые слова: эрозивный эзофагит, смешанный рефлюкс, ишемическая болезнь сердца, пантопразол, урсодезоксихолевая кислота.

O.N. MINUSHKIN, A.G. SHULESHOVA, K.A. BONDAREV, D.V. DANILOV

Central State Medical Academy, Federal State Budgetary Institution of Administrative Affairs of the President of the Russian Federation, Moscow

ТHERAPY FOR EROSIIVE ESOPHAGITIS INDUCED BY MIXED REFLUX IN PATIENTS WITH CAD

The article presents the results of using a combination of PPI (pantoprazole) and UDCA for the treatment of erosive esophagitis induced by mixed reflux in patients with coronary artery disease.

A total of 62 patients with EGDS-proven erosive esophagitis were enrolled in the study. The patients were divided into two groups: the active treatment group (ATG) which included 34 patients with erosive reflux esophagitis and control group (CG), which included 28 patients with erosive reflux esophagitis without CAD. The patients of both groups received IPP (pantoprazole) 80 mg/day and UDCA at a dosage of 15 mg/kg/day for 12 weeks. (84 days).

The study showed that complete epithelialization of esophageal mucosa defects was detected in 100% of ATG patients by Day 84 of therapy, the same was achieved in CG patients by Day 56 of the basic course of therapy.

The treatment of EE induced by mixed reflux with a combination of PPI (pantoprazole) at a dose of 80 mg/day and UDCA at a dosage of 15 mg/kg/day was efficient in patients with GERD and CAD as a basic course of therapy for not less than 84 days. An effective dose of UDCA for maintenance therapy is 5 mg/kg/day in combination with PPI at a daily dose of 40 mg for not less than 2 months.

Keywords: erosive esophagitis, mixed reflux, coronary artery disease, pantoprazole, ursodeoxycholic acid.

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) как монозаболевание встречается реже и может совместно протекать с заболеваниями других органов и систем [4]. Сочетание заболеваний сердечно-сосудистой и пищеварительной систем является частой клинической ситуацией, связанной с их взаимоотношающим действием [1, 7, 9, 10]. Распространенность ГЭРБ в России составляет 13,3–23,6%, а среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) встречается в 30–50% случаев [2, 5, 8].

ГЭРБ и ИБС имеют схожие клинические проявления, затрудняющие своевременную постановку диагноза и подбор соответствующей терапии. Пациентам с ИБС в клинической практике часто с «кардиопрофилактической» и лечебной целью назначают препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК), что в свою очередь потенцирует гастроинтестинальные повреждения и их осложнения, а прием антиангинальных препаратов (нитратов, β-блокаторов, антагонистов кальция) может провоцировать снижение

тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС) [11]. Возможно, именно поэтому распространенность ГЭРБ у больных ИБС выше, чем в общей популяции [5].

Зачастую у пациентов с коморбидным течением ГЭРБ и ИБС, несмотря на адекватную антиангинальную и антисекреторную терапию, сохраняется резистентность к лечению. Это может быть связано с тем, что помимо патологического рефлюкса «кислого болюса» возможно присутствие дуоденального компонента, что приводит к так называемому смешанному рефлюксу. В том случае, когда повреждающий эффект оказывают одновременно кислота и желчь, целесообразно назначение комбинированной терапии, включающей препараты ингибиторов протонной помпы (ИПП) и урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [6, 9]. Однако количество работ, посвященных вопросам применения УДХК у пациентов с ИБС в лечении эрозивного эзофагита (ЭЭ), не так велико [3].

Цель исследования: оценить эффективность комбинации препаратов пантопразол и УДХК в лечении эрозивного эзофагита у пациентов с ИБС, формируемого

«смешанным» рефлюктом. Выбрать оптимальную дозировку УДХК для курсового и поддерживающего лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 238 человек в возрасте от 18 лет и старше, у которых при проведении ЭГДС выявлен эрозивный рефлюкс-эзофагит.

Статистический анализ полученных результатов проводился на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0». Количественные данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm \delta$). Качественные признаки представлены в виде абсолютных значений с указанием частоты встречаемости в процентах. Для сравнения цифровых данных в двух выборках пользовались t-критерием Стьюдента. Также для оценки достоверности различий качественных признаков применялся альтернативный двусторонний анализ Фишера и χ^2 . Различия считали достоверными на уровне значимости 95% при $p < 0,05$.

Все пациенты обследованы по единому плану, включавшему проведение клинических и инструментальных исследований. Перед проведением ЭГДС и 24-часовой рН-импедансометрии всем пациентам проводилась ЭКГ с помощью электрокардиографа CARDIOVIT AT-2 PLUS, SCHILLER AG (Швейцария).

Инструментальное обследование включало проведение ЭГДС с помощью эндоскопов OLYMPUS EVIS EXERA II GIF-Q180 и OLYMPUS EVIS EXERA II GIF-H160 (Япония) с осмотром в узком спектре света NBI и с биопсией слизистой оболочки пищевода для морфологического исследования.

В случае, когда повреждающий эффект оказывают одновременно кислота и желчь, целесообразно назначение комбинированной терапии, включающей препараты ингибиторов протонной помпы и урсодезоксихолевой кислоты

Для выявления рефлюкса и установления его характера всем пациентам выполнена 24-часовая рН-импедансометрия при помощи рН-импеданс-рекордера Ohmega MMS (Нидерланды) и системы для клинических исследований Solar GI MMS (Нидерланды). По результатам исследования сформирована группа больных (62 человека), имеющих смешанный характер рефлюктата.

Для оценки эффективности основной и поддерживающей терапии в лечении эрозивного эзофагита, формируемого «смешанным» рефлюктом, пациентов поделили на 2 группы: основная группа (ОГ) – 34 человека, страдающих эрозивным рефлюкс-эзофагитом и ИБС (20 мужчин и 14 женщин, средний возраст которых составил $63 \pm 4,6$ года); контрольная группа (КГ) – 28 человек с эрозивным рефлюкс-эзофагитом без ИБС (16 мужчин и 12 женщин, средний возраст которых составил $62 \pm 7,3$ года).

Пациенты ОГ и КГ принимали ИПП (пантопрозол) в дозировке 40 мг х 2 раза в день за 30 мин до еды и препарат УДХК в дозировке 15 мг/кг/сут на протяжении 12 недель (84 дня).

Распространенность ГЭРБ в России составляет 13,3–23,6%, а среди пациентов с ишемической болезнью сердца встречается в 30–50% случаев

При достижении полной эпителизации дефектов СОП пациенты обеих групп переводились на поддерживающую терапию ИПП в дозе 40 мг/сут, а также УДХК в дозе 5 мг/кг/сут. Длительность поддерживающей терапии составляла 8 недель (56 дней).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Все 62 пациента по данным ЭГДС имели признаки эрозивного рефлюкс-эзофагита различной степени тяжести. Эндоскопическая оценка степени эрозивного эзофагита (ЭЭ) проводилась с помощью лос-анджелесской классификации. Результаты представлены в *таблице 1*.

Из *таблицы 1* видно, что степень «А» эрозивного эзофагита диагностирована у 38,2% пациентов ОГ и у 42,9% пациентов КГ. Степень «В» ЭЭ зафиксирована у 41,2% пациентов ОГ и у 39,9% пациентов КГ. В обеих группах практически в равной степени фиксировалась степень «С» ЭЭ (ОГ – 14,7%, КГ – 14,3%), реже встречалась степень «D» ЭЭ – у 5,9% пациентов ОГ и у 3,5% пациентов КГ.

По результатам 24-часовой рН-импедансометрии у пациентов отмечено увеличение количества слабощелочных ($40,5 \pm 3,9$) и слабокислых ($59,7 \pm 9,6$) рефлюктатов, при том что количество «кислых» оставалось на уровне границы нормы ($49,7 \pm 9,8$), не превышая ее, что можно расценить как смешанный характер рефлюктата (*табл. 2*).

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести ЭЭ согласно лос-анджелесской классификации (n = 62)

Степень ЭЭ	ОГ (n = 34)	КГ (n = 28)
A	13 (38,2%)	12 (42,9%)
B	14 (41,2%)	11 (39,3%)
C	5 (14,7%)	4 (14,3%)
D	2 (5,9%)	1 (3,5%)

Таблица 2. Результаты 24-часовой рН-импедансометрии (n = 62)

Характер рефлюктата	Кислый рН < 4	Слабокислый 4 < рН < 7	Слабощелочной рН > 7
Результат исследования (n \pm m)	$49,7 \pm 9,8$	$59,7 \pm 9,6$	$40,5 \pm 3,9$
Референсные значения	До 50	До 33	До 15

Таблица 3. Динамика клинических симптомов на фоне курсовой терапии у пациентов исследуемых групп (n = 62)

Симптомы	Исходно		28-й день		56-й день		84-й день	
	ОГ (n = 34)	КГ (n = 28)	ОГ (n = 34)	КГ (n = 28)	ОГ (n = 34)	КГ (n = 28)	ОГ (n = 34)	КГ (n = 28)
Изжога	28 (82,3%)	21 (75%)	23***(67,6%)	11 (32,3%)	11*(32,3%)	4 (14,3%)	5**(14,7%)	0
Регургитация	13 (38,2%)	10 (35,7%)	10 (29,4%)	6 (21,4%)	7 (20,6%)	4 (14,3%)	4 (11,8%)	2 (7,1%)
Отрыжка	20 (58,8%)	19 (67,8%)	18 (52,9%)	12 (42,8%)	7 (20,6%)	6 (21,4%)	5** (8,8%)	3 (10,7%)
Дисфагия	9 (26,4%)	5 (17,8%)	4 (11,7%)	2 (7,1%)	1 (2,9%)	0	0	0
Ощущение кислоты во рту	16 (47%)	3 (10,7%)	7*** (20,9%)	0	0*	0	0**	0
Ощущение горечи во рту	21 (61,7%)	10 (35,7%)	10 (29,4%)	5 (17,8%)	8 (23,5%)	3 (10,7%)	3** (8,8%)	0
Ком в горле	3 (8,8%)	2 (7,1%)	1 (2,9%)	0	0	0	0	0
Боль за грудиной	25(73,5%)	12(42,8%)	12***(35,3%)	3 (10,7%)	7****(20,6%)	0	3** (8,8%)	0
Сердцебиение, перебои	25 (73,5%)	11 (39,3%)	13***(38,2%)	3 (10,7%)	5* (14,7%)	0	2** (5,8%)	0

* Различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ на 0-й и 56-й дни курсовой терапии (p < 0,05).

** Различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ на 0-й и 84-й дни курсовой терапии (p < 0,05).

*** Различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ и КГ на 28-й день курсовой терапии (p < 0,05).

**** Различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ и КГ на 56-й день курсовой терапии (p < 0,05).

КУРСОВАЯ ТЕРАПИЯ

Оценка динамики клинической картины

Пациенты обеих групп сопоставимы по предъявляемым жалобам, среди которых наиболее распространенными являлись изжога (ОГ – 82,3%, КГ – 75%), чувство горечи во рту (ОГ – 61,7%, КГ – 35,7%). 73,5% пациентов ОГ предъявляли жалобы на боли за грудиной и перебои в работе сердца, в КГ этот показатель был на уровне 42,8 и 39,3% случаев соответственно (табл. 3).

К 56-му дню курсовой терапии количество пациентов, испытывающих изжогу, в ОГ группе сократилось до 32,3%, что достоверно ниже показателей к моменту начала терапии (p < 0,05)

К 28-му дню курсовой терапии количество пациентов в ОГ с жалобами на изжогу снизилось до 67,6%, что достоверно выше, чем у пациентов КГ (p < 0,05), а с жалобами на боли за грудиной и перебоями в работе сердца – до 35,3 и 38,2% соответственно, что также достоверно выше показателей КГ (p < 0,05).

К 56-му дню курсовой терапии количество пациентов, испытывающих изжогу, в ОГ группе сократилось до 32,3%, что достоверно ниже показателей к моменту начала терапии (p < 0,05). Количество пациентов с жалобами на боли за грудиной в ОГ снизилось до 20,6%, но в сравнении с показателями КГ, где эта жалоба отсутствовала, данный показатель достоверно выше (p < 0,05). Среди пациентов обеих групп регрессировали жалобы на ощущение кислоты во рту, чувство комка в горле. Пациентов КГ перестали беспокоить дисфагия, боли за грудиной и перебои в работе сердца.

Завершая курс основной терапии, среди пациентов ОГ изжога регистрировалась достоверно реже (14,7% случаев) по сравнению с исходными данными (p < 0,05). Жалобы на горечь во рту и боли за грудиной у пациентов ОГ достоверно уменьшились (8,8%) в сравнении с исходными показателями (p < 0,05).

Динамика результатов эндоскопического исследования

До лечения среди двух сопоставимых групп степень «А» ЭЭ зафиксирована у 38,2% пациентов ОГ и 42,9% пациентов КГ. Степень «В» ЭЭ диагностирована в 41,2% случаев в ОГ, в КГ – в 39,3% случаев. Практически в равной степени фиксировались степень «С» ЭЭ (ОГ – 14,7%, КГ – 14,3%). Реже встречалась степень «D» ЭЭ – у 5,8% пациентов ОГ и у 3,5% пациентов КГ (табл. 4).

Из таблицы 4 видно, что по результатам эндоскопического исследования, проведенного на 28-й день терапии, отмечена положительная динамика в обеих группах. В ОГ возросло количество пациентов со степенью А ЭЭ до 52,9%, у 3% пациентов наступила полная эпителизация эрозий СОП. К 56-му дню терапии 35,3% пациентов ОГ вступили в эндоскопическую ремиссию, что достоверно выше в сравнении с показателями на момент лечения, однако достоверно ниже (p < 0,05) в сравнении с показателями КГ (100%). Дальнейшее наблюдение показало, что к 84-му дню терапии все пациенты ОГ и КГ вступили в эндоскопическую ремиссию, что позволило перейти к поддерживающей терапии.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Оценка динамики клинической картины

К поддерживающей терапии приступили все пациенты основной и контрольной групп после достижения

полной эпителизации дефектов СОП. Динамика клинических проявлений представлена в *таблице 5*.

Среди основных звеньев в патогенезе ГЭРБ стоит отметить несостоятельность НПС, развитию которой способствуют многие факторы, в том числе прием ряда лекарственных препаратов, таких как β -блокаторы, нитраты, антагонисты Са, ацетилсалициловая кислота, назначаемых кардиологическим пациентам

Из *таблицы 5* видно, что изжога в начале поддерживающей терапии фиксировалась у 14,7% пациентов ОГ и полностью отсутствовала у пациентов КГ, а также не рецидивировала на протяжении всего курса поддерживающей

терапии. В обеих группах такие симптомы, как ощущение кислоты во рту, дисфагия и чувство комка в горле, отсутствовали на протяжении всей поддерживающей терапии. В ОГ количество пациентов с ощущением горечи во рту с 8,8% снизилось до 2,9% к 28-му дню поддерживающей терапии и полностью регрессировало к 56-му дню лечения, в то время как в КГ эта жалоба отсутствовала. Жалобы на боли за грудиной и перебои в работе сердца регрессировали к 28-му дню терапии у пациентов ОГ, рецидивов отмечено не было.

Динамика результатов эндоскопического исследования

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

Таблица 4. Динамика результатов эндоскопического исследования у пациентов исследуемых групп на фоне курсового лечения (n = 62)

Степень ЭЭ	Исходно		28-й день		56-й день		84-й день	
	ОГ (n = 34)	КГ (n = 28)	ОГ (n = 34)	КГ (n = 28)	ОГ (n = 34)	КГ (n = 28)	ОГ (n = 34)	КГ (n = 28)
Дефектов СОП не выявлено	0	0	1 (3%)	3 (10,7%)	12**** (35,3%)	28 (100%)	34** (100%)	28 (100%)
A	13 (38,2%)	12 (42,9%)	18 (52,9%)	19 (67,9%)	15 (44,1%)	0	0	0
B	14 (41,2%)	11 (39,3%)	10 (29,4%)	4 (14,3%)	5 (14,7%)	0	0	0
C	5 (14,7%)	4 (14,3%)	3 (8,8%)	1 (3,5%)	1 (2,9%)	0	0	0
D	2 (5,9%)	1 (3,5%)	2 (5,8%)	1 (3,5%)	1 (2,9%)	0	0	0

* Различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ на 0-й и 56-й дни курсовой терапии (p < 0,05).

** Различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ на 0-й и 84-й дни курсовой терапии (p < 0,05).

*** Различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ и КГ на 56-й день курсовой терапии (p < 0,05).

Таблица 5. Динамика клинических симптомов на фоне поддерживающей терапии у пациентов исследуемых групп (n = 62)

Симптомы	Исходно		28-й день		56-й день	
	ОГ (n = 34)	КГ (n = 28)	ОГ (n = 34)	КГ (n = 28)	ОГ (n = 34)	КГ (n = 28)
Изжога	5 (14,7%)	0	0	0	0	0
Регургитация	4 (11,8%)	2 (7,1%)	1 (2,9%)	0	0	0
Отрыжка	5 (8,8%)	3 (10,7%)	2 (5,8%)	0	0	0
Дисфагия	0	0	0	0	0	0
Ощущение кислоты во рту	0	0	0	0	0	0
Ощущение горечи во рту	3 (8,8%)	0	1 (2,9%)	0	0	0
Ком в горле	0	0	0	0	0	0
Боль за грудиной	3 (8,8%)	0	0	0	0	0
Сердцебиение, перебои	2 (5,8%)	0	0	0	0	0

ОБСУЖДЕНИЕ


На сегодняшний день основной причиной развития рефлюкс-эзофагита считают гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). Среди основных звеньев в патогенезе ГЭРБ стоит отметить несостоятельность НПС, развитию которой способствуют многие факторы, в том числе прием ряда лекарственных препаратов, таких как β -блокаторы, нитраты, антагонисты Са, ацетилсалициловая кислота, назначаемых кардиологическим пациентам. ГЭР, в свою очередь, может провоцировать возникновение стенокардии и нарушения сердечного ритма.

Комбинация препаратов ИПП (пантопризол) в дозировке 80 мг/сут и УДХК 15 мг/кг/сут эффективна и безопасна в лечении эрозивного рефлюкс-эзофагита, формируемого «смешанным» рефлюктом, у пациентов с ИБС

Односторонний подход к лечению ГЭРБ у пациентов с ИБС, которая в классическом представлении связана с

забросом кислого содержимого в пищевод, недостаточно эффективен. Использование 24-часовой рН-импедансометрии позволило оценить характер рефлюктата у пациентов с ГЭРБ и ИБС и выявить заброс дуоденального содержимого в пищевод. Таким пациентам целесообразно назначение комбинированной терапии, включающей препараты ИПП и УДХК, которая позволяет эффективно влиять на оба повреждающих агента.

ВЫВОДЫ

Комбинация препаратов ИПП (пантопризол) в дозировке 80 мг/сут и УДХК 15 мг/кг/сут эффективна и безопасна в лечении эрозивного рефлюкс-эзофагита, формируемого «смешанным» рефлюктом, у пациентов с ИБС. К 84-му дню курсового лечения у 100% пациентов наступила полная эпителизация дефектов СОП. Для поддерживающей терапии сроком не менее 2 месяцев эффективны ИПП (пантопризол) в суточной дозе 40 мг и УДХК 5 мг/кг/сут. 

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Пахомова И.Г., Зиновьева Е.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у полиморбидного пациента: особенности терапии. *РМЖ*, 2017, 10: 760-764. /Pakhomova IG, Zinovieva EN. Gastroesophageal reflux disease in a polymorbid patient: features of therapy. *RMJ*, 2017, 10: 760-764.
2. Алексеева О.П., Долбин И.В., Пикулев Д.В. Сочетанное течение ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Нижегородский медицинский журнал*, 2006, 7: 7-13. /Alekseeva OP, Dolbin IV, Pikulev DV. Combined course of coronary artery disease and gastroesophageal reflux disease. *Nizhegorodskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2006, 7: 7-13.
3. Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.О. Ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первичного звена. *Лечащий врач*, 2010, 7: 86-88. /Shilov AM, Melnik MV, Osiya AO. Coronary artery disease and gastroesophageal reflux disease in primary care practice. *Lechashchy Vrach*, 2010, 7: 86-88.
4. Liu Y, He S, Chen Y, Xu J, Tang C, Tang Y, Luo G. Acid reflux in patients with coronary artery disease and refractory chest pain. *Intern Med*, 2013, 52(11): 1165-71.
5. Pulkowski G, Majer M, Budzyński J, Swiatkowski M. Gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease-coexistence or interrelationship? *Pol Merkur Lekarski*, 2006, 2, 115: 104-8.
6. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Кожевникова М.В. Ишемическая болезнь сердца и рефлюкс-эзофагит: сложности дифференциального диагноза и лечения больных. *РГГК*, 2011, 3, XXI: 4-12. /Belenkov YuN, Privalova EV, Yusupova AO, Kozhevnikova MV. Coronary artery disease and reflux-esophagitis: complexity of differential diagnosis and treatment of patients. *RGK*, 2011, 3, XXI: 4-12.
7. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» («МЭГРЕ»). *Терапевт. арх.*, 2011, 1: 45-50. /Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, et al. Results of the Multicentre Gastroesophageal Reflux Disease Epidemiology in Russia (MEGRE) study. *Terapevt. Arkh.* 2011, 1: 45-50.
8. Юренив Г.Л., Казюлин А.Н., Юренива-Тхоржевская Т.В. Влияние кислотосупрессивной терапии на клиническое течение ишемической болезни сердца с рефрактерным болевым синдромом в грудной клетке. *Терапия*, 2015, 2(2): 1-8. /Yurenev GL, Kazyulin AN, Yureneva-Tkhorzhevskaya TV. The effect of acid-suppressive therapy on the clinical course of coronary artery disease with refractory pain in the chest. *Terapiya*, 2015, 2 (2): 1-8.
9. Bortolotti M, Labriola E, Bacchelli S, Degli Espositi D, Sarti P, Brunelli F et al. «Oesophageal angina» in patients with angina pectoris: a possible side effect of chronic therapy with nitroderivates and Ca-antagonists. *Ital J Gastroenterol*, 1992, 24(7): 405-8.
10. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Шулешова А.Г., Назаров Н.С. Некоторые подходы к лечению больных с рефлюкс-эзофагитом, перенесших резекцию желудка. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, 2014, 4: 18-24. /Minushkin ON, Maslovsky LV, Shuleshova AG, Nazarov NS. Some approaches to treatment of patients with reflux-esophagitis who underwent gastrectomy. *Kremlin medicine. Klinicheskiy Vestnik*, 2014, 4: 18-24.
11. Долженко М.Н., Базилевич А.Я. Новые аспекты применения УДХК: взгляд кардиолога. *Медицина газета «Здоров'я України 21 сторіччя»*, 2017, 19: 416. /Dolzhenko MN, Bazilevich AY. New aspects of UDCA administration: the cardiologist view. *Medichna Gazeta Zdravya Ukraini 21 Storichchya*, 2017, 19: 416.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Минушкин Олег Николаевич – д.м.н., профессор, завкафедрой гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ, Москва

Шулешова Алла Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсами эндоскопии и детской хирургии, ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ, Москва, зав. эндоскопическим отделением ФГБУ НИИЦ Кардиологии Минздрава России

Бондарева Кристина Александровна – аспирант кафедры хирургии с курсами эндоскопии и детской хирургии, ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ; врач-эндоскопист ФГБУ «Поликлиника №2» УДП РФ, Москва

Данилов Дмитрий Вячеславович – к.м.н., ассистент кафедры хирургии с курсами эндоскопии и детской хирургии, ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ, Москва

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ СОЧЕТАННОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ (БИЛИАРНОЙ И КИШЕЧНИКА)

В статье представлены данные по новой классификации функциональных расстройств согласно Римским критериям IV. Особое внимание уделено сочетанной функциональной патологии – синдрому перекреста. Среди функциональных расстройств наиболее распространен вариант сочетания функциональных билиарных расстройств (ФБР) и синдром раздраженного кишечника (СРК). Рассмотрена тактика консервативного лечения – выбор миотропного спазмолитика. Проанализированы результаты собственного исследования по эффективности препарата Ниаспам в лечении абдоминальной боли, метеоризма и нарушения стула у пациентов с ФБР и СРК.

Ключевые слова: синдром перекреста, функциональные билиарные расстройства, синдром раздраженного кишечника, лечение, спазмолитики.

O.N. MINUSHKIN, Central State Medical Academy of Administrative Directorate of the President of the Russian Federation PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO THE TREATMENT OF COMBINED FUNCTIONAL PATHOLOGY (BILIARY AND INTESTINAL TRACT)

The article presents data on a new classification of functional disorders according to Rome IV criteria. Particular attention is given to the combined functional pathology - the overlap syndrome. The combination of functional biliary disorders (PBD) and irritable bowel syndrome (IBS) is the most common functional disorder. The tactic of conservative treatment - the choice of myotropic antispasmodic is considered. The analysis of the results of our own study of the efficacy of Niaspam in the treatment of abdominal pain, flatulence and stool disorders in patients with PBD and IBS are presented.

Keywords: overlap syndrome, functional biliary disorders, irritable bowel syndrome, treatment, antispasmodic drugs.

В мае 2016 г. на американской гастронеделе были представлены новые рекомендации по функциональным расстройствам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – Римские критерии IV. В них была предложена и рассмотрена новая классификация функциональных расстройств (ФР), включающая 53 функциональные нозологии. Подробно был рассмотрен синдром перекреста для функциональной патологии, что очень важно, т. к. синдром перекреста – это сочетание нескольких патологий, а лечение сочетанных нозологий всегда было и остается сложной задачей.

КАК ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ СИНДРОМ ПЕРЕКРЕСТА (OVERLAP-SYNDROME (OS)) НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ?

Определение

OS – это сочетание нескольких заболеваний (органических или функциональных) одного или нескольких органов с общими механизмами патогенеза (доказанными и предполагаемыми) (рис. 1). Если эта связь несомненна, то применение патогенетического средства способно повлиять на течение всех заболеваний перекреста.

Характеризуя OS, следует отметить, что он формируется:

- монопатогенетическими механизмами,
- различными сочетанными патогенетическими механизмами.

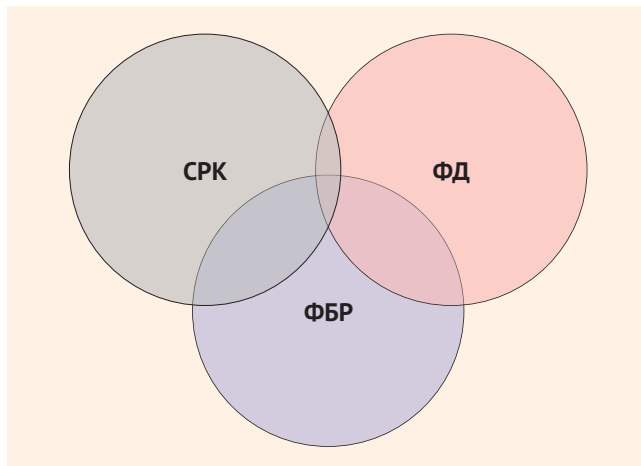
При этом:

- при первом варианте развития в его лечении эффективен один препарат,

■ при втором варианте – несколько (либо 1 с комбинированным механизмом действия), т. е. форма терапии при этом варианте – многоцелевая.

Хотелось бы на примере одного из вариантов OS, включающего такую частую функциональную патологию, как функциональные билиарные расстройства (ФБР) и синдром раздраженного кишечника (СРК), продемонстрировать некоторые положения, касающиеся диагностики и лечения этого сочетанного варианта патологий, которые в практике терапевта и гастроэнтеролога встречаются в 80,8% случаев [2, 3]. Для того чтобы найти

Рисунок 1. Схематическое изображение OS [1]



общие патогенетические механизмы формирования указанного сочетания (OS), представляем современные данные о СРК и ФБР.

Синдром раздраженного кишечника – комплекс функциональных расстройств кишечника, включающий измененную моторику, висцеральную гиперчувствительность, иммунную дисфункцию, изменение бактериальной флоры и кишечно-мозговую дисфункцию. Эти проявления могут быть представлены в различных сочетаниях и иметь различную степень выраженности. Клинически СРК выражается в рецидивирующей боли, расстройстве стула (выделяют 4 варианта СРК: с запором, диареей, смешанный и неклассифицируемый вариант). Основные патогенетические механизмы: висцеральная гиперчувствительность, моторная дисфункция, двигательные расстройства.

В целом патогенез СРК может быть представлен на следующей схеме (рис. 2).

Если говорить о лечении СРК, то, как и прежде, рекомендован симптоматический подход. Терапевтические мишени представлены на рисунке 3.

Функциональные билиарные расстройства согласно предлагаемой классификации (Рим IV) включают:

– *Билиарную боль (E1)*

По существу, это функциональное расстройство может быть рассмотрено только тогда, когда дисфункции ЖП, СО билиарного и панкреатического типов, ПХЭС нет, а билиарная боль есть.

– *Дисфункцию ЖП (E1a)*

Одним из экспертных методов оценки моторики желчного пузыря (ЖП) является динамическая гепатобилисцинтиграфия (ДГБСГ), при проведении которой с помощью провокационных проб в виде желчегонного завтрака или в/в введения холецистокинина можно установить наличие гипер- или гипомоторных изменений. Так, в норме после стимуляции холецистокинином объем ЖП уменьшается на 60–40%. После исследования устанавливается изменение сократительной активности ЖП по гипер- или гипомоторному типам.

■ УЗИ с желчегонным завтраком (нормо-, гипо-, гипермоторная).

■ Магниторезонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) (со стимуляцией секретинном).

– *Функциональное билиарное расстройство СО (E1в)*

Характеризуется следующими критериями:

■ Билиарной болью (слабой, умеренной, тяжелой).

■ Отсутствием конкрементов.

■ Частичным нарушением проходимости протоков на уровне сфинктера.

■ Повышенным уровнем ферментов печени или расширением желчных протоков.

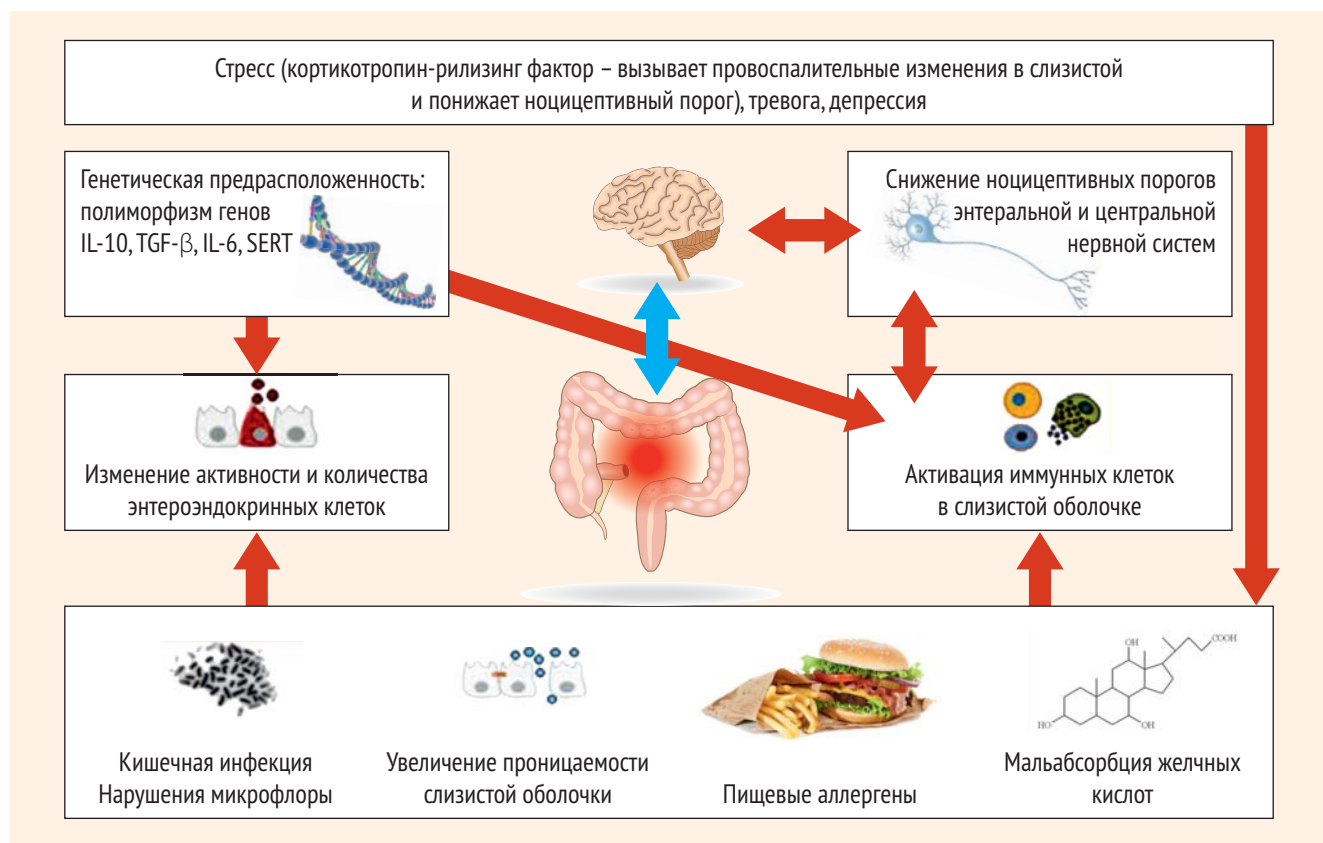
Вспомогательные критерии:

■ Нормальные показатели амилазы/липазы.

■ Патологические показатели манометрии СО.

■ Результаты гепатобилиарной сцинтиграфии.

Рисунок 2. Предполагаемая схема развития СРК [4]



– *Дисфункцию CO по панкреатическому типу (E2)*

Может быть представлена классическим панкреатитом с эпигастральными болями, которые иррадируют в спину и сопровождаются повышением сывороточной амилазы и липазы (выраженная форма).

При менее очевидных формах отмечаются боли, но нет подъема панкреатических ферментов.

– *Постхолецистэктомный синдром (ПХЭС)*

С 1999 г. ПХЭС рассматривается как функциональное расстройство, характеризующееся дисфункцией сфинктера Одди, обусловленной нарушениями его сокращения, формирующими боль.

Подводя итог этого раздела (ФБР), следует отметить, что основными механизмами развития ФБР является расстройство моторики и боль, которая формируется ими, а также висцеральной гиперчувствительностью. Рекомендации Рим IV, рассматривая лечение ФБР и возможные риски, связанные с инвазивными (хирургическими) вмешательствами, первоначально рекомендуют консервативную терапию, первое место в которой отдается спазмолитикам. Применяя изложенные выше представления об СРК и ФБР, и особенно высокий процент их совместного развития, формирующего синдром перекреста (OS), за счет схожих механизмов патогенеза (расстройство моторики, висцеральной гиперчувствительности и боль), мы поставили перед собой задачу подобрать и использовать препарат, способный повлиять на проявления OS (СРК и билиарную дисфункцию).

Таким препаратом является Ниаспам® (мебеверина гидрохлорид), который мы и выбрали для лечения пациентов с сочетанной функциональной патологией: билиарным расстройством и синдромом раздраженного кишечника.

Ниаспам® имеет двойной механизм действия – устраняет спазм (вследствие прямого блокирования натриевых каналов, что в свою очередь ограничивает приток кальция в клетку) и не вызывает гипотонию кишечника (в результате непрямого ограничения оттока калия из клетки), что важно для послеоперационных больных, у которых есть запоры и метеоризм. Препарат имеет высокую селективность в отношении CO (в 20–30 раз эффективнее папаверина по способности релаксировать CO), а также дополнительно нормализует градиент давления, восстанавливает пассаж желчи по «билиарному дереву» благодаря улучшению моторики кишечника и нормализации перистальтики. Дополнительными преимуществами Ниаспама являются: отсутствие системных эффектов, т. к. вся вводимая доза полностью метаболизируется при прохождении через стенку кишки и печень до неактивных метаболитов; отсутствие влияния на холинергическую систему (не имеет атропиноподобных эффектов); замедленное высвобождение из капсул при пассаже по кишке (продолжительное действие и прием 2 раза в сутки).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследование было принято 60 больных: 30 пациентов были включены в исследование на базе клиники гастроэнтерологии «ЦГМА» УД Президента РФ, возглавляемой профессором Минушкиным О.Н. (центр 1), другие 30 пациентов – на кафедре пропедевтики внутренних болезней Лечебного факультета Рязанского ГМУ им. ак. И.П. Павлова, возглавляемой профессором Бутовым М.А. (центр 2) [6].

Все больные страдали СРК (28 – запор, 14 – диарея, 18 – смешанный вариант); кроме того, больные имели

Рисунок 3. Терапевтические мишени в лечении СРК с позиций Римских критериев IV [5]

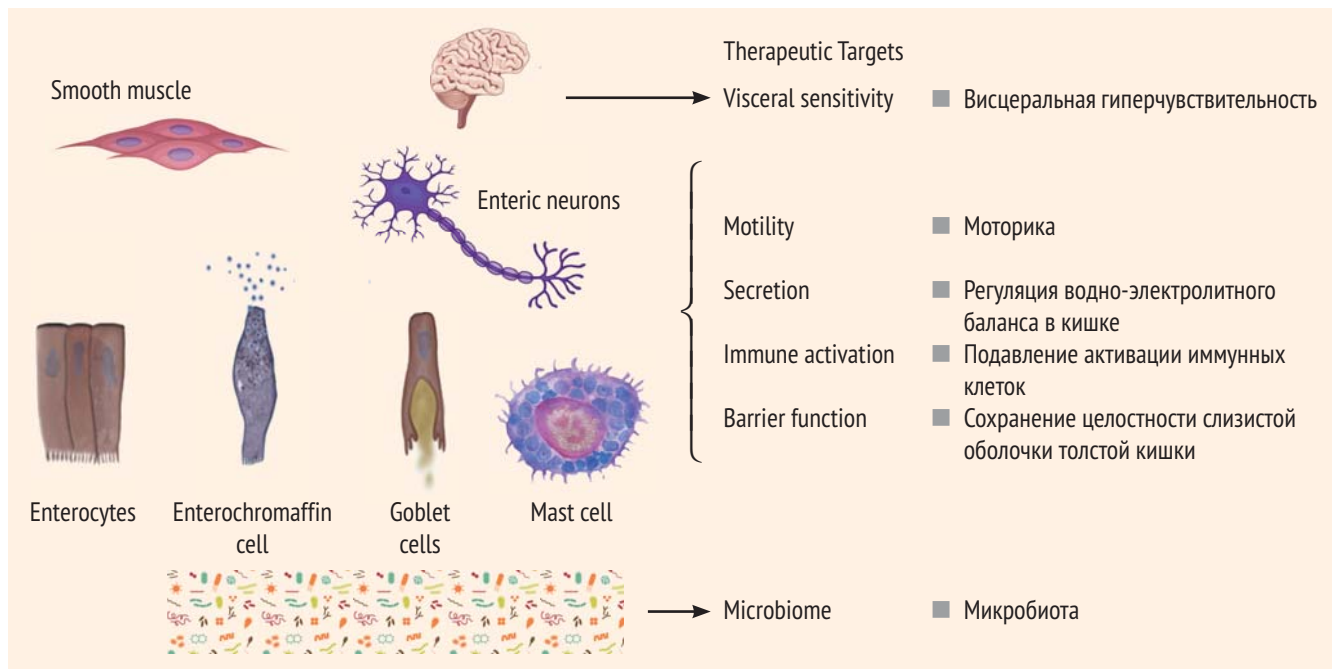
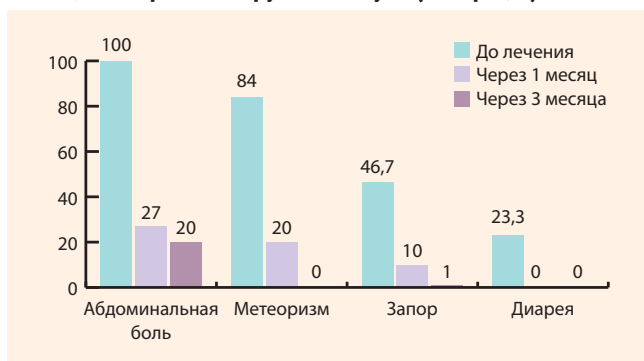


Рисунок 4. Результаты лечения: влияние препарата Ниаспам® на клинические проявления: абдоминальные боли, метеоризм и нарушение стула (центр 1, 2)



билиарную дисфункцию: 40 – гиперфункцию ЖП, 10 – гипофункцию ЖП и 10 больных после холецистэктомии имели дисфункцию сфинктера Одди по спастическому типу.

Изучение сократительной способности ЖП оценивалось по данным УЗИ с сорбитом; у больных с постхолецистэктомным синдромом проводилась проба с пищевой нагрузкой.

Возраст больных от 21 до 75 лет, преобладали женщины (1:4).

Моторика кишечника изучалась:

■ центр 1 – электромиографией (тощая, подвздошная, толстая),

■ центр 2 – методом неспецифической электрогастроэнтероколографии (те же параметры).

Лечение. Ниаспам® – 400 мг/сут: капсулы по 200 мг 2 раза в день в течение 14 дней, далее поддерживающая терапия в течение 2 месяцев 200 мг/сут.

Результаты лечения. Результаты лечения представлены на рисунке 4 и в таблицах 1, 2.

Из данных, представленных на рисунке 4 и в таблицах, видно, что в течение двух недель лечения у абсолютного количества больных (71%) боли билиарные (локализованные в правом подреберье с иррадиацией в спину, правое надплечье, в эпигастрии и левом подреберье) купированы, а связанные с СРК (правая, левая половина живота или низ живота) – полностью купированы. У больных СРК купирование болей сопровождалось восстановлением работы кишечника. У 23% больных боли значительно уменьшились. При продолжении лечения боли стали носить эпизодический характер. Изучение двига-

Таблица 1. Показатели электромиографии на частотах толстой кишки до и после лечения препаратом Ниаспам® (центр 1)

Показатели	Условная норма	До лечения	После лечения
Мощность сокращений (в %)	64,04 ± 32,01	36,84 ± 2,56	40,48 ± 2,5
Коэффициент ритмичности	22,8 ± 9,8	24,9 ± 1,95	21,4 ± 1,55

Ниаспам

Когда в органах ЖКТ...

...запутанные отношения



спазм ЖКТ



стоп спазм ЖКТ

на правах рекламы



ЛП-000027 от 09.11.2010

- Эффективно купирует спазмы и абдоминальную боль при билиарной дисфункции и СРК¹
- Длительно действует, благодаря замедленному высвобождению в кишечнике²
- Доступен по цене³
- Продолжительность применения не ограничена⁴

1. О.И. Иванова, Г.А. Елизаветина, О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская «Лечебная тактика при сочетанных функциональных расстройствах кишечника и желчевыводящей системы»/Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология, №3, 2015, 10-14
2. Информация из регистрационного досье на препарат Ниаспам в разделе «Данные о производстве готового лекарственного препарата: схема и описание производственного процесса препарата»
3. Вывод сделан на основании сравнения средних розничных цен на препараты Ниаспам 200 мг №30 и Дюспаталин 200 мг №30. Источник: www.medlux.ru, Июнь 2017 г.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Ниаспам. Электронный ресурс: <http://grts.rosminzdrav.ru> (дата обращения 20.03.2018)



Адрес: 129223, г. Москва, проспект
Мира, д. 119, стр. 537/2. Телефон:
(495) 234-56-11 Факс: (495) 234-56-19
www.sunpharma.com

Med-Health-02-08-2017

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Таблица 2. Влияние препарата Ниаспам® на моторику кишечника (центр 2)

Показатель	Отдел ЖКТ	Среднее (до лечения)	Среднее (после лечения)	Норма
Отношение мощностей (Pi)/PS (%)	Желудок	27,97	~ 28,45	22,41 ± 11,2
	ДПК	7,33	↓1,65	2,1 ± 1,2
	Тощая	10,64	↓5,68	3,35 ± 1,65
	Подвздошная	19,25	↓14,21	8,08 ± 4,01
	Толстая	34,81	↑50,01	64,04 ± 32,01
Коэффициент ритмичности (K _{ritm}) (ед.)	Желудок	86,84	↓18,83	4,85 ± 2,1
	ДПК	44,68	↓3,61	0,9 ± 0,5
	Тощая	53,79	↓6,85	3,43 ± 1,5
	Подвздошная	69,34	↓9,99	4,99 ± 2,5
	Толстая	125,9	↓25,86	22,85 ± 9,8

тельной активности и коэффициента ритмичности показало, что купирование или уменьшение боли сопровождалось восстановлением двигательной активности. Это дает основание думать, что основным механизмом формирования болей является расстройство моторики, а исходная интенсивность болей зависит от феномена висцеральной гиперчувствительности. У одной больной эффекта получить не удалось, последующее дообследование оснований для пересмотра диагноза не дало. Уточнение анамнеза установило длительную хронизацию процесса – потребовалось продолжить лечение Ниаспамом в лечебной дозе, а также назначение гимекромона как активного спазмолитика с основным местом приложения на СО и препарата УДХК. Этот комбинированный вариант лечения у конкретной больной оказался эффективен. Повторное изучение сократительной способности ЖП показало ее восстановление (10 больных со спастическим вариантом дискинезии), а также восстановление тонуса СО у больных с панкреатическим вариантом дисфункции и у больных с ПХЭС (проба с пищевой нагрузкой).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

■ Использование миотропного спазмолитика Ниаспам® в суточной дозе 400 мг у больных с ОС (синдром перекреста функциональных нарушений кишечника и билиарной системы) эффективно.

■ В течение двух недель клинические проявления, в т. ч. болевой синдром (наиболее значимый симптом), полностью купированы у 71,0%, значительно уменьшились у 23% больных и только у 1,6% (1 больная) потребовалось комбинированное лечение.

■ Купирование симптоматики сопровождалось восстановлением моторики кишечника и коэффициента ритмичности; восстановлением сократительной способности желчного пузыря и тонуса сфинктера Одди.

Использование препарата Ниаспам® рекомендовано в клинической практике сочетанных функциональных расстройств кишечника и билиарной системы.



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

ЛИТЕРАТУРА

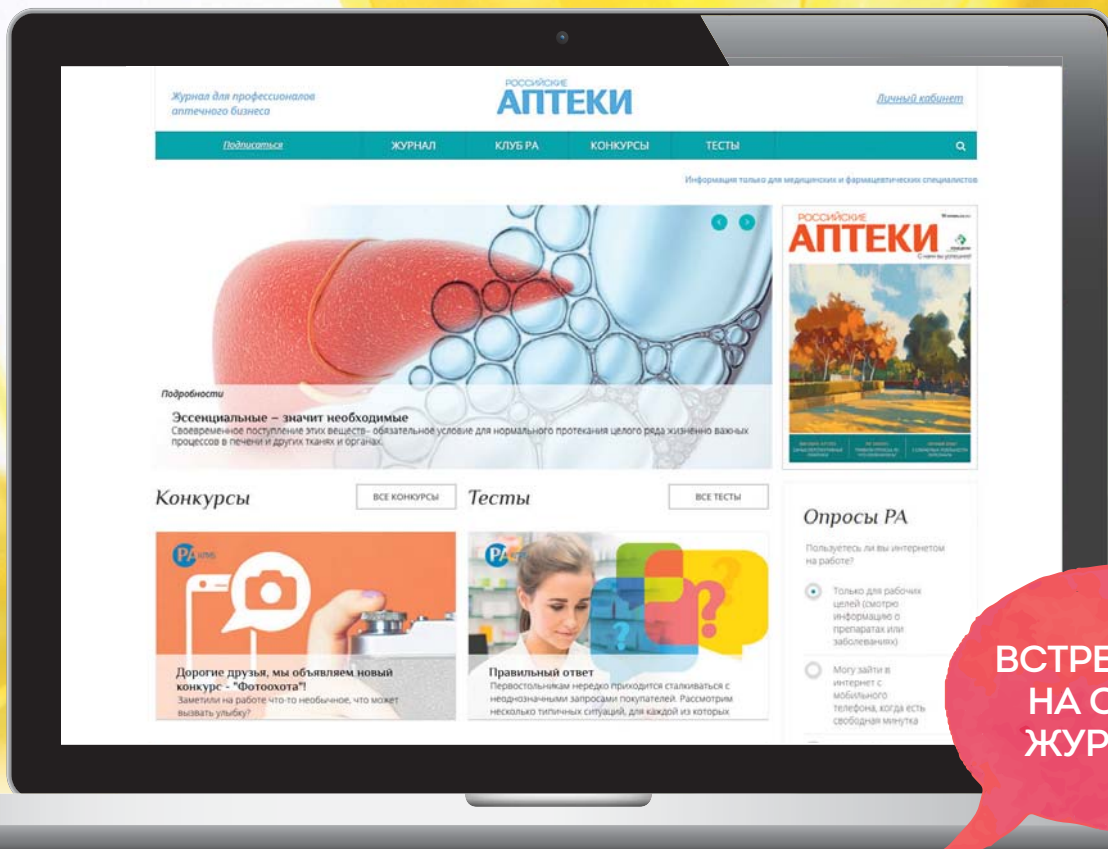
- Miyachi K. et al. Clinical studies on overlap syndrome. *Ryumachi*. 1973; 13(3): 289-93. Kim H.G. et al. G-Protein Beta3 Subunit C825T Polymorphism in Patients With Overlap Syndrome of Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*, 2012, 18(2): 205-10.
- Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А. Современный взгляд на проблему СРК. *Избранные вопросы клинической медицины*, 2003, 1: 125-129. /Minushkin ON, Elizavetina GA. Modern view on the problem of IBS. *Izbrannyye Voprosy Klinicheskoi Meditsiny*, 2003, 1: 125-129.
- Иванова О.И., Елизаветина Г.А., Минушкин О.Н., Ардатская М.Д. Лечебные подходы при сочетанных функциональных расстройствах кишечника и желчевыводящей системы. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*, 2015, 3(37). /Ivanova OI, Elizavetina GA, Minushkin ON, Ardatskaya MD. Therapeutic approaches to the combined functional disorders of the intestine and bile excretory system. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Gastroenterologiya*. 2015, 3 (37).
- Barbara G, Cremon C, Carini G, Bellacosa L, Zecchi L, De Giorgio R, Corinaldesi R, Stanghellini V. The immune system in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*, 2011 Oct, 17(4): 349-59.
- Camilleri et al. *Gastroenterology*, 2016, 150(6).
- Бутов М.А., Шурпо Е.М., Кузнецов П.С., Загравская И.А. Медикаментозная коррекция дискинезий кишечника. *Медицинский совет*, 2016, 14. /Butov MA, Shurpo EM, Kuznetsov PS, Zagravskaya IA. Medication correction of dyskinesia of the intestine. *Meditsinsky Sovet*. 2016, 14.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Олег Николаевич Минушкин – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента РФ, Москва

«Российские аптеки» online

Самая актуальная информация
для профессионалов
аптечного бизнеса



rosapteki.ru

- Читайте самые интересные и актуальные статьи в разделах сайта:
 - Фармкласс • По закону • Анатомия успеха
 - За стеклом • Подробности
- Вступайте в **Клуб РА**: участвуйте в конкурсах, проходите тесты, копите баллы и ежемесячно выигрывайте отличные призы
- Анонсы свежих выпусков и архив номеров журнала «Российские аптеки»

Журнал представлен во всех ведущих социальных сетях.
Найти нас очень просто: наберите на своей страничке
в поисковой строке **rosapteki.ru**



Присоединяйтесь.
С нами интересно!

М.С. БАРИЛКО¹, П.В. СЕЛИВЕРСТОВ², В.Г. РАДЧЕНКО², А.А. МУРЗИНА²¹ ФГБУЗ «Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

КОРРЕКЦИЯ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА

КАК МЕРА ПРОФИЛАКТИКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

В настоящее время огромное внимание уделяется изучению влияния кишечного микробиоценоза на развитие ряда заболеваний внутренних органов, в том числе хронической болезни почек. Так, изменения качественного и количественного состава кишечного микробиоценоза в сторону увеличения протеолитической флоры – источника образования уремических токсинов, эндотоксемии, системного воспаления, вторичного иммунодефицита и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы – способствуют усугублению течения и прогрессированию хронической болезни почек. В связи с этим применение препаратов, нормализующих кишечный микробиоценоз, является значимым аспектом профилактики прогрессирования хронической болезни почек.

Ключевые слова: дисбиоз кишечника, уремические токсины, эндотоксины, пробиотики, диализ.

M.S. BARILKO¹, P.V. SELIVERSTOV², V.G. RADCHENKO², A.A. MURZINA²¹ Sokolov Clinical Hospital No 122 of the Federal Bio-Medical Agency² Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia

CORRECTION OF INTESTINAL MICROBIOTIC ECOSYSTEM AS A PREVENTIVE MEASURE FOR PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

At present, much attention is paid to the study of the influence of gut microbiota on the development of many diseases of internal organs, including chronic kidney disease. Thus, changes of gut microbiota in the qualitative and quantitative composition toward increasing the proteolytic flora, which is the source of the formation of uremic toxins, endotoxemia, systemic inflammation, secondary immunodeficiency and cardiovascular complications, contribute to the worsening of the course and the progression of chronic kidney disease. That why the use of medicines which normalize gut microbiota, is the significant aspect of preventing the progression of chronic kidney disease.

Keywords: intestinal dysbiosis, uremic toxins, endotoxins, probiotics, dialysis.

Согласно первому глобальному отчету о распространенности заболеваний почек, каждый десятый человек в мире имеет ту или иную нефрологическую патологию. Так, распространенность заболевания в Южной Азии достигает 7%, в Африке – 8%, в Северной Америке – 11%, а в Средней, Восточной Азии, Латинской Америке и Европе – 12%. Однако только в 24% всех стран мира проводятся программы по выявлению лиц с хронической болезнью почек (ХБП) [1]. Также исследователи отмечают, что не во всех регионах доступно исследование на выявление ХБП. К примеру, данные о сывороточном креатинине и расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) были доступны только в 18% стран, а протеинурия исследована в 8%. В то время как в 64% стран есть регистры пациентов, нуждающихся в диализе, только у 7% стран существуют регистры пациентов с острым повреждением почек и у 8% – регистры по пациентам с ХБП, которым диализ не проводится [1]. В 52% стран используются международные клинические рекомендации по ХБП, а в 27% стран, включая Россию, существуют собственные национальные рекомендации [1]. Так, в нашей стране, по данным отчета Общероссийского регистра заместительной почечной терапии, терапию диализом получают свыше 44 тыс. больных с терминальной стадией ХБП [2].

На сегодняшний день общепринято, что диагноз ХБП правомочен при наличии изменений любых лабораторно-структурных показателей, связанных с повреждением почек и наблюдающихся в течение более трех месяцев, которые не всегда удается предотвратить, диагностировать и вылечить [1, 3].

Традиционно классификация ХБП основывается на определении рСКФ – С1, С2, С3а, С3б, С4, С5 – и протеинурии/альбуминурии – А1, А2, А3, А4, А5. Помимо расчетных показателей, учитываются факторы, способствующие прогрессированию ХБП, среди которых: возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение, сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания и пр. [3].

По мере течения ХБП при отсутствии адекватной терапии происходит накопление уремических токсинов, развивается эндотоксемия, дисбиоз, системное воспаление, иммунодефицит, что способствует прогрессированию заболевания и развитию осложнений как со стороны других органов и систем организма, так и со стороны ХБП-ассоциированных, например, анемии, нарушений водно-электролитного баланса, белково-энергетической недостаточности, ацидоза, инсулинорезистентности и вторичного гиперпаратиреоза [3–8].

Подходы к профилактике ХБП должны быть одновременно направлены на замедление темпов прогрессирования заболевания (ренопротекция) и предупреждение развития сердечно-сосудистой патологии (кардиопротекция). Среди профилактических мер наиболее актуальными считаются диета с низким содержанием соли и белков; борьба с курением, злоупотреблением алкоголем и ожирением; коррекция нарушений углеводного обмена; медикаментозное сопровождение с использованием препаратов, подавляющих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов), статинов, антагонистов кальция и улучшающими микроциркуляцию в почках, а также своевременное выявление и адекватное лечение ХБП-ассоциированных осложнений [3].

При достижении ХБП С5 необходима заместительная почечная терапия – диализ и/или пересадка почки. Подобное лечение доступно в большинстве стран. Несмотря на то что в странах с высоким доходом только 0,1–0,2% общей популяции получают диализ или трансплантацию, государство тратит 2–3% своего бюджета, выделяемого на здравоохранение [1, 2].

В связи с этим национальные рекомендации большинства стран по лечению ХБП предлагают использовать медикаментозную терапию с двойным положительным эффектом – рено- и кардиопротективным действием, направленную на профилактику прогрессирования ХБП. Подобные схемы включают в себя антигипертензивные препараты, сорбенты, статины и пр. [3, 9–14]. К сожалению, большинство рекомендаций не учитывают воздействие на все этиопатогенетические факторы развития заболевания. Так, остается дискуссионным вопрос о роли кишечной микрофлоры, дисбиоза и кишечных эндотоксинов в развитии, прогрессировании ХБП, усугублении клинической симптоматики ее терминальной стадии, а также возможностях коррекции подобных нарушений [3, 12, 15, 16].

Существует мнение, что кишечный дисбиоз проявляется только лишь пищеварительными расстройствами – диареей, вздутием живота и дискомфортом в кишечнике. Однако это не совсем так. Клиническая картина дисбиоза достаточно многообразна и проявляется не только местными симптомами: чувством переполнения в желудке, аэрофагией, отрыжкой, тошнотой, расстройством стула, метеоризмом, чувством неполного опорожнения кишечника, позывами на дефекацию, болями в области живота, хронической пищевой крапивницей, симптомами гиповитаминоза, нарушением процессов пищеварения в тонкой кишке – но и системными нарушениями, возникающими вследствие транслокации кишечной микрофлоры и ее токсинов через кишечный барьер, мезентериальные лимфоузлы в системный кровоток, которые могут привести к возникновению инфекционных осложнений, вплоть до сепсиса у больных ХБП С5 на диализе [12, 17].

Следует отметить, что в международных и отечественных национальных клинических рекомендациях по лечению ХБП отсутствуют средства, влияющие на кишечный микробиоценоз. Однако в ряде исследований различной степени доказательности было продемонстрировано

превосходство схем терапии с включением препаратов, влияющих на кишечный микробиоценоз, что способствовало повышению эффективности лечения ХБП и профилактике прогрессирования заболевания [4, 6–11, 14, 15].

Сегодня известно, что порядка 1,5–2 кг микроорганизмов содержится в толстой кишке человека, среди которых наиболее распространены следующие семейства: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*. К преобладающим относятся *Firmicutes* (*Ruminococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*) и *Bacteroidetes* (*Bacteroidetes*, *Prevotella*, *Xylanibacter*) [17–19]. Изменения качественного состава – дисбиоз – связаны со снижением времени транзита по кишке, увеличением абсорбции белков, дефицитом пищевых волокон в рамках соблюдения диеты, развитием метаболического ацидоза, медикаментозной терапией (антибиотики, препараты железа, фосфатсвязывающие лекарства) [6–8, 9–12, 14, 19]. Из-за большого количества продуктов распада азота в толстой кишке происходит рост условно-патогенных бактерий, утилизирующих мочевины, уриказу, индол, p-крезол-образующие ферменты, к которым относятся *Alteromonadaceae*, *Cellulomonadaceae*, *Clostridiaceae*, *Dermbacteriaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Halomonadaceae*, *Methylococcaceae*, *Micrococcaceae*, *Moraxellaceae*, *Polyangiaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Xanthomonadaceae*. Вследствие этого происходит увеличение выработки уремиических токсинов, продуктов жизнедеятельности упомянутых микроорганизмов, способствующих уменьшению остаточной функции почек, что способствует поддержанию дисбиоза и усугублению ХБП [9, 10, 12, 14].

Примерно 10 г белков в толстой кишке ежедневно ферментируется микроорганизмами для образования электролитов, гормонов, аммония, аминов, фенолов, индолов, большинство из которых выводятся из организма через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и почки. В свою очередь, при ХБП накопление некоторых соединений, в частности уремиических токсинов, вследствие снижения гломерулярной фильтрации, тубулярной секреции и реабсорбции способствует развитию цитотоксичности, воспалению, повреждению и дисфункции ткани, что отягощает течение основного заболевания [6–9, 19].

Также с воспалением связано наличие условно-патогенных микроорганизмов и их продуктов метаболизма, что находит отражение в повышении концентрации интерлейкина-6, С-реактивного белка (СРБ), иммунной дисфункции Т-клеток, активации комплемента. Так, Niabaueg и соавт. доказали на животных моделях повышение бактериальной транслокации через кишку в мезентериальные лимфоузлы, печень и селезенку, сопровождающееся увеличением концентрации ИЛ-6, СРБ [3, 9]. В 2011 г. McIntyre и соавт. доказали наличие циркулирующего липополисахарида (ЛПС) у больных ХБП на всех стадиях ее развития с максимальной концентрацией у больных на диализе [5, 9].

Помимо системного воспаления, дисбиоз тесно связан с состоянием иммунодефицита. Так, моноциты имеют на поверхности меньше толл-рецепторов 4-го типа, выра-

батывают в небольшом количестве стимулирующие молекулы и активные формы кислорода, способствуя нарушению фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов (рис. 1) [9, 12, 14].

В связи с тем, что дисбиоз является одним из этиологических факторов прогрессирования и развития ХБП, в лечении таких больных необходимо использовать препараты, влияющие на кишечную микрофлору. Среди подобных средств сегодня применяют про-, пре-, сим- и метабиотики [4, 6–11, 14, 20].

Препараты, влияющие на кишечный микробиоценоз, уменьшают пассаж ЛПС в системный кровоток, восстанавливают нарушенную регуляцию толл-рецепторов, снижают выработку провоспалительных цитокинов и уремиических токсинов, а также уровень фибриногена и холестерина, участвуют в восстановлении кишечного барьера, сокращают процесс пищеварения через отсрочку опорожнения желудка и/или транзитного времени кишечника, изменяют секрецию глюкагонподобного пептида 1, увеличивают продукцию короткоцепочечных жирных кислот, способствуют росту бифидобактерий [4, 6–11, 14, 20].

Учитывая актуальность темы, нами на кафедре внутренних болезней и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова было проведено клиническое исследова-

ние, посвященное изучению воздействия продукта функционального питания Ламинолакт на кишечный микробиоценоз у больных ХБП на разных стадиях ее развития.

В исследовании приняли участие 60 пациентов с ХБП С3–С5 на преддиализном этапе – 29 женщин и 31 мужчина, средний возраст которых составил $50,5 \pm 2,2$ года, не имевших отягощающей сопутствующей патологии. У всех пациентов проводились: опрос; клинический анализ крови с оценкой гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ); биохимический анализ крови с определением уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты, рСКФ, С-реактивного белка (СРБ); количественная оценка кала на дисбиоз методом полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени с флуоресцентной детекцией (ПЦР-РВ) на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории СЗГМУ им. И.И. Мечникова, оценка качества жизни при помощи опросника MOS SF-36 (Medical Outcomes Study-Short Form-36).

Так, при опросе пациенты до начала терапии отмечали жалобы на запор, стул 1 раз в 3 дня, тип кала «твердый» – у 9 (15%), явления вздутия живота (метеоризм) – 41 (68,3%), а чувство переполнения в желудке – 18 (30%), боли в животе – 13 (21,6%), отрыжку – 27 (45%), тошноту – 13 (21,6%).

Рисунок 1. Влияние кишечной микрофлоры на течение и прогрессирование хронической болезни почек (по W. Pan, 2017)

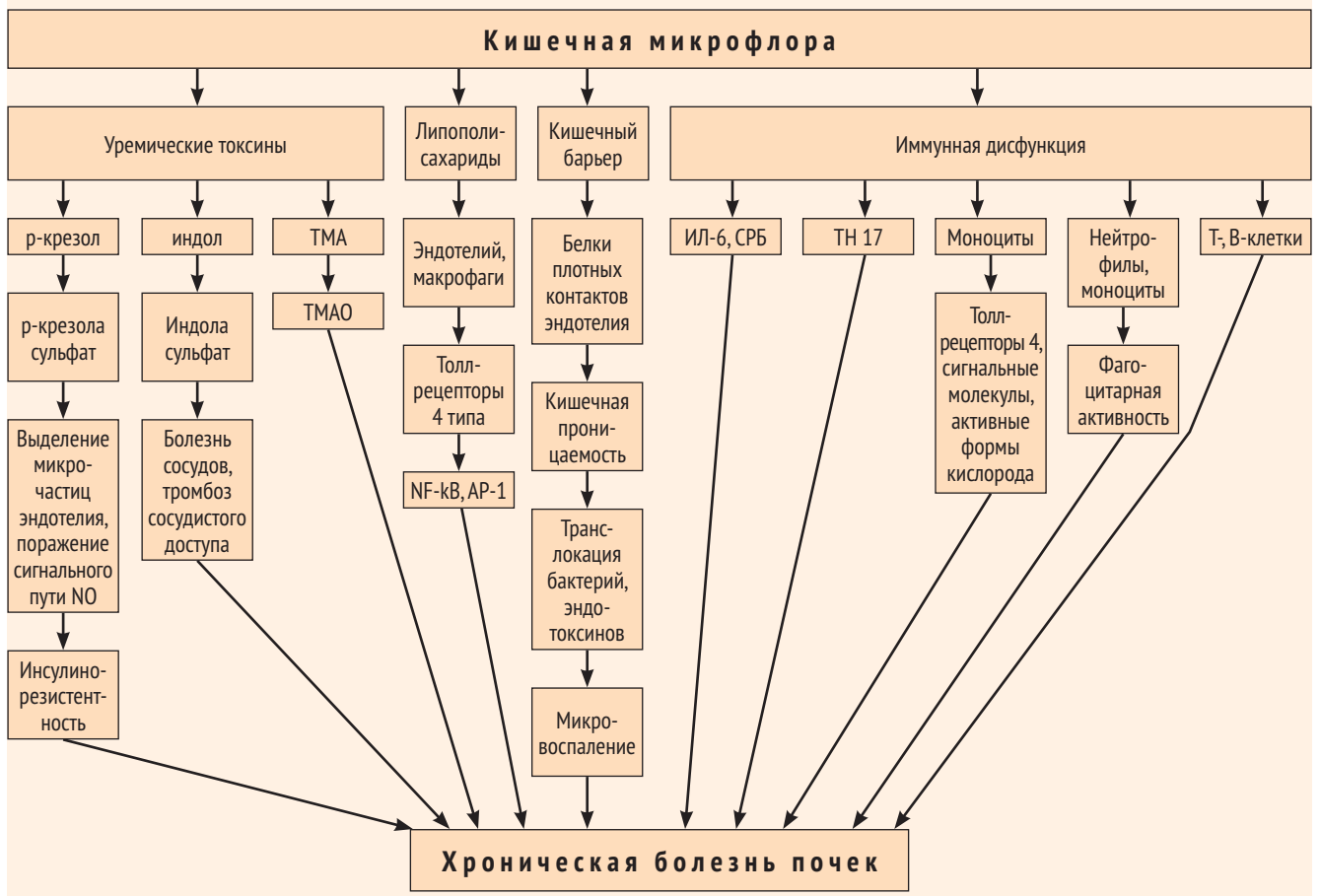
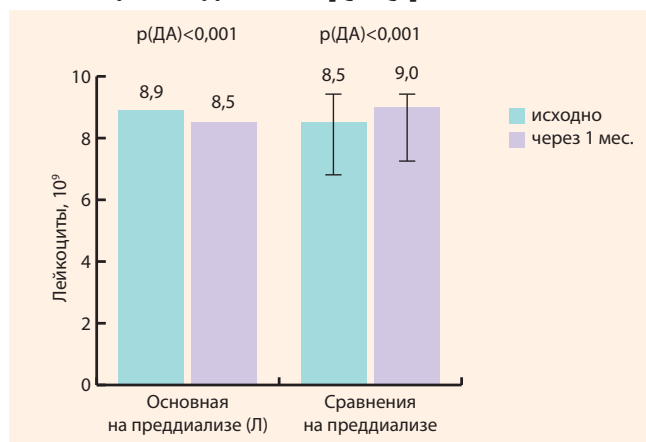


Рисунок 2. Динамика количества лейкоцитов в исследуемых группах; Me [Q1; Q3]



Все пациенты были разделены на две группы: первая, основная группа (ОГ) получала стандартную терапию, включавшую в себя антигипертензивные препараты, статины, фосфатсвязывающие препараты, медикаменты, действующие на реологию крови, препараты железа (по показаниям), кетоаналоги незаменимых аминокислот (по показаниям) и Ламинолакт по 5 драже 2 раза в день в течение 1 месяца. вторая, группа сравнения (ГС) получала только препараты стандартного лечения.

В составе Ламинолакта – живые молочнокислые бактерии (*Enterococcus faecium* L-3) в количестве 10^{6-7} КОЕ/г, овес, морская капуста, натуральный фруктовый порошок (содержащий органические кислоты, пектины, клетчатку, витамины). Штамм *Enterococcus faecium* L-3 является естественным компонентом нормальной микрофлоры кишечника здорового человека, обладает выраженным антагонизмом к патогенной и условно-патогенной микрофлоре за счет выработки бактериоцинов, стимулирует рост собственных бифидо- и лактобактерий за счет продукции факторов роста, обладает выраженной витаминообразующей активностью – продуцирует витамины B_1 , B_2 , B_{12} , PP, фолиевую кислоту, устойчив к действию соляной кислоты и желчи и к широкому спектру антибиотиков. Кроме того, этот штамм не имеет плазмид, островков патогенности, то есть генов устойчивости к антибактериальным препаратам, часто применяющимся при лечении ДП. Находящиеся в составе пребиотика являются бифидогенными и лактогенными факторами. В частности, пищевые волокна (отруби, овсяные хлопья, пектины) выполняют функцию энтеросорбентов и стимуляторов моторики ЖКТ. Овсяные хлопья содержат также растительный белок, жиры, витамины; морская капуста служит источником микроэлементов и витаминов. Производится в Санкт-Петербурге, имеет доказательный уровень безопасности у больных с вторичным иммунодефицитом, развившимся на фоне течения ХБП [20].

После курса терапии в ОГ пациенты не предъявляли жалоб, а в ГС явления запора были у 3 (5%), метеоризм – 10 (16,6%), чувство переполнения в желудке – 8 (13,3%), боли в животе – 5 (8,3%), отрыжка – 11 (18,3%), тошнота – у 6 (10%).

При анализе изменений клинического анализа крови обращало на себя внимание изменения показателей воспаления (рис. 2). Так, у пациентов обеих групп выявлены статистически значимые различия количества лейкоцитов, в то время как уровень СРБ – в пределах нормы согласно ранговому дисперсионному анализу Фридмана для связанных выборок. Лейкоцитоз уменьшился после курса терапии в ОГ по сравнению с ГС.

При оценке параметров биохимического анализа крови выявлена азотемия, снижение рСКФ, после курса терапии в ОГ креатинин, мочевины, мочевая кислота значительно уменьшаются, а рСКФ улучшается по сравнению с ГС согласно дисперсионному анализу с повторными измерениями (рис. 3–6).

При анализе результатов количественной оценки кала на дисбиоз методом ПЦР-РВ до терапии (табл. 1) обращает на себя внимание явный дефицит лактобацилл, бифидобактерий, кишечной палочки, более преобладавший в ГС. Количество условно-патогенных микроорганизмов, таких как *E. coli enteropathogenic*, *Enterobacter spp./Citrobacter spp.*, исходно практически на одном уровне в обеих группах.

Рисунок 3. Динамика креатинина в исследуемых группах; $M \pm s$

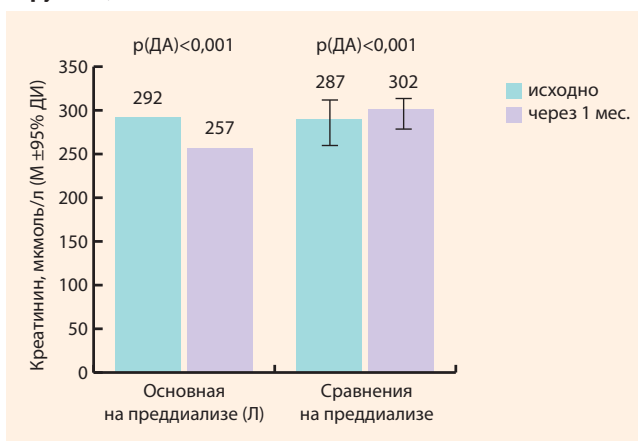


Рисунок 4. Динамика мочевины в исследуемых группах; $M \pm s$

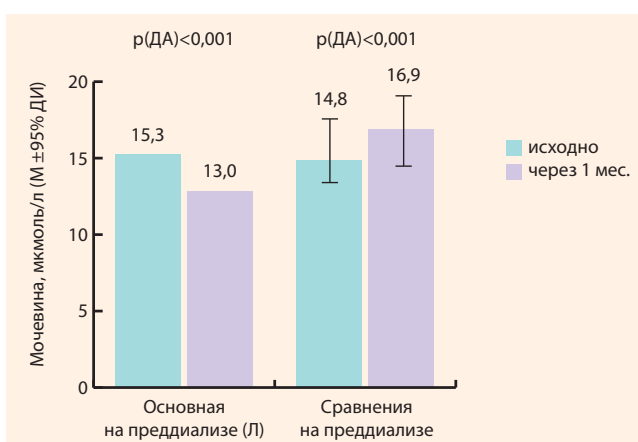
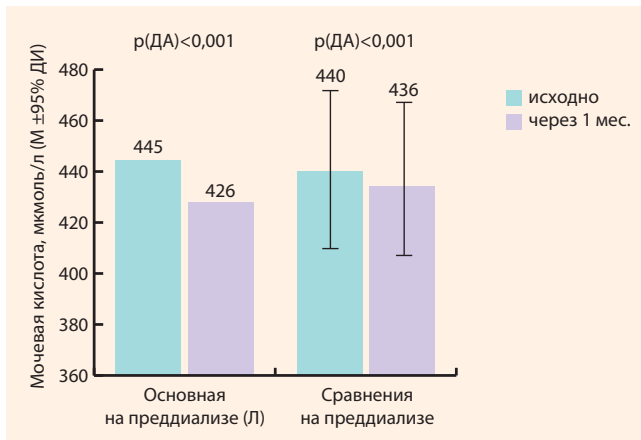
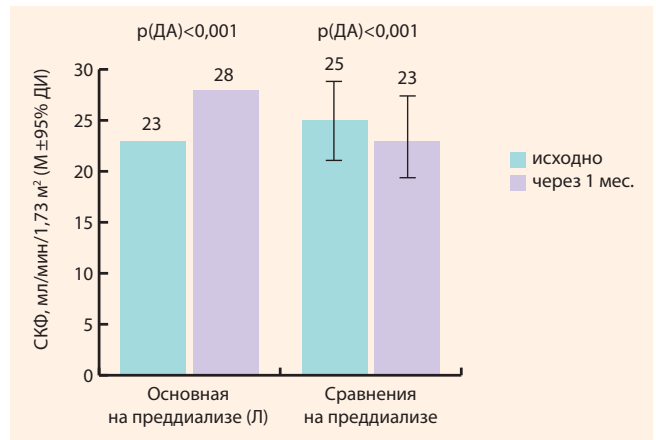


Рисунок 5. Динамика мочевого кислоты в исследуемых группах; $M \pm s$ **Рисунок 6.** Динамика рСКФ в исследуемых группах; $M \pm s$ **Таблица.** Показатели кишечного микробиоценоза, log КОЕ/л (Ме [Q1; Q3])

Микроорганизм		Группа 1 n = 30	Группа 2 n = 30
<i>Lactobacillus spp.</i>	исходно	5,0 [5,0; 5,5]	5,0 [5,0; 5,3]
	1 мес.	7,5 [7,3; 7,8]	5,3 [5,3; 5,5]
	p [»]	<0,001	0,0062
<i>Bifidobacterium spp.</i>	исходно	8,3 [7,0; 8,6]	7,2 [6,5; 8,0]
	1 мес.	9,4 [8,7; 9,8]	6,7 [6,0; 7,3]
	p [»]	<0,001	0,019
<i>E. coli</i>	исходно	6,7 [5,8; 7,5]	6,5 [5,7; 7,3]
	1 мес.	8,0 [7,6; 8,6]	6,4 [5,6; 6,8]
	p [»]	<0,001	0,024
<i>E. coli enteropathogenic</i>	исходно	6,9 [6,3; 8,7]	7,0 [6,3; 8,3]
	1 мес.	4,2 [3,5; 6,2]	7,3 [6,5; 8,3]
	p [»]	<0,001	0,26
<i>Enterobacter spp./ Citrobacter spp.</i>	исходно	7,5 [6,3; 8,3]	6,8 [6,0; 7,7]
	1 мес.	4,3 [3,5; 5,0]	7,7 [6,5; 7,9]
	p [»]	<0,001	0,0017

p[»] – значимость одновыборочного критерия Стьюдента (для связанных выборок).

После добавления к стандартной терапии Ламинолакта отмечено увеличение представителей сахаролитической флоры (бифидобактерии, лактобациллы) и уменьшение условно-патогенных микроорганизмов.

Изменения качественного и количественного состава микробиоценоза кишечника свидетельствуют о преобладании микроорганизмов с протеолитическим типом ферментации над сахаролитическим, использующих белок в качестве субстрата и являющихся активными продуцентами уремиических токсинов, способствуя прогрессированию течения ХБП, уменьшению остаточной функции почек и развитию осложнений.

Нарушение микробиоценоза выявлялось у всех пациентов, принимающих участие в исследовании, и характеризовалось дефицитом лактобацилл, бифидобактерий, кишечной палочки, а также повышением количества условно-патогенной микрофлоры – *E. coli enteropathogenic*, *Enterobacter spp./Citrobacter spp.*, являющихся источником образования уремиических токсинов, что способствует усугублению течения ХБП, ее прогрессированию и снижению остаточной функции почек.

При оценке качества жизни с помощью опросника SF-36 у всех больных отмечалось снижение показателей, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья: снижение уровня физического функционирования (PF), повышение интенсивности болевого синдрома (BP), снижение жизненной активности (VT), социального функционирования (SF), психического здоровья (MH). В ОГ на фоне комбинированной терапии с Ламинолактом показатели качества жизни были значимо выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление Ламинолакта в стандартную схему терапии больных ХБП на преддиализном этапе привело к нормализации качественного и количественного состава кишечной микрофлоры, а также улучшению показателей азотистого обмена и сохранению остаточной функции почек, что способствовало профилактике про-

грессирования ХБП и повышению качества жизни пациентов [21].

Таким образом, у больных ХБП на преддиализном этапе выявляются качественные и количественные изменения кишечного микробиоценоза разной степени выраженности, которые усугубляют течение и способствуют прогрессированию основного заболевания. Подобные изменения указывают на целесообразность назначения препаратов, влияющих на кишечный

микробиоценоз, которые замедляют темпы прогрессирования ХБП и введение пациентов в ЗПТ, увеличивая трудовой потенциал больных, улучшая их качество жизни, снижая смертность от сердечно-сосудистых осложнений и финансовые затраты на медикаментозное обеспечение.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Bello AK, Levin A, Tonelli M et al. Assessment of Global Kidney Health Care Status. *JAMA*, 2017, 317(18): 1864-1881.
2. Н.А. Томилина, Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарева М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 г. Отчет по данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. *Нефрология и диализ*, 2017, 4(19): 1-95. / Tomilina NA, Andrushev AM, Peregudova NG, Shinkareva MB. Substitution therapy of terminal chronic renal failure in the Russian Federation in 2010-2015. Report on the data of the All-Russian Register of Renal Substitution Therapy of the Russian Dialysis Society. Part one. *Nefrologiya i Dializ*, 2017, 4 (19): 1-95.
3. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Цыгин А.Н., Шутов А.М. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. СПб.: Издательство «Левша», 2012. 51 с. / Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, Kayukov IG, Bobkova IN, Shvetsov MYu, Tsygin AN, Shutov AM. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention, and approaches to treatment. National guidelines. SPb.: Levsha Publishing House, 2012. 51 p.
4. Wong J, Piceno YM, De Santis TZ et al. Expansion of urease and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short chain fatty acid-producing intestinal bacteria in ESRD. *Am J Nephrol*, 2014, 39: 230-237.
5. McIntyre CW, Harrison LE, Eldehni MT et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(1): 133-141.
6. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int*, 2013, 83: 1010-16.
7. Evenepoel P, Poesen R. The gut-kidney axis. *Pediatr Nephrol*, 2016, 32(11): 2005-2014.
8. Meijers BKJ, Evenepoel P. The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26: 759-761.
9. Pan W, Kang Y. Gut microbiota and chronic kidney disease: implications for novel mechanistic insights and therapeutic strategies. *Int Urol Nephrol*, 2017: 1-11.
10. Sabatino A. et al. Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30: 924-933.
11. Khodor SA, Shatat IF. Gut microbiome and kidney disease: a bidirectional relationship. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32: 921-931.
12. Айтбаев К.А., Муркмилов И.Т., Калиев Р.Р. Хроническая болезнь почек: патофизиологическая роль дисбиоза кишечника и ренопротективная эффективность вмешательств по его модуляции. *PMЖ*, 2016, 22(5): 157-162. / Aitbaev KA, Murkamilov IT, Kaliev RR. Chronic kidney disease: the pathophysiological role of intestinal dysbiosis and the renoprotective effectiveness of interventions for its modulation. *PMJ*, 2016, 22 (3): 157-162.
13. Актуальные вопросы коррекции микробиоценоза кишечника. Учебно-методическое пособие. Под ред. В.Г. Радченко, В.П. Добрица, П.В. Селиверстова, Л.А. Тетериной, Е.А. Чихачевой. СПб., 2012. 20 с. / Actual issues of correction of intestinal microbiocenosis. A study guide. Under the editorship of Radchenko VG, Dobritsa VP, Seliverstova PV, Teterina LA, Chikhacheva EA. St. Petersburg, 2012. 20 pp.
14. Ramezani A, Massy ZA, Meijers B, Evenepoel P, Vanholder R. Role of the gut microbiome in uremia: a potential therapeutic target. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(3): 483-498.
15. Барилко М.С., Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Роль микрофлоры кишечника в развитии хронической болезни почек. *Врач*, 2017, 1: 5-11. / Barilko MS, Seliverstov PV, Radchenko VG. The role of intestinal microflora in the development of chronic kidney disease. *Vrach*, 2017, 1: 5-11.
16. Барилко М.С., Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Современная энтеросорбция у пациентов с хронической болезнью почек на додиализном этапе. *Фарматека*, 2016, 6: 76-83. / Barilko MS, Seliverstov PV, Radchenko VG. Modern enterosorption in patients with chronic kidney disease at the pre-dialysis stage. *Pharmateca*, 2016, 6: 76-83.
17. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минускин О.Н. и соавт. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2015, 117(5): 13-50. / Ardatskaya MD, Belmer SV, Dobritsa VP, Zakharenko SM, Lazebnik LB, Minushkin ON, et al. Dysbiosis (dysbacteriosis) of the intestine: the current state of the problem, complex diagnosis and therapeutic correction. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*, 2015, 117 (5): 13-50.
18. The Human Microbiome Project consortium. Structure, function and diversity of the healthy microbiome. *Nature*, 2012, 486(7402): 207-214.
19. Vaziri ND. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: a major link to inflammation and uremic toxicity. *Curr Opin Nephrol Hypert*, 2012, 21: 587-592.
20. Средства для коррекции дисбиоза: функциональное питание. Под ред. А.Н. Суворова. СПб., 2015. 15 с. / Preparations for correcting dysbiosis: functional nutrition. Ed. by Suvorov AN. SPb., 2015. 15 p.
21. Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Загородникова К.А., Полякова В.В., Алехина Г.Г., Барилко М.С. Пат. 2646467 РФ МПК А61К 35/66, А61Р 13/12. Способ лечения больных хронической болезнью почек С3-С5 на диализном этапе, исключающая пиелонефриты, мочекаменную болезнь. №2017113189. Заявл. 17.04.2017. Опубл. 5.03.2018. Бюл. №7. 18 с. / Radchenko VG, Seliverstov PV, Zagorodnikova KA, Polyakova VV, Alekhina GG, Barilko MS. Pat. 2646467 RF IPC A61K 35/66, A61P 13/12. The method of treatment of patients with chronic kidney disease C3-C5 at the pre-dialysis stage, excluding pyelonephritis, urolithiasis. No. 2017113189. Stated 04/17/2017. Published. 03/5/2018. Bul. No. 7. 18 p.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Барилко Марина Сергеевна – врач-терапевт ФГБУЗ «Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства

Селиверстов Павел Васильевич – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и нефрологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Радченко Валерий Григорьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и нефрологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Мурзина Алла Александровна – научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

О.Н. МИНУШКИН¹, Е.Г. БУРДИНА², Е.В. НОВОЖЕНОВА³¹ ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента РФ, Москва² ФГБУ «Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ»³ ФГБУ «Поликлиника №1 Управления делами Президента РФ»

БИЛИАРНЫЙ СЛАДЖ:

РЕШЕННЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

В статье представлены международные материалы по изучению проблемы билиарного сладжа (БС). Авторы делятся и собственными данными на основании проведенных исследований (одна группа составила 1 107 пациентов с БС; вторая – 208 пациентов с разными формами БС; третья группа – 40 пациентов с естественным течением БС при отсутствии фармакологического воздействия; четвертая – 60 пациентов, по 20 пациентов каждого типа БС) с использованием препарата УДХК Эксхол 500 мг №50 и спазмолитика Спарекс 200 мг №30. Назначение исходной дозы 15 мг/кг/сут препарата Эксхол было эффективно в 97% случаях, и купирование БС достигнуто за 12 недель. Скорость купирования БС зависела от типа (1-й – 4 недели, 2–3-й типы – 8–12 недель).

Ключевые слова: билиарный сладж, УДХК, мебеверин, Эксхол, Спарекс.

O.N. MINUSHKIN¹, E.G. BURDINA², E.V. NOVOZHENOVA³¹ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation² Outpatient Clinic No 3 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation³ Outpatient Clinic No 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation

BILIARY SLUDGE: SOLVED AND UNRESOLVED ISSUES

The article presents international materials on studying the issue of biliary sludge (BS). The authors also share their own data resulting from conducted studies, where the first group included 1107 patients with BS; the second – 208 patients with different forms of BS; the third group – 40 patients with regular course of BS, in the absence of pharmacological influence; the fourth group – 60 patients (20 patients for each type of BS) with UDCA Exhol 500 mg No. 50 and antispasmodic agent Sparex 200 mg No 30. Intake of Exhol at an initial dose of 15 mg/kg/day was effective in 97% of cases and BS elimination was achieved in 12 weeks. The BS elimination rate depended on its type (1st – 4 weeks, 2–3rd types – 8–12 weeks).

Keywords: Biliary sludge, UDCA, mebeverine, Exhol, sparex.

Понятие о билиарном сладже желчного пузыря появилось в 70-е гг. прошлого века и характеризовалось как любая неоднородность желчи, выявляемая ультразвуковым исследованием.

По характеру изменений внутрипузырной желчи, получаемой при УЗИ, выделяют три варианта БС:

1-й вариант – взвесь мелких гиперэхогенных частиц, смещаемых при изменении положения тела и не дающих «акустической тени», – микролитиаз;

2-й вариант – наличие слабовыраженного уровня замазкообразной (эхопозитивной) желчи: расслоение желчи на эхонегативную и эхопозитивную (замазкообразную) фракции без «акустической тени»;

3-й вариант – замазкообразная желчь в виде подвижных и/или фиксированных сгустков без «акустической тени».

Эти варианты представлены на *рисунках 1 (схема) и 2 (ультразвуковые варианты)*.

Внедрение такого деления на варианты БС явилось основанием к пересмотру существовавших тогда классификаций желчнокаменной болезни (ЖКБ). Так, в 1974 г. D. Small предложил выделять 5 стадий ЖКБ:

1-я стадия включала генетические, биохимические и метаболические дефекты, приводящие к перенасыщению желчи холестерином;

2-я стадия – химическая, которая устанавливала биохимические признаки «литогенной желчи»;

3-я стадия – физическая, при которой создавались условия, реализующие литогенную желчь в кристаллы холестерина;

4-я стадия – формирование холестериновых камней;

5-я стадия – появление и прогрессирование симптомов холелитиаза.

Выделение стадий ЖКБ позволяло установить ранние фазы заболевания и патогенетически воздействовать на ту стадию, в которой осуществлялась диагностика. Уже тогда было понятно, что болезнь имеет многофакторный генез и не ограничивается только нарушением метаболизма холестерина [1]. В 1982 г. Х.Х. Мансуров [2] предложил более простую и удобную для клинической практики классификацию ЖКБ, выделив в ней всего 3 стадии болезни:

1. Физико-химическую стадию (в которой осуществляется секреция литогенной желчи и начинают формироваться микролиты). По существу эта стадия включает формирование билиарного сладжа желчного пузыря (ЖП).
2. Стадию формирования желчных камней.
3. Стадию формирования и прогрессирования клинических проявлений и осложнений в т.ч.

И наконец, III Съезд гастроэнтерологов России (2008) принял и утвердил современную классификацию ЖКБ [3],

в которой выделяют 4 стадии, в т. ч. и ту, которой посвящено настоящее сообщение:

- I стадия – начальная (предкаменная):
 - Густая неоднородная желчь.
 - Формирование билиарного сладжа:
 - микролиты,
 - замазкообразная желчь,
 - сочетание замазкообразной желчи с микролитами.
- II стадия – формирование желчных камней.
- III стадия – хронический рецидивирующий калькулезный холецистит.
- IV стадия – осложнения.

Из представленных материалов видно, что отечественная клиническая наука внесла в изучение ЖКБ значительный вклад. Процесс камнеобразования в билиарных путях достаточно длительный, но обратимый, если правильно определены факторы, способствующие камнеобразованию. Это положение является самым важным еще и потому, что основным методом оказания медицинской помощи в РФ является диспансеризация, включающая раннее выявление и оказание патогенетического лечения на всех этапах медицинского обслуживания больного. Это важно еще и потому, что ЖКБ по распространенности занимает 3-е место в общей структуре медицинской помощи в РФ; значительная часть больных подвергается хирургическому лечению, а это само по себе может представлять опасность для больного.

Таким образом, подводя итог этой части настоящего сообщения, следует признать, что ЖКБ является распространенным заболеванием, составляя в среднем в разных регионах мира 10–15%, в России – 3–12% (с преобладанием поражения женщин и лиц зрелого возраста от 40 до 60 лет) [4]. Говоря о начальной стадии ЖКБ – билиарном сладже (БС), его частота в общей популяции составляет около 4%; у пациентов с жалобами на неблагополучие органов пищеварения – около 7,5% и у пациентов с жалобами, характерными для неблагополучия билиарного типа – около 24–55% [1]. В последние годы многими авторами фиксируется явная тенденция к росту частоты формирования БС [5].

Причины формирования БС (факторы риска)

1. Генетические:

- снижение активности холестерин-7-альфа-гидроксилазы, которая регулирует скорость синтеза желчных кислот,
- наличие определенного генотипа апо-липопротеина E (содержащего аллель апоE4), который приводит к повышенному риску развития ЖКБ).

2. Демографические (женский пол, белая раса, пожилой возраст, географическое место проживания).

3. Диетические:

- голодание,
- низкокалорийная диета,
- парентеральное питание.

Эти факторы способствуют снижению сократительной способности желчного пузыря и спазму сфинктера Одди (СО).

4. Медицинские:

- гастродуоденостаз (затрудняющий пассаж желчи по билиарным путям),
- дистальная резекция желудка, приводящая к снижению синтеза холецистокинина и снижению сократительной способности желчного пузыря; этому же способствует и повреждение двигательных ветвей n. Vagus,
- хронический бескаменный холецистит,
- холестероз желчного пузыря,
- аномалии желчного пузыря и билиарных протоков,
- папиллосфинктеротомия,
- гемиколэктомия,
- болезни кишечника.

Рисунок 1. Схематическая выраженность билиарного сладжа на УЗИ



Рисунок 2. Ультразвуковые варианты билиарного сладжа



Эта группа факторов приводит к снижению сократительной способности ЖП или к нарушению энтерогепатической циркуляции желчи, конечным итогом реализации которых является формирование БС.

5. Гематологические факторы:

- гемолиз,
- анемии,
- функциональная гипербилирубинемия.

Эта группа факторов реализуется через формирование «билирубинового» БС (составляющего приблизительно 10% больных).

6. Беременность (реализующая эффект формирования БС через нарушение пассажа желчи – внутрибрюшная гипертензия, гиперэстрогенизм и гиперхолестеринемия).

7. Патология печени: реализующая свой эффект через нарушение (изменение) спектра желчных кислот; через гиперхолестеринемия, через нарушение экскреции фосфолипидов в желчные протоки.

8. Лекарственная терапия (оральные контрацептивы, цефалоспорины, препараты кальция, фибраты, прием наркотических препаратов).

Эффекты реализуются разными механизмами:

- через нарушение синтеза холестерина,
- нарушение синтеза и обмена желчных кислот с повышением литогенности желчи,
- спазм сфинктера Одди [4, 5].

Выделение причин (факторов риска) образования БС является важным, т. к. их поиск и определение формируют наиболее эффективную и целенаправленную тактику ведения таких больных с нередким разрывом (прерыванием) перехода билиарного осадка в камни, а это является главной целью диагностики и лечения ЖКБ.

Рассматривая факторы риска образования БС, следует отметить, что все они могут быть сгруппированы по следующим основным патогенетическим признакам:

I. Метаболические (ведущие к нарушению состава желчи и способствующие осаждению отдельных компонентов, формируя сладж).

II. Механические (препятствующие, затрудняющие пассаж желчи и способствующие формированию сладжа).

В этом отношении главным фактором является снижение сократительной способности ЖП или изменение градиента давления, затрудняющее его опорожнение.

Можно рассмотреть также иное классификационное деление факторов риска:

A. Способствующие формированию БС факторы.

B. Разрешающие факторы.

И наконец, третий патогенетический подход – это количество действующих факторов:

а) множественные факторы,

б) единичные факторы.

В данном случае задача клинициста заключается в том, чтобы уменьшить количество факторов, способствующих формированию БС. Если говорить о характере лечения, то в этой ситуации оно всегда будет симптоматическим.

Но! Эта задача дальнейших исследований, обобщений, раздумий.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ БС

- I. БС подлежит активному выявлению.
- II. Так как существуют факторы образования БС, то необходимо формирование групп риска, за которыми следует осуществлять диспансерное наблюдение.
- III. Интенсивность (частота и сроки) наблюдения должны зависеть от того, какие факторы риска преобладают в данной конкретной группе наблюдения:
 - способствующие образованию БС,
 - реализующие образование БС.
- IV. Так как процесс формирования БС длительный и многостадийный, то это открывает широкую перспективу как первичной, так и вторичной профилактики БС.
- V. Если больных с БС активно не наблюдать и не лечить, то это приводит к тяжелым последствиям:
 - у 5–20% больных формируются желчные (холестериновые и билирубиновые) камни;
 - у 50–93% больных формируется: дисфункция сфинктера Одди, сфинктерит, стеноз сфинктера Одди:
 - билиарный панкреатит (у 30–33% больных),
 - острый холецистит (у 2–3% больных),
 - рецидивирующий холангит (0,5% больных),
 - заблокированный желчный пузырь с присоединением активного микробного (гнойного) воспаления – у 2–5% [6, 7].

Все вышеизложенное является серьезным основанием не только для теоретического рассмотрения проблемы БС, но и для практических действий, направленных на снижение и предупреждение осложнений билиарного сладжа.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В настоящих исследованиях были поставлены различные задачи.

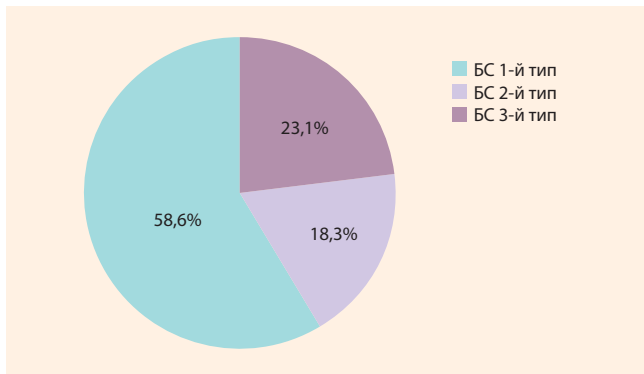
I. В первом – установить частоту выявления БС у больных, находящихся на обслуживании в поликлинике №3 медицинского центра УД Президента РФ.

Так как феномен БС ультразвуковой, то мы учитывали результаты УЗИ, проведенные больным, находящимся на учете. Всего за год прошло обследование 1 107 больных (преобладали пациенты женского пола 59,3%). Частота БС составила 9,1% от среднегодовой численности прикрепленного контингента. В структуре БС преобладал 1-й тип (взвесь эхопозитивных частиц) – 58,6%; 2-й тип – (густая желчь с уровнем) – 18,3%, 3-й тип (сгустки желчи) – 23,1% (рис. 3). Если говорить о клинических проявлениях, то основным симптомом была боль в правом подреберье – 43,3%, вторым симптомом была билиарная диспепсия – 3,8% и сочетание боли и билиарной диспепсии – 24%. Бессимптомное течение БС зарегистрировано у 30,9% больных (преимущественно у больных с 1-м типом БС).

Это позволило сделать следующий вывод:

БС при диспансерном обследовании встречается достаточно часто – 9,1%, и у 30,9% из них он протекает бессимптомно, что заставляет обследовать прикрепленных больных активно с обязательным включением в комплекс обследования УЗИ.

Рисунок 3. Структура билиарного сладжа (по данным УЗИ, 208 больных)



II. Во втором исследовании основной задачей стало динамическое исследование больных с БС с целью установления факторов формирования, интенсивности, прогрессирования и частоты перехода осадка в камни.

Для этого в группу исследования было включено 208 пациентов, находящихся на учете с диагнозом «желчно-каменная болезнь в стадии БС». Кроме УЗИ, оценивались клинические проявления, биохимическое исследование крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, ГГТ, холестерин) для исключения или подтверждения патологии печени; изучалась сократительная способность желчного пузыря (за норму принят коэффициент опорожнения от 50 до 70% первоначального объема). Проводились гематологические исследования (при этом установлено: гемолитическая анемия – 11 больных, В12-дефицитная анемия – 6, синдром Жильбера – 2 больных, в общей сложности – 19 больных, что составило 9,1% – это совпадает со среднестатистическими данными).

Основную группу составили пациенты женского пола (55,3%, $n = 115$, $p < 0,05$), причем 1-й тип БС превалировал у женщин – 61,7%, 2-й и 3-й типы распределились (м/ж) приблизительно одинаково. Эти данные сопоставимы с результатами других исследований [8, 9].

При анализе полученных данных выявлены основные клинические проявления БС:

- боли в правом подреберье ($n = 90$, 43,3%);
- сочетание болей и билиарной диспепсии (горечь во рту, тошнота, отрыжка) как самостоятельный, единственный симптом фиксировалось у 8 больных – 3,8%;
- бессимптомное течение ($n = 60$, 28,9%).

Анализ симптоматики в зависимости от типа БС показал, что бессимптомное течение чаще (46,7%) встречалось у больных с 1-м типом БС, а боль – у больных с 3-м и 2-м типами (рис. 4). Это становится понятным при сравнительном анализе морфологии БС: структуры, составляющие 2-й и 3-й типы, проходя по билиарным путям и через сфинктерную систему, оказывают раздражение и приводят, как правило, к спастическим реакциям разной интенсивности, а они формируют клинические проявления. Этого мало для того, чтобы заподозрить «сладж» и его тип, но достаточно для того, чтобы начать обследование.

III. В третьем исследовании главная задача – проследить динамику БС у больных с естественным течением (при отсутствии лечебного воздействия).

Группу наблюдаемых составили 40 больных, которым по разным причинам лечения не проводилось (отказ от лечения, непереносимость предлагаемых препаратов и др.). Сроки наблюдения больных составили от 1 года до 10 лет (в среднем 6,5 года). Средний возраст больных составил 56,7 года; женщин – 21, мужчин – 19. Типы БС: 1-й тип – 14 больных, 2-й тип – 10 больных, 3-й тип – 16 больных.

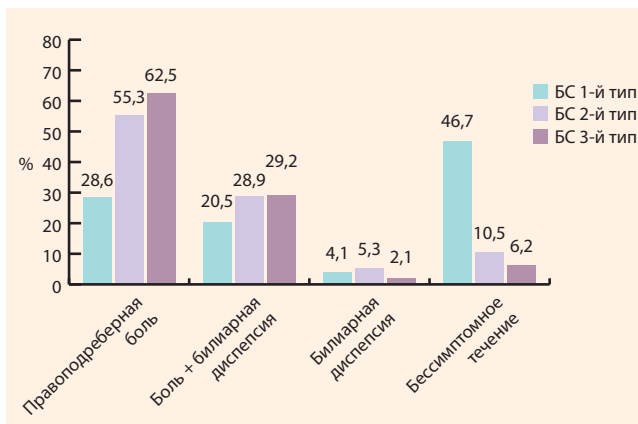
Из представленной таблицы видно, что спонтанное купирование БС зафиксировано у 5 больных (12,5%). Это были больные с единичными факторами риска: больные с острой кишечной, печеночной, желчепузырной патологией и временным нарушением пассажа желчи по «билиарному дереву» (4 больных – острый энтероколит, 1 больной – с острым гепатитом). У 15 больных (37,5%) прогрессирования БС за 5 лет наблюдения не отмечено, сам феномен БС носил преходящий характер и связан был с патологией кишечника. У 19 больных (47,5%) зафиксировано прогрессирование БС в камни, при этом 11 больных оперированы с развитием в разные сроки постхолецистэктомного синдрома.

Рассмотрев факторы риска динамики БС в камни, мы установили, что такими факторами являются: оперированный желудок, патология ЖП, ведущая к снижению его сократительной способности, патология кишечника, нарушающая энтерогепатическую циркуляцию желчных

Таблица. Исходы течения билиарного сладжа без лечения

Исход	Всего ($n = 40$)	n (%)
Самопроизвольное исчезновение		5 (12,5)
Отсутствие динамики		15 (37,5)
Отрицательная динамика:		20 (50,0)
Переход БС в другой тип		1 (2,5)
Формирование конкрементов		19 (47,5)

Рисунок 4. Результаты изучения клинических проявлений у больных с БС



кислот, сахарный диабет, гиперлипидемия. Особенное значение имеет сочетание разных факторов риска образования БС.

Представленные данные подтверждают необходимость лечения всех типов БС при их установлении, т. к. это предотвратит трансформацию БС в камни и иные осложнения БС.

Лечение больных с установленным БС

А. Общие принципы

- уменьшение поступления холестерина с пищей;
- снижение продукции холестерина гепатоцитами;
- повышение синтеза первичных желчных кислот;
- увеличение экскреции холестерина с желчью;
- восстановление сократительной способности желчного пузыря при ее снижении;
- восстановление градиента давления (при сохраненной сократительной функции ЖП) либо восстановление транзита пищевого химуса по кишечнику, если нарушенный транзит является причиной нарушенного градиента давления;
- лечение сопутствующей патологии, если она является причиной, формирующей БС.

Б. Некоторые частные вопросы лечения

Несмотря на то что актуальность ЖКБ не вызывает сомнений и единственной стадией болезни, при которой сохраняется возможность излечения, является стадия билиарного сладжа, считать вопросы лечения БС хорошо разработанными преждевременно.

Диета

Так, в диетическом лечении одним из главных принципов является «ограничение жиров», но даже этот постулат спорен, т. к. их ограничение сопровождается снижением синтеза липазы, нарушением синтеза и усвоения жирорастворимых витаминов.

Второй важный постулат – преобладание растительной клетчатки – способствует повышению синтеза панкреатической липазы. **НО!** снижает ее активность на 50%.

Так что наиболее рациональным питанием является хорошо сбалансированная диета с достаточным содержанием белков, жиров и углеводов, но более частая (5–6 раз в день, малыми порциями).

Лекарственная терапия

Определение тактики лечения и выбор препаратов для снижения синтеза холестерина – вопрос неоднозначный, т. к. подавить (уменьшить) синтез холестерина мы можем, но эффективность этого сомнительна.

Фармакотерапия, которая на сегодня не подлежит сомнению, – это назначение препаратов:

- для регуляции моторики желчного пузыря, сфинктеров, желчных путей;
- регуляции градиента давления;
- восстановления функциональной активности печеночной клетки (гепатопротекторы), выбор которых максимально эффективно осуществляется на основании классификации О.Н. Минускина и др. [10].

Базисными лекарственными средствами в лечении БС являются препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), которые способны воздействовать на основные звенья билиарного литогенеза и уменьшать или полностью купировать литогенные свойства желчи [11].

IV. Задачей четвертого исследования была оценка эффективности и безопасности комплексной схемы с применением препаратов УДХК (Эксхол) и спазмолитика (Спарекс) по результатам лечения пациентов с тремя вариантами БС.

После заполнения информированного согласия, согласно критериям включения/исключения, в исследование были включены 60 пациентов с билиарным сладжем (по 20 человек с каждым типом). Соотношение мужчин и женщин было 1:2, средний возраст $52,4 \pm 1,2$ года с разбросом от 20 до 80 лет. Наличие осадка и сократительная способность ЖП определялись по данным УЗИ, в качестве раздражителя использовался сорбит (20 г на 100 мл жидкости). Сократительная функция ЖП считалась сохраненной при коэффициенте от 50 до 70% от первоначального объема (ниже этих показателей – сократительная способность ЖП снижена; выше – спастическая). Рентгенологическое исследование должно было ответить обязательно на вопрос – есть/нет гастродуоденостаз; биохимическое исследование крови – есть/нет патология печени; общий анализ крови – подтвердить/отвергнуть анемию (при повышении уровня непрямого билирубина – отвергнуть/подтвердить гемолиз). Для лечения использовался препарат урсодезоксихолевой кислоты Эксхол 500 мг в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки, 1 раз в сутки, 8 недель, в качестве спазмолитика – препарат Спарекс 200 мг x 2 раза в сутки 4–6 недель (при спастическом варианте дисфункции желчного пузыря, таких больных было 9).

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЧЕТВЕРТОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Результаты влияния лечения на динамику клинических проявлений у пациентов с БС, которым была определена терапия препаратами Эксхол 500 мг и Спарекс 200 мг, представлены на *рисунке 5*.

Рисунок 5. Клиническая симптоматика (первые 2 мес.)

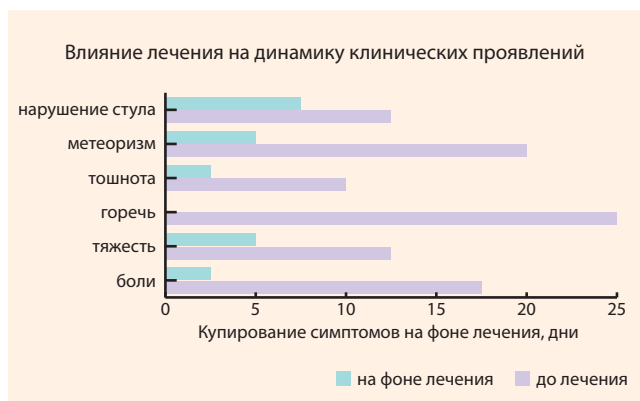


Рисунок 6. Влияние лечения на динамику БС (8 недель)



Как видно из представленных данных, клинический симптомокомплекс был купирован в первые 10 дней лечения. Проведенный анализ УЗИ показал, что это было связано не с купированием БС, а в основном с нормализацией моторики ЖКТ (значительно уменьшился метеоризм, у половины больных нормализовался стул). Причем это относится ко всем отделам «кишечной трубки» (уменьшение боли и тяжести в эпигастрии; нормализация тонуса кишечника и стула). Следует отметить, что эти данные характеризуют купирование симптомов, а у больных с сохраненной симптоматикой отмечено уменьшение степени ее выраженности.

Влияние лечения на динамику БС препаратом Эксхол представлено на *рисунке 6*.

Представленные данные убедительно показали, что препарат Эксхол 500 мг в данной клинической ситуации эффективен в лечении БС, его форма выпуска – делимая таблетка 500 мг позволяет сократить количество принимаемых таблеток и за счет этого повышает приверженность к лечению у пациента. За 8 недель лечения БС купирован у 65% пациентов. Причем у пациентов с 1-м типом БС и дозой УДХК 15 мг/кг массы тела достаточно 4 недель лечения, 2-й и 3-й типы БС требуют более продолжительного (3 месяца, по нашим данным) либо ком-

ЭКСХОЛ®
Урсодезоксихолевая кислота

**Универсальный гепатопротектор
в форме делимой таблетки**

500 мг



Эксхол® 500 мг
Урсодезоксихолевая кислота
Гепатопротекторное средство

8

Позволяет сократить количество принимаемых таблеток

Производится на основе самой современной субстанции ЕР 8

КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН
www.canonpharma.ru

реклама

ПРИМЕНЯЕТСЯ ПО НАЗНАЧЕНИЮ ВРАЧА. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

бинированного лечения (при спазме – спазмолитики, при патологии печени – гепатопротекторы, при дисбактериозе – корректоры дисбиоза). Так, у 9 больных (15%) был установлен либо гипертонус ЖП, либо гипертонус СО, и то и другое требовало введения в комплекс лечения спазмолитиков. Мы использовали Спарекс в суточной дозе 400 мг. Отметим удобство применения данного препарата, т. к. благодаря матричной технологии высвобождения действующего вещества он поддерживает постоянно эффективную дозу в течение не менее 12 часов. Таким образом, эффект купирования сладжа был получен, побочные эффекты зарегистрированы не были. Двое пациентов (3%) были прооперированы, т. к. сформировались камни «билирубинового» характера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом патогенетической терапии БС является применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты. Отечественный препарат Эксхол 500 мг мы оценили как весьма эффективный в лечении БС. Для того чтобы сократить продолжительность основного курса лечения, назначена исходная доза препарата 15 мг/кг. Продолжительность лечения для разных типов БС варьируется: для 1-го типа БС достаточно 4 недели, для 2-го и 3-го типов БС – не менее 8–12 недель. В зависимости от ведущих факторов риска БС лечение может быть комби-

нированным: при спастическом варианте сократительной функции ЖП, при спазме СО – в комбинации должны быть использованы спазмолитики; в приведенном нами исследовании с успехом использован препарат Спарекс.

Ранняя диагностика БС, эффективное лечение, достаточное по продолжительности, устранение (уменьшение) факторов риска образования БС могут предупредить переход стадии сладжа в стадию камнеобразования и изменить прогноз течения желчнокаменной болезни

При повреждении печени, например хроническом гепатите, в комбинацию должны входить печеночные протекторы, выбор которых зависит от характера патологии печени. В целом имеющиеся данные подтверждают благоприятный прогноз того, что ранняя диагностика БС, эффективное лечение, достаточное по продолжительности, устранение (уменьшение) факторов риска образования БС могут предупредить переход стадии сладжа в стадию камнеобразования и изменить прогноз течения желчнокаменной болезни.



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

ЛИТЕРАТУРА

- Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. 2011, 358. /Ilchenko AA. Gallbladder and bile duct disorders, 2011, 358.
- Мансуров Х.Х. Желчнокаменная болезнь. 1991, 222 с. /Mansurov HH. Gallstone disease, 1991, 222 pages.
- Ильченко А.А. Классификация ЖКБ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2002, 5, 99. /Ilchenko AA. Gallstone disease classification. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*, 2002, 5, p. 99.
- Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г., Новоженова Е.В. Билиарный сладж. Эпидемиология, факторы риска формирования, диагностика, лечебные подходы. *Медицинский алфавит*, 19, 2017, 2. /Minushkin ON, Burdina EG, Novozhenova EV. Biliary Sludge. Epidemiology, risk factors for formation, diagnosis, treatment approaches. *Meditsinskiy Alfavit*, 19, 2017, 2.
- Новоженова Е.В. Билиарный сладж: факторы риска, диагностика, лечение, прогноз: *дисс. ... канд. мед. наук*, 2017. /Novozhenova EV. Biliary sludge: risk factors, diagnosis, treatment, prognosis, *diss. of Ph.D.*, 2017.
- Ильченко А.А., Делюкина О.В. Клиническое значение билиарного сладжа. *Consilium Medicum*, 2005, 2: 28-32. /Ilchenko AA, Delyukina OV. Clinical significance of biliary sludge. *Journal Consilium Medicum*, 2005, 2, 28-32.
- Минушкин О.Н. и др. Билиарный сладж: диагностика и лечение в условиях поликлиники. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2013, 9, 14-20. /Minushkin ON, et al. Biliary Sludge: diagnosis and treatment in outpatient clinic settings. *Journal Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*, 2013, 9, 14-20.
- Маев И.В. и др. Актуальность терапии пациентов с билиарным сладжем. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2013, 1: 3-10 /Maev IV, et al. Immediacy of the therapy of patients with biliary sludge. *Journal Klinicheskiye Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii*, 2013, 1, 3-10
- Вихрова Т.В. Билиарный сладж и его клиническое значение: автореф. дисс. ... канд. мед. наук, М., 2003. /Vikhrova TV. Biliary sludge and its clinical significance. *Extended abstract of PhD in medicine Dissertation*. Moscow, 2003.
- Минушкин О.Н. и др. Патология печени и место Лаеннека в лечении. Методическое пособие, 2017, 11 с. /Minushkin ON, et al. The hepatopathy and the role of Laennec in the treatment. *Methodical guide*, 2017, 11 pp.
- Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И., Шапошникова О.Ф. Урсодезоксихолевая кислота в лечении больных с билиарным сладжем. *Эффективная фармакотерапия*, 2012, 3: 10-13. /Minushkin ON, Elizavetina GA, Ivanova OI, Shaposhnikova OF. Ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with biliary sludge. *Journal Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2012, 3, p. 10-13.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Минушкин Олег Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента РФ, Москва

Бурдина Елена Григорьевна – доктор медицинских наук, научный руководитель поликлиники №2 УДП РФ, заведующая отделением гастроэнтерологии, ультразвуковых и эндоскопических исследований поликлиники №3 УДП РФ

Новоженова Елена Вячеславовна – к.м.н., кафедра гастроэнтерологии ЦГМА УДП РФ, врач-терапевт, поликлиника №1 УДП РФ

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.

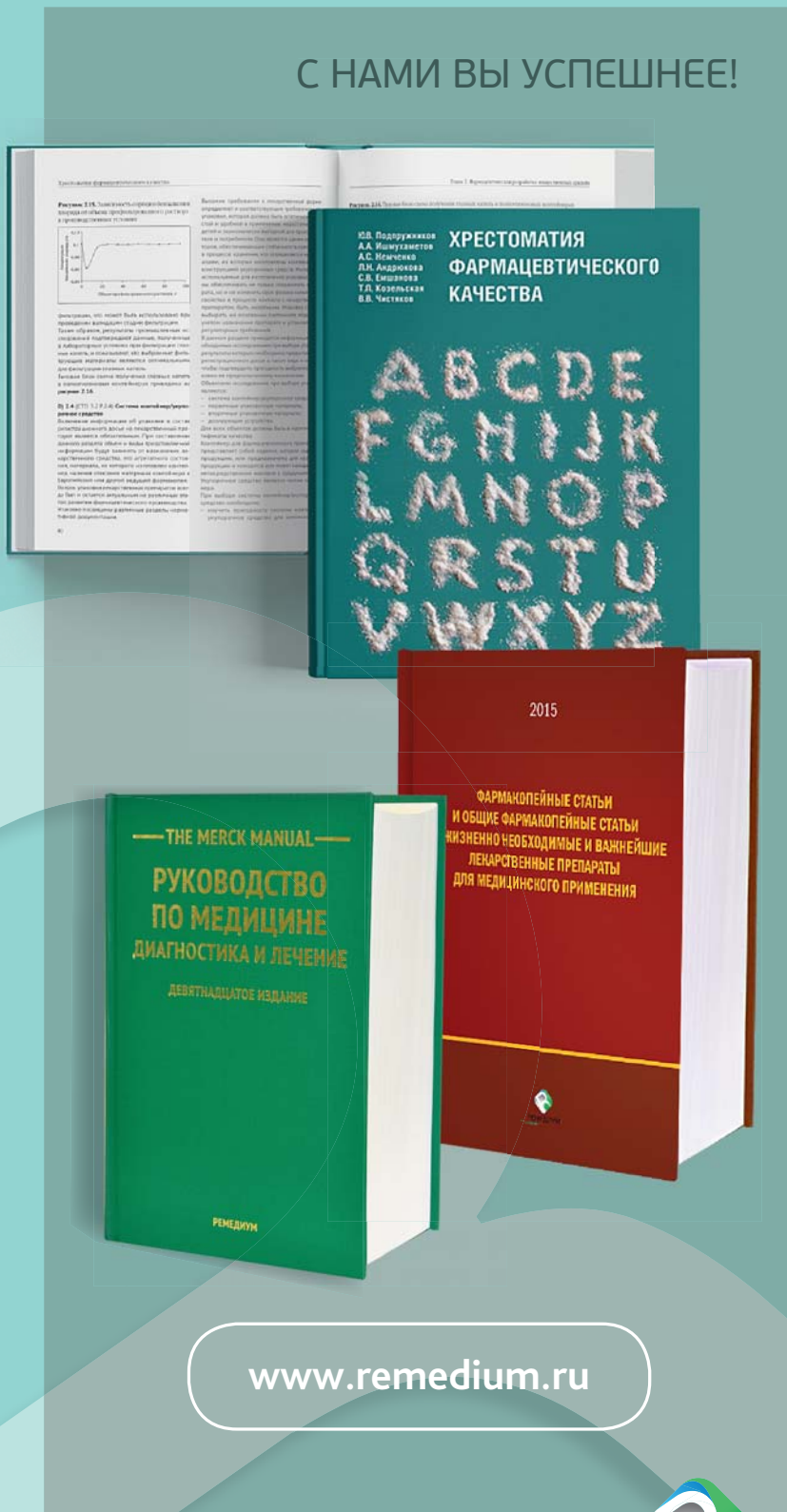
ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

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).

В ПОМОЩЬ ФАРМСПЕЦИАЛИСТУ

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

В настоящее время много внимания уделяется вопросам оптимизации ведения пациентов с СРК, и в частности целесообразности включения пробиотиков в схему терапии. С этой целью проводятся клинические исследования для определения эффективности и безопасности пробиотиков с различным составом и сочетанием пробиотических штаммов у пациентов с СРК.

В 2017 г. завершилось большое клиническое исследование мультипробиотика Бак-Сет® Форте (Probiotics Int, Великобритания) у взрослых пациентов при СРК с диареей (в Великобритании Бак-Сет® Форте производится и продается под торговым наименованием Bio-Kult®). Представляем перевод оригинальной статьи по результатам одного из самых крупных клинических исследований мультипробиотика (14 пробиотических штаммов) у пациентов с СРК, опубликованной в международном интернет-журнале BMC Gastroenterology в 2018 г.

M.SH. ISHAQUE*, S.M. KHOSRUZZAMAN, D.S. AHMED, M.P. SAH
Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Дакка, Бангладеш

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МУЛЬТИПРОБИОТИКА BIO-KULT®

ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ДИАРЕИ

Справочная информация: накопление доказательств подтверждает мнение о том, что дисбаланс кишечных бактерий способствует СРК и что увеличение массы полезных видов может уменьшить количество патогенных бактерий и помочь облегчить симптомы заболевания.

Методы: в данном двойном слепом исследовании 400 взрослых пациентов с клинически выраженным СРК с диареей (СРК-Д) от умеренной до тяжелой степени были рандомизированы для лечения с использованием мультипробиотика Bio-Kult® (14 различных бактериальных штаммов) или плацебо в течение 16 недель. Первичным критерием эффективности было изменение степени тяжести и частоты абдоминальной боли. **Результаты:** лечение пробиотиком значительно улучшило степень тяжести боли в животе у пациентов с СРК-Д. Уменьшение боли на 69% для пробиотика в сравнении с 47% для плацебо ($p < 0,001$) соответствует 145-кратному снижению по системе оценки тяжести СРК-СОТ (СРК-СОТ). Доля пациентов, которые определили степень своих симптомов от умеренной до тяжелой, была снижена со 100% на исходном уровне до 14% для группы мультипробиотика при последующем наблюдении (5-й месяц) в сравнении с 48% для группы плацебо ($p < 0,001$). Кроме того, количество дефекаций в день со 2-го месяца было значительно меньше в группе мультипробиотика по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$). Помимо облегчения симптомов, пробиотик заметно улучшил все параметры качества жизни согласно опроснику СРК-качество жизни (СРК-КЖ) из 34 пунктов. О серьезных нежелательных явлениях не сообщалось. **Выводы.** Применение мультипробиотика с несколькими штаммами приводит к значительным улучшениям симптомов у пациентов с СРК-Д и хорошо переносится. Эти результаты дают основание полагать, что пробиотики приносят пользу пациентам с СРК-Д и заслуживают дальнейшего изучения. Регистрация исследования: [Clinicaltrials.gov NCT03251625; ретроспективно зарегистрировано 9 августа 2017 г.].

Ключевые слова: Bio-Kult®, диарея, здоровье желудочно-кишечного тракта, СРК, мультипробиотик, пробиотик, рандомизированное контролируемое исследование, качество жизни.

M.Sh. ISHAQUE, S.M. KHOSRUZZAMAN, D.S. AHMED, M.P. SAH
Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh

A RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF A MULTI-STRAIN PROBIOTIC FORMULATION (BIO-KULT®) IN THE MANAGEMENT OF DIARRHEAPREDOMINANT IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Background: Accumulating evidence supports the view that an imbalance of gut bacteria contributes to IBS, and that increasing the mass of beneficial species may reduce the numbers of pathogenic bacteria and help alleviate symptoms. **Methods:** In this double-blind trial 400 adult patients with moderate-to-severe symptomatic diarrhea-predominant IBS (IBS-D) were randomized to treatment with the multi-strain probiotic Bio-Kult® (14 different bacterial strains) or placebo for 16 weeks. The change in severity and frequency of abdominal pain was the primary outcome measure. **Results:** Probiotic treatment significantly improved the severity of abdominal pain in patients with IBS-D. A 69% reduction for probiotic versus 47% for placebo ($p < 0,001$) equates to a 145 point reduction on the IBS-severity scoring system (IBS-SSS). The proportion of patients who rated their symptoms as moderate-to-severe was reduced from 100% at baseline to 14% for the multi-strain probiotic at follow-up (month 5) versus 48% for placebo ($p < 0,001$). Also, the number of bowel motions per day from month 2 onwards was significantly reduced in the probiotic group compared with the placebo group ($p < 0,05$). In addition to relieving symptoms, the probiotic markedly improved all dimensions of quality of life in the 34-item IBS-Quality of Life (IBS-QoL) questionnaire. No serious adverse events were reported. **Conclusions:** The multi-strain probiotic was associated with significant improvement in symptoms in patients with IBS-D and was well-tolerated. These results suggest that probiotics confer a benefit in IBS-D patients which deserves further investigation. Trial registration: [Clinicaltrials.gov NCT03251625; retrospectively registered on August 9, 2017].

Keywords: Bio-Kult®, Diarrhea, Gastrointestinal well-being, IBS, Multi-strain probiotic, Probiotic, Randomized controlled trial, Quality of life.

*© Автор (-ы). 2018. Открытый доступ. Эта статья распространяется в соответствии с лицензией Creative Commons Attribution 4.0 International (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Ishaque et al. BMC Gastroenterology (2018) 18:71. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0788-9>.

Примечание. Bio-Kult® в Российской Федерации продается под наименованием Бак-Сет® Форте.

СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является наиболее частым из широко распространенных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое накладывает огромное бремя на систему здравоохранения с ограниченными ресурсами [1, 2]. Он имеет гетерогенный клинический фенотип с различными комбинациями симптомов, включая боль в животе, вздутие живота и изменяющуюся частоту стула, в отсутствие каких-либо обнаруживаемых органических заболеваний с доступными клиническими исследованиями и обследованиями [3]. В Римских критериях III СРК определяется как периодическая боль в области живота или дискомфорт не менее 3 дней в месяц в течение последних 3 месяцев (появление симптомов не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза), связанные с двумя или более из следующих признаков: улучшением при опорожнении кишечника, появлением боли, связанным с изменением частоты стула, или появлением боли или дискомфорта, связанным с изменением формы (внешнего вида) стула. Распространенность СРК варьируется между географическими регионами и популяциями, а также зависит от используемых диагностических критериев [4]. Сообщалось о распространенности по всему миру примерно среди 10–20% взрослого населения [5], а в самом крупном исследовании на сегодняшний день (41 страна, 288 103 человека) средняя распространенность СРК в разных странах варьировалась от 1,1% (Франция и Иран) до 35,5% (Мексика) [1]. В трех исследованиях в Бангладеш было сообщено о показателях распространенности СРК, составляющих 24,4% (Римские критерии I), 7,7% (Римские критерии II) и 12,9% (Римские критерии III), с более высоким показателем у женщин [6–8]. Несмотря на то что синдром сильно проявлялся клинически и отрицательно влиял на качество жизни человека (КЖ), было отмечено, что только около трети пациентов сообщили о симптомах своим врачам общей практики [9].

Патогенез СРК является многофакторным, обусловленным в том числе такими факторами, как генетика, непереносимость режима питания, изменения микробиоты ЖКТ, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), иммунная активация кишечника, повышенная кишечная проницаемость, висцеральная гиперчувствительность, нетипичное протекание боли, нарушение оси «мозг – кишечник», поведенческие факторы и измененная подвижность ЖКТ [10–12]. Диагностика СРК остается проблемой, при которой отсутствуют приемлемые биохимические, гистопатологические или радиологические тесты. В настоящее время он диагностируется с использованием основанных на симптомах критериев, первоначально предложенных Мэннингом, которые впоследствии были изменены и включены в различные версии Римских критериев [13–16]. Роль воспаления и иммунологических механизмов в патогенезе симптоматики СРК может быть особенно важна, поскольку во время наблюдения у пациентов с СРК имеется тенденция к большей насыщенности клетками слизистых оболочек и другим признакам повышенной воспалительной реакции [17–20].

Для лечения СРК были рекомендованы многие препараты, включая спазмолитические средства, объемобразующие препараты, психотропные препараты и антагонисты рецепторов 5-НТ. Однако в большинстве случаев данные средства не оправдали ожиданий для облегчения симптомов, возможно, из-за гетерогенного патогенеза заболевания. Пробиотики представляют собой «живые микроорганизмы, которые при приеме в достаточных количествах приносят пользу организму» [21]. Обоснованием использования пробиотиков в лечении СРК является их возможность корректирования дисбактериоза (качественные и количественные изменения в микробиоте) или для стабилизации микробиоты организма. Об уменьшении численности видов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [22], а также увеличении видов *Gamma-proteobacteria* (семейство, состоящее из многочисленных патогенов) [23] часто сообщается в исследованиях СРК. Кроме того, анализ ПЦР-электрофорезом в геле с изменяющейся концентрацией денатурирующего вещества (PCR-DGGE) образцов кала у пациентов с СРК показывает большую временную нестабильность микробиоты по сравнению со здоровыми контролями [24]. Наблюдаемый дисбактериоз, измененная функция мукозального барьера, активированные иммунные реакции и СИБР поддерживают потенциальную роль бактерий как в патогенезе, так и при лечении СРК [25–27]. Существует все возрастающее мнение о том, что дисбаланс кишечных бактерий способствует симптомам СРК.

Следовательно, увеличение массы полезных видов может помочь уменьшить отрицательное воздействие патогенных бактерий и облегчить симптомы [28]. Большинство исследований на сегодняшний день были экспериментальными [29–34], и это послужило стимулом для текущего клинического исследования, которое было проведено для оценки того, является ли применение мультипробиотика Bio-Kult® (14 различных бактериальных штаммов, 2 млрд колониеобразующих единиц на капсулу) более эффективным, чем плацебо, в плане уменьшения симптомов СРК (особенно боли в области живота и учащенного стула) и улучшения качества жизни у большого числа пациентов при СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), диагностированной в соответствии с Римскими критериями III.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование было рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым, с одинаковым соотношением распределения, в параллельных группах, клиническим исследованием, проведенным в отделении гастроэнтерологии BSMMU в период с апреля 2014 г. по август 2016 г. Исследование было одобрено Советом по этике BSMMU, ЭСО (экспертный совет организации) BSMMU, Дакка, до его начала; идентификационный номер BSMMU/2015/1011. Все участники были проинформированы о задачах, методологии и цели исследования в понятной форме, и те, кто согласился участво-

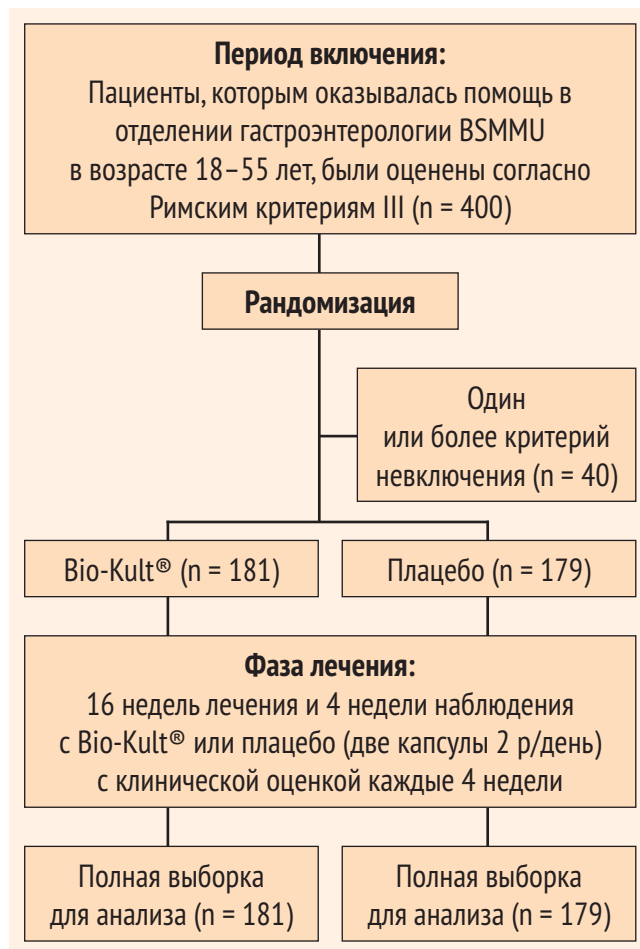
вать, должны были предоставить устное и письменное согласие до включения в исследование. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации и Согласованном трехстороннем руководстве Международной конференции по гармонизации по надлежащей клинической практике [Clinicaltrials.gov NCT03251625; ретроспективно зарегистрировано 9 августа 2017 г.].

Пациенты

Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 55 лет с СРК-Д от умеренной до тяжелой степени, диагностированным в соответствии с Римскими критериями III (периодическая боль в животе или дискомфорт (неприятное ощущение, не описанное как боль) не менее трех дней в месяц в течение последних трех месяцев, связанный с двумя или более из следующих признаков: улучшением при опорожнении кишечника; болью, возникновение которой связано с изменением частоты стула, или болью или дискомфортом, возникновение которого связано с изменением формы (внешнего вида) стула. Критерии должны быть соблюдены в течение последних трех месяцев с появлением симптомов не менее чем за шесть месяцев до постановки диагноза). Пациенты, классифицированные как пациенты с СРК-Д (преобладание диареи), имели > 25% стула с мягким/водянистым калом (Бристольская шкала формы кала 6–7) и < 25% стула с твердым/жестким калом (Бристольская шкала формы кала 1–2). Тяжесть СРК определялась системой оценки степени тяжести СРК (СРК-COT), как описано ниже.

Следующие тревожные признаки должны отсутствовать в составе скрининга, чтобы свести к минимуму риск пропустить важные органические болезни: ректальное кровотечение, анемия, необъяснимая потеря веса, ночной понос и генетическая предрасположенность к органическим заболеваниям ЖКТ (например, рак толстой кишки или воспалительное заболевание кишечника). Все пациенты согласились не начинать какое-либо другое лекарственное лечение, если к этому не возникнет клинических показаний. Критерии невключения охватывали: лечение пробиотиками в течение последних трех месяцев; одновременную тяжелую болезнь (рак, неконтролируемый сахарный диабет, печеночная, почечная или сердечная дисфункция, гипер- или гипотиреоз); предшествующая операция на органах ЖКТ; хронические органические расстройства стула (например, воспалительное заболевание кишечника, туберкулез, дивертикулез и т. д.); лечение антибиотиками в течение двух месяцев, предшествующих исследованию; беременность или лактация. Чтобы исключить другие диагнозы, пациенты, соответствующие критериям включения по СРК, были подвергнуты скринингу с использованием следующих тестов: полного анализа крови (FBC), скорости оседания эритроцитов (ESR), С-реактивного белка (CRP), анализа антител на целиакию (определение антител к эндомизию или тканевой транслугтаминазе).

Рисунок 1. Протокол исследования



Методика

Пациенты, удовлетворяющие критериям включения в отсутствие критериев невключения или альтернативного диагноза и которые предоставили письменную форму информированного согласия, были включены в исследование и составили группу рандомизации (рис. 1). Всем участникам было рекомендовано поддерживать свой обычный режим питания на протяжении всего исследования.

Задача состояла в том, чтобы набрать около 400 пациентов с СРК-Д (см. раздел «Статистический анализ»). Рандомизация в две группы (с равным соотношением) выполнялась независимым статистиком с использованием программного обеспечения для рандомизации (www.randomizer.org). Одна группа получала мультипробиотик Bio-Kult® (Probiotics International Ltd. (Protexin), Сомерсет, Великобритания), две капсулы два раза в день (рекомендованная производителем суточная доза), в то время как другая группа получала идентичные капсулы плацебо (наполнителем была микрокристаллическая целлюлоза в растительной капсуле, изготовленной из гидроксипропилметилцеллюлозы), две капсулы два раза в день. Bio-Kult® представляет собой препарат в форме капсул, содержащий 14 различных бактериальных штаммов (2 млрд КОЕ на капсулу), а доза двух капсул два раза в день

эквивалентна 8 млрд КОЕ/сут. В Bio-Kult® содержится 14 различных бактериальных штаммов: *Bacillus subtilis* PXN 21, *Bifidobacterium* spp. (*B. bifidum* PXN 23, *B. breve* PXN 25, *B. infantis* PXN 27, *B. longum* PXN 30), *Lactobacillus* spp. (*L. acidophilus* PXN 35, *L. delbrueckii* spp. *Bulgaricus* PXN39, *L. casei* PXN 37, *L. plantarum* PXN 47, *L. rhamnosus* PXN 54, *L. helveticus* PXN 45, *L. salivarius* PXN 57), *Lactococcus lactis* PXN 63 и *Streptococcus thermophilus* PXN 66. Капсулы принимались до или во время еды в общей сложности 16 недель; пациенты наблюдались в течение одного месяца по окончании этого периода.

С помощью независимого мониторинга данных были защищены рандомизационные коды лечения и распределения, которые были заблокированы до тех пор, пока все анализы не были завершены. Таким образом, клиническое исследование было выполнено двойным слепым методом со всеми пациентами и клиническим персоналом, не знающим, какое лечение было назначено.

Перед началом лечения для каждого пациента была проведена базовая оценка, в ходе которой были зарегистрированы демографические данные, симптомы СРК и данные о качестве жизни. Во время лечения пациенты должны были возвращаться в клинику один раз в месяц для переоценки симптомов СРК и КЖ и сообщать о любых случившихся нежелательных явлениях (НЯ).

Опросник СРК-оценка степени тяжести (СРК-СОТ) заполнялся на исходном уровне, при каждом ежемесячном посещении клиники и после последующего наблюдения в течение одного месяца. СРК-СОТ – это документ из 5 пунктов, используемый для измерения тяжести болей в животе, частоты боли в животе (количество дней с болью в животе за последние 10 дней), тяжести вздутия живота, неудовлетворенности частотой и характером стула и влияния на качество жизни, каждый по 100-балльной шкале [35]. Пункты суммируются, и, следовательно, общий балл может варьироваться от 0 до 500 баллов. Тяжесть СРК имеет следующие определенные диапазоны: легкий 75–174, умеренный 175–300 и тяжелый > 300. СРК-СОТ заполнялся врачом при каждом посещении клиники.

Опросник СРК-КЖ – это документ из 34 пунктов, специально предназначенный для оценки ухудшения качества жизни из-за симптомов СРК [36]. Каждый пункт оценивается по пятибалльной шкале (1 = совсем нет, 5 = в большей степени) и представляет собой одно из восьми нарушений (дисфория, нарушение активности, ощущение собственного тела, озабоченность здоровьем, избегание пищи, социальные реакции, сексуальные дисфункции и взаимоотношения). Пункты оцениваются для получения общей оценки качества жизни, связанной с СРК. Чтобы облегчить интерпретацию подсчета, общая суммарная оценка преобразуется в шкалу от 0 до 100, начиная с нуля (низкий уровень качества жизни) до 100 (максимальный уровень качества жизни). Опросник о качестве жизни был переведен на бенгальский язык и передан каждому пациенту до начала лечения; пациент заполнял форму каждый месяц, и все данные были зафиксированы и внесены в бланк данных.

Оценка эффективности и конечные точки

Цель данного исследования состояла в том, чтобы определить, является ли прием мультипробиотика более эффективным, чем плацебо, в отношении симптомов ЖКТ и улучшения КЖ у пациентов с умеренным и тяжелым СРК-Д.

Первичная конечная точка

■ Изменение тяжести и частоты абдоминальной боли в СРК-СОТ во время лечения мультипробиотиком или плацебо и по сравнению с исходным уровнем.

Вторичные конечные точки

■ Изменение других показателей тяжести симптомов ЖКТ (включая частоту и консистенцию стула, вздутие живота) в СРК-СОТ во время лечения с использованием мультипробиотика и плацебо и по сравнению с исходным уровнем.

■ Изменение параметров КЖ (с использованием утвержденного опросника СРК-КЖ) во время лечения с использованием мультипробиотика и плацебо и по сравнению с исходным уровнем.

■ Оценить любые НЯ, о которых сообщалось во время лечения с помощью мультипробиотика и плацебо.

Объем выборки

Размер выборки для данного исследования определяли по формуле:

$$n_1 = 2\sigma^2(Z_\beta + Z_\alpha)^2 / (\mu_1 - \mu_2)^2, \text{ где}$$

$Z_\beta = 0,84$ при статистической мощности исследования 80% и $Z_\alpha = 1,96$ при 95%-ном доверительном интервале. $\mu_1 - \mu_2$ представляет собой минимальную клинически значимую разницу, которая была установлена на уровне 30% (рекомендуется как минимальное клинически значимое преобразование для пробиотиков). Стандартное отклонение (σ), составляющее 87,77 для СРК-SSS, было сообщено Сиссоном и коллегами из аналогичного исследования и использовалось при расчете размера выборки [29]. Отталкиваясь от этих предположений, размер выборки был рассчитан исходя из 135 человек на группу лечения (всего 270). Учитывая возможность наличия пациентов, исключенных из исследования, и несоблюдения требований протокола, мы предположили, что размер выборки должен быть увеличен до примерно 384 пациентов (192 на группу). На практике первые 400 пациентов с СРК-Д, посещавших отделение гастроэнтерологии BSMMU в период с апреля 2014 г. по август 2016 г., которые предоставили письменное информированное согласие, были включены в исследование и рандомизированы на лечение.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Все анализы были выполнены на выборке пациентов без нарушений протокола (PP), то есть у пациентов, которые не имели серьезных нарушений протокола, отвечали минимальным требованиям протокола и которые могли быть оценены для первичной конечной точки. Показатели симптомов СРК-СОТ и оценки документа СРК-КЖ были выражены как среднее \pm стандартное отклонение (СО) и проанализированы с использованием непарного t-критерия Стьюдента. Качественные данные представлены

как частота/проценты и анализируются с использованием критерия хи-квадрат. Связь между различными переменными была исследована с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Все анализы выполнялись с использованием компьютерной программы SPSS (версия 13.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности 400 пациентов с СРК-Д, которых диагностировали по Римским критериям III и которые соответствовали критериям включения, были рандомизированы до начала 16 недель лечения. В общей сложности исследование завершили 360 пациентов, составивших выборку пациентов без нарушений протокола (РР). Из них 181 пациент получил лечение с использованием мультипробиотика и 179 получили плацебо (рис. 1).

Демографические данные и исходные характеристики

Группы лечения были сопоставимы по среднему (\pm СО) возрасту ($32,2 \pm 10,1$ и $31,7 \pm 9,7$ года для групп пробиотика и плацебо соответственно) и полу (соотношение мужчин и женщин 3,7/1 с более высокой частотой в группе плацебо: 4,3/1 против 3,2/1 в группе мультипробиотика; $p = 0,179$) (табл. 1). Эти две группы были сопоставимы по доле пациентов с умеренным/тяжелым СРК-Д: 21,5/78,5% в группе пробиотика и 29,1/70,9% в группе плацебо ($p = 0,101$).

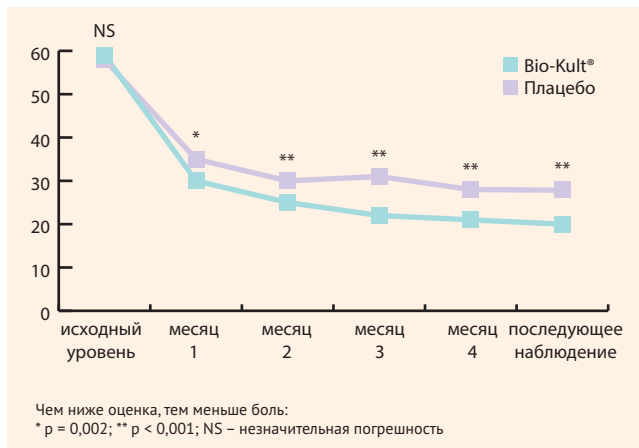
Изменения в показателях симптомов СРК

Результаты, относящиеся к изменениям показателей симптомов СРК, представлены в таблице 2. Для конечных точек СРК-СОТ с 5 пунктами (боль в животе; частота боли в животе; количество дней с болью в животе за последние

Таблица 1. Демографические данные пациентов

Параметр	Пробиотик (n = 181)	Плацебо (n = 179)	P-значение
Возраст (лет) [среднее \pm СО]	$32,2 \pm 10,1$	$31,7 \pm 9,7$	0,642
Пол (мужской/женский)	136/45	145/34	0,179
СРК-Д (Римские критерии III)	181 (100)	179 (100)	NS
Умеренная степень	39 (21,5)	52 (29,1)	0,101
Тяжелая степень	142 (78,5)	127 (70,9)	
Род занятий:			
Сфера обслуживания	59	50	0,043
Студент	51	38	
Предприниматель	19	23	
Домохозяйка	22	25	
Наемный рабочий (художник, портной, водитель, фермер)	30	43	

Рисунок 2. Оценка боли в животе СРК-СОТ с пробиотиком (Bio-Kult®) или плацебо (16 недель лечения и последующее наблюдение в течение 1 месяца)



10 дней; уровень тяжести вздутия живота; неудовлетворенность частотой и характером стула и влияние симптомов на жизнь), а также при общем балле СРК-СОТ различия между группой мультипробиотика и группой плацебо были статистически значимыми во все моменты времени. В группе пробиотика общий балл СРК-СОТ сократился на 145 пунктов в течение 30 дней (117 баллов в группе плацебо) и на 223 пункта к 5-му месяцу (157 баллов в группе плацебо). Это наглядно демонстрируется значительным снижением уровня абдоминальной боли (первичная оценка результата) в течение четырехмесячного лечения и при последующем наблюдении (рис. 2). На момент окончания наблюдения уровень абдоминальной боли уменьшился на 69% от исходного (уменьшение на 40 баллов) в группе мультипробиотика по сравнению с 47% (уменьшение на 27 баллов) в группе плацебо ($58,5 \pm 11,1$ до $18,1 \pm 15,2$ в сравнении с $57,2 \pm 10,6 - 30,2 \pm 19,9$, $p < 0,001$).

В дополнение к улучшениям в оценках СРК-СОТ количество дефекаций в день значительно сократилось со 2-го месяца в группе мультипробиотика по сравнению с группой плацебо (табл. 2). В то же время выделение избыточной слизи было схожим в двух группах лечения.

На исходном уровне все пациенты оценивали свои симптомы от умеренной до тяжелой степени (табл. 3). Однако в конце последующего периода 52,5% пациентов в группе мультипробиотика оценивали свои симптомы как умеренные по сравнению с 39,1% в группе плацебо ($p < 0,001$). Более того, количество пациентов, не имеющих никаких симптомов, в конце исследования составляло 33,7% в группе мультипробиотика по сравнению с 12,8% в группе плацебо ($p < 0,001$).

Сравнение результатов оценки симптомов СРК по возрасту и полу в группе мультипробиотика не выявило статистически значимых различий к пятому месяцу. Напротив, в группе плацебо у пациентов в возрасте 30 лет и старше наблюдалось значительное улучшение по показателю боли ($p < 0,001$) и вздутия в области живота ($p = 0,041$) по сравнению с пациентами в возрасте < 30 лет.

Таблица 2. Показатели симптомов СРК на исходном уровне, в течение 16 недель лечения и последующего наблюдения на протяжении одного месяца

	Пробиотик (Bio-Kult®) (n = 181)	Плацебо (n = 179)	P-значение
Общая оценка СРК-СОТ			
До лечения	333,0 ± 40,4	332,9 ± 42,0	0,992
Месяц 1	187,9 ± 61,3	215,4 ± 75,0	<0,001
Месяц 2	146,5 ± 76,4	188,0 ± 92,0	<0,001
Месяц 3	122,0 ± 78,3	199,5 ± 104,1	<0,001
Месяц 4	115,2 ± 75,0	179,7 ± 100,2	<0,001
Месяц 5	110,0 ± 71,8	176,0 ± 100,0	<0,001
СРК-СОТ: показатель тяжести боли в животе			
До лечения	58,5 ± 11,1	57,2 ± 10,6	0,264
Месяц 1	30,3 ± 14,8	35,3 ± 15,9	0,002
Месяц 2	23,8 ± 16,2	31,1 ± 18,8	<0,001
Месяц 3	20,3 ± 15,8	33,1 ± 19,7	<0,001
Месяц 4	18,5 ± 16,2	30,4 ± 20,3	<0,001
Месяц 5	18,1 ± 15,2	30,2 ± 19,9	<0,001
СРК-СОТ: количество дней в последние 10 дней с болью			
До лечения	7,7 ± 2,3	8,1 ± 2,3	0,056
Месяц 1	3,6 ± 2,1	4,4 ± 2,5	0,001
Месяц 2	2,9 ± 2,3	3,8 ± 2,7	0,001
Месяц 3	2,5 ± 2,2	4,2 ± 2,8	<0,001
Месяц 4	2,4 ± 2,1	4,1 ± 3,2	<0,001
Месяц 5	2,2 ± 1,9	3,9 ± 3,0	<0,001
СРК-СОТ: показатель тяжести вздутия живота			
До лечения	58,5 ± 11,5	58,9 ± 12,0	0,695
Месяц 1	34,2 ± 16,2	38,4 ± 19,3	0,028
Месяц 2	25,7 ± 16,9	35,6 ± 20,2	<0,001
Месяц 3	21,1 ± 16,4	37,5 ± 22,3	<0,001
Месяц 4	20,1 ± 16,6	36,3 ± 23,3	<0,001
Месяц 5	19,6 ± 15,8	35,9 ± 23,5	<0,001
СРК-СОТ: оценка удовлетворенности кишечными симптомами			
До лечения	71,0 ± 9,7	69,6 ± 13,1	0,256
Месяц 1	44,9 ± 14,2	50,3 ± 16,9	0,001
Месяц 2	34,3 ± 17,2	43,0 ± 19,6	<0,001
Месяц 3	29,6 ± 18,3	45,5 ± 22,5	<0,001
Месяц 4	28,0 ± 18,9	43,3 ± 23,8	<0,001
Месяц 5	26,5 ± 19,1	42,2 ± 25,0	<0,001
Наибольшее количество дефекаций			
До лечения	6,1 ± 2,6	5,6 ± 1,8	0,024
Месяц 1	3,3 ± 1,4	3,3 ± 1,4	0,891
Месяц 2	2,9 ± 1,2	3,2 ± 1,3	0,043
Месяц 3	3,0 ± 1,5	3,6 ± 1,3	<0,001
Месяц 4	2,7 ± 1,5	3,5 ± 1,3	<0,001
Месяц 5	2,5 ± 1,4	3,4 ± 1,4	<0,001
Выделение излишней слизи (кол-во пациентов (%))			
До лечения	181 (100,0)	179 (100,0)	
Месяц 1	170 (93,9)	177 (98,9)	0,012
Месяц 2	175 (96,7)	175 (97,8)	0,748
Месяц 3	175 (98,9)	177 (98,9)	0,157
Месяц 4	171 (94,5)	174 (97,2)	0,195
Месяц 5	168 (92,8)	171 (95,5)	0,272
СРК-СОТ: баллы СРК, влияющие или затрагивающие жизнь			
До лечения	68,6 ± 12,6	66,1 ± 11,1	0,049
Месяц 1	42,5 ± 15,0	47,4 ± 16,6	0,004
Месяц 2	33,4 ± 17,2	40,6 ± 19,7	<0,001
Месяц 3	26,0 ± 17,9	41,8 ± 23,4	<0,001
Месяц 4	24,9 ± 16,5	29,1 ± 19,6	0,028
Месяц 5	23,4 ± 17,4	28,2 ± 20,1	0,015

Примечание. Непарный t-критерий использовался для определения уровня статистической значимости.

Изменения в оценках СРК-КЖ

Изменения в общем уровне качества жизни, оцениваемые по опроснику СРК-КЖ, показаны в *таблице 4*. Со 2-го месяца произошло статистически значимое улучшение КЖ в группе мультипробиотика по сравнению с группой плацебо. На *рисунке 3* представлены результаты для восьми отдельных нарушений в опроснике СРК-КЖ. Игнорирование пищи, сексуальная дисфункция и переживания, связанные со здоровьем, оказали наиболее отрицательное влияние на КЖ в начале исследования в обеих группах пациентов. Преимущества терапии мультипробиотиком были однородны для всех восьми нарушений с постоянным увеличением с течением времени. После 4-месячного лечения и последующего наблюдения оценки в группе пробиотика были статистически более высокими, чем в группе плацебо ($p < 0,001$ во всех случаях). Ни возраст, ни пол не имели статистически значимого влияния на баллы СРК-КЖ на 5-м месяце.

Переносимость и безопасность

Как мультипробиотик, так и плацебо хорошо переносились без нежелательных явлений, связанных с лечением (НЯ), сообщаемых во время исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основных результатов

В соответствии с Римскими критериями III, боль в животе или дискомфорт являются решающими факторами первоначального диагноза СРК, а изменения в дефекации определяют разные подтипы [16]. Как правило, боль или дискомфорт связаны с дефекацией, или ее начало связано с увеличением или уменьшением частоты или формы стула, что может быть дополнительно усугублено стрессовыми жизненными событиями. Таким образом, изменения в степени тяжести абдоминальной боли являются надежной мерой результатов лечения и оценивались в данной группе с использованием опросника СРК-СОТ, который включает в себя два связанных с болью пункта [29, 35, 37]. Снижение более чем на 50 баллов по шкале СРК-СОТ свидетельствует о клиническом улучшении [35], хотя было высказано предположение о необходимости минимального сокращения на 95 баллов, чтобы продемонстрировать клинически значимое изменение симптомов [37].

В текущем исследовании среднее снижение общего показателя СРК-СОТ составило 145 баллов, достигнутых в течение 30 дней воздействия, которое поднялось до более чем 200 баллов после 16 недель лечения. Эти уменьшения при приеме мультипробиотика являются клинически значимыми, и на них не оказывает значимого влияния возраст или пол. Более того, они значительно больше, чем ранее сообщавшиеся изменения в СРК-СОТ при приеме пробиотика с одним штаммом после 12 недель лечения (уменьшение 50 баллов через 12 недель) [38] и в исследовании с несколькими штаммами (снижение на 63 балла через 12 недель) [29]. Что касается первичного результата, 16 недель приема мультипроби-

Таблица 3. Тяжесть симптомов на исходном уровне, в течение 16 недель лечения и последующего наблюдения на протяжении одного месяца

Степень тяжести СРК-Д	Пробиотик (Bio-Kult®) (n = 181)	Плацебо (n = 179)	P-значение
Исходный уровень			
Умеренная	39 (21,5)	52 (29,1)	0,101
Тяжелая	142 (78,5)	127 (70,9)	
Месяц 1			
Период без симптомов	2 (1,1)	2 (1,1)	0,086
Легкая	78 (43,1)	58 (32,4)	
Умеренная	91 (50,3)	99 (55,3)	
Тяжелая	10 (5,5)	20 (11,2)	
Месяц 2			
Период без симптомов	16 (8,8)	18 (10,1)	<0,001
Легкая	112 (61,9)	61 (34,1)	
Умеренная	42 (23,2)	82 (45,8)	
Тяжелая	11 (6,1)	18 (10,1)	
Месяц 3			
Период без симптомов	54 (29,8)	20 (11,2)	< 0,001
Легкая	98 (54,1)	62 (34,6)	
Умеренная	23 (12,7)	57 (31,8)	
Тяжелая	6 (3,3)	40 (22,3)	
Месяц 4			
Период без симптомов	56 (30,4)	22 (11,2)	< 0,001
Легкая	99 (54,7)	68 (38,0)	
Умеренная	21 (11,6)	66 (36,9)	
Тяжелая	6 (3,3)	23 (12,8)	
Последующее наблюдение: месяц 5			
Период без симптомов	61 (33,7)	23 (12,8)	< 0,001
Легкая	95 (52,5)	70 (39,1)	
Умеренная	21 (11,6)	65 (36,3)	
Тяжелая	4 (2,2)	21 (11,7)	

Примечание. Непарный критерий Хи-квадрат использовался для определения уровня статистической значимости.

отика уменьшало уровень абдоминальной боли на 69% в сравнении с 47% в группе плацебо (с 58 баллов до 18 баллов в сравнении со снижением с 57 баллов до 30 баллов, $p < 0,001$). Более 85% пациентов в группе мультипробиотика сообщили об улучшении своей категории тяжести, тогда как почти половина (48%) группы плацебо не заметили улучшения в своей категории тяжести. Относительно высокий ответ на лечение в группе плацебо ранее сообщался в исследованиях функционального расстройства кишечника, что, как было показано, имеет

Таблица 4. Оценка параметров СРК-КЖ на исходном уровне, в течение 16 недель лечения и последующего наблюдения на протяжении одного месяца

	Пробиотик (Bio-Kult®) (n = 181)	Плацебо (n = 179)	P-значение
До лечения	22,6 ± 10,5	27,5 ± 13,0	<0,001
На 1-м месяце	46,5 ± 13,6	44,8 ± 15,8	0,270
На 2-м месяце	59,0 ± 18,9	48,7 ± 20,3	< 0,001
На 3-м месяце	66,4 ± 21,6	47,6 ± 22,9	< 0,001
На 4-м месяце	68,3 ± 21,8	48,4 ± 24,5	< 0,001
На 5-м месяце	72,0 ± 16,5	58,5 ± 16,8	< 0,001

Примечание. Непарный t-критерий использовался для определения уровня статистической значимости. В этой системе оценки более высокие баллы указывают на улучшение качества жизни.

отрицательную корреляцию с продолжительностью исследования [30]. Согласно Европейскому агентству по лекарственным средствам «Руководство по оценке лекарственных средств для лечения СРК», пациент, у которого достигнут лечебный эффект (респондер), должен продемонстрировать оценку абдоминальной боли, которая улучшилась как минимум на 30% по сравнению с исходным уровнем [39]. В текущем исследовании ключевые симптомы СРК были статистически значимо улучшены по сравнению с плацебо, причем изменение большинства параметров превышало 30%.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что некоторые пробиотики способны значительно уменьшить боль в животе, вздутие живота и метеоризм, в то же время увеличивая показатели, связанные со здоровьем, у пациентов с СРК по опроснику качества жизни [40]. Аналогичным образом в текущем исследовании, помимо облегчения симптомов, было продемонстрировано, что лечение мультипробиотиком значительно улучшает все показатели качества жизни, оцениваемые с использованием опросника СРК-КЖ по 34 пунктам. Благоприятные изменения были отмечены в течение одного месяца после начала лечения, и после 4-месячного лечения улучшения были статистически значимыми ($p < 0,001$) для всех восьми показателей, включенных в документ КЖ. В ходе данного клинического исследования лечение мультипробиотиком и плацебо одинаково хорошо переносилось, при этом не сообщалось о связанных с лечением НЯ.

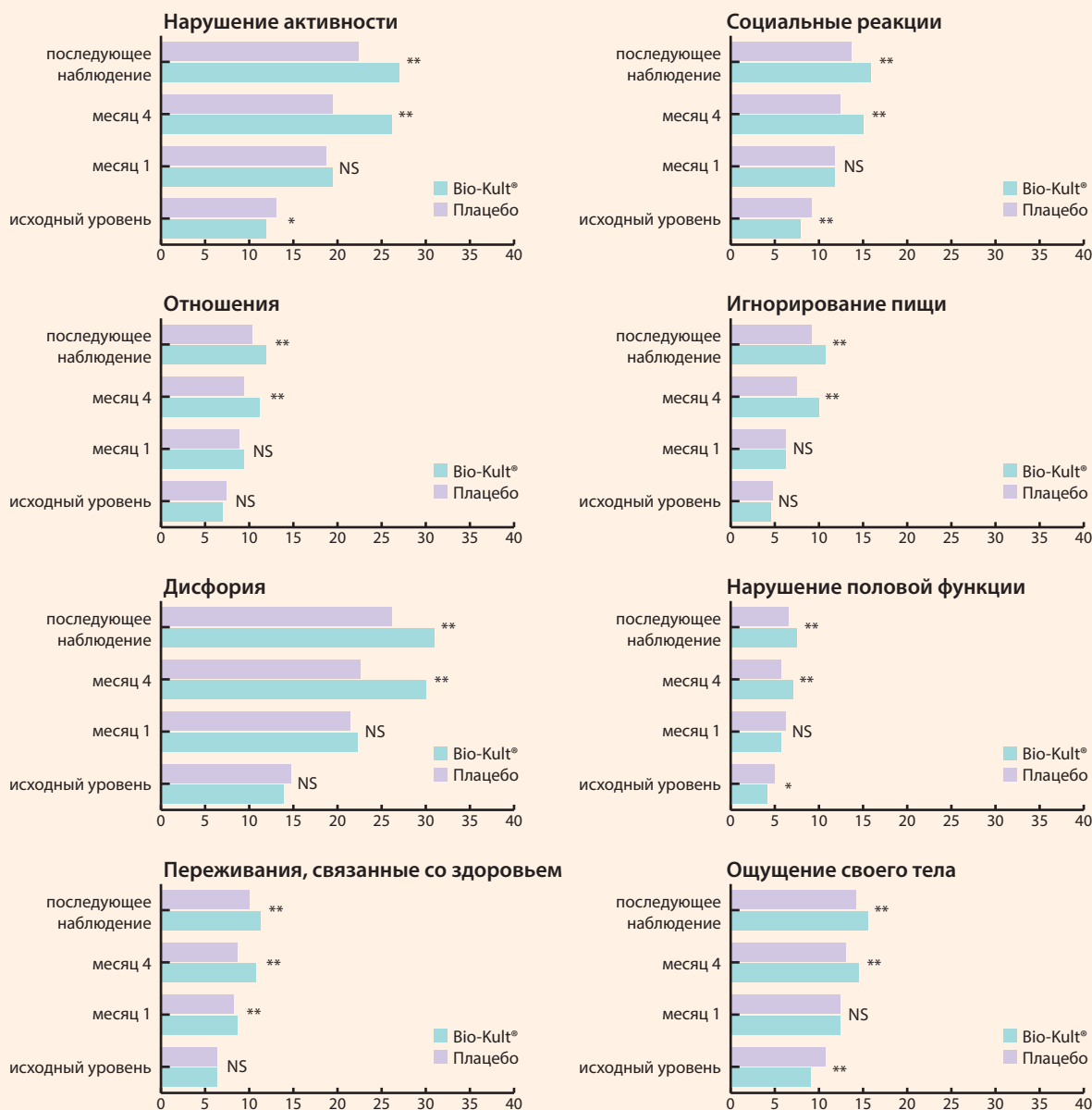
Сравнение с существующей литературой

Недавно опубликованный систематический обзор пробиотиков, проведенный Британской диетической ассоциацией (BDA), показал, что из 35 проанализированных РКИ, связанных с пробиотиками, почти три четверти были потенциально экспериментальными исследованиями со слишком маленьким размером выборки (<50 пациентов/группа) для разработки любых специфических для пробиотиков клинических рекомендаций [41]. Размер выборки ($n = 360$) текущего исследования осно-

вывался на надежных статистических анализах для достижения достаточной мощности исследования и представляет собой одно из самых крупных клинических исследований пробиотиков для лечения СРК на сегодняшний день. Более того, рекомендации исследования из обзора BDA предусматривают, что высококачественные РКИ пробиотиков должны использовать подтип СРК и проверенные оценки симптомов и качества жизни [41]. В этой связи наше исследование включало пациентов с СРК-Д, а оценки проводились с использованием проверенных инструментов СРК-COT и СРК-КЖ.

Еще один интересный вывод в обзоре BDA заключался в том, что исследования, в которых использовались пробиотики с несколькими штаммами, по всей видимости, дали лучшие клинические результаты, чем пробиотики с одним штаммом, с точки зрения общих симптомов (в 14 из 35 исследований было сообщено о статистически значимой пользе, и в 65% из них были использованы мультипробиотики с несколькими штаммами), абдоминальной боли (в 8 из 35 исследований было сообщено о статистически значимой пользе, а в 63% из них использовали пробиотики с несколькими штаммами), а также качества жизни (только в 2 из 16

Рисунок 3. Оценки индивидуального показателя для СРК-КЖ в течение 16 недель лечения с использованием пробиотика с несколькими штаммами (Bio-Kult® или плацебо)



* p < 0,05; ** p < 0,001; NS – незначительная погрешность
 В этой системе подсчета более высокие баллы указывают на улучшение качества жизни

исследований, которые измеряли уровень КЖ, было сообщено о статистически значимой пользе, и в обоих этих исследованиях были использованы мультипробиотики [41].

Исследовательские группы в нашем учреждении (BSMMU) также наблюдали переменные реакции, зависящие от бактериальных штаммов, используемых в качестве пробиотика. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования влияния пробиотика из одного штамма *S. boulardii* у пациентов с СРК-Д были не слишком перспективными [32]. Однако последующее исследование с использованием пробиотика с несколькими штаммами дало положительный результат, который являлся клинически и статистически значимым [33]. Ряд исследований показал уменьшение микробного разнообразия у пациентов с СРК в сравнении со здоровым контролем [42], в частности, в отношении *Bifidobacteria* и *Lactobacilli spp.* [12, 43]. Пробиотик с 14 штаммами, используемый в текущем исследовании (включая 7 *Lactobacilli* и 4 *Bifidobacteria spp.*), мог обеспечить улучшения клинических показателей за счет увеличения микробного разнообразия у данных пациентов, а также может помочь объяснить, почему исследование пробиотиков с одним штаммом не было столь же успешным в снижении симптомов у пациентов с СРК.

Не вызывает сомнения, что микробиота желудочно-кишечного тракта оказывает прямое и косвенное воздействие на иммунную систему и воспаление [44, 45]. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что у пациентов с СРК наблюдается более высокая насыщенность клетками слизистой оболочки и другие признаки повышенной воспалительной активности, которые могут способствовать развитию СРК [12, 46]. В данном исследовании маркеры воспаления измерены не были, однако в будущих исследованиях было бы полезно контролировать воспаление, чтобы исследовать влияние пробиотиков на общие и местные маркеры воспалительной реакции. В целом, несмотря на растущий интерес к этой области, наше понимание роли микробиоты кишечника в функциональных расстройствах ЖКТ, таких как СРК, остается ограниченным [12]. Результаты текущего исследования дают представление о преимуществах, которые могут быть получены с использованием мультипробиотика, но исследование не предназначалось для выяснения физиологических механизмов, лежащих в основе наблюдаемых клинических улучшений.

Преимущества и ограничения исследования

Сильные стороны данного клинического исследования связаны с его дизайном с участием большого числа пациентов с СРК-Д со строгим контролем для уменьшения факторов, которые могут оказать косвенное влияние на оценку (поддерживается двойным слепым методом с помощью независимого персонала) и вариации (большое количество пациентов с тяжелой формой СРК-Д в плацебо-контролируемом исследовании). Подавляющее большинство исследований пробиотиков

при СРК, проведенных до сих пор, страдают от небольших размеров выборки, что делает их выводы неубедительными. На этом фоне данное исследование, по-видимому, является одним из крупнейших опубликованных на сегодняшний день в «относительно» однородной группе пациентов с тяжелой формой СРК-Д. Исследование имело адекватную статистическую мощность для определения статистически-клинических различий между пробиотиком с несколькими штаммами и плацебо у пациентов с СРК-Д. Это ограничивает выводы, которые можно сделать из данных, полученных с аналогичными типами пациентов, получавших одни и те же виды мультипробиотиков.

Для исследования этого типа существует ряд важных ограничений, которые необходимо обозначить. Во-первых, соблюдение требований протокола проверялось только качественно и закреплялось при каждом посещении клиента посредством словесного опроса, тогда как измерения не сохранялись. Во-вторых, в то время как всем участникам было рекомендовано поддерживать обычные режимы питания на протяжении всего исследования и отслеживалось это произвольно при посещении клиентов, оценка питания для подтверждения соблюдения режима питания не проводилась. В-третьих, причины отказа пациентов от исследования не всегда были доступны. В связи с этим было решено провести анализ в соответствии с каждым протоколом, который представляет потенциальный предвзятый наилучший вариант имеющихся данных, поскольку выводы применимы только к «идеальным» пациентам, которые полностью привержены лечению, которое им было назначено. Другим потенциальным ограничением исследования является то, что не проводилась обычная колоноскопия для исключения наличия микроскопического колита (МК), как это бывает практически во всех исследованиях в этом плане лечения. Однако относительно молодой возраст нашей когорты пациентов (приблизительный средний возраст 32 года) с преобладанием мужчин (почти 80%) означает, что относительная частота МК будет низкой и вряд ли значительно повлияет на данные, полученные в результате исследования.

В результате продолжительность исследования (лечение в течение 4 месяцев в сочетании с последующим одномесечным наблюдением) согласуется с клиническими исследованиями в данном плане лечения, но она относительно коротка для заболевания, которое, возможно, является болезнью на всю жизнь. Следовательно, никаких заключений относительно долговечности реакции не может быть сделано.

Выводы

В данном большом контролируемом клиническом исследовании для пациентов с СРК-Д использовались хорошо проверенные методы системы оценки тяжести симптомов (СРК-СОТ) и качества жизни (СРК-КЖ). Мы обнаружили, что мультипробиотик Bio-Kult® (14 различных бактериальных штаммов, 8 млрд колониеобразующих

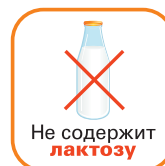
Бак-сет®

Английский мульти-пробиотик
нового поколения для взрослых
и детей **с 3-х лет**



Награда Королевы Великобритании
Елизаветы II в 2011 и 2016 гг.

Эффективность подтверждена
зарубежными исследованиями*



- ▼ Уменьшает выраженность абдоминальной боли на **70%** от исходного уровня
- ▼ Уменьшает частоту посещения туалета более чем на **50%**
- ▼ Повышает качество жизни пациентов с СРК



Probiotics International Ltd.
признан лучшей компанией
Великобритании 2013, 2016 г.

www.bac-set.ru, www.pharmamed.ru

A randomized placebo-controlled clinical trial of a multi-strain probiotic formulation (Bio-Kult®) in the management of diarrheapredominant irritable bowel syndrome
Shamsuddin M. Ishaque*, S. M. Khosruzzaman, Dewan Saifuddin Ahmed and Mukesh Prasad Sah



единиц в день) был безопасным и превосходил плацебо в улучшении симптомов ЖКТ в течение 4 месяцев лечения у пациентов с СРК-Д. Кроме того, улучшение симптомов было сопоставлено со статистически значимыми преимуществами во всех показателях качества жизни. Наконец, важно отметить, что полученные данные применимы только к пробиотику с несколькими штаммами и не должны быть обобщены с другими пробиотиками или подтипами пациентов с СРК.



Конфликт интересов: все авторы заявляют, что:

1. У них отсутствует нематериальная заинтересованность, которая может иметь отношение к представленной работе.
2. Все авторы подтверждают отсутствие каких-либо других отношений с компанией Probiotics International Ltd. (Protexin), чье участие в исследовании ограничивалось поставкой капсул пробиотика Bio-Kult® и капсул плацебо и проверкой проекта рукописи, а также финансовой поддержкой составления медицинских текстов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome foundation working team literature review. *Gut*, 2017, 66: 1075–82.
2. Canavan C, West J, Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40: 1023–34.
3. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA*, 2015, 313: 949–58.
4. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10: 712–21.
5. Thompson WG, Heaton KW, Smyth GT, Smyth C. Irritable bowel syndrome in general practice: prevalence, characteristics, and referral. *Gut*, 2000, 46: 78–82.
6. Masud MA, Hasan M, Azad Khan AK. Irritable bowel syndrome in a rural community in Bangladesh. Prevalence, symptom pattern and health seeking behavior. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96: 1547–52.
7. Perveen I, Hasan M, Masud MA, Bhuiyan MM, Rahman MM. Irritable bowel syndrome in a Bangladeshi urban community: prevalence and health care seeking pattern. *Saudi J Gastroenterol*, 2009, 15: 239–43.
8. Perveen I, Rahman MM, Saha M, Rahman MM, Hasan MQ. Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, overlapping symptoms, and associated factors in a general population of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol*, 2014, 33: 265–73.
9. Jones R, Lydeard S. Irritable bowel syndrome in the general population. *BMJ*, 1992, 304: 87–90.
10. Chang JY, Talley NJ. An update on irritable bowel syndrome: from diagnosis to emerging therapies. *Curr Opin Gastroenterol*, 2011, 27: 72–8.
11. Bolino CM, Bercik P. Pathogenic factors involved in the development of irritable bowel syndrome: focus on a microbial role. *Infect Dis Clin N Am*, 2010, 24: 961–75.
12. Imperatore N, Tortora R, Morisco F, Caporaso N. Gut microbiota and functional diseases of the gastrointestinal tract. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2017, 63: 355–72.
13. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J*, 1978, 2: 653–4.
14. Drossman DA, Richter JE, Talley NJ. The functional gastrointestinal bowel disorders, pathophysiology and treatment: a multinational consensus. Boston: Little Brown, 1994.
15. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut*, 1999, 45(Suppl 2): II43–7.
16. Drossman DA, Chang L, Bellamy N, et al. Severity in irritable bowel syndrome: a Rome foundation working team report. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106: 1749–59.
17. Gwee KA, Graham JC, McKendrick MW, et al. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after infectious diarrhoea. *Lancet*, 1996, 347: 150–3.
18. Gwee KA. Irritable bowel syndrome in developing countries—a disorder of civilization or colonization? *Neurogastroenterol Motil*, 2005, 17: 317–24.
19. Ghoshal UC, Park H, Gwee KA. Bugs and irritable bowel syndrome: the good, the bad and the ugly. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25: 244–51.
20. Gwee KA, Bak YT, Ghoshal UC. Asian Neurogastroenterology and Motility Association, et al. Asian consensus on irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25: 1189–205.
21. Joint FAO/WHO Working Group. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food London. Report of a joint FAO/WHO Working Group. Report on Drafting, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002. Available at: http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf [last accessed August 2017].
22. Staudacher HM, Whelan K. Altered gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome and its modification by diet: probiotics, prebiotics and the low FODMAP diet. *Proc Nutr Soc*, 2016, 75: 306–18.
23. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2011, 141: 1782–91.
24. Mättö J, Maunuksele L, Kajander K, Palva A, Korpela R, Kassinen A, Saarela M. Composition and temporal stability of gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome—a longitudinal study in IBS and control subjects. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2005, 43: 213–22.
25. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U, Gwee KA, Ng SC, Quigley EM. The gut microbiota and irritable bowel syndrome: friend or foe? *Int J Inflam*, 2012, 2012: 151085. <https://doi.org/10.1155/2012/151085>.
26. Quigley EM. Probiotics in irritable bowel syndrome: the science and the evidence. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(Suppl 1): S60–4.
27. Quigley EM, Shanahan F. The future of probiotics for disorders of the brain-gut axis. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 817: 417–32.
28. Lee HR, Pimentel M. Bacteria and irritable bowel syndrome: the evidence for small intestinal bacterial overgrowth. *Curr Gastroenterol Rep*, 2006, 8: 305–11.
29. Sisson G, Ayis S, Sherwood RA, Bjarnason I. Randomised clinical trial: a liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome—a 12 week double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40: 51–62.
30. Zhang Y, Li L, Guo C, Mu D, Feng B, Zuo X, Li Y. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*, 2016, 16: 62. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0470-z>.
31. Zeng J, Li YQ, Zuo XL, Zhen YB, Yang J, Liu CH. Clinical trial: effect of active lactic acid bacteria on mucosal barrier function in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28: 994–1002.
32. Kabir MA, Ishaque SM, Ali MS, Mahmuduzzaman M, Hasan M. Role of Saccharomyces Boulardii in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Mymensingh Med J*, 2011, 20: 397–401.
33. Rahman MZ, Chowdhury MS, Rahman MA. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome—a randomized, double blind placebo controlled study. *BSMMU J*, 2013, 6: 21–8.
34. Roberts LM, McCahon D, Holder R, Wilson S, Hobbs FDR. A randomised controlled trial of a probiotic 'functional food' in the management of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13: 45. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-45>.
35. Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997, 11: 395–402.
36. Drossman DA, Patrick DL, Whitehead WE, Toner BB, Diamant NE, Hu Y, Jia H, Bangdiwala SI. Further validation of the IBS-QOL: a disease-specific quality-of-life questionnaire. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95: 999–1007.
37. Spiegel B, Bolus R, Harris LA, Lucak S, Naliboff B, Esrailian E, Chey WD, Lembo A, Karsan H, Tillisch K, Talley J, Mayer E, Chang L. Measuring irritable bowel syndrome patient-reported outcomes with an abdominal pain numeric rating scale. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 30: 1159–70.
38. Lyra A, Hillilä M, Huttunen T, et al. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. *World J Gastroenterol*, 2016, 22: 10631–42.
39. European Medicines Agency. Guidance on the evaluation of medicinal products for the treatment of IBS. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500173457.pdf [last accessed June, 2017].
40. Bixquet Jimenez M. Treatment of irritable bowel syndrome with probiotics. An etiopathogenic approach at last? *Rev Esp Dig*, 2009, 101: 553–64.
41. McKenzie YA, Thompson J, Gulia P, Lomer MC, (IBS Dietetic Guideline Review Group on behalf of Gastroenterology Specialist Group of the British Dietetic Association). British dietetic association systematic review of systematic reviews and evidence-based practice guidelines for the use of probiotics in the management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet*, 2016, 29: 576–92.
42. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder? *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 14105–25.
43. Staudacher HM, Irving PM, Lomer MC, Whelan K. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11: 256–66.
44. Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature*, 2016, 535: 65–74.
45. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*, 2016, 535: 75–84.
46. Gwee KA. Post-infectious irritable bowel syndrome, an inflammation-immunological model with relevance for other IBS and functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*, 2010, 16: 30–4.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

В статье представлен обзор современных европейских и отечественных рекомендаций по диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности у больных хроническим панкреатитом (ХП). Результаты собственных сравнительных исследований по лечению внешнесекреторной недостаточности у 55 больных ХП подтверждают целесообразность использования рекомендованных доз современных микрокапсулированных полиферментных препаратов, т. к. при этом наблюдается не только редукция клинической картины, но и нормализация нутритивного статуса пациентов. Результаты исследования свидетельствуют о том, что оптимальным способом оценки эффективности заместительной ферментной терапии является нормализация антропометрических и биохимических параметров нутритивного статуса.

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, заместительная ферментная терапия, нутритивный статус.

O.N. MINUSHKIN, L.V. MASLOVSKY, A.E. EVSIKOV, A.M. CHEBOTAREVA

Central State Medical Academy, Federal State Budgetary Institution of Administrative Affairs of the President of the Russian Federation

PRACTICAL USE OF MODERN GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

The article presents a review of current European and Russian guidelines on diagnostics and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in patients with chronic pancreatitis. Results of our own comparative study on treatment of 55 chronic pancreatitis patients with low and adequate doses of pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) confirm the need for usage of recommended doses of modern micronized polyenzyme drugs since it improves both clinical manifestation and nutritional status in such patients unlike the lower doses. Our research findings show that the optimal criterium for PERT efficacy assessment is the normalization of antropometric and biochemical nutritional markers.

Keywords: chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, pancreatic enzyme replacement therapy, nutritional status.

В феврале 2017 г. были представлены положения Российского консенсуса по диагностике и лечению хронического панкреатита (ХП). Целями этого согласительного документа, подготовленного по инициативе российского «Панкреатологического клуба», явились выявление и консолидация мнений ведущих отечественных специалистов (гастроэнтерологов, хирургов, педиатров) по актуальным вопросам диагностики и лечения ХП [1].

В марте 2017 г. также были опубликованы панъевропейские клинические рекомендации по диагностике и лечению ХП, основанные на принципах доказательной медицины. К участию в их разработке, которая длилась 3 года, были привлечены ведущие специалисты из разных стран Европы. Двенадцать междисциплинарных групп представили систематические обзоры научной литературы по вопросам этиологии ХП, инструментальной диагностики с помощью методов визуализации, диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВСНПЖ), хирургического, медикаментозного и эндоскопического лечения; лечения псевдокист поджелу-

дочной железы (ПЖ), панкреатической боли, мальнутриции и питания, панкреатогенного сахарного диабета, естественного течения болезни и качества жизни [2].

Следует отметить, что те и другие рекомендации, построенные на основании современных научных данных, близки по основным положениям. Так, в разделе Российского консенсуса, посвященного диагностике ВСНПЖ, даны следующие рекомендации:

1. В клинической практике для выявления ВСНПЖ следует использовать определение панкреатической эластазы в кале, потому что этот тест наиболее доступен.
2. После постановки диагноза ХП следует провести исследование экзокринной функции ПЖ.
3. Прогрессирование или появление новых симптомов, которые могут быть связаны с экзокринной недостаточностью ПЖ, являются основанием для повторного исследования ее экзокринной функции, если предыдущие данные не отличались от нормы.
4. У больных сахарным диабетом повышен риск развития ВСНПЖ, поэтому при наличии клинических признаков следует провести функциональные тесты.

Европейские рекомендации, отвечая на вопрос «Какой анализ/исследование показаны для диагностики ВСНПЖ в клинической практике?», указывают следующее: «В клинических условиях необходимо проводить неинвазивное функциональное исследование ПЖ. Анализ на фекальную эластазу-1 (ФЭ-1) является широкодоступным, а дыхательный тест с использованием 13С-смешанных триглицеридов (13С-СТГ-ДТ) представляется альтернативным вариантом обследования. Применение МРХПГ с секретинном может также использоваться в качестве метода диагностики ВСНПЖ, однако данная методика обеспечивает только полуколичественные данные». Таким образом, на первые позиции в диагностике ВСНПЖ в повседневной практике выдвигается определение панкреатической эластазы в кале.

Подходы к медикаментозной коррекции ВСНПЖ также практически идентичны: показанием к проведению заместительной ферментной терапии (ЗФТ) являются клинические симптомы или лабораторные признаки мальабсорбции. Для выявления признаков мальнутриции рекомендуется провести соответствующую оценку питания. Классическим показанием для ЗФТ считается стеаторея с экскрецией жира с калом на уровне > 15 г/день. Однако количественное определение жиров в кале часто не проводится. Поэтому показаниями к ЗФТ также являются патологические результаты функционального исследования ПЖ в сочетании с клиническими признаками мальабсорбции или антропометрическими и (или) биохимическими признаками мальнутриции. К таким признакам относят: потерю веса, диарею, выраженный метеоризм, а также боли в животе. Низкие значения наиболее распространенных маркеров нутритивной недостаточности (жирорастворимые витамины, преальбумин, ретинолсвязывающий белок и магний) также являются показаниями к назначению ЗФТ. В качестве других параметров клинической оценки нутритивного статуса могут быть использованы: масса тела, ИМТ, окружность плеча, уровень холестерина, уровень лимфоцитов, мышечная сила кисти (сжатие в кулак), симптомы специфического нутритивного дефицита (выпадение волос, глоссит, дерматит, парестезии).

Показаниями к проведению заместительной ферментной терапии являются клинические симптомы или лабораторные признаки мальабсорбции. Для выявления признаков мальнутриции рекомендуется провести соответствующую оценку питания

К препаратам выбора для лечения ВСНПЖ отнесены микрокапсулированные препараты панкреатина в кишечнорастворимой оболочке, размер – до 2 мм. Микро- или мини-таблетки размером 2,2–2,5 мм также могут быть эффективными, хотя научных данных на этот счет немного меньше. Небольшие отличия наблюдаются в отношении рекомендованной дозы липазы: по европейским рекомендациям, для начальной терапии необходимо

использовать 40–50 тыс. ЕД с основными приемами пищи и половину этой дозы – в промежуточный прием пищи. Отечественные рекомендации предлагают 25–40 тыс. ЕД на основной прием и 10–20 тыс. ЕД на перекусы с ремаркой, что речь идет о минимальных дозах.

К препаратам выбора для лечения ВСНПЖ отнесены микрокапсулированные препараты панкреатина в кишечнорастворимой оболочке, размер – до 2 мм. Микро- или мини-таблетки размером 2,2–2,5 мм также могут быть эффективными, хотя научных данных на этот счет немного меньше

Для оценки эффективности ЗФТ предлагается определение динамики симптомов, связанных с мальдигестией (стеаторея, потеря веса, метеоризм), и параметров нутритивного статуса пациентов (антропометрических и биохимических). В отечественных рекомендациях для оценки эффективности предлагается использовать клинические показатели: увеличение массы тела, нормализацию витаминного статуса, прекращение абдоминальных симптомов. Анализ приведенных данных говорит об идентичности российских и европейских подходов как в диагностике, так и в лечении ВСНПЖ у больных ХП.

Вместе с тем обзор *реальных* практических рекомендаций, даваемых больным ХП с ВСНПЖ в поликлиниках или стационарах врачами разных специальностей (терапевтами, хирургами, реже – гастроэнтерологами), свидетельствует о том, что указанные выше положения о необходимых дозах полиферментных препаратов далеко не всегда соблюдаются. Нередко можно встретить рекомендации с указанием суточной дозы полиферментного препарата 30–60 тыс. ЕД по липазной активности. Бытует мнение как среди больных, так и, к сожалению, среди отдельных врачей об ухудшении работы ПЖ при терапии адекватными (100–150 тыс. ЕД) дозами современных полиферментных препаратов. Другой причиной несоблюдения последних рекомендаций может выступать высокая стоимость микрокапсулированных препаратов панкреатина.

Целью настоящего исследования явилось сравнение эффективности ЗФТ микрокапсулированными полиферментными препаратами у больных ХП с ВСНПЖ при использовании адекватных и низких доз. **1-я группа** состояла из 40 пациентов с ХП и ВСНПЖ, доказанной результатами фекального эластазного теста, получавших ЗФТ в дозе 100–150 тыс. ЕД по липазной активности в зависимости от степени ЭНПЖ. 20 из них принимали панкреатин с минимальной активностью липазы 25 тыс. ЕД, 20 – панкреатин с ферментативной активностью липазы 36 тыс. ЕД. **2-я группа** состояла из 15 пациентов с ХП с ВСНПЖ, которые по разным причинам (невозможность или нежелание, существующие рекомендации других врачей) получали ЗФТ в произвольной дозе – от 10 тыс. до 25 тыс. ЕД по липазной активности на прием пищи, средняя доза составила 14 тыс. ЕД на прием пищи. Из них

Таблица 1. Данные о пациентах исследуемых групп с ХП и ВСНПЖ

	1-я группа	2-я группа
Количество больных	40	15
Средний возраст, лет	54,9 ± 13,8	54,7 ± 14,0
Количество мужчин	24 (60%)	9 (60%)
Количество женщин	16 (40%)	6 (40%)

Таблица 2. Клинико-anamnestические данные больных исследуемых групп

		1-я группа	2-я группа
Количество больных		40	15
Продолжительность заболевания, лет		4,1 ± 7,2	2,9 ± 3,9
Употребление алкоголя		24 (60%)	8 (53%)
Курение		18 (45%)	7 (47%)
Осложнения ХП	Вирсунгоэктазия	7 (17,5%)	8 (53%)
	Псевдокисты ПЖ	11 (27,5%)	7 (47%)
	Вирсунголитиаз	2 (5%)	2 (13%)
	Инфильтраты	2 (5%)	2 (13%)
	Фиброз ПЖ	7 (17,5%)	1 (7%)
	Кальцификация ПЖ	5 (12,5%)	3 (20%)
Этиология заболевания	Алкогольный	25 (62,5%)	7 (47%)
	Билиарный	5 (12,5%)	4 (27%)
	Идиопатический	8 (20%)	4 (27%)
	Резекция ПЖ	2 (5%)	0 (0%)
Сопутствующая патология	Язвенная болезнь 12-перстной кишки	4 (10%)	0 (0%)
	Язвенная болезнь желудка	2 (5%)	0 (0%)
	Хронический алиментарный гепатит	6 (15%)	2 (13%)
	Холецистэктомия в анамнезе	7 (17,5%)	0 (0%)
	Желчнокаменная болезнь	2 (5%)	3 (20%)
	Хронический холецистит	1 (2,5%)	2 (13%)
	Сахарный диабет	8 (20%)	3 (20%)

2 пациента принимали Креон по 25 тыс. ЕД, 3 пациента – Эрмиталь по 20 тыс. ЕД, 4 пациента – Креон по 10 тыс. ЕД, 3 пациента – Микразим по 10 тыс. ЕД, 3 пациента – Мезим форте по 10 тыс. ЕД. Период наблюдения за больными составлял 3 мес. Общие данные представлены в *таблице 1*.

Обследование больных состояло в сборе жалоб и анамнеза, физикальном осмотре, регистрации антропо-

метрических показателей (рост, вес). Оценка клинических симптомов проводилась по 5-балльной шкале: 1 балл – симптом отсутствует, 2 балла – выраженность симптома слабая (можно не замечать), 3 балла – выраженность симптома умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон), 4 балла – выраженность симптома сильная (нарушает дневную активность или сон), 5 баллов – выраженность симптома очень сильная (значительно нарушает дневную активность или сон, требуется отдых); изучали клинические и биохимические анализы крови, проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Определение фекальной эластазы-1 проводилось методом иммуноферментного анализа (однократно в начале исследования). Результаты исследования со значениями выше 200 мкг/г кала считались нормальными, при значениях от 100 до 200 мкг/г кала фиксировалась умеренная степень ВСНПЖ, при значениях ниже 100 мкг/г кала – выраженная степень ВСНПЖ.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программного обеспечения StatSoft STATISTICA 10. Для анализа параметрических данных использовался критерий Стьюдента, для непараметрических – критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия со значениями $p \leq 0,05$.

Характеристики исследуемых больных представлены в *таблице 2*.

Оценка ряда параметров нутритивного статуса представлена в *таблице 3*.

Как продемонстрировано в *таблице 3*, достоверных различий в изучаемых параметрах нутритивного статуса до лечения не наблюдали.

Сравнение клинической эффективности представлено в *таблицах 4 и 5*.

Из *таблицы 4* видно, что 2-я группа характеризуется менее выраженной динамикой в отношении практически всех симптомов.

Интенсивность симптомов до и после лечения представлена в *таблице 5*.

Таблица 3. Исходные параметры нутритивного статуса больных исследуемых групп

Параметры	1-я группа (n = 40)	2-я группа (n = 15)
ИМТ (кг/м ²)	22,2 ± 3,5	20,4 ± 2,8
Гемоглобин (г/л)	130,8 ± 19,9	128,5 ± 18,2
Абсолютное число лимфоцитов	2,14 ± 1,3	2,0 ± 0,7
Холестерин (ммоль/л)	4,7 ± 1,43	4,75 ± 1,7
ЛПВП (ммоль/л)	1,25 ± 0,36	1,2 ± 0,5
Триглицериды (ммоль/л)	1,34 ± 0,73	1,4 ± 0,6
Общий белок (г/л)	70,5 ± 8,9	63,6 ± 16,4
Альбумин (г/л)	36,1 ± 6,7	29,8 ± 10,3
ПТИ (%)	91,7 ± 18,6	90,5 ± 19,0

Таблица 4. Частота симптомов до и после лечения

Параметр	1-я группа (n = 40)		2-я группа (n = 15)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Боль	20 (50%)	12 (30%)	8 (53%)	5 (33%)
Изжога	6 (15%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (7%)
Тошнота	4 (10%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (7%)
Отрыжка	2 (5%)	1 (2,5%)	10 (67%)	8 (53%)
Тяжесть в животе	22 (55%)	12 (30%)	3 (20%)	2 (13%)
Чувство быстрого насыщения	19 (47,5%)	10 (25%)	4 (27%)	2 (13%)
Метеоризм	29 (72,5%)	13 (32,5%)	5 (33%)	3 (20%)
Учащенный стул	20 (50%)	9 (22,5%)	0	0

Таблица 5. Интенсивность симптомов до и после лечения

Параметр	1-я группа (n = 40)		2-я группа (n = 15)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Боль	1,8 ± 0,8	1,2 ± 0,4*	1,73 ± 0,8	1,3 ± 0,5*
Изжога	1,3 ± 0,6	1*	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3
Тошнота	1,1 ± 0,2	1	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3
Отрыжка	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,1	1,7 ± 0,5	1,5 ± 0,5
Тяжесть в животе	1,9 ± 0,9	1,3 ± 0,6*	1,26 ± 0,6	1,15 ± 0,4
Чувство быстрого насыщения	1,7 ± 0,8	1,3 ± 0,4*	1,26 ± 0,5	1,15 ± 0,4
Метеоризм	2,4 ± 1,1	1,4 ± 0,6*	1,33 ± 0,5	1,23 ± 0,4
Частота стула	2,1 ± 1,2	1,3 ± 0,6*	0,77 ± 0,4	0,85 ± 0,4

*различия достоверны по сравнению с исходным уровнем (p ≤ 0,05)

Таблица 5 демонстрирует, что в 1-й группе отмечалась достоверная положительная динамика боли, изжоги, тяжести в животе, чувства быстрого насыщения, метеоризма и частоты стула, тогда как во 2-й группе наблюдалась достоверная положительная динамика только по выраженности боли.

Сравнение динамики показателей лабораторных исследований представлено в таблицах 6 и 7.

Из данных, представленных в таблице 6, видно, что в 1-й группе отмечалась достоверная положительная динамика уровня гемоглобина, относительного и абсолютного количества лимфоцитов, тогда как во 2-й группе наблюдали снижение уровня эритроцитов и лейкоцитов при повышении СОЭ.

Динамика биохимического анализа крови представлена в таблице 7.

Таким образом, в 1-й группе отмечалась достоверная положительная динамика всех исследуемых показателей,

при этом во 2-й группе достоверной положительной динамики ни по одному из них не установлено, более того, наблюдалась тенденция к снижению таких параметров, как общий белок, альбумин и ПТИ.

Сравнение динамики ИМТ. В 1-й группе отмечалась достоверная положительная динамика ИМТ: с 22,2 ± 3,5 кг/м² до 23,0 ± 3,2 кг/м² (p = 0,000004), тогда как во 2-й группе динамики не было – с 20,4 ± 2,8 кг/м² до 20,2 ± 3,3 кг/м².

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о том, что использование полиферментных препаратов для лечения ВСНПЖ у больных ХП должно проводиться в дозах, предписанных современными рекомендациями. При этом наблюдаются достоверная положительная динамика симптомов и улучшение антропометрических и биохимических маркеров нутритивной недостаточности. При лечении недостаточными дозами отмечается положительная динамика клинической картины, однако изменений в

Таблица 6. Динамика клинического анализа крови

Показатель	1-я группа (n = 40)		2-я группа (n = 15)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Эритроциты (10 ¹² /л)	4,4 ± 0,7	4,5 ± 0,7	4,2 ± 0,5	3,9 ± 0,6*
Гемоглобин (г/л)	130,85 ± 21,7	135,0 ± 14,9*	128,5 ± 18,2	111,1 ± 11,8
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	275,9 ± 115,1	253,8 ± 72,2	301,6 ± 77,5	441,5 ± 280,4
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	7,1 ± 3,6	6,95 ± 2,1	9,98 ± 3,6	6,8 ± 2,3*
Лимфоциты (%)	29,2 ± 8,7	33,4 ± 7,6*	21,2 ± 11,8	22,3 ± 16,8
Абсолютное число лимфоцитов (10 ⁹ /л)	2,14 ± 1,3	2,6 ± 1,1*	1,75 ± 0,9	1,65 ± 0,5
СОЭ (мм/ч)	12,4 ± 7,5	11,0 ± 6,1	15,2 ± 7,6	26,8 ± 12,9

*различия достоверны (t-критерий для парных выборок, p ≤ 0,05)

Таблица 7. Динамика биохимического анализа крови

Показатель	1-я группа (n = 40)		2-я группа (n = 15)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Холестерин (ммоль/л)	4,7 ± 1,43	5,1 ± 1,2*	4,75 ± 1,7	4,8 ± 1,6
ЛПВП (ммоль/л)	1,25 ± 0,36	1,4 ± 0,4*	1,2 ± 0,5	1,1 ± 0,5
Триглицериды (ммоль/л)	1,34 ± 0,73	1,47 ± 0,7*	1,46 ± 0,6	1,4 ± 0,7
Общий белок (г/л)	70,5 ± 8,9	72,9 ± 6,8*	63,6 ± 16,4	65,1 ± 7,7
Альбумин (г/л)	36,1 ± 6,7	40,9 ± 5,8*	29,7 ± 10,3	34,6 ± 6,3
ПТИ (%)	91,7 ± 18,6	97,4 ± 15,4*	72,6 ± 15,9	70,0 ± 17,1

* различия достоверны (t-критерий для парных выборок, p ≤ 0,05)

показателях, характеризующих нутритивный статус, при этом не наблюдается, что свидетельствует о низкой эффективности терапии недостаточными дозами ферментных препаратов. Несмотря на то, что исчезновение клинических признаков мальабсорбции стандартно считается самым важным критерием успеха ЗФТ, было показано, что облегчение симптомов не всегда сочетается с нормализа-

цией нутритивного статуса. Недавний обзор показал, что оптимальным способом оценки эффективности ЗФТ является нормализация параметров нутритивного статуса – как антропометрических, так и биохимических [3].



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С. и соавт. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Тер. архив*, 2017, 2: 105-113. /Khatkov IE, Maev IV, Bordin DS, et al. Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Ter. Arkhiv*, 2017, 2: 105-113.
2. Matthias Lohr J, Dominguez-Munoz JE, Rosendahl J et al. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) United European. *Gastroenterology Journal*, 2017, 5(2): 153-199.
3. Lindkvist B, Phillips ME, Dominguez-Munoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatol*, 2015, 15: 589-397.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Минушкин Олег Николаевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, г. Москва

Масловский Леонид Витальевич – к.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, г. Москва

Евсиков Александр Евгеньевич – ассистент кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, г. Москва

Чеботарева Александра Михайловна – ассистент кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, г. Москва

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

В.В. ЦУКАНОВ¹, Ю.Л. ТОНКИХ¹, А.В. ВАСЮТИН¹, О.В. ПЕРЕТЯТКО¹, А.С. ПУЛИКОВ¹, И.И. БАРОН²¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН), обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (НИИ МПС), г. Красноярск, Россия² КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия

СТРУКТУРА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ КОНЦЕНТРАЦИЯМИ И СООТНОШЕНИЯМИ ПЕПСИНОГЕНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Цель исследования. Определить структуру слизистой оболочки желудка у пациентов с различными концентрациями и соотношением пепсиногенов в сыворотке крови. Материал и методы. Клинический осмотр и определение пепсиногена-1, пепсиногена-2 и антител к *Helicobacter pylori* в сыворотке крови при помощи «Гастропанели» («Биохит», Финляндия) проведены у 801 человека (387 мужчин, 414 женщин). У 161 лица с различной степенью выраженности атрофии по серологической методике была выполнена фиброэзофагогастроуденоскопия (Olimpus-10) с биопсией и последующим морфологическим исследованием слизистой оболочки желудка с использованием визуально-аналоговой шкалы, разработанной на основе Сиднейской системы. У 107 пациентов была осуществлена морфометрия слизистой оболочки желудка с определением количества главных, обкладочных и добавочных клеток. Результаты. Распространенность выраженного атрофического гастрита тела желудка составила 10,9%. *H. pylori* определялась у 90,0% человек. Атрофия по результатам морфологического исследования диагностирована у 94,4–95,8% лиц с серологически определенным атрофическим гастритом тела желудка. Выводы. У пациентов с выраженным атрофическим гастритом тела желудка, диагностированным при помощи определения пепсиногенов, превалировала атрофия слизистой оболочки желудка по результатам морфологического исследования.

Ключевые слова: атрофический гастрит, пепсиноген, *Helicobacter pylori*, морфология.

V.V. TSUKANOV¹, Yu.L. TONKIKH¹, A.V. VASYUTIN¹, O.V. PERETYATKO¹, A.S. PULIKOV¹, I.I. BARON²¹ Federal Research Center "Krasnoyarsk Research Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, the separate subdivision of Research Institute for Medical Problems in the North (NII MPS), Krasnoyarsk² V.F. Voino-Yasenetsky KrasGMU of the Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia

GASTRIC MUCOSA STRUCTURE IN PATIENTS WITH DIFFERENT SERUM PEPSINOGEN LEVELS AND RATIOS

Purpose of the study. Determine the gastric mucosa Structure in patients with different serum pepsinogen levels and ratios. **Material and methods.** 801 people (387 men, 414 women) underwent clinical examination and determination of pepsinogen-1, pepsinogen-2 and serum anti-*Helicobacter pylori* antibodies using GastroPanel (Biokhit, Finland). 161 patients with different levels of atrophy determined by serological screening method underwent a fibroesophagogastroduodenoscopy (Olimpus-10) with biopsy and subsequent morphological examination of the gastric mucosa performed using a visual analogue scale according to the Sydney Staging System. 107 patients had morphometry of the gastric mucosa with the determination of the number of central, parietal and mucoid cells. **Results.** The prevalence of severe atrophic gastritis in the stomach accounted for 10.9%. *H. pylori* was detected in 90.0% of the subjects. The morphological study showed atrophy in 94.4–95.8% of subjects with atrophic gastritis of the corpus mucosa of the stomach as defined by serological testing. **Conclusions.** Atrophy of the stomach mucous membrane as determined by morphological examination was prevalent in patients with severe atrophic gastritis of the corpus mucosa of the stomach, diagnosed using the method for determining serum pepsinogen levels.

Keywords: atrophic gastritis, pepsinogen, *Helicobacter pylori*, morphology.

ВВЕДЕНИЕ

Диагностике, лечению и профилактике атрофического гастрита уделяется большое внимание, так как эта патология является независимым фактором риска некардиального рака желудка [1]. В этой связи активно ведется поиск методов скрининга атрофического гастрита [2], которые одновременно могут выполнять функции скрининга рака желудка [3]. Ведущие международные гайдлайны полагают, что определение в сыворотке крови содержания пепсингенов и инфекции *H. Pylori* является оптимальным методом для этой цели [4, 5], но верифика-

ция значимости серологического скрининга гастрита по-прежнему является актуальной [6].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в Советском районе г. Красноярск на базе МБУЗ городская поликлиника №14 на основании случайной выборки пациентов. Конкретный список лиц для исследования был определен при помощи таблицы случайных чисел на основании списков взрослого населения, прикрепленного к поликлинике. При этом выборка осуществлялась отдельно для мужчин

и женщин и также отдельно для каждой из возрастных групп.

Всего клинический осмотр с интервьюированием и фиксацией полученной информации в стандартных анкетах, которые позволяли регистрировать данные жалоб, анамнеза, объективного обследования и социального статуса, определение пепсиногена-1, пепсиногена-2 и антител к *Helicobacter pylori* в сыворотке крови проведены у 801 человека (387 мужчин, 414 женщин) с охватом 94,2%. Средний возраст пациентов составил 55,3 лет.

Согласно Хельсинской Декларации, регламентирующей проведение научных исследований, обследование пациентов осуществлялось при подписании информированных согласий. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НИИМПС» СО РАМН, протокол № 9 от 15 мая 2014 г.

Венозная кровь для исследования забиралась после 12-часового голодания с использованием системы для взятия крови (производитель Becton Dickinson S.A.), которая включала в себя иглу Flashback Needle с прозрачной камерой, одноразовый держатель для иглы и пробирку Vacutainer с разделительным гелем и двойным активатором свертывания (кремнезем) объемом 8,5 мл. После 30-минутного отстаивания пробирки центрифугировались в центрифуге Liston C 2204 Classic при скорости 3000 оборотов в течение 30 минут. Далее из пробирок забиралась сыворотка в пробирки типа Eppendorf (производитель Axugen Scientific Inc.) по 0,5–1,0 мл в каждую, в которых замораживалась и хранилась при температуре -20°C до проведения анализа.

В сыворотке крови определялись пепсиноген-1, пепсиноген-2 и антитела к *Helicobacter pylori* с помощью иммуноферментного анализа на ИФА-анализаторе «СтатФакс-3000», используя тест-систему «Гастропанель» (производитель «Биохит», Финляндия). В соответствии с инструкцией фирмы-производителя, маркером выраженной атрофии слизистой оболочки тела желудка считали уровень пепсиногена-1 менее 25 мкг/л и значение отношения пепсиноген-1/пепсиноген-2 меньше 3. Показатели концентрации пепсиногена-1 от 25 до 50 мкг/л относили к слабо- и средневыраженной атрофии тела желудка. Титры антител к *H. pylori* от 30 и более считали положительным результатом, менее 30 EIU – отрицательным результатом определения *H. pylori*.

Диагностике, лечению и профилактике атрофического гастрита уделяется большое внимание, так как эта патология является независимым фактором риска некардиального рака желудка

После определения пепсиногенов в сыворотке крови пациенты были приглашены для прохождения фиброэзофагогастродуоденоскопии и морфологического исследования слизистой оболочки желудка. Согласились на это обследование 161 человек (71 пациент, у которых серологическим методом был выявлен выраженный атрофи-

ческий гастрит тела желудка, 43 пациента с атрофическим гастритом слабой и средней выраженности и 47 лиц без атрофии СОЖ). Во время эндоскопического исследования осуществлялась прицельная биопсия из антрального отдела, большой и малой кривизны тела желудка. Для качественной гистологической оценки срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Всего были выполнены исследования у 161 человека (76 мужчин, 85 женщин). Для оценки морфологических изменений слизистой оболочки желудка использовали разработанную на основе Сиднейской системы визуально-аналоговую шкалу для определения выраженности воспаления, наличия атрофии, кишечной метаплазии и степени обсемененности *H. pylori* [7].

Серологическая диагностика продемонстрировала высокую распространенность *H. pylori*, которая составила 90,0% (у мужчин – 89,7%, у женщин – 90,3%). Распространенность выраженного атрофического гастрита тела желудка была равна 10,9% (у мужчин – 11,9%, у женщин – 9,9%)

Для верификации изменений слизистой оболочки желудка мы провели морфометрическое исследование слизистой оболочки желудка у 51 пациента с выраженным атрофическим гастритом тела желудка, у 32 пациентов с атрофией легкой и средней степени и у 24 лиц с неатрофическим гастритом, установленным по серологическому определению пепсиногенов. Для морфометрии главных, обкладочных и добавочных клеток, а также для гистохимических целей мы использовали селективный метод окраски по В.А. Самсонову (1975) [8]. Морфометрический анализ был осуществлен путем наложения окулярной линейки и точечной сетки Г.Г. Автандилова (1990) [9].

Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ «Statistica» (версия 7,0) и SPSS v.12.0. Вычислялись средняя арифметическая (M), среднее квадратичное отклонение (s), средняя ошибка средней арифметической (m). Достоверность различий средних определялась в доверительном интервале более 95% с помощью T -критерия Стьюдента. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков использовалось вычисление отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ. Достоверным считался уровень значимости при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Серологическая диагностика продемонстрировала высокую распространенность *H. pylori*, которая составила 90,0% (у мужчин – 89,7%, у женщин – 90,3%). Распространенность выраженного атрофического гастрита тела желудка была равна 10,9% (у мужчин – 11,9%, у женщин – 9,9%). Сопоставимые результаты распространенности *H. pylori* были получены в Москве – 88,0% [10] и Санкт-Петербурге – 76,7% [11]. Серологический скрининг фун-

Таблица 1. Структура СОЖ по малой и большой кривизне в зависимости от уровня пепсиногенов в сыворотке крови

Диагноз		Малая кривизна			Большая кривизна		
		Норма	Неатроф. гастрит	Атрофия всего	Норма	Неатроф. гастрит	Атрофия всего
1. Выраженная атрофия тела желудка (ПГ-1 <25 мкг/л, ПГ-1/ПГ2<3), n = 71	Абс.	0	4	67	0	3	68
	%	0,0	5,6	94,4	0,0	4,2	95,8
2. Легкая и средняя атрофия тела желудка (ПГ-1 = 25–50 мкг/л), n = 43	Абс.	0	10	33	0	8	35
	%	0,0	23,3	76,7	0,0	18,6	81,4
3. Нет атрофии в теле желудка, (ПГ-1>50 мкг/л), n = 47	Абс.	6	36	5	8	35	4
	%	12,8	76,6	10,6	17,0	74,5	8,5
ОШ		0,04;	0,02;	115,91;	0,03;	0,02;	189,19;
ДИ		0,00–0,81;	0,01–0,07;	31,48–426,84;	0,00–0,58;	0,01–0,06;	44,48–804,62;
P ₁₋₃		0,008	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001
ОШ		0,07;	0,10;	24,65;	0,05;	0,08;	40,37;
ДИ		0,00–1,34;	0,04–0,26;	7,99–76,06;	0,00–1,96;	0,03–0,23;	11,85–137,52;
P ₂₋₃		0,04	<0,001	<0,001	0,01	<0,001	<0,001

Примечания: ПГ-1 – Пепсиноген-1; ПГ-2 – Пепсиноген-2; достоверность различий показателей вычислена с использованием отношения шансов.

Таблица 2. Формула главных желез по большой кривизне в зависимости от уровня пепсиногенов в сыворотке крови

Диагноз	Кол-во главных клеток (%) М ± m	Кол-во обкладоч. клеток (%) М ± m	Кол-во добавоч. клеток (%) М ± m	Плотность желез в 1мм ² М ± m
1. Выраженная атрофия тела желудка (ПГ-1 <25 мкг/л, ПГ-1/ПГ2<3), n = 51	26,51 ± 1,36	16,49 ± 0,77	53,21 ± 2,62	179,32 ± 7,12
2. Легкая и средняя атрофия тела желудка (ПГ-1 = 25–50 мкг/л), n = 32	32,59 ± 1,38	23,29 ± 1,43	39,46 ± 2,12	277,28 ± 5,39
3. Нет атрофии в теле желудка (ПГ-1>50 мкг/л), n = 24	38,64 ± 1,22	30,82 ± 1,51	32,17 ± 1,97	330,15 ± 6,27
P ₁₋₂	0,002	<0,001	<0,001	<0,001
P ₁₋₃	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P ₂₋₃	0,001	<0,001	0,01	<0,001

Примечания: ПГ-1 – Пепсиноген-1; ПГ-2 – Пепсиноген-2; достоверность различий показателей вычислена с использованием критерия Стьюдента.

дальнего атрофического гастрита обнаружил патологию у 14,0% пациентов в Москве [12] и у 10,1% обследованных лиц в Новосибирске [13]. Следует учитывать, что этнические и географические факторы оказывают значительное влияние на распространенность *H. pylori* и гастрита [14–16].

По малой и по большой кривизне желудка морфологическое исследование показало, что у лиц с выраженной атрофией тела желудка, выявленной по серологической методике, гистологическая атрофия выявлялась в 94–96% случаев. У пациентов с легкой и средней атрофией тела по серологической методике гистологическая атрофия определялась в 76–81% случаев. У лиц с отсутствием атрофии по серологическому методу морфологически атрофия по малой и по большой кривизне желудка регистрировалась у 8–11% пациентов (табл. 1). При суммировании показателей малой и большой кривизны выражен-

ная атрофия морфологическим методом диагностировалась у 94,4% лиц с выраженной атрофией тела желудка по серологическому методу. Мы полагаем, что полученные результаты полностью верифицируют идею применения определения пепсиногенов в сыворотке крови для скрининговой диагностики атрофического гастрита.

Следующим этапом подтверждения точности серологической методики было вычисление формулы желез у пациентов с различными уровнями пепсиногена в сыворотке крови. Для определения формулы желез мы провели гистохимическое исследование препаратов слизистой оболочки тела желудка по большой и малой кривизне. Нами было выявлено, что по большой кривизне желудка у пациентов с выраженным атрофическим гастритом тела желудка количество главных клеток было снижено на 30%, а количество обкладочных клеток и плотность желез – на 45% в сравнении с лицами с неа-

трофическим гастритом (табл. 2). По малой кривизне желудка выявлялась аналогичная закономерность: у больных с серологически верифицированным выраженным атрофическим гастритом было снижено количество главных, обкладочных клеток, плотность желез и увеличено содержание добавочных клеток в сравнении с пациентами с атрофией легкой и средней тяжести и лицами без атрофии.

Выполненное нами морфологическое исследование слизистой оболочки тела желудка полностью подтвердило диагностическую значимость применения определе-

ния содержания пепсиногенов в сыворотке крови. Это позволяет констатировать, что серологический скрининг предраковых изменений в желудке является рациональной методикой. Необходимо подчеркнуть, что в соответствии с современными российскими и международными рекомендациями эрадикация НР является методом профилактики рака желудка, но лечение необходимо выполнять до развития атрофических изменений [4, 5, 17].

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

ЛИТЕРАТУРА

- Rugge M, Genta RM, Graham DY, Di Mario F, Vaz Coelho LG, Kim N, Malfertheiner P, Sugano K, Tsukanov V, Correa P. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut*, 2016, 65(5): 721-725.
- Huang YK, Yu JC, Kang WM, Ma ZQ, Ye X, Tian SB, Yan C. Significance of Serum Pepsinogens as a Biomarker for Gastric Cancer and Atrophic Gastritis Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142080.
- Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, Eusebi LH, Vestito A, Bazzoli F. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-Helicobacter pylori antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46(7): 657-667.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*, 2015, 64(9): 1353-1367.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30.
- Syrjänen KA. Panel of Serum Biomarkers (GastroPanel®) in Non-invasive Diagnosis of Atrophic Gastritis. Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer Res*, 2016, 36(10): 5133-5144.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH. Histological classification of gastritis and Helicobacter pylori infection: an agreement at last? The International Workshop on the Histopathology of Gastritis. *Helicobacter*, 1997, 2(1): 17-24.
- Самсонов В.А. Язвенная болезнь. Новые материалы к патоморфологии основных ее форм. Петрозаводск: Карелия, 1975: 261. / Samsonov VA. Peptic ulcer disease. New materials towards the pathomorphology of its basic forms. Petrozavodsk: Karelia, 1975: 261.
- Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: Руководство. М.: Медицина, 1990: 382. / Avtandilov GG. Medical Morphometry: A Guide. M.: Medicine, 1990: 382.
- Герман С.В., Зыкова И.Е., Модестова А.В., Ермаков Н.В. Распространенность инфекции H. pylori среди населения Москвы. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2010, 2: 25-30. / German SV, Zyкова IE, Modestova AV, Ermakov NV. Prevalence of H. pylori infection among the population of Moscow. *Ros. Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Coloproctologii*, 2010, 2: 25-30.
- Roman LD, Lukyanchuk R, Sablin OA, Araslanova EI, Eklund C, Hendolin P et al. Prevalence of H. pylori Infection and Atrophic Gastritis in a Population-based Screening with Serum Biomarker Panel (GastroPanel®) in St. Petersburg. *Anticancer Res*, 2016, 36(8): 4129-4138.
- Леонтьева Н.И., Грачева Н.М., Новикова Л.И. Клиническая оценка диагностики хеликобактериоза у больных с хронической патологией желудочно-кишечного тракта диагностической тест-системой «Гастропанель». *Эксперим. и клинич. гастроэнтерология*, 2009, 2(1): 80. / Leontyeva NI, Gracheva NM, Novikova LI. Clinical evaluation of the diagnosis of Helicobacteriosis in patients with chronic gastrointestinal pathology using the GastroPanel diagnostic test. *Experim. i Clinica. Gastroenterologiya*, 2009, 2 (1): 80.
- Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А. Распространенность атрофического гастрита в разных популяциях Сибири по данным серологического исследования. *Клиническая медицина*, 2008, 7: 35-38. / Reshetnikov OV, Kurilovich SA, Krotov SA. The prevalence of atrophic gastritis in different populations of Siberia according to the serological examination results. *Clinicheskaya Meditsina*, 2008, 7: 35-38.
- Агеева Е.С., Штыгашева О.В., Рязанцева Н.В., Цуканов В.В. Молекулярно-генетические факторы, влияющие на исход инфицирования Helicobacter Pylori у жителей республики Хакасия. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2010, 20(4): 16-21. / Ageeva ES, Shtygashева OV, Ryazantseva NV, Tsukanov VV. Molecular genetic factors that influence the outcome of Helicobacter pylori infection in residents of the Republic of Khakassia. *Ros. Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Coloproctologii*, 2010, 20 (4): 16-21.
- McMahon BJ, Bruce MG, Koch A, Goodman KJ, Tsukanov V, Mulvad G et al. The diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Arctic regions with a high prevalence of infection: Expert Commentary. *Epidemiol Infect*, 2016, 144(2): 225-33.
- Tsukanov VV, Kasparov EV, Tonkikh JL, Shtygashева OV, Butorin NN, Amelchugova OS, Vasyutin AV, Bronnikova EP, Fassin M, Rugge M. Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori Infection in Different Siberian Ethnicities. *Helicobacter*, 2017, 22(1).
- Цуканов В.В., Амелчугова О.С., Каспаров Э.В., Буторин Н.Н., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. и др. Роль эрадикации Helicobacter Pylori в профилактике рака желудка. *Терапевтический архив*, 2014, 86(8): 124-127. / Tsukanov VV, Amelchugova OS, Kasparov EV, Butorin NN, Vasyutin AV, Tonkikh YuL, et al. The role of Helicobacter pylori eradication in preventing gastric cancer. *Terapevticheskiy Archive*, 2014, 86 (8): 124-127.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Цуканов Владислав Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. Красноярск, Россия

Тонких Юлия Леонгардовна – к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. Красноярск, Россия

Васютин Александр Викторович – к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. Красноярск, Россия

Перетяtko Ольга Викторовна – научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. Красноярск, Россия

Пуликов Анатолий Степанович – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. Красноярск, Россия

Барон Ирина Иосифовна – к.м.н., КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, доцент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО. Красноярск, Россия

10.21518/2079-701X-2018-14-118-123

Н.В. ЛЕВЧЕНКО^{1,3}, В.В. ХРЯЧКОВ¹, Р.Р. ШАВАЛИЕВ^{1,3}, Д.П. КИСЛИЦИН^{1,2}¹ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия² БУ ХМАО – Югры «Окружная клиническая больница»³ БУ ХМАО – Югры «Няганская окружная больница»

ЛЕЧЕНИЕ МАЛОИНВАЗИВНЫМ СПОСОБОМ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОГО СТЕНОЗА БОЛЬШОГО ДУОДЕНАЛЬНОГО СОСОЧКА

В статье приведены данные сравнительного анализа результатов малоинвазивного лечения доброкачественного стеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки с применением эндоскопической ретроградной папиллосфинктеротомии и антеградной лазерной папиллотомии с использованием гольмиевого лазера.

У пациентов контрольной группы (n = 102) разрешение стеноза дуоденального сосочка проводилось с использованием эндоскопической папиллосфинктеротомии до или после лапароскопической холецистэктомии.

Пациентам основной группы (n = 35) выполнялась антеградная лазерная папиллотомия (патент на изобретение №2449757 от 09.11.2010) и холецистэктомия при наличии показаний.

Антеградная лазерная папиллотомия была успешно выполнена во всех случаях. Позволила малотравматично разрешить стеноз большого сосочка двенадцатиперстной кишки даже при его интрадивертикулярном расположении и в сочетании с холедохолитиазом. Минимизирует возможность развития таких осложнений, как кровотечения, перфорации, панкреатит, по сравнению с ретроградными способами.

Ключевые слова: стеноз большого сосочка двенадцатиперстной кишки, холедохолитиаз, гольмиевый лазер, антеградная лазерная папиллотомия, эндоскопическая ретроградная папиллосфинктеротомия.

N.V. LEVCHENKO^{1,3}, V.V. KHRACHKOV¹, R.R. SHAVALIEV^{1,3}, D.P. KISLITSYN^{1,2}¹ State Medical Academy of Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansiysk, Russia² District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia³ Nyagan District Hospital, Nyagan, Russia

TREATMENT WITH A MINOINVASIVE METHOD OF THE MAJOR DUODENAL PAPILLA

In this article there are data of comparative analysis of the results of minimally invasive treatment of benign stenosis of the major duodenal papilla through the use of endoscopic retrograde papillosphincterotomy and antegrade laser papillotomy carried out by means of high-energy holmium (YAG:Ho) laser.

Resolution of stenosis of the major duodenal papilla was performed in the patients of the control group (n = 102) through the use of endoscopic papillosphincterotomy before and after laparoscopic cholecystectomy.

Antegrade laser papillotomy (invention patent №2449757 from 09.11.2010) and cholecystectomy were performed in the patients of core group (n = 35) in the presence of evidence.

Antegrade laser papillotomy was successfully performed in all cases. It allows to less traumatic resolve the stenosis of the major duodenal papilla, even in its intradiverticular location and with the combination of choledocholithiasis. It minimizes the possibility of complications such as bleeding, perforation, pancreatitis in comparison with retrograde techniques.

Keywords: major duodenal papilla stenosis, choledocholithiasis, Ho:YAG, antegrade laser papillotomy, endoscopic retrograde papillosphincterotomy.

Диагностика и лечение стеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК) является одной из актуальных проблем хирургии [1–4, 9, 16, 17]. Частота встречаемости стеноза БСДПК не так велика: около 3–4,5% [14], но вопрос о способе малоинвазивного разрешения данной проблемы также не решен однозначно. Из малоинвазивных методик наиболее распространенной является эндоскопическая ретроградная папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) [5, 7, 11, 12, 18, 19]. Общая частота возникновения острого послеоперационного панкреатита после выполнения ЭПСТ, по данным различных авторов, колеблется от 8,7 до 42,3% [6, 13, 15], а панкреонекроз – в 0,3–2,6% случаев, летальность при развитии указанных осложнений достигает 25–80% [6,13]

В настоящее время существуют различные методы хирургического лечения доброкачественного стеноза БСДПК. В литературе представлены различные алгоритмы, которые во многом зависят от технической оснащенности клиники.

У каждого варианта лечения имеются как свои преимущества, так и свои недостатки. Данная ситуация способствовала разработке и внедрению нами способа папиллотомии с использованием Ho:YAG-лазера.

Цель: провести сравнительный анализ результатов применения эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) и антеградной папиллотомии (АПТ) при устранении доброкачественного стеноза БСДПК.

Материал и методы: клинические исследования выполнены на базе хирургического отделения БУ ХМАО –

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту в контрольной группе

Возраст (годы)	Контрольная группа (n = 102)				Всего	
	мужчины (n = 34)		женщины (n = 68)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 30 лет	1	0,98	3	2,92	4	3,9
30–39 лет	2	1,96	5	4,9	7	6,9
40–49 лет	3	2,94	11	10,78	14	13,7
50–59 лет	14	13,72	22	21,57	36	35,3
60–69 лет	10	9,8	12	11,77	22	21,57
70 и старше	4	3,92	15	14,71	19	18,63
Итого	34	33,33	68	66,67	102	100

Югры «Няганская окружная больница». В работе использовались результаты лечения 137 больных со стенозом БСДК, находившихся на лечении с 2010 по 2017 г.

Все больные были разделены на 2 группы: первая группа – контрольная, в короткую вошли 102 больных (74,45% от общего числа), которым выполнялись эндоскопические ретроградные вмешательства, вторая, основная группа – 35 больных (25,55% от общего числа), которым была выполнена антеградная папиллотомия.

В *таблицах 1 и 2* представлено распределение больных по возрасту и полу.

Было отмечено абсолютное преобладание лиц женского пола во всех исследуемых группах, что составило 68 человек (66,67%) в первой группе и 21 человек (60%) во второй группе.

У больных с патологией сердечно-сосудистой и дыхательной систем длительное оперативное вмешательство, особенно в условиях пневмоперитонеума, чревато развитием сердечно-сосудистых и легочных осложнений

Из сопутствующей патологии наиболее часто встречались: патология сердечно-сосудистой системы – 51,09% (n = 70), описторхоз – 15,3% (n = 21). Ожирение различной степени встретилось в 39,4% (n = 54) случаев.

Частота встречаемости сопутствующей патологии в исследуемых группах представлена в *таблице 3*.

У больных с патологией сердечно-сосудистой и дыхательной систем длительное оперативное вмешательство, особенно в условиях пневмоперитонеума, чревато развитием сердечно-сосудистых и легочных осложнений, что обязательно учитывалось при выборе тактики лечения.

Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, наличию сопутствующей патологии.

Всем больным выполняли стандартные лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ

Таблица 2. Распределение больных по полу и возрасту в основной группе

Возраст (годы)	Основная группа (n = 35)				Всего	
	мужчины (n = 14)		женщины (n = 21)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 30 лет	0	0	4	11,43	4	11,43
30–39 лет	0	0	2	5,71	2	5,71
40–49 лет	3	8,57	2	5,71	5	14,29
50–59 лет	6	17,14	4	11,43	10	28,57
60–69 лет	2	5,71	7	20	9	25,71
70 и старше	3	8,57	2	5,71	5	14,29
Итого	14	40	21	60	35	100

мочи, биохимический анализ крови (билирубин и его фракции, мочевины, креатинин, общий белок, глюкоза, коагулограмма). Все лабораторные исследования проводились до вмешательства на БСДПК, а в послеоперационном периоде – неоднократно вплоть до достижения нормальных показателей. Инструментальные методы исследования применялись в первые сутки от момента госпитализации и включали ЭКГ, по показани-

Таблица 3. Сопутствующая патология у пациентов контрольной и основной групп

Сопутствующая патология	Контрольная группа (n = 102)		Основная группа (n = 35)		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ИБС, стенокардия	10	9,80	2	5,714	12	8,759
Гипертоническая болезнь	47	46,08	11	31,43	58	42,34
Бронхиальная астма	2	1,96	1	2,857	3	2,19
Хронические неспецифические заболевания легких	1	0,98	0	0	1	0,73
Язвенная болезнь желудка и ДПК	6	5,88	2	5,714	8	5,839
МКБ. Хронический пиелонефрит	4	3,92	0	0	4	2,92
Сахарный диабет	16	15,69	0	0	16	11,68
Ожирение	42	41,18	12	34,29	54	39,42
Описторхоз	16	15,69	5	14,29	21	15,33
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	1	0,98	1	2,857	2	1,46

Примечание. Количество наблюдений больше итоговой величины за счет того, что у некоторых исследованных пациентов имелось несколько сопутствующих заболеваний.

Таблица 4. Длительность заболевания от начала последнего приступа до поступления в клинику больных

Длительность заболевания от начала последнего приступа	Контрольная группа (n = 102)		Основная группа (n = 35)		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 24 часов	16	15,69	3	8,57	19	13,87
До 5 суток	40	39,22	19	54,29	59	43,07
Более 5 суток	46	45,10	13	37,14	59	43,07
Итого	102	100	35	100	137	100

Таблица 5. Распределение больных по уровню билирубина на момент поступления

Уровень билирубина	Контрольная группа (n = 102)		Основная группа (n = 35)		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
менее 100	71	69,61	25	71,43	96	70,07
101–200	23	22,55	8	22,86	31	22,63
201–300	6	5,88	2	5,71	8	5,84
более 300	2	1,96	0	0,00	2	1,46
Итого	102	100	35	100	137	100

ям – рентгенографию органов грудной клетки и брюшной полости, обязательное ультразвуковое исследование органов брюшной полости (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, внутрипеченочные и внепеченочные желчные протоки) и эндоскопическую гастроэзофагогастродуоденоскопию с осмотром БСДПК. Всем больным старше 40 лет или по показаниям назначалась консультация терапевта.

Длительность заболевания от начала последнего приступа до поступления в клинику больных в обеих группах представлена в *таблице 4*.

Большинство больных в обеих группах поступили в стационар позднее 24 часов от момента начала последнего приступа.

В *таблице 5* показано, что уровень билирубинемии при поступлении у пациентов обеих групп варьировал от 8,8 до 388 мкмоль/л. Билирубинемия до 100 мкмоль была у 96 больных (71 – в контрольной группе и 25 – в основной), более 100 мкмоль/л – у 41 больных (31 и 10 в контрольной и основной группах соответственно).

По данным УЗИ, в большинстве наблюдений у 87 (65,41%) пациентов диаметр холедоха не превышал 10 мм и составил в среднем 6,47 мм. При дооперационном ультразвуковом исследовании у 32 (24,06%) пациентов были выявлены конкременты. Расширение общего желчного протока более 10 мм наблюдалось у 49 (35,77%) больных. Обращает на себя внимание, что у 9 (6,77%)

пациентов конкременты были выявлены в нерасширенном общем желчном протоке, а у 24 (18,05%) отмечалось расширение общего желчного протока при отсутствии в нем конкрементов.

Максимальный диаметр холедоха, выявленный при дооперационном УЗИ в контрольной группе, составил 18 мм, а в основной – 18,5 мм.

Разделение больных по результатам исследований УЗИ представлено в *таблицах 6 и 7*.

Показаниями к выполнению эндоскопических вмешательств на БСДПК у пациентов были следующие ультразвуковые признаки: наличие в просвете холедоха конкрементов, расширение холедоха 9 мм и более, расширение внутрипеченочных протоков более 3 мм

Показаниями к выполнению эндоскопических вмешательств на БСДПК у пациентов были следующие ультразвуковые признаки: наличие в просвете холедоха конкрементов, расширение холедоха 9 мм и более, расширение внутрипеченочных протоков более 3 мм. Для выполнения эндоскопических вмешательств использовали оптический дуоденоскоп фирмы Olympus (производство Японии) с инструментальным каналом 3,2 мм, стандартный и игольчатый папиллотомы производства Olympus, стандартные катетеры, корзины Dormia (производство Японии, Германии).

Интраоперационную антеградную холедохоскопию проводили всем больным с холедохолитиазом, при наличии механической желтухи на момент операции или в анамнезе, с признаками расширения желчных протоков более 3 мм по данным УЗИ, при обнаружении расширенных внепеченочных протоков во время операции больше 9 мм. Показанием к АЛПТ считали сужение просвета БСДПК менее 3 мм, выявленное при холедохоскопии. Для разрешения стеноза БСДПК в основной груп-

Таблица 6. Результаты УЗИ желчных путей у больных контрольной и основной групп

УЗ-показатели	Контрольная группа (n = 102)		Основная группа (n = 35)		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нерасширенный гепатикохоледох	64	62,75	23	65,71	87	65,41
Расширение гепатикохоледоха	38	37,25	9	25,71	47	34,59
Расширение внутрипеченочных желчных протоков (3 мм и более)	31	30,39	15	42,86	46	34,59
Тени конкрементов в гепатикохоледохе	25	24,51	7	20,00	32	24,06

пе выполнялась антеградная лазерная папиллотомия, разработанная и внедренная нами: «Способ лазерной папиллотомии» (патент на изобретение №2449757 от 09.11.2010) [10].

Для выполнения АЛПТ использовали эндовидеохирургические комплексы Stryker (США) и Karl Storz (Германия), фиброхоледохоскоп Karl Storz (Германия), а также лазерную установку Coherent (США), оснащенную высокоэнергетическим YAG:Ho-лазером.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты хирургического лечения больных контрольной и основной групп оценивались по характеру и количеству осложнений.

В контрольной группе лечение больных проводилось в два этапа. Сначала выполнялась эндоскопическая ретроградная папиллотомия, при выявлении холедохолитиаза – литоэкстракция, литотрипсия. После разрешения билиарной гипертензии и купирования явлений механической желтухи выполнялся второй этап – холецистэктомия у больных с камнями желчного пузыря – 31 (30,39%). У 56 (54,9%) больных холецистэктомия была выполнена ранее.

У 97 (95,09%) пациентов контрольной ЭПСТ была выполнена успешно.

В 4,90% (5 из 102 больных) ЭПСТ была безуспешной, что потребовало повторной попытки ЭПСТ, которая была успешной в 4 случаях. Одному больному в 0,98 потребовалось 4 попытки до достижения результата.

Одним из наиболее технически сложных этапов в процессе лазерной папиллотомии, как показал накопленный опыт, является проведение фиброхоледохоскопа через пузырный проток

У 25 (24,51%) пациентов мы наблюдали гиперамилаземию без клинических проявлений после вмешательства, а в 9 (8,82%) повышение уровня амилазы и трансаминаз сопровождалось развитием клиники острого панкреатита. Последний удалось купировать консервативно во всех случаях. В 1 (0,98%) случае развился панкреоне-

кроз, что потребовало на 2-е сутки после ЭПСТ оперативного лечения: лапаротомии, ревизии брюшной полости, сальниковой сумки.

У 1 (0,98%) пациента имело место кровотечение из папиллотомной раны, которое было успешно остановлено консервативными мероприятиями (гемостатическая, антисекреторная терапия, переливание СЗП).

В 7 (20%) из 35 наблюдений не удалось провести фиброхоледохоскоп через пузырный проток. В этих случаях его вводили через холедохотомическое отверстие. Дренаживание холедоха выполняли через культю пузырного протока в 16 (42,8%) случаях, и только одному пациенту (2,8%) было произведено дренаживание холедоха через холедохотомическое отверстие

В основной группе лазерная папиллотомия успешно произведена у 35 (100%) больных со стенозом БСДПК. Из них у 15 (48,4%) стеноз БСДПК сочетался с холедохолитиазом, который в 9 (29,0%) случаях был выявлен интраоперационно. Все оперативные вмешательства выполнены лапароскопически, показаний для конверсии не было. У 3 пациентов БСДПК был расположен в дивертикуле ДПК. Эффективность выполнения АЛПТ у больных с парафатериальными дивертикулами составила 100% (3 из 3 случаев). У 2 пациентов с парафатериальными дивертикулами стеноз БСДПК сочетался с холедохолитиазом. Обоим пациентам были проведены антеградная лазерная папиллотомия и контактная лазерная литотрипсия.

По нашим наблюдениям, что подтверждается мнением ряда авторов [8], выполнение антеградной папиллотомии при лапароскопической холецистэктомии является сложной манипуляцией.

Одним из наиболее технически сложных этапов в процессе лазерной папиллотомии, как показал накопленный опыт, является проведение фиброхоледохоскопа через пузырный проток. Значительно усложняют выполнение этой манипуляции анатомические особенности пузырного протока, такие как протяженность, извитость, облитерация просвета и угол впадения в холедох.

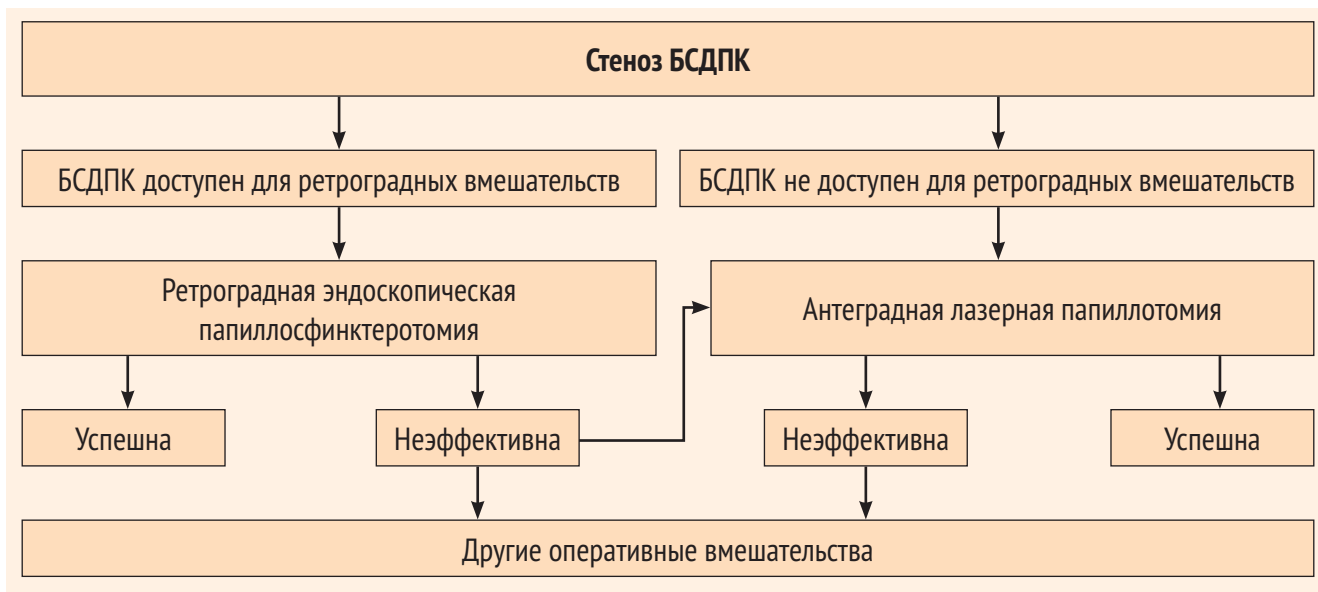
В 7 (20%) из 35 наблюдений не удалось провести фиброхоледохоскоп через пузырный проток. В этих случаях его вводили через холедохотомическое отверстие. Дренаживание холедоха выполняли через культю пузырного протока в 16 (42,8%) случаях, и только одному пациенту (2,8%) было произведено дренаживание холедоха через холедохотомическое отверстие.

Осложнений выполненных манипуляций и летальных исходов у больных после вмешательств не было. У 5 (14,3%) пациентов в послеоперационном периоде было отмечено повышение уровня амилазы крови не более 229 Ед/л при норме до 100 Ед/л, которое удалось купировать консервативной терапией.

У наблюдаемых более 5 лет пациентов, которым выполнена АЛПТ и контактная лазерная литотрипсия, осложнений не выявлено, повторных операций не было.

Таблица 7. Размеры гепатикохоледоха по данным УЗИ у больных контрольной и основной групп

Размеры гепатикохоледоха	Контрольная группа (n = 102)		Основная группа (n = 35)		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 6 мм	31	30,39	12	34,29	43	31,39
7–9 мм	33	32,35	12	34,29	45	32,85
10 мм и более	38	37,25	11	31,43	49	35,77
Итого	102	100	35	100	137	100

Рисунок. Алгоритм ведения пациентов со стенозом БСДПК

По сравнению с контрольной группой нам удалось избежать осложнений в основной группе при выполнении антеградной папиллотомии.

У наблюдаемых более 5 лет пациентов, которым выполнена АЛПТ и контактная лазерная литотрипсия, осложнений не выявлено, повторных операций не было

Предложенная нами методика разрешения доброкачественного стеноза БСДПК была нами успешно выполнена во всех случаях, тогда как ЭПСТ выполнена в 95,13%. В некоторых случаях ЭПСТ по объективным причинам предполагает повторное вмешательство – предрасечение, рассечение, что, по нашим данным, составило 4,9%. Антеградная папиллотомия выполнима в один этап. Очевидным преимуществом АПТ является возможность одновременного выполнения холецистэктомии при наличии показаний.

Неэффективность выполнения ЭПСТ в некоторых случаях у больных можно объяснить особенностями анатомического строения ДПК. Наличие парапапиллярных дивертикулов может стать непреодолимым препятствием для ретроградного выполнения папиллотомии. Различные виды интрадивертикулярного расположения БСДПК не являются препятствием для выполнения антеградной папиллотомии.

После выполнения ЭПСТ отмечался подъем уровня амилазы в 24,51% случаев и в 8,2% случаев – с развитием клиники острого панкреатита, вместе с тем антеградная папиллотомия в 14,3% случаев привела к повышению уровня амилазы крови, что легко купировалось консервативной терапией.

На основании разработки и внедрения способа папиллотомии с использованием YAG:Но-лазера, а также

анализа результатов лечения пациентов нами предложен и успешно используется лечебный алгоритм ведения пациентов со стенозом БСДПК (рис.).

ВЫВОДЫ

При антеградной лазерной папиллотомии значительно снижается вероятность развития таких осложнений, как кровотечения, перфорации, панкреатит, в сравнении с ретроградными способами папиллотомии.

Одноэтапные вмешательства с применением антеградной лазерной папиллотомии оптимизируют лечение осложненной ЖКБ, позволяя разрешить холецистохоледохолитиаз в рамках одного оперативного пособия.

Неэффективность выполнения ЭПСТ в некоторых случаях у больных можно объяснить особенностями анатомического строения ДПК

Антеградная лазерная папиллотомия также осуществима в тех случаях, когда эндоскопическая папиллотомия противопоказана или невыполнима, – интрадивертикулярное расположение БСДПК.

Конфликт интересов: коллектив авторов (Левченко Н.В., Хрячков В.В., Шавалиев Р.Р., Кислицин Д.П.) статьи заявляет, что исследование было проведено в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

БЛАГОДАРНОСТЬ. Хочется выразить признательность администрации БУ ХМАО – Югры «Няганская окружная больница» в лице главного врача Догадина С.М. за всестороннюю поддержку в проведении исследования

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев А.Л., Рыбин Е.П., Учваткин Е.Г., Филин А.С. и др. Комбинированная эндоскопическая хирургия желчнокаменной болезни, осложненной заболеваниями терминального отдела общего желчного протока. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова*, 1997, 156(3): 30–34. /Andreev AL, Rybin EP, Uchvatkin EG, Filin AS, et al. Combined endoscopic surgery of cholelithiasis complicated by diseases of the terminal section of the common bile duct. *Vestn. Khirurgii im. I.I. Grekova*, 1997, 156 (3): 30-34.
2. Ветшев П.С. Механическая желтуха: причины и диагностические подходы (лекция). *Анналы хирург. гепатологии*, 2011, 16(3): 50–57. /Vetshev PS. Mechanical jaundice: causes and diagnostic approaches (lecture). *Annaly Khirurg. Gepatologii*, 2011, 16 (3): 50-57.
3. Гальперин Э.И., Ветшев П.С. Руководство по хирургии желчных путей. М.: Видар-М, 2009. 568 с. /Galperin EI, Vetshev PS. Guidelines for biliary tract surgery. M.: Vidar-M, 2009. 568 p.
4. Глебов К.Г., Котовский А.Е., Дюжева Т.Г. Критерии выбора конструкции эндопротеза для эндоскопического стентирования желчных протоков. *Анналы хирург. гепатологии*, 2014, 19(2): 55–65. /Glebov KG, Kotovskiy AE, Dyuzheva TG. Criteria for selecting the endoprosthesis design for endoscopic stenting of the bile duct. *Annaly Khirurg. Gepatologii*, 2014, 19 (2): 55-65.
5. Ермолов А.С., Иванов П.А., Благовестнов Д.А., Демченко С.С. и др. Тактика лечения острого холецистита, осложненного холедохолитиазом. *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова*, 2014, 1: 10–14. /Ermolov AS, Ivanov PA, Blagovestnov DA, Demchenko SS, et al. The tactics of treatment of acute cholecystitis complicated by choledocholithiasis. *Khirurgiya. Zhurn. im. N.I. Pirogova*, 2014, 1: 10-14.
6. Малаярчук В.И., Федоров А.Г., Давыдова С.В. и др. Факторы, влияющие на результаты эндоскопических транспапиллярных вмешательств у больных с холедохолитиазом и стенозом большого сосочка двенадцатиперстной кишки. *Эндоскопическая хирургия*, 2005, 11(2): 30–39. /Malyarchuk VI, Fedorov AG, Davydova SV, et al. Factors affecting the results of endoscopic transpapillary interventions in patients with choledocholithiasis and stenosis of the major duodenal papilla. *Endoskopicheskaya Khirurgiya*, 2005, 11 (2): 30-39.
7. Михайлулов С.В., Моисеев Е.В., Мисроков М.М. Особенности течения панкреонекроза на фоне камня большого сосочка двенадцатиперстной кишки. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2014, 5: 29–35. /Mikhaylusov SV, Moiseenkova EV, Misrokov MM. Features of the course of pancreatic necrosis against the background of the stone of the major duodenal papilla. *Ros. Zhurn. Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*, 2014, 5: 29-35
8. Назаренко П.М., Канищев Ю.В., Назаренко Д.П., Волков Д.В. Интраоперационное разрешение патологии желчных протоков во время лапароскопической холецистэктомии. Материалы учредительного съезда Российского общества хирургов-гепатологов. Сочи, 2004. С. 43. /Nazarenko PM, Kanishchev YuV, Nazarenko DP, Volkov DV. Intraoperative management of bile duct pathology during laparoscopic cholecystectomy. Materials of the constituent congress of the Russian Society of Surgeons-Hepatologists. Sochi, 2004. P. 43
9. Пархисенко Ю.А., Жданов А.И., Пархисенко В.Ю., Калашник Р.С. Механическая желтуха: современные взгляды на проблему диагностики и хирургического лечения. *Український журнал хірургії*, 2013, 3(22): 202–211. /Parkhisenko YuA, Zhdanov AI, Parkhisenko VYu, Kalashnik RS. Mechanical jaundice: modern views on the problem of diagnosis and surgical treatment. *Ukrainsky Zhurnal Khirurgii*, 2013, 3 (22): 202-211.
10. Пат. 2449757 РФ. Способ лазерной папиллотомии. /Pat. 2449757 RF. Method of laser papillotomy.
11. Славин Л.Е. Лапароскопическая холецистэктомия. *Практ. медицина*, 2010, 41: 30–35. /Slavin LE. Laparoscopic cholecystectomy. *Pract. Meditsina*, 2010, 41: 30-35.
12. Старков Ю.Г., Стрекаловский В.П., Григорян Р.С., Ризаев К.С. и др. Антеградная папиллосфинктеротомия во время лапароскопической холецистэктомии. *Анналы хирург. гепатологии*, 2001, 6(1): 99–106. /Starkov YuG, Strekalovsky VP, Grigoryan PC, Rizaev KS, et al. Antegrade papillosphincterotomy during laparoscopic cholecystectomy. *Annaly Khirurg. Gepatologii*, 2001, 6 (1): 99-106.
13. Ревякин В.И., Климов П.В., Ибрагимов Н.И. и др. Осложнения и летальность после эндоскопической папиллосфинктеротомии: опыт 1300 операций. Российский симпозиум «Внутрипросветная эндоскопическая хирургия». Сборник тезисов. Под ред. проф. Галлинера Ю.И. М., 1998: 67–69. /Revyakin VI, Klimov PV, Ibragimov NI, et al. Complications and lethality after endoscopic papillosphincterotomy: an experience of 1300 operations. Russian symposium «Intraluminal endoscopic surgery». Collection of abstracts. Under editorship of Gallinger YuI, Prof. M., 1998: 67-69.
14. Шаповальянц С.Г., Орлов С.Ю., Будзинский С.А. и соавт. Возможности эндоскопических методов в лечении сложного холедохолитиаза. Материалы XIII международного конгресса хирургов-гепатологов. Алматы, 2006, 11(3): 127. /Shapovalyanets SG, Orlov SYu, Budzinsky SA, et al. Possibilities of endoscopic methods in the treatment of complex choledocholithiasis. Materials of the 13th International Congress of Surgeons-Hepatologists. Almaty, 2006, 11 (3): 127.
15. Andriulli A, Leandro G, Niro G et al. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*, 2000, 51: 1-7.
16. Catheline J-M, Turner R, Rizk N, Barrat C et al. Evaluation of the biliary tree during laparoscopic cholecystectomy: laparoscopicultrasound versus intraoperative cholangiography: a prospective study of 150 cases. *Surg Laparosc Endosc*, 1998, 8(2): 85–91.
17. Golden WE, Jonston JC, Cleves MA. S. Laparoscopic cholecystectomy in the geriatric population. *J Am Geriatr Soc*, 1996, 44(11): 1380–1383.
18. Voitk A. Its outpatient cholecystectomy safe for the hingerrisselective patient. *Surg Endosc*, 1997, 11(12): 1147–1149.
19. Wojtuń S, Gil J, Zyśko B. The use of endoscopic method in treatment of strictures of biliary tree. *Pol Merkur Lekarski*, 2007, 22(131): 477–481.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Левченко Николай Владимирович – к.м.н., врач-хирург хирургического отделения №1, бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Няганская окружная больница», г. Нягань

Хрячков Валерий Васильевич – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии. Тюменская область, ХМАО – Югра, г. Ханты-Мансийск

Шавалиев Рафаэль Рафикович – врач-хирург хирургического отделения №1, бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Няганская окружная больница». Тюменская область, ХМАО – Югра, г. Нягань

Кислицин Дмитрий Петрович – заведующий хирургическим отделением 1 БУ ХМАО – Югры «Окружная клиническая больница», г. Ханты-Мансийск, к.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной хирургии БУ ВПО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», главный внештатный хирург Департамента здравоохранения ХМАО – Югры, Тюменская область, ХМАО – Югра, г. Ханты-Мансийск

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ФОСФО-СОДА

У ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННОЙ ПОДГОТОВКОЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ К ЭНДОСКОПИЧЕСКОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ

Основным методом осмотра толстой кишки является эндоскопическое исследование. Важным фактором точной диагностики различных патологических изменений слизистой оболочки нижнего отдела пищеварительного тракта является степень ее визуализации, что напрямую зависит от качества подготовки к колоноскопии. Существует множество препаратов для очистки толстой кишки, однако есть различные заболевания и синдромы, при которых замедляется перистальтика кишки, и вследствие этого точность эндоскопического исследования может быть снижена.

В статье было проанализировано качество подготовки толстой кишки препаратом Фосфо-сода (Casen Recordati, S.L., Испания) к колоноскопии у 198 пациентов с патологическими состояниями, затрудняющими пассаж кишечного содержимого: воспалительные заболевания кишечника, акромегалия, гипотонус толстой кишки. Проведен сравнительный анализ с контрольной группой, в которую вошли 106 пациентов без факторов, замедляющих перистальтическую активность кишки, готовившихся к эндоскопическому исследованию по аналогичной схеме.

В результате проведенного исследования было выявлено, что при подготовке к эндоскопическому исследованию препаратом Фосфо-сода у больных со снижением тонуса толстой кишки эффективность препарата сопоставима с эффективностью в группе пациентов без нарушения моторики.

Ключевые слова: подготовка колоноскопии, воспалительные заболевания кишечника, акромегалия, гипотонус толстой кишки.

A.A. TITAEVA, E.A. BELOUSOVA, S.G. TERESHCHENKO

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

POSSIBILITIES OF USING PHOSPHO-SODA IN PATIENTS WITH COMPLICATED COLON PREPARATION FOR ENDOSCOPY

Endoscopic screening is the main method of colon examination. An important factor for the accurate diagnosis of various pathological changes in the mucous membrane of the lower part of the digestive tract is the degree of its visualization, which directly depends on the quality of preparation for colonoscopy. There are many colon cleansers, but the peristaltic motion of the gut slows down in various diseases and syndromes, which results in the reduced accuracy of endoscopy.

The paper presents the analysis of colon preparation quality using Phospho-soda (Casen Recordati, S.L., Spain) for colonoscopy in 198 patients with pathological conditions that impedes passage of all bowel contents: inflammatory bowel disease, acromegaly, and hypotonia of the large intestine. The authors carried out a comparative analysis with a control group, which included 106 patients without factors that slowed down the peristaltic motion of the intestine, who were preparing for endoscopic examination according to a similar scheme.

The study showed that using Phospho-soda to prepare for endoscopic examination in patients with decreased colonic tone resulted in the efficacy of the drug comparable with its efficacy in a group of patients without dysmotility.

Keywords: colonoscopy preparation, inflammatory bowel diseases, acromegaly, hypotonia of the large intestine.

Колоноскопия является основным и наиболее объективным методом осмотра слизистой оболочки толстой кишки и используется как в качестве скринингового исследования, так и для выявления ряда патологий толстой кишки при наличии имеющихся клинических проявлений, а также в целях оценки эффективности лечения ряда заболеваний.

Хорошо известно, что детальный осмотр толстой кишки при эндоскопическом исследовании возможен только при условии хорошей визуализации слизистой оболочки, то есть напрямую зависит от качества подготовки к колоноскопии.

Препараты для подготовки к обследованию нижних отделов желудочно-кишечного тракта, как правило, увеличивают объем кишечного содержимого и усиливают

перистальтику кишки, а это приводит к тому, что большая часть каловых масс эвакуируется.

Лекарственный препарат Фосфо-сода – солевое слабительное, действие которого основано на осмотических свойствах, которые приводят к задержке воды в просвете кишечника. В свою очередь, накопление жидкости в подвздошной кишке приводит к усилению перистальтики и последующему очищению кишечника. Основным действующим веществом препарата является фосфат натрия, который обладает местным, локальным действием и практически не абсорбируется через кишечную стенку. Фосфо-сода используется более чем в 50 странах мира для подготовки толстой кишки к эндоскопическому, рентгенологическому исследованию и оперативному вмешательству [1]. По данным ряда иссле-

дований, приверженность к Фосфо-соде выше, чем к препаратам на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ), причем более 97% пациентов выражают готовность применять препарат Фосфо-сода для подготовки кишечника при проведении повторных процедур [2]. Преимущественный выбор пациентами Фосфо-соды обусловлен необходимостью приема небольшого объема приятного на вкус лекарственного раствора, а именно только 330 мл суммарного объема лекарственного раствора, распределенного на два приема, и лучшей его переносимостью: отсутствием тошноты, рвоты и боли в животе при приеме препарата в сравнении с ПЭГ [3].

Существует ряд патологических состояний, при которых толстая кишка, теряя свой тонус в силу различных причин, приобретает склонность к замедлению эвакуации и скоплению содержимого в различных отделах.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит и болезнь Крона, были и остаются одной из наиболее серьезных проблем современной гастроэнтерологии. Имеется ряд ограничений при подготовке к колоноскопическому исследованию таких пациентов. По уровню распространенности ВЗК значительно уступают другим гастроэнтерологическим заболеваниям, но по тяжести течения, частоте осложнений и летальности они занимают во всем мире одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта. Постоянный интерес к ВЗК обусловлен прежде всего тем, что, несмотря на многолетнюю историю изучения, их этиология остается неизвестной, а патогенез раскрыт недостаточно [1, 2].

Основными эндоскопическими признаками ВЗК являются гиперемия, отек, эрозии и язвы толстой кишки, за счет чего кишка теряет свой тонус, что ухудшает степень визуализации слизистой оболочки. В связи с этим подготовка кишки к эндоскопическому исследованию должна быть приемлемой для точной диагностики возможных неопластических процессов.

Акромегалия – нейроэндокринное заболевание, при котором увеличивается выработка соматотропного гормона аденогипофизом после завершения физиологического роста организма. Посредством инсулиноподобного фактора роста-1 соматотропный гормон реализует свое действие на все ткани и органы.

Колоноскопия является обязательным исследованием при плановом обследовании больных с акромегалией, так как, ввиду патогенеза заболевания, повышается риск различных неопластических процессов в толстой кишке [3–5].

Также у больных акромегалией часто обнаруживаются долихосигма, долихоколон, которые, по мнению некоторых авторов, могут быть следствием неправильной регуляции внеклеточного матрикса, что является следствием повышенных уровней гормона роста и ИФР-1 [6].

Основными препаратами для патогенетического лечения акромегалии являются аналоги соматостатина, одним из побочных эффектов которого описывают угнетение двигательной активности толстой кишки [7, 8].

Вследствие вышеназванных факторов особое внимание у больных акромегалией при назначении эндоскопического исследования должно уделяться подготовке толстой кишки к эндоскопическому исследованию и выбору препарата для его проведения.

Гипотонус толстой кишки – это состояние, при котором снижена его моторика и, как следствие, нарушены функции (опорожнение и вывод каловых масс). Причинами данного синдрома могут являться множество заболеваний: различная патология ЖКТ, эндокринная патология, болезни прямой кишки, спаечный процесс брюшной полости, также недостаток клетчатки в рационе, стрессы и т.д. Основопологающим фактором всех этих состояний является замедленный пассаж кишечного содержимого.

Воспалительные заболевания кишечника, акромегалия, гипотонус толстой кишки объединены повышенным риском колоректального рака, что диктует необходимость тщательного проведения эндоскопических исследований толстой кишки с определенной периодичностью.

Ввиду того, что при вышеназванных патологических состояниях в силу различных причин перистальтика ухудшается, весьма вероятно, что качество подготовки к колоноскопии не будет приемлемым.

В литературе нами было найдено большое количество исследований, посвященных подготовке кишечника к колоноскопии различными препаратами. Мы остановили свой выбор на препарате Фосфо-сода в связи с тем, что данный препарат является оптимальным для приема пациентами по объему лекарственной дозы, которую необходимо принять, и вкусовым качествам приготовленного раствора.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать качество подготовки толстой кишки к колоноскопии препаратом Фосфо-сода у больных с наличием факторов, предрасполагающих к замедлению пассажа содержимого, сравнить их с аналогичными данными в контрольной группе пациентов без соответствующей патологии.

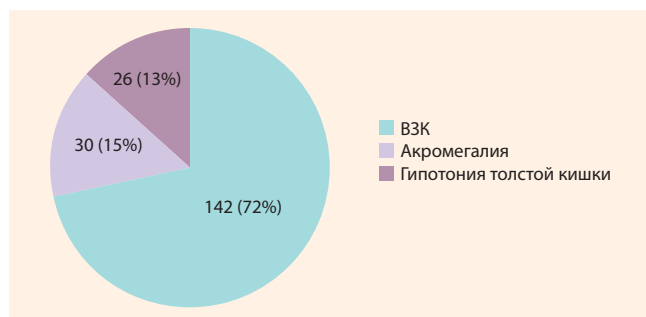
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели ретроспективно были изучены 198 эндоскопических исследований нижнего отдела пищеварительного тракта в основной группе, в которую вошли пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит и болезнь Крона), акромегалией и гипотонусом толстой кишки (рис. 1).

В контрольную группу вошло 106 пациентов без факторов, замедляющих пассаж содержимого по толстой кишке. Все пациенты основной и контрольной групп для очистки толстой кишки перед исследованием принимали Фосфо-соду.

За 3 дня до исследования всем пациентам назначалась бесшлаковая диета, при которой исключаются продукты растительного происхождения, молоко, молочные продукты и все газообразующие продукты.

Рисунок 1. Распределение пациентов основной группы в зависимости от патологии



В день перед исследованием разрешался легкий завтрак, после чего принималась первая доза препарата. Для этого содержимое одного флакона (45 мл) растворялось в половине стакана (120 мл) холодной воды. Вторая доза принималась через 12 часов. В промежутке между приемами Фосфо-сода необходимо было выпивать не менее 2 л жидкости. После приема второй дозы необходимо было также пить воду или прозрачную жидкость (до 2 л).

Качество подготовки рассчитывалось по Бостонской шкале, согласно которой толстая кишка условно делится на 3 сегмента: правый, поперечный и левый. Степень очистки каждого сегмента оценивалась по шкале от 0 до 3 баллов, суммарное количество которых отражало степень визуализации слизистой оболочки (рис. 2) [9].

Результаты подготовки кишечника к исследованию согласно Бостонской шкале:

- 0 баллов – сегмент кишки не подготовлен к исследованию, слизистая оболочка не доступна осмотру из-за наличия в просвете твердых каловых масс, не поддающихся отмыванию;
- 1 балл – часть слизистой оболочки сегмента доступна для визуального осмотра, а другая часть плохо доступна осмотру за счет наличия окрашенного остаточного ки-

шечного содержимого и/или непрозрачной жидкости в просвете кишки;

- 2 балла – наличие в просвете кишки окрашенного остаточного содержимого в небольшом количестве, небольшие фрагменты каловых масс и/или непрозрачной жидкости, однако слизистая оболочка сегмента хорошо доступна для осмотра;

- 3 балла – вся слизистая оболочка сегмента хорошо видна, в просвете кишки отсутствует окрашенное остаточное содержимое, фрагменты стула или непрозрачная жидкость.

Подготовка толстой кишки считалась хорошей при сумме баллов от 7 до 9, удовлетворительной – 4–7, менее – плохой.

Было проведено сравнение качества подготовки нижнего отдела пищеварительного тракта к колоноскопии в двух группах. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Количество пациентов с различной степенью качества подготовки у больных в основной и контрольной группах представлено в таблице.

В большинстве случаев была выявлена удовлетворительная подготовка – 48% в основной и 55% – в кон-

Таблица. Степень качества подготовки пациентов к исследованию кишечника

	Основная группа (n = 198)	Контрольная группа (n = 106)
Хорошая	63 (32%)	36 (34%)
Удовлетворительная	95 (48%)	58 (55%)
Плохая	40 (20%)	12 (11%)

Рисунок 2. Бостонская шкала подготовки кишечника

Подготовка:	3	2	1	0
3 – Прекрасная				
2 – Хорошая				
1 – Плохая				
0 – Неприемлемая				
Правый отдел	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Поперечный отдел	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Левый отдел	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Баллы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

трольной группе. Частота пациентов с хорошей подготовкой составляла 32 и 34% соответственно, с плохой визуализацией слизистой оболочки толстой кишки на исследовании было 20 и 11% пациентов из сравниваемых групп.

По данным статистического анализа, частота хорошей и удовлетворительной подготовки у больных с заболеваниями и синдромами, замедляющими пассаж содержимого по кишечнику, и без них была сопоставима ($p > 0,05$). Разница в количестве пациентов, подготовка которых к колоноскопии оказалась неприемлемой, также оказалась статистически незначимой ($p > 0,05$).

В результате проведенного исследования было выявлено, что различия между качеством подготовки в основной и контрольной группах оказались недостоверны. Из этого следует, что эффективность препарата Фосфо-сода не снижается при патологических состояниях, характеризующихся замедленным пассажем содержимого по пищеварительному тракту вследствие различных причин.

Ввиду того, что подготовка к колоноскопии является одним из важнейших условий точной диагностики предраковых и злокачественных новообразований толстой кишки у пациентов с ВЗК, акромегалией, гипотонусом толстой кишки, очистке нижнего отдела пищеварительного тракта должно уделяться особое внимание. Эти заболевания и синдромы являются состояниями, при которых риск колоректального рака в силу различных причин возрастает. Злокачественные новообразования колоректальной области на сегодняшний день занимают второе место среди всех локализаций рака [10, 11].

В мире каждый год регистрируется 800 тыс. первичных случаев КРР и около 500 тыс. летальных исходов. Заболеваемость раком слепой и ободочной кишки достигла 11,6 случая на 100 тыс. населения среди мужчин и 9,2 на 100 тыс. – среди женщин, раком прямой кишки – 11 случаев на 100 тыс. у мужчин и 7,1 на 100 тыс. – у женщин [12, 13].

Это дает основание для проведения пристального осмотра слизистой оболочки толстой кишки с применением дополнительных методов исследования (НВИ, хромокопия и т.п.) подозрительных участков.

Результаты многих исследований указывают, что при проведении колоноскопии в условиях плохой визуализации необходимо повторять исследование в ближайшие сроки, так как риск нераспознавания образований менее 5 мм резко возрастает [14, 15].

Однако повторная колоноскопия представляет определенные трудности как для пациента, так и для врача-эндоскописта. Поэтому оптимальным является проведение эндоскопического исследования в рамках одного обследования с соблюдением всех необходимых условий для четкой визуализации слизистой оболочки толстой кишки (хорошая и удовлетворительная по Бостонской шкале).

В нашем исследовании при анализе качества подготовки толстой кишки к эндоскопическому исследованию препаратом Фосфо-сода у пациентов с замедленной перистальтикой в силу различных причин визуализи-

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: 000 «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)

зация слизистой оболочки толстой кишки оказалась приемлемой в большом количестве случаев (80%). Также при сравнении с больными, у которых не было объективных причин снижения тонуса кишки, степень визуализации слизистой оболочки была сопоставима с основной группой.

При обследовании толстой кишки степень очистки является залогом успешной диагностики различных заболеваний нижнего отдела пищеварительного тракта.

Именно поэтому врачи-терапевты, гастроэнтерологи, эндоскописты должны уделять большое внимание не только самому исследованию, но и подготовке к нему.

Препарат Фосфо-сода, используемый для очистки толстой кишки к эндоскопическому и рентгенологическому исследованию, а также при оперативных вмешательствах на органах малого таза, показывает свою эффективность даже у больных, у которых в силу различных причин пассаж кишечного содержимого затруднен.

Несмотря на то что препарат Фосфо-сода имеет ряд абсолютных и относительных противопоказаний к применению согласно Инструкции по медицинскому применению, а именно мегаколон (врожденный и приобретенный), острые воспалительные заболевания кишечника и нарушение моторно-эвакуационной функции ЖКТ по гипокинетическому типу, данные пациенты имеют повышенный риск возникновения онкологических заболеваний и им необходимо проводить диагностическое эндоскопическое исследование толстой кишки. Коллективом исследователей было принято решение о применении препарата Фосфо-сода у исследуемой и контрольной групп. Препарат можно рекомендовать для подготовки к колоноскопии у пациентов с ВЗК, акромегалией и нарушением моторики по гипокинетическому типу.



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

ЛИТЕРАТУРА

- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фосфо-сода / Patient information leaflet for Phospho-soda http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b813a802-aab5-4c90-a38c-1ade10e15eb8&t=.
- Хрусталева М.В., Ходаковская Ю.А., Годжелло Э.А. и соавт. Технология спектрального цветового выделения в оценке морфологической структуры полипов толстой кишки. *Медицинский совет*, 2018, 3. /Khrustaleva MV, Khodakovskaya YuA, Goggello EA, et al. Spectral imaging colour enhancement technology in the evaluation of the colon polyp morphology. *Meditsinsky Sovet*, 2018, 3.
- Шулешова А.Г., Минущкин О.Н., Потехина Е.В. и др. Подготовка к колоноскопии, дополненной современными уточняющими методиками, у пациентов с эпителиальными образованиями толстой кишки. *Медицинский совет*, 2017, 15. /Shuleshova AG, Minushkin ON, Potekhina EV. Preparation for colonoscopy supplemented with modern specifying techniques in patients with colon epithelial formations. *Meditsinsky Sovet*, 2017, 15.
- Гастроэнтерология. Национальное руководство. Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. /Gastroenterology. National guidelines. Under the editorship of Ivashkina VT, Lapina TL. Moscow: GEOTAR-Media, 2008.
- Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008. /Vorobyov GI, Khalif IL. Nonspecific inflammatory bowel diseases. M.: Miklos, 2008.
- Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, et al. Mortality and cancer incidence in acromegaly: A retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(8): 2730-2734. doi: 10.1210/jcem.83.8.5007.
- Ron E, Gridley G, Hrubec Z, et al. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer*, 1991, 68(8): 1673-1677. doi: 10.1002/1097-0142(19911015)68:8<1673::aid-cncr2820680802>3.0.co;2-O.
- Jenkins PJ, Besser M. Clinical perspective: Acromegaly and cancer: A problem. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(7): 2935-2941. doi: 10.1210/jcem.86.7.7634.
- Wassenaar MJ, Cazemier M, Biermasz NR, et al. Acromegaly is associated with an increased prevalence of colonic diverticula: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(5): 2073-2079.
- Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. Risk of colorectal neoplasm 42 in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2008, 14: 3484-3489.
- Attanasio R, Mainolfi A, Grimaldi F, et al. Somatostatin analogs and 43 gallstones: a retrospective survey on a large series of acromegalic patients. *J Endocrinol Invest*, 2008, 31: 704-710.
- 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 Pt 2): 620-625.
- Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. Пер. с нем. М., 2001. 1. /Adler G. Crohn's disease and ulcerative colitis. Translated from German. M., 2001. 1.
- Александров В.Б. Колоректальный рак. Руководство по гастроэнтерологии. Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. М., 2010: 418-432. /Alexandrov VB. Colorectal cancer. Guide to Gastroenterology. Under the editorship of Komarova FI, Rapoport SI. M., 2010: 418-432.
- Александров В.Б. Рак прямой кишки. М., 2006. /Alexandrov VB. Rectal cancer. M., 2006.
- Аспирин: профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и колоректального рака (ред. статья). *Клин. фармакол. тер.*, 2007, 16(4): 5-9. /Aspirin: prevention of cardiovascular diseases and colorectal cancer (editorial). *Klin. Farmakol. Ter.*, 2007, 16 (4): 5-9.
- Clark BT, Rustagi T, Laine L. What level of bowel prep quality requires early repeat colonoscopy: systematic review and meta-analysis of the impact of preparation quality on adenoma detection rate. *Am J Gastroenterol*, 2014 Nov, 109(11): 1714-23.
- Murphy CJ, Jewel Samadder N, Cox K, Iqbal R, So B, Croxford D, Fang JC. Outcomes of NextDay Versus Non-next-Day Colonoscopy After an Initial Inadequate Bowel Preparation. *Dig Dis Sci*, 2016 Jan, 61(1): 46-52.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Титаева Анастасия Андреевна – научный сотрудник эндоскопического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
Белуосова Едена Александровна – профессор, д.м.н., руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
Терещенко Сергей Григорьевич – д.м.н., руководитель эндоскопического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского