



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2019 | № 3

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ



РЕМЕДИУМ

ГРУППА

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА

- Печатные издания для всех участников фармрынка
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Организация и проведение мероприятий
- Разработка информационных материалов для коммуникационных программ
- Разработка AR и VR в обучающих и POS-материалах



Реклама

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

Тел.: 8 495 780 3425 • remedium@remedium.ru • www.remedium.ru

Всё
началось с...
ЭНТИВИО®

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

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

* Первый и единственный препарат с селективным блокированием воспаления в кишечнике среди биологических препаратов для лечения ВЗК, зарегистрированных в РФ на 23.04.2018.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Энтивио® РУ №ЛП-003697. 2. Soler D, et al. The Binding Specificity and Selective Antagonism of Vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. J Pharmacol Exp Ther. 2009; 330 (3): 864-875. 3. Gilroy L, Allen P. Clin Exp Gastroenterol. 2014; 7: 163-172

Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска материала: февраль 2019 г.



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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

ДЕКСИЛАНТ®
декслансопразол



ДЕКСИЛАНТ® – ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЭРБ ЛЮБОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ¹⁻⁸

- Контроль симптомов 24 часа, в том числе и ночью¹⁻⁵
- Низкий риск рецидивов изжоги^{6,7}
- Высокий показатель излечения эрозивного эзофагита – в 93% случаев³
- Улучшение качества жизни и качества сна у пациентов с ГЭРБ²
- Разрешен к применению с 12 лет⁸



Сокращения: ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

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

Торговое название: Дексилант®. **Активное действующее вещество:** декслансопразол. **Лекарственная форма и дозировка:** капсулы с модифицированным высвобождением 30 мг, 60 мг. **Показания к применению:** Дексилант® предназначен для применения у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет по следующим показаниям: лечение эрозивного эзофагита любой степени тяжести; поддерживающая терапия после лечения эрозивного эзофагита и облегчение проявлений изжоги; симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ГЭРБ. **Способ применения и дозы:** внутрь, капсулы принимают целиком вне зависимости от приема пищи. Также можно капсулу открыть, высыпать из нее гранулы в столовую ложку и смешать их с яблочным пюре; затем немедленно, не разжевывая, проглотить. **Лечение эрозивного эзофагита любой степени тяжести.** Для применения у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет: Рекомендуемой дозой является 60 мг 1 раз в сутки. Курс лечения – 8 недель. **Поддерживающая терапия после лечения эрозивного эзофагита и облегчение проявлений изжоги.** Взрослые: Рекомендуемой дозой является 30 мг 1 раз в сутки. В проведенных исследованиях курс лечения составлял до 6 месяцев. Пациентам с эрозивным эзофагитом средней и тяжелой степени рекомендуемой дозой является 60 мг 1 раз в сутки. В проведенных исследованиях курс лечения составлял до 6 месяцев. Подростки от 12 лет: Рекомендуемой дозой является 30 мг 1 раз в сутки. Продолжительность курса лечения определяется врачом. **Симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ГЭРБ.** Для применения у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет: Рекомендуемой дозой является 30 мг 1 раз в сутки. Курс лечения – 4 недели. **Полная информация по способу применения и дозам представлена в инструкции по медицинскому применению.** **Противопоказания к применению:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, совместное применение с ингибиторами протеза ВЧЧ, абсорбция которых зависит от pH среды желудка (таких как атазанавир, нефопенвир), из-за значительного уменьшения их биодоступности, возраст до 12 лет, беременность, период лактации. Препарат содержит сахарозу, поэтому его применение не рекомендовано пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или сахарно-изомальтазной недостаточностью. **Побочное действие:** наиболее частыми нежелательными побочными реакциями являются диарея, метеоризм, боли в животе, тошнота, рвота, инфекции верхних дыхательных путей. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Особые указания:** перед началом лечения декслансопразолом следует исключить возможность злокачественного новообразования, поскольку препарат может маскировать симптомы и отсрочить правильную постановку диагноза. **Перечень всех особых указаний представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Дата выхода рекламы: апрель 2019.

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



RU/DEXDR/1118/0060

ДЕКСИЛАНТ® ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЗАЖИВЛЕНИЕ ЭРОЗИЙ И ЯЗВ ПИЩЕВОДА УЖЕ ПОСЛЕ 5 ДНЕЙ ТЕРАПИИ

Клинический случай от С.В. Кашина – к.м.н., доцента кафедры хирургии ИПДО Ярославского государственного медицинского университета (ЯГМУ), Руководителя Эндоскопического учебного центра ЯГМУ, Заведующего отделением диагностической и оперативной эндоскопии Ярославской областной клинической онкологической больницы, Главного специалиста по эндоскопии Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области (г. Ярославль).

Пациент, 42 года

Жалобы: изжога, отрыжка, боль при проглатывании пищи.

Предшествующая терапия: альгинаты, антациды, омепразол, направлен на проведение гастроскопии.

ДО ТЕРАПИИ

Эндоскопическая картина:

- Рефлюкс-эзофагит, степень С (по Лос-Анджелесской классификации).
- Полип зоны пищеводно-желудочного соединения, тип Is (по эндоскопическим признакам больше данных за гиперпластический полип).
- Эндоскопические признаки подозрительные в отношении аксиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.
- Активные воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода являлись причиной повышенной контактной кровоточивости ткани при выполнении эндоскопии с оптическим увеличением изображения.

Пациенту рекомендована терапия препаратом Дексилант® 60 мг в сутки с повторной явкой через 5 дней для проведения эндоскопического исследования экспертного уровня на фоне заживления эзофагита и снижения контактной кровоточивости, оценки динамики и эндоскопического контроля эффективности назначенного лечения.

ПОСЛЕ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ДЕКСИЛАНТ®

Эндоскопическая картина:

- При проведении эндоскопического исследования через 5 дней после назначения Дексиланта была отмечена положительная динамика в виде значительного уменьшения воспалительных изменений, полного заживления эрозий дистального отдела пищевода и уменьшения размеров полипа.
- Полное заживление эрозий позволило провести эндоскопическое исследование экспертного уровня с целью исключения пищевода Баррета и наличия неопластических изменений в зоне полипа пищеводно-желудочного соединения.
- Пациенту было рекомендовано продолжить прием препарата в течение 8 недель (согласно рекомендациям PGA) с явкой к лечащему врачу после окончания терапии.

ПАЦИЕНТ ОТМЕЧАЛ ПОЛНОЕ КУПИРОВАНИЕ СИМПТОМОВ ИЗЖОГИ НА СЛЕДУЮЩИЙ ДЕНЬ ПОСЛЕ НАЧАЛА ПРИЕМА ДЕКСИЛАНТ® 60 МГ/1 РАЗ В СУТКИ

1. Fass R, et al. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 29, 1261–1272. 2. Fass R, et al. The Effect of Dexansoprazole MR on Nocturnal Heartburn and GERD-Related Sleep Disturbances in Patients With Symptomatic GERD Am J Gastroenterol 2011;106(3):421–31. 3. Metz DC, et al. Clinical trial: dexansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive esophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:742–54. 4. Peura DA, et al. Distinguishing the impact of dexansoprazole on heartburn vs. regurgitation in patients with gastro-esophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:1303–1311. 5. Metz DC, et al. Clinical trial: dexansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive esophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:742–54. 6. Fass R, et al. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexansoprazole modified release. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:247–53. 7. Metz DC, et al. Withdrawing PPI Therapy After Healing Esophagitis Does Not Worsen Symptoms or Cause Persistent Hypergastrinemia: Analysis of Dexansoprazole MR Clinical Trial DataAm J Gastroenterol 2011; 106:1953–1960; doi: 10.1038/ajg.2011.220; published online 16 August 2011. 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дексилант® (дексансопразол), капсулы с модифицированным высвобождением, 30 и 60 мг. Рег. уд. ЛП-002477, изменения от 30.08.2018. RU/DXDR/1218/0068. Реклама

Первый и единственный пероральный JAK-ингибитор, одобренный для ЯК

НОВОЕ ПОКАЗАНИЕ:
ОДОБРЕН ДЛЯ УМЕРЕННОГО И ТЯЖЕЛОГО ЯК
В случае когда терапия препаратами группы 5-АСК* и кортикостероидами недостаточна для пациентов с ЯК, Вы можете назначить Яквинус®

БЫСТРЫЙ И УСТОЙЧИВЫЙ ЭФФЕКТ
ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ КАЧЕСТВА ПРЕПАРАТА ЯКВИНУС®

- Быстрая индукция и стабильное поддержание ремиссии при пероральной терапии
- Уменьшает ректальное кровотечение и частоту стула через 3 дня
- Устойчивая бесстероидная ремиссия
- Высокий профиль безопасности в ЯК, сопоставимый с другими показаниями
- Назначен более 115 000 пациентам с РА по всему миру

*5-АСК = 5-аминосалициловая кислота, ЯК = язвенный колит

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЯКВИНУС®

Регистрационный номер: ЛП-002026
Торговое наименование: Яквинус.
Международное непатентованное или группировочное наименование: тофацитиниб.
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Фармакотерапевтическая группа: селективные иммунодепрессанты.
Фармакологические свойства: Тофацитиниб представляет собой мощный, селективный ингибитор семейства янус-киназа, обладающий высокой селективностью в отношении прочих киназ генома человека. Ингибирование янус-киназы-1 и янус-киназы-3 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих гамма-цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ-2, -4, -7,-9, -15 и -21. Кроме того, ингибирование янус-киназы-1 приводит к ослаблению передачи сигнала под действием дополнительных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИФН-γ.
Показания к применению
Ревматоидный артрит
Яквинус показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).
Псориатический артрит
Яквинус (тофацитиниб) показан для лечения взрослых пациентов с активным псориатическим артритом с неадекватным ответом на один или несколько БПВП.
Бляшечный псориаз
Яквинус (тофацитиниб) показан для лечения взрослых с хроническим бляшечным псориазом умеренной или тяжелой степени выраженности, когда показана системная терапия или фототерапия.
Язвенный колит
Яквинус (тофацитиниб) показан для индукционной и поддерживающей терапии взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью кортикостероидов, азатиоприна (АЗТ), 6-меркаптопурина (6-МП) или ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО).
Противопоказания
Повышенная чувствительность к тофацитинибу или к любому другому компоненту препарата; тяжелое нарушение функции печени; инфицирование вирусами гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров HBV и HCV инфекции); клиренс креатинина менее 40 мл/мин; одновременное применение живых вакцин; следует избегать одновременного применения препарата Яквинус с биологическими препаратами, такими как, ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкинов (ИЛ-1Р, ИЛ-6Р), моноклональные

анти-CD20 антитела, антагонисты ИЛ-17, антагонисты ИЛ-12/ИЛ-23, антиинтегрины, селективные ко-стимулирующие модуляторы, а также мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции; тяжелые инфекции, активные инфекции, включая локальные, тяжелые инфекционные заболевания; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность (безопасность и эффективность не исследовались); период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались).
С осторожностью
Препарат Яквинус следует применять с осторожностью: при повышении риска перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе), у лиц пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний.
Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Адекватные, хорошо контролируемые исследования применения препарата Яквинус у беременных женщин не проводились. Яквинус не следует принимать во время беременности. Женщинам с репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использование эффективных средств контрацепции во время терапии препаратом Яквинус и в течение по меньшей мере 4 недель после приема последней дозы препарата. Способность тофацитиниба проникать в грудное молоко у человека не изучена. Следует прекратить кормление грудью в период терапии препаратом Яквинус.
Способ применения и дозы
Внутри вне зависимости от приема пищи.
Ревматоидный артрит
Яквинус можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими небиологическими БПВП. Рекомендованная доза составляет 5 мг два раза в день. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг два раза в день, в зависимости от клинического ответа на терапию.
Псориатический артрит
Рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг два раза в сутки в комбинации со БПВП.
Бляшечный псориаз
Рекомендованная доза препарата Яквинус для лечения бляшечного псориаза умеренной или тяжелой степени составляет 10 мг два раза в сутки (таблетки см. подраздел «Особые категории пациентов»).
Язвенный колит
Рекомендуемая доза препарата Яквинус для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом

составляет 10 мг перорально два раза в сутки для индукционной терапии в течение не менее 8 недель и 5 мг два раза в сутки для поддерживающей терапии. Индукционную терапию прекращают у пациентов, не достигших терапевтического эффекта к неделе 16. Для рефрактерных пациентов, таких как пациенты, которые не ответили на предыдущую терапию ингибитором ФНО, следует рассмотреть вопрос о продолжении лечения с применением дозы 10 мг два раза в сутки. Пациенты, для которых не сохранился терапевтический эффект препарата Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки, он может быть достигнут с помощью приема препарата Яквинус в дозе 10 мг два раза в сутки.
Побочное действие
Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии тофацитинибом у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и псориазом, были серьезные инфекции. В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах лечения наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций при язвенном колите были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и инфекции.
Ревматоидный артрит
У пациентов с ревматоидным артритом самые частые нежелательные реакции включали головную боль, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, артериальную гипертензию, тошноту и диарею.
Псориатический артрит
При активном псориатическом артрите наиболее часто регистрируемые нежелательными реакциями были бронхит, диарея, диспепсия, повышенная утомляемость, головная боль, назофарингит, фарингит. Общий профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с активным псориатическим артритом, проходивших лечение препаратом Яквинус, соответствует профилю безопасности у пациентов с ревматоидным артритом.
Бляшечный псориаз
У пациентов с псориазом наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, инфекции верхних дыхательных путей, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), концентрации холестерина в плазме крови, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия и головная боль.
Язвенный колит
Нежелательные реакции представляли собой повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, назофарингит, пиренсию и головную боль.
Условия хранения: Хранить при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте.
Срок годности: 3 года.
Условия отпуска: Отпускают по рецепту.



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2019 | №3

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

Шеф-редактор: Александр Хитров

Ответственный за выпуск: Ксения Кириллова

Редакционная коллегия: Людмила Головина, Наталия Марченко, Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер ©

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

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.
ISSN 2079-701X.

Каталог Пресса России – подписной индекс 88144.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.

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

Номер подписан в печать 25 апреля 2019 г. Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2019



FOUNDER AND PUBLISHER:

REMEDIUM GROUP LLC

Editor in Chief:

Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, MD, Prof.

Editor-in-Chief: Aleksander Khitrov

Responsible to sign-off: Ksenia Kirillova

Editorial team: Lyudmila Golovina, Natalia Marchenko, Irina Filippova, Yulia Cherednichenko

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

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

Cover Author: Vladimir Tsesler ©

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.ФС77-30814 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.

Printing house «Graphica» Ltd.: 5 Novolesnaya, Moscow.

The Issue was sent to the printer on April 25, 2019. The circulation is 40,000 copies. Free market price.

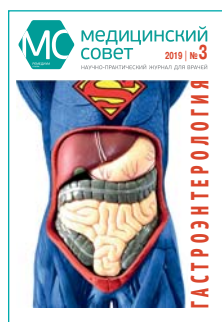
The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC 

© MEDITSINSKIY SOVET, 2019

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»

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 веще-

ства – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес panarina@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.



№3 2019

АКТУАЛЬНО

Современные принципы терапии воспалительных заболеваний кишечника

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА

И.В. МАЕВ, Ю.В. СЕЛЬСКАЯ, Д.Н. АНДРЕЕВ, Д.Т. ДИЧЕВА, З.Н. БОГОЛЕПОВА, Е.И. КУЗНЕЦОВА
Ларингофарингеальный рефлюкс: клиническое значение, современные подходы к диагностике и лечению

Д.Т. ДИЧЕВА, Ю.С. СУББОТИНА, Л.Г. БЕКТЕМИРОВА, Д.Н. АНДРЕЕВ

Функциональная диспепсия:
от патогенеза к терапевтическим аспектам

Т.Е. ПОЛУНИНА

Дисфункция сфинктера Одди. Клинический случай

Д.И. ТРУХАН, Е.Н. ДЕГОВЦОВ, А.Л. МАЗУРОВ

Выбор ингибитора протонной помпы с учетом мультиморбидности: фокус на рабепразол

В.В. ЦУКАНОВ, А.В. ВАСЮТИН, Ю.Л. ТОНКИХ, О.В. ПЕРЕТЯТКО

Новые европейские рекомендации по ведению пациентов с предраковыми изменениями в желудке

И.Г. ПАХОМОВА

Выбор ИПП у коморбидного пациента с НПВП-гастроэзофагопатией на клиническом примере

О.А. ДЕНИСОВА, М.А. ЛИВЗАН, А.П. ДЕНИСОВ, О.А. КУН

Оценка эффективности терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрастном аспекте

Н.В. ТОПЧИЙ, А.С. ТОПОРКОВ

Метилметионинсульфония хлорид в комплексных лечебных и профилактических программах при заболеваниях гастродуоденальной зоны

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Е.И. ПЕРЕСАДА, П.В. СЕЛИВЕРСТОВ, Т.В. ВАВИЛОВА, В.А. БАШАРИН, В.Г. РАДЧЕНКО

Профиль безопасности фармакотерапии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Т.В. ПЕНКИНА, Е.А. ШИКИНА, Д.Т. ДИЧЕВА, О.Е. БЕРЕЗУТСКАЯ, Н.Л. ГОЛОВКИНА, Л.Г. БЕКТЕМИРОВА, Д.Н. АНДРЕЕВ, С.А. КАРАУЛОВ

Первичный билиарный холангит – новая нозологическая единица в классификации болезней печени (обзор литературы и собственное клиническое наблюдение)

ACTUALLY

6 Modern principles of treatment of inflammatory bowel diseases

DISEASES OF THE ESOPHAGUS AND STOMACH

8 Igor V. MAEV, Julia V. SELSKAYA, Dmitry N. ANDREEV, Diana T. DICHEVA, Zinaida N. BOGOLEPOVA, Elena I. KUZNETSOVA
Laryngopharyngeal reflux: clinical significance, modern approaches to diagnosis and treatment

18 Diana T. DICHEVA, Yulia S. SUBBOTINA, Luiza G. BEKTEMIROVA, Dmitry N. ANDREEV
Functional dyspepsia: from pathogenesis to therapeutic aspects

26 Tatyana E. POLUNINA
Sphincter of Oddi dysfunction. Case history

34 Dmitry I. TRUKHAN, Eugene N. DEGOVTSOV, Andrey L. MAZUROV
Choice of protonic pump inhibitor with regard to multimorbidity: a focus on rabeprazol

44 Vladislav V. TSUKANOV, Alexander V. VASYUTIN, Julia L. TONKIH, Olga V. PERETYATKO
New European guidelines for the management of patients with precancerous changes in the stomach

48 Inna G. PAKHOMOVA
Selection of PPI in a comorbid patient with NSAID-gastroesophagopathy: case study

55 Olga A. DENISOVA, Maria A. LIVZAN, Alexander P. DENISOV, Oksana A. KUHN
Assessment of efficiency of therapy at patients with the gastroesophageal reflux disease in age aspect

60 Natalia V. TOPCHIIY, Alexey S. TOPORKOV
Metilmetioninsulfoniya chloride in the complex of therapeutic and prophylactic programs at diseases of gastroduodenal zone

LIVER DISEASES

69 Ekaterina I. PERESADA, Pavel V. SELIVERSTOV, Tatyana V. VAVILOVA, Vadim A. BASHARIN, Valery G. RADCHENKO
Safety profile of pharmacotherapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease

76 Tatiana V. PENKINA, Elena A. SHIKINA, Diana T. DICHEVA, Olga E. BEREZUTSKAYA, Natalya L. GOLOVKINA, Louise G. BEKTEMIROVA, Dmitry N. ANDREEV, Sergey A. KARAULOV
Primary biliary cholangitis – a new nosological unit in the classification of liver diseases (literature review and own clinical observation)

Е.И. САС, В.Б. ГРИНЕВИЧ
Многокомпонентные инфузионные гепатопротекторы при лекарственном поражении печени

ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Большое будущее малой молекулы

В.Н. ДРОЗДОВ, К.И. КАРНОУХ, С.Ю. СЕРЕБРОВА, И.А. КОМИССАРЕНКО, А.К. СТАРОДУБЦЕВ
Возможности применения натрия пикосульфата в фармакотерапии запоров при функциональных расстройствах кишечника

Е.В. ГОЛОВАНОВА
Циклическая терапия симптоматической дивертикулярной болезни рифаксимином и растворимыми пищевыми волокнами – эффективная профилактика осложнений

Е.В. ЖИЛЯЕВ, Д.Т. ДИЧЕВА, Д.Н. АНДРЕЕВ, О.Е. БЕРЕЗУТСКАЯ, Н.Л. ГОЛОВКИНА, Е.И. КУЗНЕЦОВА, Е.Г. ПРОХОРОВА
Случай 13-летнего наблюдения пациента, страдающего болезнью Уиппла

Д.Н. АНДРЕЕВ, Д.Т. ДИЧЕВА
Оптимизация лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника: фокус на повышение комплаентности

В.В. СКВОРЦОВ, О.В. ФАТЕЕВА, Е.М. СКВОРЦОВА
Лансопразол в терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

В.М. МАХОВ, Л.В. РОМАСЕНКО, А.С. ПАНФЕРОВ, Ю.А. ДОРОНИНА, А.А. БАЛАХОНОВ, М.В. ЮРАЖ
СРК-подобные проявления при дивертикулярной болезни толстой кишки

ПРАКТИКА

И.Х. ШИДАКОВ
Предрасполагающие факторы развития инвагинации кишечника у детей старшего возраста

ДИССЕРТАНТ

Е.Д. КОСМАЧЕВА, А.Э. БАБИЧ, С.Ю. МАЛЫШЕВА
Анализ качества жизни реципиентов печени

А.М. ВЕЛИЕВ, Д.Н. АНДРЕЕВ, Е.В. ПАРЦВАНИЯ-ВИНОГРАДОВА
Фармакоэкономический анализ классических и альтернативных схем эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*

Г.М. САХАУТДИНОВА, Р.Р. НАГАЕВА, К.Э. АСАНБАЕВА
Современные представления об этиологии синдрома раздраженного кишечника

Т.В. БИДЕЕВА, Д.Н. АНДРЕЕВ, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, И.В. МАЕВ
Динамика уровня витамина D у больных хроническим панкреатитом на фоне заместительной ферментной терапии

84 **Evgeny I. SAS, Vladimir B. GRINEVICH**
Multi-component infusion hepatoprotectors for liver damage

BOWEL DISEASE

89 Big future for small molecule

92 **Vladimir N. DROZDOV, Konstantin I. KARNOUH, Svetlana Y. SEREBROVA, Irina A. KOMISSARENKO, Alexey K. STARODUBTSEV**
Possibilities of sodium picosulfate application in constipation pharmacotherapy in functional intestinal disorders

98 **Elena V. GOLOVANOVA**
Cyclic rifaximin and soluble dietary fiber therapy for symptomatic diverticular disease: effective prevention of complications

108 **Evgeny V. ZHILYAEV, Diana T. DICHEVA, Dmitry N. ANDREEV, Olga E. BEREZUTSKAYA, Natalya L. GOLOVKINA, Elena I. KUZNETSOVA, Elena G. PROKHOROVA**
A case of a 13-year-old patient with Whipple disease

118 **Dmitry N. ANDREEV, Diana T. DICHEVA**
Optimizing the treatment of patients with irritable bowel syndrome: focus on increased compliance

125 **Vsevolod V. SKVORTSOV, Olesya V. FATEEVA, Ekaterina M. SKVORTSOVA**
Lansoprazole in treatment of duodenal ulcer disease

130 **Valery M. MAKHOV, Lyubov V. ROMASENKO, Alexander S. PANFEROV, Yulia A. DORONINA, Alexander A. BALAKHONOV, Marta V. YURAZH**
IBS-like manifestations in large intestine diverticular disease

PRACTICE

136 **Islam Kh. SHIDAKOV** Predisposing factors of intestinal intussusception in older children

DISSERTANT

141 **Elena D. KOSMACHEVA, Anna E. BABICH, Svetlana Y. MALYSHEVA**
Liver recipient quality of life analysis

148 **Artur M. VELIYEV, Dmitry N. ANDREYEV, Ekaterina V. PARTSVANIA-VINOGRADOVA**
Pharmaco-economic analysis of classic and alternative eradication therapy regimens for *Helicobacter pylori*

152 **Gulnar M. SAKHAUTDINOVA, Rezeda R. NAGAEVA, Karina E. ASANBAEVA**
The modern ideas about the etiology of irritable bowel syndrome

156 **Tatyana V. BIDEYEVA, Dmitry N. ANDREYEV, Yuri A. KUCHERYAVY, Igor V. MAEV**
Dynamics of vitamin D level in patients with chronic pancreatitis on the background of enzyme replacement therapy



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

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

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой

Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, кафедра эндокринологии и диабетологии

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. 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» МЗ РФ

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

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации

Дуринян 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» МЗ РФ

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института

Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, 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» МЗ РФ

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 Управления делами Президента РФ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Серов В.Н., 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» МЗ РФ

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

Сыркашева 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» МЗ РФ

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

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

Хилькевич 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» МЗ РФ, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

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

Оренева 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» МЗ РФ

Явелов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ НИИЦ ПМ МЗ РФ

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

EDITORIAL REVIEW BOARD:

Avdeev S.N., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia, Chief External Expert Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation

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

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

Apolikhina I.A., 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 L.A., 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

Blokhin 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 E.R., 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

Zakharova I.N., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics with Course of Polyclinic Paediatrics named G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health

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 Sverzhetskiy 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)

Mkrumyan 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 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.

Priepkaya 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

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

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

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

Serov 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 Centre 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

Современные принципы терапии воспалительных заболеваний кишечника

Воспалительные заболевания кишечника, к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит, по тяжести течения, частоте осложнений и летальности занимают одну из основных позиций в структуре болезней пищеварительной системы. С вопросом о современных путях решения этой значимой проблемы мы обратились к заведующему кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, академику РАН, доктору медицинских наук, профессору Игорю Вениаминовичу Маеву.

Modern principles of treatment of inflammatory bowel diseases

Inflammatory bowel diseases, which include Crohn's disease and ulcerative colitis, in terms of severity of course, frequency of complications and lethality are among the main positions in the structure of diseases of the digestive system. With a question about modern ways of solving this important problem we addressed to Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of A.I. Evdokimov Moscow State Medical University, Doctor of Medical Sciences, Professor Igor Veniaminovich Maev.

– Уважаемый Игорь Вениаминович, чем обусловлена актуальность проблемы воспалительных заболеваний кишечника – язвенного колита и болезни Крона?

– Сегодня воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) рассматриваются как группа хронических рецидивирующих заболеваний желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующихся иммуноопосредованным воспалением с развитием местных и системных осложнений. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что заболеваемость и распространенность ВЗК характеризуются перманентной тенденцией к росту. Социальная значимость ВЗК подчеркивается тем, что в большинстве случаев поражаются люди трудоспособного возраста. Помимо этого, несмотря на относительно небольшую распространенность по сравнению с другими заболеваниями ЖКТ, ВЗК традиционно занимают лидирующие позиции в структуре летальности и инвалидизации пациентов.

– Каковы основные принципы диагностики ВЗК?

– Современная диагностика ВЗК базируется на сочетании клинических, эндоскопических, рентгенологических и морфологических данных. Эндоскопическое исследование ЖКТ проводится для подтверждения диагноза, оценки локализации и распространенности патологического процесса и получения образцов ткани для морфологического анализа. Визуализирующие методы исследования, в частности компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости, являются высокоинформативными методами для выявления осложнений ВЗК.



– Какова традиционная лекарственная терапия ВЗК?

– В настоящее время для консервативного лечения ВЗК используются различные группы препаратов: глюкокортикоиды, препараты 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазин, месалазин) и иммуносупрессоры.

– Насколько эффективны традиционные методы лекарственной терапии у больных ВЗК?

– Доступные стандартные методики фармакотерапии лечения ВЗК трудно назвать высокоэффективными. Согласно некоторым данным, при их применении достижение стойкой ремиссии наблюдается менее чем у 50% пациентов. Помимо этого, лечение вышеуказанными препаратами нередко ассоциировано с развитием целого спектра побочных явлений.

– Как Вы оцениваете роль биологической терапии?

– Успехи фундаментальной и клинической медицины, достигнутые в последние десятилетия, позволили открыть эпоху биологической терапии многих иммуноопосредованных заболеваний, включая ВЗК. Данная терапия направлена на ключевые медиаторы системы адаптивного иммунитета, играющие роль в развитии воспалительного процесса.

– В чем заключается принципиальная новизна антиинтегриновых препаратов и уникальность ведолизумаба? Какие перспективы он открывает для современных врачей и пациентов?

– На настоящий момент блокада молекул адгезии, миграции и хоуминга лимфоцитов рассматривается как перспективное направление лечения ВЗК. Ведь именно

рекрутированные в собственную пластинку слизистой оболочки кишечника активированные лимфоциты и гранулоциты продуцируют множество эффекторных цитокинов, прямо или опосредованно приводящих к повреждению тканевой структуры. Ведолизумаб, представляющий собой моноклональные антитела к интегрину $\alpha 4\beta 7$, обеспечивает селективную инактивацию интегрин-адрессного взаимодействия, приводя к регрессу воспалительного процесса в кишечнике. Кроме того, следует отметить, что $\alpha 4\beta 7$ -интегрин находится главным образом на поверхности ЖКТ-популяции лимфоцитов, а адрессин, с которым он взаимодействует, локализуется преимущественно в слизистой оболочке кишечника, вследствие чего ведолизумаб оказывает кишечно-селективное иммуносупрессивное действие. На сегодняшний день это единственный биологический препарат для лечения ВЗК с селективным воздействием на кишечник. Благодаря особенностям механизма действия, ведолизумаб обладает благоприятным соотношением эффективности и безопасности.

– Какие исследования продемонстрировали эффективность и безопасность ведолизумаба в терапии язвенного колита и болезни Крона?

– По результатам РКИ III фазы, у пациентов с язвенным колитом терапевтический ответ при индукции ремиссии к шестой неделе оказался выше в группе ведолизумаба по сравнению с группой плацебо на 21,7%. К 52-й неделе 41,8% пациентов, продолживших терапию ведолизумабом (каждые 8 недель), находились в состоянии клинической ремиссии по сравнению с 15,9% больных из группы плацебо. Дальнейшее наблюдение за когортой пациентов с терапевтическим ответом на препарат на шестой неделе показало, что через 248 недель

поддерживающей терапии ведолизумабом каждые 4 недели 90% пациентов с данными для анализа находились в состоянии клинической ремиссии. Аналогичные результаты были продемонстрированы в РКИ III фазы у пациентов с болезнью Крона (БК). Так, к шестой неделе 14,5% пациентов с БК из группы ведолизумаба достигли клинической ремиссии по сравнению с 6,8% пациентов группы плацебо. Среди пациентов с терапевтическим ответом на препарат на шестой неделе, получавших поддерживающую терапию в рамках продолженного открытого исследования каждые 4 недели, 89% пациентов с данными для анализа имели клиническую ремиссию на 248-й неделе терапии.

Сводный анализ данных клинических исследований ведолизумаба свидетельствует о безопасности препарата, в целом сопоставимой с плацебо.



– Благодарим Вас за интервью.

Беседовала Ксения Кириллова

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Энтивиио® РУ №ЛП-003697.
2. Feagan B.G. et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2013;369:699-710.
3. Loftus E.V., et al. Long-term effectiveness and safety of vedolizumab in patients with ulcerative colitis: 5-year cumulative exposure of GEMINI 1 completers rolling into the GEMINI open-label extension study. *J Crohn's Colitis.* 2017 Feb;11(Suppl 1):S182-S183.
4. Sandborn W.J., et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2013;369:711-21.
5. Kaser A., et al. Long-term effectiveness and safety of vedolizumab in patients with Crohn's disease: 5-year cumulative exposure of GEMINI 2 completers rolling into the GEMINI Open-Label Extension study. *Gut.* 2017;66(Suppl 2):A1-A288.
6. Colombel J.F., et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2017;66:839-851.

Ларингофарингеальный рефлюкс:

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

И.В. МАЕВ¹, Ю.В. СЕЛЬСКАЯ², Д.Н. АНДРЕЕВ¹, Д.Т. ДИЧЕВА^{1,2}, З.Н. БОГОЛЕПОВА², Е.И. КУЗНЕЦОВА¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Акционерное общество «Европейский Медицинский Центр»: 129090, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 35

Информация об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ; тел.: +7 (495) 609-67-00

Сельская Юлия Викторовна – к.м.н., руководитель Клиники оториноларингологии, хирургии головы и шеи акционерного общества «Европейский Медицинский Центр»; тел.: +7 (495) 933-66-55

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Дичева Диана Тодоровна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-гастроэнтеролог акционерного общества «Европейский Медицинский Центр»; тел.: +7 (495) 609-67-00

Боголепова Зинаида Николаевна – врач-оториноларинголог, фониатр акционерного общества «Европейский Медицинский Центр»; тел.: +7 (495) 933-66-55

Кузнецова Елена Ивановна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00

РЕЗЮМЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из наиболее распространенных патологий в современной клинической практике. Ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) рассматривается в качестве внепищеводной манифестации ГЭРБ и характеризуется ретроградным поступлением желудочного содержимого в гортань и глотку, приводя к рецидивирующему течению отоларингологической симптоматики. Классическими проявлениями ЛФР являются осиплость, першение, сухость и ощущение комка в гортани, кашель. «Золотого стандарта» диагностики ЛФР не существует. В то же время в клинической практике для верификации диагноза применяется несколько инструментальных методов: наиболее часто – ларингоскопия и ЭГДС, а в ряде случаев – 24-часовая рН-метрия и импедансометрия. В случае установленного диагноза ЛФР рекомендована терапия ИПП с приемом в стандартной дозировке дважды в день на протяжении 3–6 мес.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ларингофарингеальный рефлюкс, рефлюкс-ларингит, ларингоскопия, 24-часовая рН-метрия, ингибиторы протонной помпы

Для цитирования: Маев И.В., Сельская Ю.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Боголепова З.Н., Кузнецова Е.И. Ларингофарингеальный рефлюкс: клиническое значение, современные подходы к диагностике и лечению. *Медицинский совет*. 2019; 3: 8–16. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-8-16>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Laryngopharyngeal reflux:

CLINICAL SIGNIFICANCE, MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

Igor V. MAEV¹, Julia V. SELSKAYA², Dmitry N. ANDREEV¹, Diana T. DICHEVA^{1,2}, Zinaida N. BOGOLEPOVA², Elena I. KUZNETSOVA¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegateskaya St.

² European Medical Center Joint Stock Company: 35, Shchepkina St., Moscow, Russia, 129090

Author credentials:

Maev Igor Veniaminovich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the

Federal State Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Doctor of the

Russian Federation, Honored Scientist of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 609-67-00

Selskaya Julia Viktorovna – Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinic of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery

of the European Medical Center; tel.: +7 (495) 933-66-55

Andreev Dmitry Nikolaevich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Researcher of the Laboratory of Functional Research Methods in Gastroenterology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher

Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Dicheva Diana Todorovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, gastroenterologist of

«European Medical Center» JSC; tel.: +7 (495) 609-67-00

Bogolepova Zinaida Nikolaevna – otorhinolaryngologist, phoniatrist of the European Medical Center; tel.: +7 (495) 933-66-55

Kuznetsova Elena Ivanovna – postgraduate student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 609-67-00

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common pathologies in modern clinical practice. Laryngopharyngeal reflux (LPR) is considered to be an extraesophageal manifestation of GERD and is characterized by retrograde ingestion of gastric content into the larynx and pharynx, leading to recurrent otolaryngological symptoms. Classical manifestations of LPR are hoarseness, perspiration, dryness and feeling of lump in the throat, coughing. There is no «gold standard» for the diagnosis of LPR. At the same time, several instrumental methods are used in clinical practice to verify the diagnosis: laryngoscopy and EGDS are the most common, and in some cases - 24-hour pH-metry and impedancemetry. In the case of an established diagnosis of LPR, it is recommended to use a standard dosage of PPI twice a day for 3–6 months.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, laryngopharyngeal reflux, reflux-laryngitis, laryngoscopy, 24-hour pH-metry, proton pump inhibitors.

For citing: Maev I.V., Selskaya Y.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Bogolepova Z.N., Kuznetsova E.I. Laryngopharyngeal reflux: clinical significance, modern approaches to diagnosis and treatment. *Meditinsky Sovet*. 2019; 3: 8-16. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-8-16>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) по праву считается мультидисциплинарной проблемой, т. к. ассоциированные с этим заболеванием внепищеводные синдромы встречаются в практике широкого круга интернистов – пульмонологов, отоларингологов, стоматологов и кардиологов. Под термином ГЭРБ понимают хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся воспалением слизистой оболочки дистального отдела пищевода вследствие воздействия патологических гастроэзофагеальных и/или дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов [1, 2].

Согласно Монреальской классификации ГЭРБ (2005 г.), выделяются пищеводные синдромы, проявляющиеся классическим рефлюксным синдромом (изжога, отрыжка кислым и др.), синдром некардиальной боли в грудной клетке и осложнения ГЭРБ (стриктура пищевода, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода) [3]. В качестве внепищеводных синдромов, достоверно ассоциированных с ГЭРБ, рассматриваются кашель рефлюксной природы и ларингит рефлюксной природы. Помимо этого, активно изучается роль патологического рефлюкса в развитии фарингитов, синуситов и отитов, что отражено в разделе «внепищеводные синдромы с предполагаемой связью с ГЭРБ» вышеупомянутой классификации (табл. 1) [3].

Ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) является достаточно частым внепищеводным проявлением ГЭРБ и

характеризуется ретроградным поступлением желудочного содержимого в гортань и глотку, приводя к рецидивирующему течению отоларингологической симптоматики [4, 5].

ЛФР является инициирующим фактором многих заболеваний гортаноглотки, таких как рефлюкс-ларингит, узелковый ларингит, подскладочный стеноз, рак гортани, гранулемы и язвы [6, 7]. Чрезвычайная важность своевременной диагностики ЛФР обусловлена необходимостью адекватной медикаментозной коррекции ГЭРБ, без которой невозможно достичь стойкой ремиссии и профилировать развитие осложнений [5, 6].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность ГЭРБ возрастает ежегодно по всему миру, включая страны Западной Европы, Северной Америки, Южной Америки, где зарегистрирован наиболее высокий уровень заболеваемости (приблизительно от 20 до 40% населения) [8, 9]. Согласно исследованию El-Serag [10], с 1976 г. отмечается прирост заболеваемости ГЭРБ и ЛФР ежегодно на 4%. При этом Национальный институт онкологии США (National cancer institute of the US) зафиксировал с 1975 г. 600% рост распространенности рака пищевода как терминального осложнения ГЭРБ [11]. Интересные результаты были получены в работе Altman et al. [12], где было показано, что в течение 11-летнего периода наблюдений зафиксировано повышение обращений

● **Таблица 1.** Клинические синдромы, ассоциированные с ГЭРБ (Монреаль, 2005 г.) [3]

● **Table 1.** Clinical syndromes associated with GERD (Montreal, 2005) [3]

Пищеводные (эзофагеальные) синдромы		Внепищеводные (экстраэзофагеальные) синдромы	
Проявляющиеся исключительно симптомами	С повреждением пищевода (осложнения ГЭРБ)	Установлена связь с ГЭРБ	Предполагается связь с ГЭРБ
1. Классический рефлюксный синдром 2. Синдром боли в грудной клетке	1. Рефлюкс-эзофагит 2. Стриктуры пищевода 3. Пищевод Барретта 4. Аденокарцинома пищевода	Рефлюксной природы: 1. Кашель 2. Ларингит 3. Бронхиальная астма 4. Эрозии зубной эмали	1. Фарингит 2. Синуситы 3. Идиопатический фиброз легких 4. Рецидивирующий средний отит

пациентов к отоларингологам по поводу ЛФР в 5 раз. При этом у пациентов с дисфонией в 50% случаев выявляли ЛФР [13]. Около 10% среди всех обследованных пациентов отоларингологического профиля и у 50% пациентов, обратившихся по поводу нарушений голоса, выявлялся ЛФР [14]. Все эти данные в совокупности позволяют говорить о том, что распространенность внепищеводных форм ГЭРБ значительно увеличивается, что требует от клинициста знаний симптоматики и актуальных методов диагностики такой формы, как ЛФР.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

В норме физиологическими барьерами, препятствующими развитию ЛФР, являются:

- запирающая активность нижнего пищеводного сфинктера;
- пищеводный клиренс, осуществляемый за счет перистальтической активности пищевода;
- адекватное слюноотделение;
- воздействие силы тяжести;
- запирающая активность верхнего пищеводного сфинктера.

В случае нарушения работы одного или нескольких вышеперечисленных протективных механизмов желудочное содержимое поступает в пищевод и ретроградно достигает гортаноглотки, индуцируя повреждение эпителия слизистой оболочки, цилиарную дисфункцию, воспаление и нарушение чувствительности [4, 6].

Считается, что карбоангидраза 3-го типа выполняет важную протективную функцию по отношению к эпителию гортани посредством активной секреции бикарбонатов и восстановления pH, измененного при патологическом воздействии кислого рефлюкса. В поддержку данной теории свидетельствуют патоморфологические данные. Так, при изучении биопсийного материала пациентов, страдающих ЛФР, установлено, что в 64% образцов слизистой гортани карбоангидраза 3-го типа не была выявлена [5].

В настоящее время рассматриваются две основные патофизиологические теории ЛФР: рефлюксная теория и рефлекторная стимуляция (рефлекторная теория) [15, 16].

Рефлюксная теория подразумевает прямой механизм развития ЛФР вследствие непосредственного контакта рефлюктата с глоточным и гортанным эпителием. В норме pH глотки составляет 7,0 Ед, что соответствует нейтраль-

ной среде, в то время как pH желудка варьирует в норме от 1,5 до 2 Ед, а в случае повышенного кислотообразования pH снижается менее 1,5 Ед. Симптоматика ЛФР является следствием непосредственного контакта кислого желудочного содержимого и нейтральной среды глотки. В сравнении с эпителием пищевода эпителий зоны гортаноглотки является более чувствительным. Так, даже небольшое воздействие рефлюктата приводит к повреждению слизистой этой зоны, что было доказано в ряде исследований [16–18]. Изначально существовала гипотеза, что важнейшим поражающим агентом в развитии ЛФР является пепсин, однако на сегодняшний день данные многочисленных работ позволяют говорить о патогенетическом влиянии одновременно трех воздействующих факторов: соляной кислоты, пепсина и желчных кислот [15]. Стоит отметить, что 50 эпизодов гастроэзофагеального рефлюкса относятся к физиологической норме, однако в гортани уже три эпизода могут вызвать серьезные повреждения [18].

Пепсин является одним из компонентов рефлюктата, обладающим значительными альтерирующими свойствами. Он воздействует на клетки гортани и внутриклеточные компартменты, такие как аппарат Гольджи и лизосомы, ввиду низкого значения их pH (5,0 и 4,0 соответственно). Под воздействием пепсина происходит дилатация клетки, что является маркером как ГЭРБ, так и ЛФР [19]. При значении pH 6,8 Ед пепсин, длительно находящийся в тканях гортани, может активироваться при последующих эпизодах рефлюкса или при поступлении ионов водорода из других источников, в т. ч. и при определенной диете [20]. Присутствие пепсина в тканях ассоциировано с истощением уровня защитных протеинов, таких как карбоангидраза, Е-кадгерин и эпителиальный стресс-протеин-70 [21].

Что касается рефлекторной теории, то она подразумевает наличие низкого гастроэзофагеального рефлюкса, сопровождающегося симптомами ЛФР [22]. Патогенетически этот процесс складывается из двух компонентов: гортанного хеморефлекса, возникающего при афферентной стимуляции верхнего гортанного нерва, а также стимуляции блуждающего нерва [22, 23].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

При обсуждении клинических аспектов представляется важным дифференцировать клинические проявления

классического рефлюксного синдрома и внепищеводные синдромы, ассоциированные с ГЭРБ, в частности с ЛФР. Согласно данным исследования Koufman [14], в котором приняли участие 899 пациентов, покашливание было выявлено у 87% пациентов с ЛФР и всего у 3% пациентов с классической формой ГЭРБ. С другой стороны, лишь у 20% больных с диагнозом ЛФР при прицельном опросе выявлялись жалобы на изжогу или чувство ретростерального жжения, в то время как у пациентов с классической формой ГЭРБ данные жалобы наблюдались в 83% случаев.

Следует отметить, что симптоматика ЛФР достаточно неспецифична. В большинстве случаев пациенты с изменениями голоса и состояния ротоглотки обращаются к ЛОР-специалистам, и те, в свою очередь, должны дифференцировать ЛФР как внепищеводный синдром, ассоциированный с ГЭРБ, от собственно отоларингологической патологии, приводящей к воспалительным изменениям в гортаноглотке [5]. В связи с этим необходим тщательный сбор жалоб и анамнеза. Традиционно к клиническим признакам ЛФР принято относить:

- осиплость;
- дисфонию;
- першение, боль или жжение в горле;
- частое покашливание;
- хронический кашель;
- чувство кома в горле;
- апноэ;
- ларингоспазм;
- дисфагию;
- отечность слизистой (эдема) гортаноглотки;
- постназальный затек.

Наиболее часто встречающимися симптомами в клинической практике являются: покашливание, кашель, осиплость и чувство кома – инородного тела в горле. Осиплость можно отнести к преходящим симптомам, появляющимся по утрам и уменьшающимся в течение дня [24]. Ввиду того, что клиническая картина малоспецифич-

на, перед исследователями встал серьезный вопрос о наиболее эффективной диагностике рассматриваемой патологии. При первичном приеме пациента существенную помощь могут оказать опросники. Belafsky et al. [25] разработали опросник «Индекс симптомов рефлюкса» (RSI), состоящий из 9 пунктов, для объективизации симптоматики и установления тяжести состояния пациента. Шкала для каждого из пунктов градируется от 0 (нет данной проблемы) до 5 (очень выраженный симптом/жалоба) баллов (табл. 2). Авторы продемонстрировали высокую воспроизводимость результатов, сумма баллов свыше 13 свидетельствует о наличии патологических рефлюксов.

ДИАГНОСТИКА

Далее остановимся на инвазивных методиках диагностики ЛФР, которые включают в себя ларингоскопию, фиброоптическую ларингоскопию, pH-метрию, а также импедансометрию [4, 6].

В рутинной клинической практике ларингоскопическое исследование достаточно часто применяют для диагностики изменений гортаноглотки, ассоциированных с ГЭРБ. В целом ларингоскопические маркеры ЛФР представлены такими неспецифическими признаками поражения гортани, как отек и гиперемия задней стенки глотки, отек черпаловидных хрящей и межчерпаловидного пространства, эдема у входа в пищевод (рис. 1, 2). Также достаточно часто выявляются гранулемы и подглоточный отек – в 90% случаев у пациентов с ЛФР [5]. Помимо этого, возможно развитие ассоциированной патологии, такой как подскладочный стеноз, ларингоспазм, обструктивное апноэ, бронхоэктазы, риниты и хронические риносинуситы [4]. Однако стоит отметить, что, по мнению ряда исследователей, подобные находки могут выявляться и у здоровых лиц. Получаемые данные при ларингоскопии в значительной мере зависят от диагностического опыта врача и оптического качества аппаратуры [26].

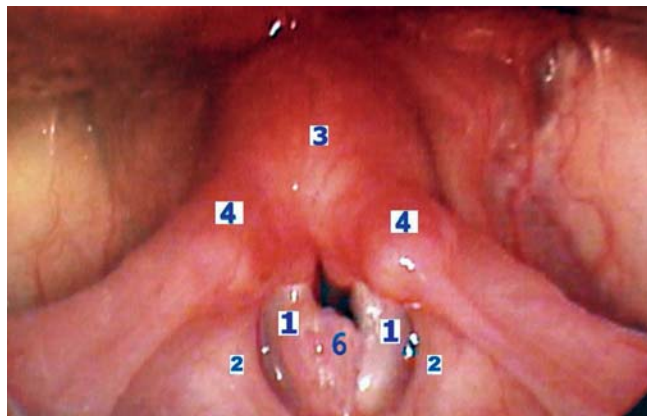
● **Таблица 2.** Индекс симптомов рефлюкса (RSI)

● **Table 2.** Reflux symptom index (RSI)

Как Вы оцените качество Вашего уровня жизни за последний месяц с учетом наличия нижепредставленных жалоб? Обведите подходящий ответ справа в зависимости от степени выраженности симптома	0 = нет жалобы 5 = очень выраженный симптом					
1. Осиплость или изменение голоса	0	1	2	3	4	5
2. Покашливание, першение	0	1	2	3	4	5
3. Образование слизи или постназальный затек	0	1	2	3	4	5
4. Трудности при глотании твердых или жидких веществ/таблеток	0	1	2	3	4	5
5. Приступы кашля после еды или при принятии горизонтального положения	0	1	2	3	4	5
6. Трудности при дыхании или эпизоды удушья/ларингоспазм	0	1	2	3	4	5
7. Длительные приступы кашля	0	1	2	3	4	5
8. Чувство кома в горле или инородного тела	0	1	2	3	4	5
9. Изжога, чувство жжения за грудиной, в области пищевода, боль за грудиной, расстройство пищеварения	0	1	2	3	4	5
	Сумма баллов					

● **Рисунок 1.** Гортань ребенка с папилломой правой голосовой складки

● **Figure 1.** Child's larynx with a right vocal fold papilloma



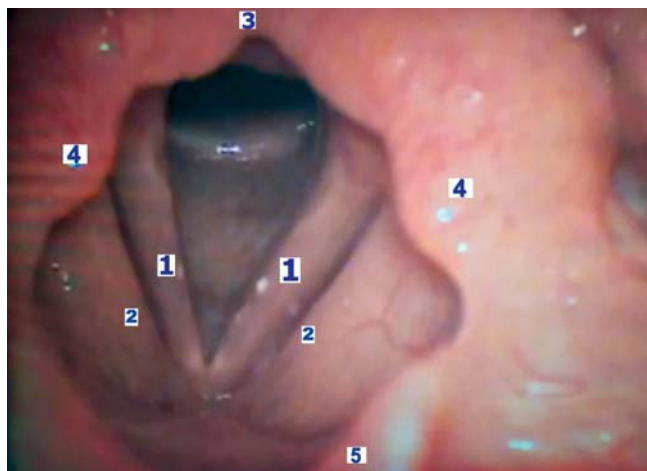
Четко видно проявление рефлюкс-ларингита – яркая локализованная гиперемия и отек в межчерпаловидном пространстве. Снимок сделан на фонации

1 – истинные голосовые складки (Vocal folds)
 2 – вестибулярные складки / ложные складки (Vocal false)
 3 – слизистая межчерпаловидного пространства (Mucous between the arytenoid space)
 4 – черпаловидные хрящи (Arytenoid cartilages)
 5 – надгортанный хрящ (Epiglottic cartilage)
 6 – папиллома голосовой складки (Papilloma of vocal fold)

Использование фиброоптической ларингоскопии является наиболее информативным методом диагностики ЛФР. С целью объективизации трактовки выявляемых ларингоскопических признаков была разработана оценочная шкала RFS (табл. 3), в которой перечислены возможные изменения слизистой глотки, гортани, голосовых связок. Максимально возможный балл по этой шкале составляет 26, но уже при достижении 7 баллов у пациен-

● **Рисунок 2.** Область гортани на вдохе

● **Figure 2.** Laryngeal area on inhalation



Выраженная отечность слизистой межчерпаловидного пространства, гиперемия умеренно выражена, голосовые складки постоянно гиперемизированы, края умеренно отечны. Данный пациент длительное время страдает рефлюкс-ларингитом на фоне ГЭРБ, имеющим вялотекущее течение, поэтому более выражены застойные явления и отек, а не яркая гиперемия в области гортани

1 – истинные голосовые складки (Vocal folds)
 2 – вестибулярные складки / ложные складки (Vocal false)
 3 – слизистая межчерпаловидного пространства (Mucous between the arytenoid space)
 4 – черпаловидные хрящи (Arytenoid cartilages)
 5 – надгортанный хрящ (Epiglottic cartilage)

тов можно заподозрить ЛФР [27]. Рассматриваемая шкала продемонстрировала высокую воспроизводимость в клинической практике. Более того, она может быть использована для оценки эффективности лечения в динамике [6].

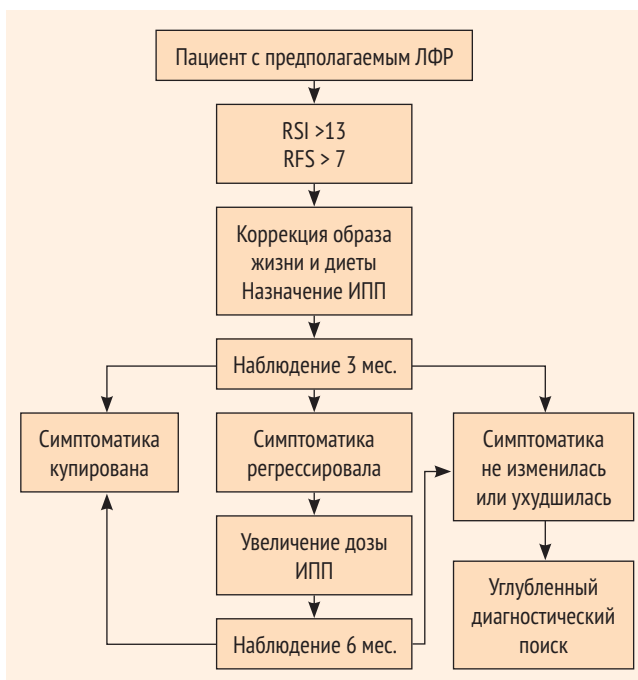
Большую диагностическую проблему представляет то, что ларингоскопические находки не являются высокоспецифичными для ЛФР и могут в ряде случаев выявляться и у пациентов с не ассоциированной с ГЭРБ патологией гортаноглотки. В то же время ряд исследователей считает, что повреждения голосовых связок более специфичны для ЛФР, что подтверждается 88% эффективностью купирования симптомов ЛФР на фоне приема ИПП [28].

Эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ (ЭГДС) является высокоинформативным методом, позволяющим верифицировать форму ГЭРБ (неэрозивная форма или рефлюкс-эзофагит). Неэрозивная форма ГЭРБ представлена катаральными изменениями нижней трети пищевода. В свою очередь картина рефлюкс-эзофагита может в значительной мере варьировать в зависимости от выраженности повреждения слизистой [2]. В целом в рамках диагностики ЛФР ЭГДС является дополнительной методикой, подтверждающей наличие патологического рефлюкса при визуализации патологических изменений нижней трети пищевода. Однако в ряде случаев при ЭГДС не удастся выявить визуальные признаки поражения слизистой пищевода, что не позволяет полностью исключить патологический гастроэзофагеальный рефлюкс и может свидетельствовать об эндоскопически негативной ГЭРБ.

В вышеупомянутом случае для диагностики ГЭРБ и ЛФР целесообразно применение 24-часовой рН-метрии. При этом исследовании в пищевод и желудок пациента

● **Рисунок 3.** Алгоритм терапевтической тактики при ЛФР

● **Figure 3.** Algorithm of therapeutic tactics in LPR



● **Таблица 3.** Шкала рефлюкс-признаков (RFS)

● **Table 3.** Reflux Characteristics Scale (RCS)

Подскладочный отек	0 = отсутствует 2 = присутствует
Облитерация желудочков гортани	0 = отсутствует 2 = присутствует
Эритема/гиперемия черпаловидных хрящей	0 = отсутствует 2 = присутствует
Отек голосовых складок	0 = отсутствует 2 = присутствует
Диффузный отек гортани	0 = отсутствует 2 = присутствует
Гипертрофия межчерпаловидной области	0 = отсутствует 2 = присутствует
Грануляционная ткань	0 = отсутствует 2 = присутствует
Вязкая мокрота в гортани	0 = отсутствует 2 = присутствует
Сумма баллов	

интраназально вводится зонд, снабженный 3 или 5 датчиками, регистрирующими pH каждые 5 сек. При обследовании пациента с ЛФР 2 датчика располагаются в пищеводе, 1 – в теле желудка. Такое положение датчиков позволяет получить график уровня pH в теле желудка, а также в нижней и средней трети пищевода. Значимыми для ЛФР являются «высокие» рефлюксы, т. е. регистрирующиеся не только в дистальной, но и в средней и верхней трети пищевода. За время исследования пациент записывает в дневнике возникающие у него жалобы, фиксируя время их возникновения и продолжительность. При 24-часовой pH-метрии наиболее четко диагностируются гастроэзофагеальные кислые рефлюксы, однако для выявления дуоденогастроэзофагеальных щелочных рефлюксов более информативна pH-импедансометрия [29]. В пользу наличия ЛФР свидетельствует регистрация снижения pH менее 4 Ед на обоих датчиках (включая проксимальный), что позволяет зафиксировать клинически значимый кислый высокий рефлюкс. Помимо этого, регистрирующее устройство позволяет определить общее количество патологических рефлюксов, количество рефлюксов продолжительностью более 5 мин, общее суммарное время «защелачивания» в пищеводе на протяжении 24 ч исследования. Согласно pH-метрическим данным, ЛФР вероятен в случае регистрации патологических кислых рефлюксов проксимальным датчиком на уровне pH менее 4 Ед в течение более 1% времени исследования (при расчете за 24 ч исследования) [30]. 24-часовая pH-метрия является крайне важным, но не исчерпывающим методом диагностики ЛФР в силу того, что лишь у 54% пациентов отмечаются диагностически значимые изменения [31]. Помимо этого, проведение суточного исследования достаточно нагрузочно для пациента и затруднительно при обследовании в амбулаторных условиях в РФ.

Орофарингеальный мониторинг / ротоглоточное мониторирование pH удобно в силу меньшей инвазивности, т. к. введение зонда не требует рентгенконтроля и предварительного проведения ЭГДС для исключения дивертикулов и варикозного расширения вен пищевода как противопоказаний к внутрипищеводному введению зонда. Хотя ряд исследователей считают данную методику более информативной в рамках диагностики ЛФР, нежели 24-часовую pH-метрию, эти данные вызывают ряд возражений в силу ограничений по времени ротоглоточного мониторирования [32, 33]. Важную роль в генезе формирования ЛФР играют патологические рефлюксы, возникающие в ночное время, когда пациент длительно пребывает в горизонтальном положении, отсутствует компонент клиренса пищевода за счет силы тяжести, активно реализующийся в вертикальном положении тела. Таким образом, ночные рефлюксы являются более длительными по времени и могут быть зафиксированы лишь при суточном мониторировании pH.

Ввиду относительно низкой специфичности ларингоскопической методики и нагрузочности для пациента 24-часовой pH-метрии более широкое распространение в амбулаторной практике получил диагностический тест с эмпирической терапией ингибиторами протонной помпы (ИПП). В случае назначения данной терапии ИПП принимается 2 р/сут в стандартной дозе на протяжении 1–3 мес. [34, 35].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ЛФР сопряжено с терапией ГЭРБ и помимо медикаментозной коррекции включает диетотерапию и модификацию образа жизни [1, 4, 6, 36]. Подробный спрос пациента о его образе жизни, характере и режиме питания позволяет индивидуализировать предлагаемые ему рекомендации в зависимости от конкретных, выявленных у данного больного факторов, способствующих развитию патологического рефлюкса [37]. Это повышает доверие пациента к врачу, его комплаентность. В пользу эффективности модификации образа жизни свидетельствуют результаты рандомизированных контролируемых исследований, в ходе которых продемонстрировано улучшение симптоматики ЛФР при изменении образа жизни пациентами в течение 2 мес. [38, 39]. Основные рекомендации для пациента состоят в следующем:

- отказаться от курения;
- воздерживаться от употребления алкоголя;
- контролировать массу тела в пределах нормы;
- спать с приподнятым головным концом кровати (на 15 см);
- исключить физические нагрузки, повышающие внутрибрюшное давление, в т. ч. ношение корсетов, тугих поясов, бандажей;
- скорректировать режим питания и диетические пристрастия:
 - избегать обильных приемов пищи; принимать пищу 3–4 раза в день, причем в последний раз – не позднее чем за 3 ч до сна;
 - не принимать горизонтального положения (не лежать) сразу после приема пищи;

■ исключить из рациона продукты и напитки, снижающие давление НПС, повышающие интрагастральное давление и обладающие раздражающим действием на слизистую оболочку пищевода:

- богатые жиром (цельное молоко, сливки, жирная рыба, гусь, утка, свинина, жирная говядина, баранина, торты, пирожные);
- содержащие кофеин (кофе, крепкий чай, кола, энергетические напитки);
- содержащие перечную мяту и перец;
- цитрусовые, томаты, лук, чеснок;
- газированные напитки;

■ не принимать медикаментозные препараты, индуцирующие возникновение рефлюксов (седативные, транквилизаторы, трициклические антидепрессанты, антипаркинсонические, нитраты, блокаторы Ca^{2+} каналов, антагонисты α -адренорецепторов, агонисты β -адренорецепторов, антихолинергические, простагландины, миотропные спазмолитики, теофиллин, прогестерон).

Стандартным методом консервативной терапии при лечении ЛФР является применение ИПП [4, 6, 40]. Метаанализ, обобщивший результаты 8 исследований (370 пациентов), продемонстрировал, что ИПП эффективнее плацебо в купировании симптоматики ЛФР (ОШ 1,22; 95% ДИ 0,93–1,58) [41]. В другом метаанализе 13 рандомизированных контролируемых исследований (831 пациент) было показано, что применение ИПП приводит к более выраженному регрессу клинических проявлений ЛФР по данным опросника RSI в сравнении с плацебо (стандартизированная разница средних = 3,65; 95% ДИ 1,56–5,75) [42]. Стоит отметить, что наилучшие результаты достигаются при длительности терапии с применением ИПП более 8 нед. [43]. В целом полное купирование симптоматики ЛФР отмечается через 3–6 мес. непрерывного приема ИПП [44]. В клинической практике пациентам с установленным ЛФР рекомендуется прием ИПП в стандартной дозе 2 р/сут за 30–60 мин до еды [4]. В случае отсутствия клинического ответа на длительную терапию ИПП в течение 3 мес. пациент должен быть вновь обследован с целью исключения ларингита другой этиологии (рис. 3).

Выбор оптимального ИПП для лечения ЛФР является актуальной задачей для клинициста, т. к. терапия любой внепищеводной манифестации ГЭРБ требует стойкой, длительной и предсказуемой кислотосупрессии [45]. Рефрактерность или недостаточная эффективность лечения может быть обусловлена фармакокинетическими причинами, отражающимися в вариативной эффективности отдельных представителей ИПП у различных пациентов. В первую очередь эффективность ИПП детерминирована полиморфизмом гена, кодирующего изоформу цитохрома P450 2C19 (CYP2C19). Для нивелирования этой зависимости в клинической практике целесообразно использовать ИПП, представленные однонаправленными энантиомерами, а не рацематами (смесями разнонаправленных энантиомеров) [46]. ИПП нового поколения – декслансопразол (Дексилант) представляет собой R-энантиомер молекулы лансопразола, обладающий меньшей аффинностью к CYP2C19, а следовательно, пре-

диктивным кислотосупрессирующим действием, что актуализирует его использование у пациентов с внепищеводными манифестациями ГЭРБ, включая ЛФР. Помимо этого, отличительной особенностью декслансопразола является его лекарственная форма выпуска: капсулы двойного отсроченного высвобождения (DDR; пер. с англ. dual delayed release) [45, 46]. Каждая капсула DDR состоит из двух типов гранул, высвобождающих активное вещество на различных уровнях pH (5,5 и 6,75) [47]. Первый тип гранул (25% от дозы препарата) был разработан для быстрого высвобождения препарата после того, как гранулы достигнут проксимальной части двенадцатиперстной кишки, в то время как гранулы второго типа (75% от дозы препарата) проводятся дальше по пищеварительному тракту – до дистального отдела тонкой кишки [48]. В результате фармакокинетический профиль декслансопразола характеризуется наличием двух пиков, в отличие от традиционных ИПП, для которых характерно наличие лишь одного пика. Формирование двух пиков T_{max} : 1–2 ч, 4–5 ч обеспечивает устойчивую концентрацию препарата в крови до 6,4 ч, в то время как для традиционной лекарственной формы лансопразола с однократным высвобождением этот показатель равен 2,8–3,2 ч [47, 49]. В результате технология DDR формы выпуска декслансопразола обеспечивает пролонгированное действие препарата.

Эффективность декслансопразола в рамках терапии ГЭРБ была доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях. В трех работах декслансопразол в дозе 60 мг/сут оказался более эффективным при лечении эрозивных форм ГЭРБ по сравнению с плацебо и лансопразолом [50, 51]. Подобные результаты были также продемонстрированы в популяции пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ [52, 53].

Таким образом, пролонгированный профиль антисекреторного действия и доказанная эффективность декслансопразола позволяют рассматривать его как эффективное средство терапии ГЭРБ и ее внепищеводных проявлений, включая ЛФР, даже при однократном приеме препарата. С учетом того, что двукратный прием снижает приверженность терапии и чаще сопровождается прекращением лечения, прием препарата 1 р/сут может способствовать улучшению комплаентности [54].

Важно отметить, что одной из проблем терапии пациентов с ГЭРБ является резистентность к терапии ИПП, которая зависит от клинической формы и составляет от 40 до 50% у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью и от 6 до 15% у пациентов с эрозивным эзофагитом [29, 55, 56]. Главными причинами резистентности к терапии ИПП являются: неправильный прием ИПП (у большинства ИПП, препарат необходимо принимать за 30 минут до еды), недостаточная длительность действия ИПП, развитие ночных кислотных прорывов, высокий индекс массы тела и необходимость приема ИПП два раза в сутки, что является применением препарата вне инструкции и снижает комплаенс пациента [56, 57]. В свою очередь препарат Дексилант нивелирует большинство факторов резистентности к терапии ИПП. Так,

отмечено, что декслансопрозол можно принимать вне зависимости от приема пищи, препарат действует длительно и поддерживает $\text{pH} > 4$ в среднем в течение суток и, в отличие от эзомепразола, препятствует наступлению ночных кислотных прорывов, а также эффективно купирует изжогу у пациентов с высоким индексом массы тела [48, 52, 58–60]. Стоит отметить, что декслансопрозол показал свою эффективность у пациентов, которые вынуждены были принимать традиционные ИПП 2 раза в сутки по причине недостаточной эффективности однократного приема. Эти пациенты были включены в исследование, в котором их переключали с приема традиционных ИПП 2 раза в сутки, на прием препарата Дексилант 1 раз в сутки в дозе 30 мг, в результате было отмечено, что у 88% пациентов сохраняется эффективный контроль над изжогой при переходе на прием препарата Дексилант 1 раз в сутки в дозе 30 мг, что указывает на высокую эффективность данного инновационного ИПП [61, 62].

Хирургический способ лечения ЛФР применяется лишь у тех пациентов, у которых консервативные методы не оказались эффективными. К антирефлюксной терапии относится метод фундопликации, позволяющий смоделировать новый клапанный заслон в области нижнего пищеводного сфинктера, что предотвращает патологическое

влияние гастроэзофагеального рефлюкса [1, 6, 36]. На сегодняшний день фундопликация по Ниссену является наиболее распространенной и эффективной методикой хирургического лечения ГЭРБ [63]. Согласно данным, полученным в исследовании Deveny [64], у 73% пациентов с нарушением голоса и воспалительными изменениями слизистой гортани наступало значительное клинко-эндоскопическое улучшение после проведенного хирургического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время ЛФР рассматривается в качестве внепищеводной манифестации ГЭРБ. Классическими проявлениями ЛФР являются осиплость, першение, сухость и ощущение комка в горле, кашель. «Золотого стандарта» диагностики ЛФР не существует. В то же время в клинической практике для верификации диагноза применяется несколько инструментальных методов: наиболее часто – ларингоскопия и ЭГДС, а в ряде случаев – 24-часовая pH -метрия и импедансометрия. В случае установленного диагноза ЛФР рекомендована терапия ИПП с приемом в стандартной дозировке дважды в день на протяжении 3–6 мес.



Поступила/Received 18.12.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Кучерявый Ю.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2017;27(4):75–95. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya E.K., Dronova O.B., Zairatyants O.V., Sayfutdinov R.G., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Pirogov S.S., Kucheryavyy Yu.A., Storonova O.A., Andreev D.N. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Rus journal of gastroenterol gastroenterol hepatol coloproctol [Ros zhurn gastrojenterol gepatol koloproktol]* 2017;27(4):75–95. (In Russ.)]
- Маев И.В., Бурков С.Г., Юренев Г.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ассоциированная патология. М., 2014. [Maev I.V., Burkov S.G., Yureniev G.L. Gastroesophageal reflux disease and associated pathology. М., 2014.] (In Russ.)
- Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006 Aug;101(8):1900–1920.
- Campagnolo A.M., Preston J., Thoen R.H., Medeiros T., Assunção A.R. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis, treatment, and latest research. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014 Apr;18(2):184–191.
- Ford C.N. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA.* 2005;294:1534–1540.
- Asaka D., Nagahara A., Matsumoto K., Hojo M., Watanabe S. Current perspectives on reflux laryngitis. *Clin J Gastroenterol.* 2014;7(6):471–475.
- Zhang D., Zhou J., Chen B., Zhou L., Tao L. Gastroesophageal reflux and carcinoma of larynx or pharynx: a meta-analysis. *Acta Otolaryngol.* 2014 Oct;134(10):982–989.
- El-Serag H., Sweet S., Winchester C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014;63:871–880.
- Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A. et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2005;54:710–717.
- El-Serag H.B. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:17–26.
- Pohl H., Welch H.G. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:142–146.
- Altman K.W., Stephens R.M., Lyttle C.S., Weiss K.B. Changing impact of gastroesophageal reflux in medical and otolaryngology practice. *Laryngoscope.* 2005;115:1145–1153.
- Fraser A.G. Review article: gastro-oesophageal reflux and laryngeal symptoms. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8:265–272.
- Koufman J.A. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope.* 1991;101:1–78.
- Ing A.J., Ngu M.C., Breslin A.B. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:160–167.
- Adhami T., Goldblum J.R., Richter J.E., Vaezi M.F. The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: an experimental canine model. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2098–2106.
- Galli J., Calo L., Agostino S. et al. Cammarota G. Bile reflux as possible risk factor in laryngopharyngeal inflammatory and neoplastic lesions. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2003;23:377–382.
- Johnston N., Knight J., Dettmar P.W., Lively M.O., Koufman J. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope.* 2004;114:2129–2134.
- Johnston N., Wells C.W., Blumin J.H., Toohill R.J., Merati A.L. Receptor-mediated uptake of pepsin by laryngeal epithelial cells. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007;116:934–938.
- Koufman J.A. Low-acid diet for recalcitrant laryngopharyngeal reflux: therapeutic benefits and their implications. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011;120:281–287.
- Johnston N., Dettmar P.W., Lively M.O. et al. Effect of pepsin on laryngeal stress protein (Sep70, Sep53, and Hsp70) response: role in laryngopharyngeal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006;115:47–58.
- Loughlin C.J., Koufman J.A. Paroxysmal laryngospasm secondary to gastroesop. Hageal reflux. *Laryngoscope.* 1996;106:1502–1505.
- Sasaki C.T., Suzuki M. Laryngeal spasm: a neuropathologic redefinition. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1977;86:150–157.
- Bove M.J., Rosen C. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;14:116–123.
- Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice.* 2002;16:274–277.
- Branski R.C., Bhattacharyya N., Shapiro J. The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope.* 2002;112:1019–1024.
- Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope.* 2001;111:1313–1317.

28. Park W., Hicks D.M., Khandwala F. et al. Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response. *Laryngoscope*. 2005;115:1230–1238.
29. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Возможности pH-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):76–83. [Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Possibilities of high resolution pH-impedancemetry and manometry in the management of patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Therapeutic archive [Terapevticheskij arhiv]*. 2017;89(2):76–83.] (In Russ.)
30. Noordzij J.P., Khidr A., Desper E., Meek R.B., Reibel J.F., Levine P.A. Correlation of pH probe-measured laryngopharyngeal reflux with symptoms and signs of reflux laryngitis. *Laryngoscope*. 2002;112:2192–2195.
31. Vaezi M.F., Hicks D.M., Abelson T.I., Richter J.E. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1:333–344.
32. Yuksef E.S., Slaughter J.C., Mukhtar N., Ochieng M., Sun G., Goutte M., Muddana S., Gaelyn Garrett C., Vaezi M.F. An oropharyngeal pH monitoring device to evaluate patients with chronic laryngitis. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25:e315–323.
33. Ayazi S., Lipham J.C., Hagen J.A., Tang A.L., Zehetner J., Leers J.M., Oezcelik A., Abate E., Banki F., DeMeester S.R., DeMeester T.R. A new technique for measurement of pharyngeal pH: normal values and discriminating pH threshold. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1422–1429.
34. Reimer C., Bytzer P. Management of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4:225–233.
35. Altman K.W., Pruffer N., Vaezi M.F. The challenge of protocols for reflux disease: a review and development of a critical pathway. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145:7–14.
36. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам. *Consillium medicum*. 2013;15(8):30–34. [Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Gastroesophageal reflux disease: from pathogenesis to therapeutic aspects. *Consillium medicum*. 2013;15(8):30–34.] (In Russ.)
37. Маев И.В., Самсонов А.А., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Андреев Н.Г., Бурагина Т.А. Актуальные подходы к диетотерапии при заболеваниях верхних отделов ЖКТ. *Медицинский вестник МВД*. 2012;4:57–61. [Маев И.В., Самсонов А.А., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Андреев Н.Г., Бурагина Т.А. Actual approaches to diet therapy for diseases of the upper gastrointestinal tract. *Medical bulletin of the Ministry of Internal Affairs [Medicinskij vestnik MVD]*. 2012;4:57–61.] (In Russ.)
38. Steward D.L., Wilson K.M., Kelly D.H., Patil M.S., Schwartzbauer H.R., Long J.D., Welge J.A. Proton pump inhibitor therapy for chronic laryngopharyngitis: a randomized placebo-control trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131:342–350.
39. Koufman J.A. Low-acid diet for recalcitrant laryngopharyngeal reflux: therapeutic benefits and their implications. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011;120:281–287.
40. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII. М.: Видокс, 2017. [Federal Guidelines on the Use of Medicines (formular system). Volume XVIII. М.: Vidox, 2017.] (In Russ.)
41. Liu C., Wang H., Liu K. Meta-analysis of the efficacy of proton pump inhibitors for the symptoms of laryngopharyngeal reflux. *Braz J Med Biol Res*. 2016 Jul 4;49(7). pii: S0100-879X2016000700704.
42. Wei C. A meta-analysis for the role of proton pump inhibitor therapy in patients with laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Nov;273(11):3795–3801.
43. Yang Y., Wu H., Zhou J. Efficacy of acid suppression therapy in gastroesophageal reflux disease-related chronic laryngitis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Oct;95(40):e4868.
44. Bove M.J., Rosen C. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;14:116–123.
45. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Cons. Med. Гастроэнтерология*. 2013; 2:9–14. [Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Prospects of treatment of gastroesophageal reflux disease. *Cons. Med. Gastroenterology. [Cons. Med. Gastroenterologija]*. 2013;2:9–14.] (In Russ.)
46. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Перспективы применения ингибитора протонной помпы нового поколения – декслансopazole в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Фарматека*. 2015;2:6–11. [Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Prospects of application of proton pump inhibitor of new generation - dexlansoprazole in therapy of gastroesophageal reflux disease. *Pharmacy [Farmateka]*. 2015;2:6–11.] (In Russ.)
47. Mayer M.D., Vakily M., Witt G., Mulford D.J. The Pharmacokinetics of TAK-390MR 60 mg, a dual delayed release formulation of the proton pump inhibitor TAK-390, and Lansoprazole 60 mg: a retrospective analysis. *Gastroenterology*. 2008;134(Suppl. 1):A-176.
48. Metz D.C., Vakily M., Dixit T., Mulford D. Review article: dual delayed release formulation of dexlansoprazole MR, a novel approach to overcome the limitations of conventional single release proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(9):928–937.
49. Vakily M., Zhang W., Wu J., Atkinson S., Mulford D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:627–638.
50. Sharma P., Shaheen N.J., Perez M.C. et al. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation—results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:731–741.
51. Liang C.M., Kuo M.T., Hsu P.I., Kuo C.H., Tai W.C., Yang S.C., Wu K.L., Wang H.M., Yao C.C., Tsai C.E., Wang Y.K., Wang J.W., Huang C.F., Wu D.C., Chuah S.K.; Taiwan Acid-Related Disease Study Group. First-week clinical responses to dexlansoprazole 60 mg and esomeprazole 40 mg for the treatment of grades A and B gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2017 Dec 21;23(47):8395–8404.
52. Peura D.A., Pilmer B., Hunt B., Mody R., Perez M.C. The effects of increasing body mass index on heartburn severity, frequency and response to treatment with dexlansoprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(8):810–818.
53. Fass R., Chey W.D., Zakko S.F. et al. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(12):1261–1272.
54. Boulanger L., Mody R., Bao Y. et al. Does the Dosing Frequency of Proton Pump Inhibitors (PPIs) Affect Medication Adherence Among Patients Diagnosed with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)? *Gastroenterology*. 2008;134(4 Suppl. 1):A321–322.
55. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол*. 2014; 2: 15–24. [Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Prospects for the treatment of patients with acid-dependent diseases. *Klin. Perspektivy Gastroenterol., Hepatol*. 2014;2:15–24.] (In Russ.)
56. El-Serag H., Becher A., Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Sep;32(6):720–37. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x.
57. Roman S., Mion F. Refractory GERD, beyond proton pump inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2018 Dec;43:99–103. doi: 10.1016/j.coph.2018.09.001. Epub 2018 Sep 18.
58. David C. Metz, Betsy L. Pilmer, Cong Han and M. Claudia Perez. Withdrawing PPI Therapy After Healing Esophagitis Does Not Worsen Symptoms or Cause Persistent Hypergastrinemia: Analysis of Dexlansoprazole MR Clinical Trial Data. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1953–1960; doi: 10.1038/ajg.2011.220; published online 16 August 2011.
59. Fass R., Inadomi J., Han C., Mody R., O'Neil J., Perez M.C. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Mar;10(3):247–53. doi: 10.1016/j.cgh.2011.11.021.
60. Lee R.D., et al. The effect of time-of-day dosing on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR: evidence for dosing flexibility with a Dual Delayed Response proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:1001–11.
61. Zhang W., Wu J., Atkinson S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety evaluation of a single and multiple 60 mg, 90 mg, and 120 mg oral doses of modified-release TAK-390 (TAK-390MR) and 30 mg oral doses of lansoprazole in healthy subjects. *Gastroenterology* 2007; 132(suppl. 52):A487 (abstract).
62. Kukulka M., et al. Comparator pH study to evaluate the single dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg. *Clin Exp Gastroenterol* 2011;4:213–20.
63. Ratnasingham D., Irvine T., Thompson SK, Watson DI. Laparoscopic antireflux surgery in patients with throat symptoms: a word of caution. *World J Surg* 2011;35:342–348.
64. Deveney CW, Benner K, Cohen J. Gastroesophageal reflux and laryngeal disease. *Arch Surg*. 1993;128:1021–5.

ДВАДЦАТЬ ПЯТАЯ
✓ **ЮБИЛЕЙНАЯ**
ОБЪЕДИНЕННАЯ

РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

1

2

3

4

Октябрь
2019



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 пятой Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 7 по 9 октября 2019 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 4 по 6 октября 2019 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.

Функциональная диспепсия: ОТ ПАТОГЕНЕЗА К ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ АСПЕКТАМ

Д.Т. ДИЧЕВА¹, Ю.С. СУББОТИНА², Л.Г. БЕКТЕМИРОВА¹, Д.Н. АНДРЕЕВ¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации»: 123060, Россия, г. Москва, ул. Народного Ополчения, д. 35

Информация об авторах:

Дичева Диана Тодоровна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00

Субботина Юлия Сергеевна – врач-гастроэнтеролог, врач отделения радиоизотопной диагностики Федерального

казенного учреждения здравоохранения «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации»; тел.: +7 (499) 192-06-16

Бектемирова Луиза Гильмановна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения

Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Функциональная диспепсия (ФД) является одним из наиболее распространенных заболеваний гастроэнтерологического профиля. В статье представлены современные взгляды на патогенез данного заболевания. Показано, что нарушения моторики (замедление эвакуаторной функции, нарушение релаксационной аккомодации) и сенситивности желудка (висцеральная гиперчувствительность к растяжению) считаются одними из основных патофизиологических механизмов ФД. Авторами представлен современный алгоритм лечения пациентов с ФД, основанный на клинических рекомендациях Римского консенсуса IV пересмотра (2016 г.) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (2017 г.). Рассматривается стратегия дифференцированного применения лекарственных препаратов при различных вариантах ФД.

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

Для цитирования: Дичева Д.Т., Субботина Ю.С., Бектемирова Л.Г., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: от патогенеза к терапевтическим аспектам. *Медицинский совет*. 2019; 3: 18-25. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-18-25>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Functional dyspepsia: FROM PATHOGENESIS TO THERAPEUTIC ASPECTS

Diana T. DICHEVA¹, Yulia S. SUBBOTINA², Luiza G. BEKTEMIROVA¹, Dmitry N. ANDREEV¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegateskaya St.

² Federal Public Health Institution «Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation»: 123060, Russia, Moscow, 35, Narodnogo Opolocheniya St.

Author credentials:

Dicheva Diana Todorovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, gastroenterologist of «European Medical Center» JSC; tel.: +7 (495) 609-67-00
Subbotina Yulia Sergeevna – gastroenterologist, doctor of the Department of

Radioisotope Diagnostics of the Federal Public Health Institution «Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation»; tel.: +7 (499) 192-06-16

Bektemirova Luiza Gilmanovna – postgraduate student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I.

Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 609-67-00

Andreev Dmitry Nikolaevich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Researcher of

ABSTRACT

Functional dyspepsia (FD) is one of the most common gastroenterological diseases. The article presents modern views on the pathogenesis of the disease. It is shown that disorders of motor skills (retardation of voiding function, disturbance of relaxation accommodation) and stomach sensitivity (visceral hypersensitivity to stretching) are considered to be one of the main pathophysiological mechanisms of FD. The authors present a modern algorithm of treatment of patients with FD, based on the clinical recommendations of the Rome Consensus IV revision (2016) and the Russian Gastroenterological Association (2017). The strategy of differentiated use of pharmaceuticals for different variants of FD is considered.

Keywords: functional dyspepsia, Rome IV criteria, proton pump inhibitors, prokinetics, *Helicobacter pylori*, eradication, rebamipide

For citing: Dicheva D.T., Subbotina Y.S., Bektemirova L.G., Andreev D.N. Functional dyspepsia: from pathogenesis to therapeutic aspects. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 3: 18-25. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-18-25>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Функциональная диспепсия (ФД) является одним из наиболее распространенных заболеваний гастроэнтерологического профиля [1, 2]. Согласно последней работе, систематизирующей эпидемиологические данные о ФД в различных регионах мира, показано, что распространенность заболевания в западной популяции составляет 9,8–20,2%, а в восточной – 5,3–12,8% [3].

Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016 г.) под термином ФД понимают наличие одного и более симптомов у пациента: боль или жжение в эпигастрии, чувство переполнения в эпигастрии или раннее насыщение при отсутствии данных об органической (вторичной) патологии, способной объяснить эти симптомы [4, 5]. Соответствие критериям должно иметь место при наличии симптомов в течение 3 мес. с момента их появления, по крайней мере за 6 мес. до установления диагноза [4]. Выраженность клинических проявлений ФД, а также характерное хроническое течение заболевания оказывают существенное влияние на качество жизни больных, а также сопряжены с прямыми и косвенными экономическими затратами [1, 6, 7]. Вышесказанное определяет актуальность своевременной постановки диагноза и последующего эффективного лечения пациентов с ФД. Однако применяемые сегодня методы лечения ФД нельзя признать высокоэффективными, что во многом связано с не до конца изученным патогенезом данного заболевания [8].

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от превалирования в клинической картине тех или иных диспепсических жалоб, в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра, выделяют два основных клинических варианта ФД:

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

СЭБ проявляется периодическими болями (как минимум умеренной интенсивности) в эпигастрии с частотой не менее 1 раза в неделю. Боль не генерализованная,

имеет четкую локализацию, не изменяется после дефекации и отхождения газов. Признаков нарушения функции желчного пузыря и сфинктера Одди не наблюдается. Дополнительными критериями служат: жгучий характер боли без ретростерального компонента, связь болевого синдрома с приемом пищи или возникновение боли натощак, а также сопутствующий постпрандиальный синдром [4, 5]. Диагностическими критериями ПДС являются возникающее чаще 3 раз в неделю беспокоящее больного чувство полноты (тяжести в эпигастрии) после еды при приеме обычного объема пищи и (или) чувство раннего насыщения, не дающее завершить прием пищи. Данные симптомы могут сопровождаться тошнотой, отрыжкой, ощущением вздутия в верхней части живота, эпигастриальной болью [4, 5].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Несмотря на существенное продвижение в области изучения механизмов, индуцирующих симптоматику ФД, к настоящему моменту единой этиопатогенетической модели формирования рассматриваемой патологии не существует. В последние десятилетия изучение функциональных заболеваний ЖКТ в значительной мере проводилось с позиций нейрогастроэнтерологии – науки, позволяющей проанализировать особенности нейрональной регуляции деятельности органов ЖКТ [2]. Работы в этой области углубили наши знания о роли центральной и периферической нервной системы в функционировании, регуляции моторики органов ЖКТ и инициации ноцицептивных сигналов [9]. Впервые в Римских критериях IV пересмотра комитет экспертов акцентировал внимание на том, что функциональные заболевания (ФЗ) ЖКТ – это группа расстройств, характеризующаяся нарушением взаимодействия между ЦНС (головной мозг) и периферическим звеном нервной системы, обеспечивающего деятельность органов ЖКТ (ось «головной мозг – ЖКТ»). По сути, в этой характеристике отражена новая дефиниция ФЗ ЖКТ, предложенная экспертным советом обновленного Римского консенсуса [4].

Таким образом, на текущий момент этиопатогенез ФД рассматривается как сложный мультифакторный процесс, причинно-следственные связи которого продолжают активно изучаться. Наиболее вероятно, что ряд физиологических, генетических, экологических и психологических факторов у конкретного пациента ведет к развитию определенных комбинаций моторных нарушений ЖКТ и, как следствие, к проявлению симптомов диспепсии [8].

Среди этиологических факторов ФД традиционно принято выделять следующие:

- генетическая предрасположенность;
- инфекционный фактор:
 - перенесенные острые желудочно-кишечные инфекции (т. н. «постинфекционная ФД»);
 - инфекция *Helicobacter pylori*;
- психосоциальные факторы;
- алиментарный фактор;
- курение.

Традиционно нарушения моторики (замедление эвакуаторной функции, нарушение адаптивной релаксации) и сенситивности желудка (висцеральная гиперчувствительность к растяжению и прочим стимулам) считаются одними из основных патофизиологических механизмов ФД [8, 10, 11]. Тем не менее недавние исследования продемонстрировали, что в генезе рассматриваемой патологии значимую роль могут играть механизмы альтерации дуоденальной сенситивности, а также субклиническое воспаление в двенадцатиперстной кишке [12].

Замедление эвакуаторной функции желудка рассматривается как один из ведущих механизмов генерации симптомов при ФД. Согласно ряду исследований данный механизм выявляется у 20–50% пациентов с ФД [13–15]. Относительную гетерогенность результатов по идентификации этого явления можно объяснить небольшим размером выборки пациентов и лиц группы контроля в некоторых работах. В крупных исследованиях, включавших 343, 344 и 392 пациентов, замедление эвакуаторной функции желудка регистрировалось у 33,5%, 30% и 23% соответственно [14, 16, 17]. В одном из крупнейших метаанализов (868 пациентов с симптомами диспепсии и 397 лиц контрольной группы) было продемонстрировано, что функция опорожнения желудка существенно замедлена примерно у 40% пациентов с ФД [15]. В ряде крупномасштабных исследований была продемонстрирована высокая распространенность таких симптомов, как тошнота, рвота, постпрандиальное чувство переполнения у пациентов со сниженной эвакуаторной функцией желудка [16–18].

Большое внимание в контексте патогенеза ФД в последнее время уделяется нарушению релаксационной аккомодации желудка, при котором не происходит адекватного расслабления проксимального отдела органа, что приводит к быстрому попаданию пищи в антральный отдел желудка, его растяжению и появлению симптоматики заболевания [19]. У пациентов с ФД при проведении сцинтиграфии и ультрасонографии желудка, как правило, выявляется нарушенное внутрижелудочное распределение пищи с преобладающим накоплением химуса в дистальном отделе органа [20, 21]. В целом нарушение

релаксационной аккомодации желудка выявляется у примерно 40% пациентов с ФД, однако значение этого механизма в индукции симптоматики заболевания обсуждается [22, 23]. В одном из ранних исследований при анализе взаимосвязи нарушения аккомодации желудка и симптома раннего насыщения данный патофизиологический механизм был выявлен более чем у 90% пациентов с диагностированной ФД по сравнению с 40% в группе контроля, хотя в других работах однозначных выводов получено не было [22–24].

Помимо нарушений желудочной моторики ключевую роль в патогенезе ФД играет феномен висцеральной гиперчувствительности (ВГ) [8, 10, 11]. Некоторые исследования наглядно продемонстрировали, что у пациентов с ФД имеется повышенная чувствительность к растяжению проксимального отдела желудка [25, 26]. В ряде исследований ВГ к растяжению желудка выявлялась у 34–66% пациентов, страдающих ФД [24, 26, 27]. Достаточно показательно, что в систематическом анализе 160 пациентов с ФД и 80 лиц группы контроля было продемонстрировано, что ВГ к растяжению желудка ассоциирована с такими симптомами, как отрыжка и боли после приема пищи [26]. Помимо этого, ВГ может проявляться повышением дуоденальной сенситивности в отношении различных стимулов и в первую очередь соляной кислоты, о чем свидетельствует несколько работ.

В последнее десятилетие теоретическое обоснование концепции ФД начало меняться в свете новых данных об основных патофизиологических механизмах этого расстройства с акцентом на двенадцатиперстную кишку [56].

В настоящее время появляется все больше данных о том, что в генезе ФД значимую роль может играть нарушение парацеллюлярной проницаемости слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [12]. Так, в исследовании Н. Vanheel (2014 г.) было показано, что у пациентов с ФД отмечается более низкое трансэпителиальное электрическое сопротивление, а также увеличенная парацеллюлярная проницаемость, что свидетельствует о нарушении целостности слизистой оболочки на микроскопическом уровне [28]. Помимо этого, была отмечена альтерация экспрессии белков, отвечающих за плотные контакты клеток. Более детальный анализ показал, что ослабление эпителиального барьера у пациентов с ФД ассоциировано с субклиническим воспалением в подслизистом слое. Выявлена значительная связь между степенью повышения проницаемости, уровнем экспрессии адгезивных белков и выраженностью субклинического воспаления. Подтверждением этому являются исследования, в которых сообщается об увеличении количества тучных клеток и эозинофилов в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, что подчеркивает потенциальную роль воспалительных механизмов в патогенезе ФД [29]. Так, в недавнем метаанализе, обобщившем результаты 37 исследований, было продемонстрировано, что у пациентов с ФД по сравнению с группой контроля отмечается увеличение количества тучных клеток (стандартизованная разность средних (СРС) = 0,66, 95% ДИ 0,20–1,13, $p =$

0,005) и эозинофилов (СРС = 0,95, 95% ДИ 0,66–1,24; $p < 0,001$) в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки [30]. Данные клетки являются эффекторными и в случае активации вырабатывают большое количество цитокинов, способных оказывать влияние на чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки, тем самым индуцируя возникновение феномена ВГ или моторно-тонических нарушений гастродуоденальной зоны (описанных выше). Более того, именно субклиническое воспаление может отчасти объяснять сохранение диспепсической симптоматики после успешно проведенной эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. В силу вышеизложенного ведущие специалисты в области функциональных заболеваний ЖКТ (Jung H.K., Talley N.J.) в обзорной работе, опубликованной в 2018 г., констатируют, что гипотеза о том, что ФД является следствием субклинического воспаления слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на фоне нарушенной эпителиальной проницаемости, получает все большее признание мирового научного сообщества [12].

Все эти результаты бросают вызов классической парадигме, согласно которой у пациентов с ФД отсутствуют структурные изменения в ЖКТ. Очевидно, что нарушение функции кишечного барьера является патофизиологическим механизмом при ФД, и восстановление целостности кишечного барьера может быть потенциальной терапевтической целью в лечении пациентов с ФД [28].

ЛЕЧЕНИЕ

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

Несмотря на малую доказательную базу, всем больным с ФД рекомендуется отказ от курения и употре-

бления алкоголя. Питание должно быть частое (4–6 раз в день), дробное, небольшими порциями, с ограничением жирной и острой пищи, красного перца, специй, а также кофеинсодержащих продуктов [31, 32]. Также следует исключить прием биологически активных добавок и препаратов (нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды, препараты железа и др.), способных индуцировать возникновение симптомов диспепсии [32].

Согласно современным рекомендациям, выделяют четыре основных фармакотерапевтических направления лечения ФД: эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), антисекреторная терапия с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП), прокинетическая терапия, а также психотропная терапия с использованием антидепрессантов [4, 31, 32]. При этом часто назначаемые специалистами нашей страны для лечения признаков диспепсии препараты (ферменты, антациды, сорбенты, пробиотики, спазмолитики и пеногасители) не имеют существенной доказательной базы – проспективных контролируемых исследований высокого методологического качества по их применению при ФД просто нет [33].

В Римских критериях IV пересмотра инфекция *H. pylori* рассматривается в качестве одной из возможных причин возникновения ФД [4]. В целом доказательным базисом роли инфекции *H. pylori* в генезе ФД являются данные клинических исследований, демонстрирующих небольшой, но статистически значимый положительный эффект в купировании симптоматики ФД после эрадикации микроорганизма. Так, в Кокрановском метаанализе было установлено, что эффективность эрадикации *H. pylori* на 10% (95% ДИ: 6–14) выше по сравнению с плацебо с показателем NNT 14 (95% ДИ: 10–25). При этом нивелирование симптоматики в конечном счете происходит почти у 40% успешно эрацированных больных [34]. Недавний метаанализ, включивший в себя более современные исследования (14 исследований, 2993 пациента),

РЕБАГИТ

ПРЕПАРАТ БАЗИСНОЙ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ^{1,2,3}

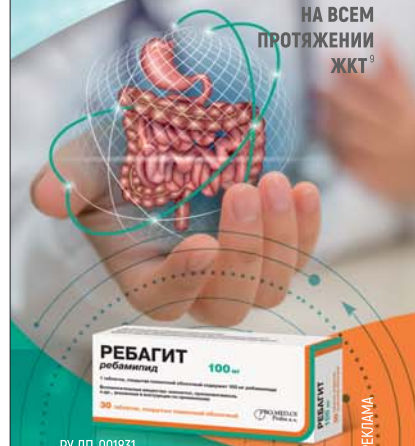
СПОСОБСТВУЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЮ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НА 3-Х
СТРУКТУРНЫХ УРОВНЯХ,

а именно:

- ① СЛОЙ СЛИЗИ⁴
- ② ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ СЛОЙ^{5,6,7}
- ③ ПОДСЛИЗИСТЫЙ СЛОЙ, обеспечивающий кровоснабжение слизистой оболочки⁸



ДЕЙСТВУЕТ
НА ВСЕМ
ПРОТЯЖЕНИИ
ЖКТ⁹



РУ ЛП-001831

1. Jaeger M et al. «Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Digestive Diseases and Sciences* (2016) 63: 1250–1260.
2. Terano A et al. «Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial». *J Gastroenterol*. 2007 Aug; 42(8):690–3.
3. Zhang S et al. «Rebamipide Helps Defend Against Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Induced Gastroenteropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Dig Dis Sci*. 2015 Jul; 60(7):1197–2000.
4. K. Iijima et al. «Rebamipide, a Cytoprotective Drug, Increases Gastric Mucus Secretion in Human: Evaluations with Endoscopic Gastric Tests». *Dig Dis Sci*. 2008 Jun; 54(7): 1500–1507.
5. Kleine A et al. «Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats». *Dig Dis Sci*. 1993; 38: 1441–1446.
6. Suzuki T et al. «Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution». *J Pharmacol Sci*. 2008 Mar; 108(3):469–72.
7. Hayashi S et al. «Effect of Rebamipide, a Novel Anticancer Agent, on *Helicobacter pylori* Adhesion to Gastric Epithelial Cells». *Antimicrob. Agents Chemother*. August 1999 vol. 42 no. 8 1895–1898.
8. Tarnawski AS et al. «Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action». *Dig Dis Sci*. 2004 Feb; 49(2):202–9.
9. Matysial-Budnik I et al. «Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier». *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (Suppl. 1): 55–62.

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ
МЕДИЦИНСКИХ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
РАБОТНИКОВ

подтвердил, что купирование симптоматики ФД возникает чаще после эрадикации *H. pylori* по сравнению с контролем (ОШ 1,38, 95% ДИ: 1,18–1,62, $p < 0,0001$), без различий между популяциями пациентов в Европе, США и Азии [35]. Согласно данным последнего метаанализа, включившего в себя 23 исследования, эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* достоверно приводит к регрессу симптоматики в долгосрочной перспективе (≥ 1 год) (ОР 1,24, 95% ДИ: 1,12–1,37, $p < 0,0001$), но не при кратковременном наблюдении (ОР 1,26, 95% ДИ: 0,83–1,92, $p = 0,27$) [36].

Подбор антибиотикотерапии должен осуществляться в зависимости от региональной резистентности [37, 38]. В соответствии с консенсусом «Маастрихт V» (2015 г.), выбор схемы эрадикационной терапии основывается на сведениях о распространенности резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу (включая двойную устойчивость к этим препаратам) в конкретном регионе мира. В регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину ($<15\%$) тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксициллин) рассматривается в качестве терапии первой линии и может назначаться эмпирически. Квадротерапия с препаратами висмута (ИПП + метронидазол + тетрациклин + висмута трикалия дицитрат) является альтернативной. В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину ($>15\%$) рекомендуется применение классической квадротерапии или квадротерапии без препаратов висмута (ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол). В регионах с высоким показателем двойной резистентности как к кларитромицину, так и к метронидазолу рекомендуется классическая квадротерапия в качестве эрадикационной терапии первой линии [39]. Хотя в настоящее время данных федерального уровня об антибиотикорезистентности *H. pylori* в России не существует, Российская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует использовать в качестве терапии первой линии стандартную тройную терапию или квадротерапию с препаратами висмута. Последняя может применяться в качестве схемы терапии второй линии при неэффективности стандартной тройной схемы наравне с тройной терапией с левофлоксацином [32]. При применении стандартной тройной терапии целесообразно добавлять к схеме висмута трикалия дицитрат или ребамипид для повышения эффективности лечения [40].

Дальнейший выбор медикаментозной терапии должен осуществляться в зависимости от клинического варианта ФД [4, 31, 32, 41, 42]. Так, при СЭБ препаратами выбора являются ИПП, а при ПДС – препараты, стимулирующие моторику ЖКТ (прокинетики). В случае смешанных и недифференцированных клинических вариантов ФД целесообразно использование комбинации прокинетики и ИПП.

Метаанализ 7 работ, включавших в общей сложности 3725 больных с ФД, продемонстрировал достоверно более высокую результативность применения ИПП по сравнению с плацебо (соответственно 40,3% и 32,7%). При этом показатель NNT составил 14,6 (95%

ДИ 8,7–57,1) [43]. Наиболее хорошие результаты достигаются при лечении СЭБ и при сочетании ФД с ГЭРБ, эффективность при ПДС у ИПП ниже. Последний метаанализ 16 исследований, опубликованный в 2017 г., также продемонстрировал, что терапия ИПП (курсами от 2 до 8 нед.) эффективнее плацебо в рамках регресса симптоматики ФД (ОР 0,88, 95% ДИ 0,82–0,94) с показателем NNT 13. При этом комбинация ИПП с прокинетики эффективнее, чем монотерапия ИПП (ОР 0,85, 95% ДИ 0,68–1,08) [44].

Среди препаратов с прокинетическим действием в настоящее время наиболее широкое распространение получили антагонисты дофаминовых D_2 -рецепторов (метоклопрамид, домперидон) и прокинетики с двойным комбинированным механизмом действия (итоприд). Эффективность данной группы препаратов у пациентов с ФД подтверждена рядом исследований. В частности, в метаанализе из Кокрановской библиотеки, обобщившем результаты 24 исследований (3178 пациентов), эффективность прокинетиков в лечении ФД составила 57%, что достоверно превышало таковую при приеме плацебо (47%) [45]. Последний метаанализ, опубликованный в 2019 г., включивший 38 исследований, также продемонстрировал эффективность этой группы препаратов в купировании симптомов ФД (ОШ 0,81, 95% ДИ 0,74–0,89) с показателем NNT 7 [46]. В настоящее время с учетом субоптимального профиля безопасности метоклопрамида (экстрапирамидальные эффекты, акатизия, фокальная дистония и пр.) и домперидона (повышение риска внезапной сердечной смерти при длительном приеме или высоких дозах) большинство специалистов при лечении пациентов с ФД отдает свое предпочтение итоприду [47]. Недавний метаанализ, включивший в себя 9 контролируемых исследований (2620 пациентов с ФД), подтвердил эффективность итоприда гидрохлорида у пациентов с преобладанием ПДС, с низким риском развития побочных явлений [48].

Однако в ряде последних опубликованных обзоров все чаще пишется о том, что существующие методы лечения ФД не обеспечивают полного устранения симптомов и достижения ремиссии. Только ликвидации факторов агрессии недостаточно для разрешения воспаления и симптомов диспепсии. Например, в исследовании N.J. Talley et al. не получено достоверного уменьшения выраженности клинических проявлений ФД после эрадикации *H. pylori* в течение 12 мес. после лечения [57].

В 2018 г. была опубликована статья американских ученых V. Rangan и F. Cremonini, посвященная ФД, где авторы сообщают о том, что, несмотря на очевидные успехи в диагностике диспепсии и ее подтипов, эффективное лечение этого состояния не достигается. Ни один из существующих лечебных подходов не поддерживается высококачественными научными доказательствами, в связи с чем необходимы поиск и разработка новых лечебных подходов [58].

С учетом появления все большего количества работ и экспертных мнений касательно роли в генезе ФД субклинического воспаления двенадцатиперстной кишки

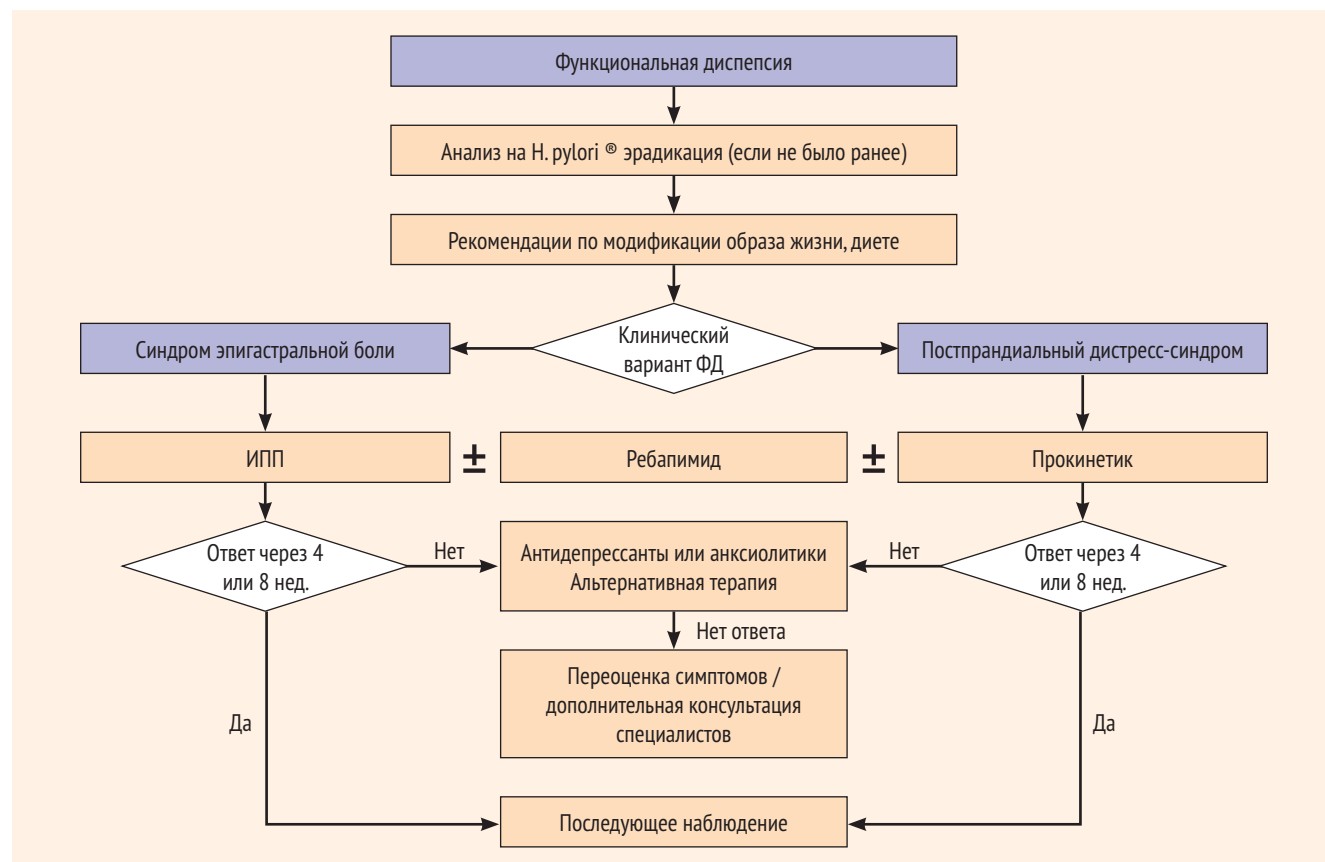
на фоне нарушения эпителиальной проницаемости на сегодняшний день активно изучаются терапевтические возможности назначения лекарственных средств, обладающих цитопротективным действием по отношению к слизистой оболочке ЖКТ [12, 28, 49]. В настоящий момент доказательная база эффективности гастропротективных препаратов при ФД продолжает активно формироваться. Так, в недавно опубликованном мета-анализе оценивалась эффективность гастропротективного препарата ребамипид у пациентов с ФД и органической диспепсией [50]. Данная работа, обобщившая результаты 17 РКИ (2170 пациентов), продемонстрировала, что терапия ребамипидом была ассоциирована с уменьшением симптомов диспепсии в сравнении с плацебо / контрольными препаратами (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,64–0,93, $p < 0,001$) [50]. Отдельно стоит упомянуть, что в одном из РКИ было показано, что терапия ребамипидом, помимо купирования симптоматики ФД, оказывает положительное влияние на динамику индикаторов качества жизни пациентов [51]. Действие ребамипида обусловлено как его противовоспалительным эффектом за счет активации синтеза простагландинов, подавления активности нейтрофилов и нейтрализации свободных радикалов, так и положительным воздействием на барьерную функцию эпителия [52, 53]. Противовоспалительный эффект препарата был продемонстрирован в

открытом исследовании на популяции пациентов ($n = 30$) с клинически активным (диспепсические явления) хроническим гастритом, резистентным к терапии ИПП. Назначение ребамипида в дозе 300 мг ежедневно в течение 8 нед. привело к значительному улучшению клинических симптомов (боли в желудке, тяжесть в желудке и чувство переполнения в животе), а также регрессу морфологических признаков гастритических изменений слизистой (снижение степени функциональной активности нейтрофилов и мононуклеарной инфильтрации слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка по сравнению с исходным уровнем) [54].

Таким образом, включение ребамипида наряду с ИПП (при СЭБ) или прокинетики (при ПДС) является перспективным направлением лечения ФД, что обусловлено цитопротективным действием препарата, позволяющим купировать субклиническое воспаление, потенциально играющее роль в генезе формирования ФД (рис.). В последних рекомендациях по диагностике и лечению ФД Азиатского региона (Таиланд), опубликованных в 2019 г., комитетом экспертов предлагается использовать цитопротективный препарат ребамипид (наряду с прокинетики и трициклическими антидепрессантами) у пациентов, не ответивших на терапию ИПП (уровень достоверности: умеренный; степень рекомендации: предложение; уровень согласия: 95,2%) [55].

● **Рисунок.** Терапевтический алгоритм при ФД

● **Figure.** Therapeutic algorithm in FD



Таким образом, ребамипид, используемый в настоящее время в РФ и Азии, способен усилить защитные механизмы слизистой оболочки, модулируя презептальные, эпителиальные и микрососудистые факторы, и улучшить симптомы у лиц с диспепсией. Действуя на всем протяжении ЖКТ, препарат способен устранить нарушенную проницаемость эпителиального барьера ЖКТ и восстановить нарушенные структуры плотных контактов эпителиоцитов, которые являются одними из основных механизмов формирования функциональных расстройств гастроинтестинального тракта, включая ФД.

Дальнейшие специально спланированные рандомизированные контролируемые исследования по изучению эффективности ребамипида в рамках лечения ФД в различных популяциях мира помогут более детально оценить вклад этого препарата в терапию данного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФД является часто встречающимся заболеванием, ассоциированным с различными гетерогенными патогенетическими механизмами, требующим адекватной медикаментозной терапии в силу значительного снижения качества жизни пациентов. Традиционно нарушения моторики (замедление эвакуаторной функции, нарушение адаптивной релаксации) и сенситивности желудка (висцеральная гиперчувствительность к растяжению и прочим стимулам) считаются одними из основных патофизиологических механизмов ФД. Тем не менее недавние исследования продемонстрировали, что в генезе рассматриваемой патологии значимую роль играет повышенная парацеллюлярная проницаемость слизистой оболочки, приводящая к развитию субклинического воспаления, нарушениям моторики и висцеральной гиперчувствительности двенадцатиперстной кишки.



Поступила/Received 05.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: эпидемиология, классификация, этиопатогенез, диагностика и лечение: научное доосье. М.: СТ-Принт, 2015. [Maev I.V., Kucheryavy Yu.A., Andreev D.N. Functional dyspepsia: epidemiology, classification, etiopathogenesis, diagnostics and treatment: scientific profile. Moscow: ST-Print, 2015.] (Russ.)
2. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *РЖГГК*. 2017;1:4-11. [Andreev D.N., Zaborovskiy A.V., Trukhmanov A.S., et al. Evolution of ideas about functional diseases of the gastrointestinal tract in the light of the Rome IV revision criteria (2016). *RJGHC*. 2017;1:4-11.] (Russ.)
3. Mahadeva S., Ford A.C. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(2):167-74.
4. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92.
5. Маев И.В., Дичева Д.Т., Щегланова М.П. и др. Функциональная диспепсия в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2016;2:5-10. [Maev I.V., Dicheva D.T., Shcheglanova M.P., et al. Functional dyspepsia in the light of the Rome IV revision criteria (2016). *Gastroenterology. Appendix to the journal Consilium Medicum* [Gastroenterologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum.]. 2016;2:5-10.] (In Russ.)
6. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. и др. Функциональная диспепсия: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник МВД*. 2013;4:38-45. [Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. et al. Functional dyspepsia: current state of the problem. *Medical bulletin of the Ministry of Internal Affairs* [Medicinskij vestnik MVD.]. 2013;4:38-45.] (In Russ.)
7. Tack J. Dyspepsia. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2015: chap 14.
8. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. и др. Современные представления о патофизиологических основах синдрома функциональной диспепсии. *РЖГГК*. 2015;4:15-22. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavy Yu.A. et al. Current views on the pathophysiological foundations of functional dyspepsia syndrome. *RJGHC*. 2015;4:15-22.] (In Russ.)
9. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-61.
10. Vanheel H., Farré R. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(3):142-9.
11. Miwa H., Watari J., Fukui H., Oshima T., Tomita T., Sakurai J., Kondo T., Matsumoto T. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(Suppl. 3):53-60.
12. Jung H.K., Talley N.J. Role of the Duodenum in the Pathogenesis of Functional Dyspepsia: A Paradigm Shift. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018 Jul 30;24(3):345-354.
13. Rahim M.K., Durr-e-Sabih, Mateen A. et al. Studies of gastric emptying time in patients with non-ulcer dyspepsia. *Nucl Med Commun*. 2007;28:852-858.
14. Maes B.D., Ghos Y.F., Hiele M.I., Rutgeerts P.J. Gastric emptying rate of solids in patients with nonulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci*. 1997;42(6):1158-62.
15. Quartero A.O., de Wit N.J., Lodder A.C. et al. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9):2028-33.
16. Stanghellini V., Tosetti C., Paternico A. et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 1996;110(4):1036-42.
17. Sarnelli G., Caenepeel P., Geyens B. et al. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(4):783-8.
18. Perri F., Clemente R., Festa V. et al. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of Helicobacter pylori infection and delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(11):2082-8.
19. Piessevaux H., Tack J., Walrand S. et al. Intra-gastric distribution of a standardized meal in health and functional dyspepsia: correlation with specific symptoms. *Neurogastroenterol Motil*. 2003;15:447-455.
20. Gilja O.H., Hausken T., Wilhelmsen I., Berstad A. Impaired accommodation of proximal stomach to a meal in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci*. 1996;41(4):689-96.
21. Troncon L.E., Rosa-e-Silva L., Oliveira R.B. et al. Abnormal intragastric distribution of a liquid nutrient meal in patients with diabetes mellitus. *Dig Dis Sci*. 1998;43(7):1421-9.
22. Tack J., Piessevaux H., Coulie B., Caenepeel P., Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1346-52.
23. Kim D.Y., Delgado-Aros S., Camilleri M. et al. Noninvasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(11):3099-105.
24. Boeckstaens G.E., Hirsch D.P., Kuiken S.D. et al. The proximal stomach and postprandial symptoms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(1):40-8.
25. Vandenbergh J., Vos R., Persoons P. et al. Dyspeptic patients with visceral hypersensitivity: sensitisation of pain specific or multimodal pathways? *Gut*. 2005;54:914-919.
26. Tack J., Caenepeel P., Fischler B., Piessevaux H., Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2001;121(3):526-35.
27. Mertz H., Fullerton S., Naliboff B., Mayer E.A. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut*. 1998;42(6):814-22.
28. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T. et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014 Feb;63(2):262-71.
29. Farré R., Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:193-217.
30. Du L., Chen B., Kim J.J., Chen X., Dai N. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis.

- Neurogastroenterol Motil.* 2018 Apr;30(4):e13304.
31. Moayyedi P.M., Lacy B.E., Andrews C.N., Enns R.A., Howden C.W., Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(7):988-1013.
 32. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *РЖГТК.* 2017;1:50–61. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association on diagnosis and treatment of functional dyspepsia. *RJGHC.* 2017;1:50–61.] (In Russ.)
 33. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: современный алгоритм терапии и реалии российской практики. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2014;1:27-32. [Kucheryavy Y.A., Andreev D.N. Functional dyspepsia: modern algorithm of therapy and realities of Russian practice. *Gastroenterology. Appendix to the journal Consilium Medicum [Gastroehnterologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum].* 2014;1:27-32.] (In Russ.)
 34. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2:CD002096.
 35. Zhao B., Zhao J., Cheng W.F., Shi W.J., Liu W., Pan X.L., Zhang G.X. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48:241–247.
 36. Du L.J., Chen B.R., Kim J.J. et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2016;22(12):3486-95.
 37. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов. *Лечащий врач.* 2014;2:34-39. [Maev I.V., Kucheryavy Y.A., Andreev D.N. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: from clinical value to molecular mechanisms. The attending physician. [Maev I.V., Kucheryavy Y.A., Andreev D.N. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: from clinical value to molecular mechanisms. The attending physician [Lechashchij vrach.]. 2014;2:34-39.] (In Russ.)
 38. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Клинико-молекулярные аспекты резистентности *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет.* 2013;10:11-15. [Kucheryavy Yu.A., Andreev D.N., Barkalova E.V. Clinical and molecular aspects of *Helicobacter pylori* resistance. Medical advice [Medicinskij sovet.]. 2013;10:11-15.] (In Russ.)
 39. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66(1):6-30.
 40. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Терапевт. архив.* 2017;2:76-83. [Andreev D.N., Dicheva D.T., Maev I.V. Possibilities of optimization of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice. *Therapeutic archive [Terapevt. arkhiv].* 2017;2:76-83.] (In Russ.)
 41. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Дифференцированная тактика лечения синдрома функциональной диспепсии. *Медицинский совет.* 2012;9:13-20. [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N., Kochetov S.A. Differentiated tactics of treatment of functional dyspepsia syndrome. Medical advice [Medicinskij sovet.]. 2012;9:13-20.] (In Russ.)
 42. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. *Справочник поликлинического врача.* 2013;7-8:42-44. [Maev I.V., Andreev D.N., Goncharenko A.Yu., Dicheva D.T. Proton pump inhibitors as a basis for treatment of acid-dependent diseases. *Handbook of the polyclinic doctor [Spravochnik poliklinicheskogo vracha.].* 2013;7-8:42-44.] (In Russ.)
 43. Wang W.H., Huang J.Q., Zheng G.F. et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(2):178-185.
 44. Pinto-Sanchez M.I., Yuan Y., Bercik P., Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD011194.
 45. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;4:CD001960.
 46. Pittayanon R., Yuan Y., Bollegala N.P. et al. Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Am J Gastroenterol.* 2019 Feb;114(2):233-243.
 47. Van Noord C., Dieleman J.P., van Herpen G. et al. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf.* 2010;33(11):1003-14.
 48. Huang X., Lv B., Zhang S. et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(48): 7371-7.
 49. Du L., Chen B., Kim J.J., Chen X., Dai N. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2018 Apr;30(4):e13304.
 50. Jaafar M.H., Safi S.Z., Tan M.P., Rampal S., Mahadeva S. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2018 May;63(5):1250-1260.
 51. Miwa H., Osada T., Nagahara A. et al. Effect of a gastro-protective agent, rebamipide, on symptom improvement in patients with functional dyspepsia: a double-blind placebo-controlled study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Dec;21(12):1826-31.
 52. Matysiak-Budnik T., Heyman M., Mégraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jul;18(Suppl 1):55-62.
 53. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 Jun;4(3):261-70.
 54. Chitapanarux T., Praisontarangkul O.A., Lertprasertsuke N. An open-labeled study of rebamipide treatment in chronic gastritis patients with dyspeptic symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Dig Dis Sci.* 2008 Nov;53(11):2896-903.
 55. Pittayanon R., Leelakusolvong S., Vilaichone R.K. et al. Thailand Dyspepsia Guidelines: 2018. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019 Jan 31;25(1):15-26.
 56. Fan K., Talley N.J. Functional dyspepsia and duodenal eosinophilia: A new model. *J Dig Dis.* 2017 Dec;18(12):667-677.
 57. Talley N.J., Janssens L., Lauritsen K. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 month follow up. *Br. Med. J.* 1999;318:833-837.
 58. Rangan V., Cremonini F. Rebamipide in Functional and Organic Dyspepsia: Sometimes the Best Offense Is a Good Defense. *Digestive Diseases and Sciences.* 2018;63:1089–90.

Дисфункция сфинктера Одди. Клинический случай

Т.Е. ПОЛУНИНА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Информация об авторе:

Полунина Татьяна Евгеньевна – д.м.н., профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (916) 924-32-17; email: poluntan@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлено определение и частота выявления дисфункций сфинктера Одди у пациентов с разной патологией желчевыводящей системы. Рассматриваются особенности дисфункции сфинктера Одди с учетом его анатомического строения. На основании материалов Римских критериев IV (2016) приведены современные подходы к диагностике и лечению дисфункции сфинктера Одди. Привлечено внимание к диагностическим критериям дисфункции сфинктера Одди по билиарному и панкреатическому типам. Даны схемы обследования и лечения пациентов с дисфункциями сфинктера Одди в зависимости от тяжести заболевания и объективных данных лабораторных и инструментальных исследований. Разобран клинический случай пациента с дисфункцией сфинктера Одди. В зависимости от особенностей клинического течения дисфункции была предложена тактика ведения пациента с применением препарата селективного спазмолитического действия и препарата с желчегонным действием.

Ключевые слова: желчевыводящая система, функциональные заболевания, сфинктер Одди, Римские критерии, дисфункция сфинктера Одди, сфинктеротомия, селективные спазмолитики

Для цитирования: Полунина Т.Е. Дисфункция сфинктера Одди. Клинический случай. *Медицинский совет*. 2019; 3: 26-33. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-26-33>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Sphincter of Oddi dysfunction. Case history

Tatyana E. POLUNINA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegatskaya St.

Author credentials:

Polunina Tatyana Evgenievna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Tel.: +7 (916) 924-32-17; e-mail: poluntan@mail.ru

ABSTRACT

The article presents the definition and prevalence of sphincter of Oddi dysfunction in patients with various disorders of the biliary system. It describes the characteristics of sphincter of Oddi dysfunction with due account of its anatomical structure. Based on Rome IV Criteria (2016), the authors provide modern approaches to the diagnosis and treatment of sphincter of Oddi dysfunction. Special attention is paid to the diagnostic criteria for sphincter of Oddi dysfunction depending on its type. There are two basic types of sphincter of Oddi dysfunction: biliary dysfunction and pancreatitis. The paper presents the algorithms for the examination and treatment of patients with sphincter of Oddi dysfunction depending on the severity level of the disease and objective findings of laboratory and instrumental tests. The article presents a clinical history of a patient with sphincter of Oddi dysfunction. Depending on the characteristics of a clinical course of dysfunction, it was proposed that the patient was treated with a selective antispasmodic drug and a choleric drug.

Keywords: biliary system, functional diseases, sphincter of Oddi, Roman criteria, sphincter of Oddi dysfunction, sphincterotomy, selective antispasmodics

For citing: Polunina T.E. Sphincter of Oddi dysfunction. Case history. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 3: 44-47. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-26-33>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Заболевания желчевыводящей системы (дисфункция желчного пузыря, дисфункция сфинктера Одди (СО), хронический аcalculозный холецистит, хронический калькулезный холецистит, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), синдром постхолецистэктомии) являются распространенными заболеваниями органов пищеварения. На фоне участвовавших случаев обращаемости пациентов с патологией желчевыводящей системы отмечается увеличение доли функциональной патологии желчного пузыря (ЖП) и (СО) до 15% от всех заболеваний желчевыводящей системы [1]. Дисфункция сфинктера Одди (ДСО) определяется как доброкачественное, некалькулезное обструктивное расстройство [2, 3]. Распространенность ДСО составляет 1,5% в общей популяции и может достигать 72% у пациентов с идиопатическим рецидивирующим панкреатитом. ДСО встречается у взрослых и детей любого возраста, но чаще всего – у женщин в возрасте 20–50 лет [4]. Однако его истинную распространенность трудно определить из-за отсутствия точных биомаркеров и стандартных диагностических критериев, а также множества вторичных причин ДСО, таких как фиброз сфинктерного канала (папиллярный стеноз и склерозирующий папиллит) или обструктивная карцинома. Ранняя диагностика и лечение ДСО имеют большое клиническое значение из-за возможности трансформации функциональных нарушений в органическую патологию желчевыводящей системы – в хронический холецистит и ЖКБ.

АНАТОМИЯ СО

СО – это мышечная структура, окружающая слияние дистального общего желчного протока и протока поджелудочной железы (ПЖ) в ампулу Ватера (рис. 1). Структура сфинктера с выступающей в 12-перстную кишку слизистой оболочкой называется сосочком Ватера. Функции СО: регулирование потока желчи в 12-перстную кишку; предотвращение дуоденального рефлюкса; регуляция наполнения ЖП путем отведения желчи в ЖП с закрытием СО. Мышечные волокна СО окружают интрадуоденальный сегмент общего желчного протока и ампулу Ватера. Кольцевидное расположение мышечных волокон, известное как сфинктер холедоха (или сфинктер Бойдена), регулирует ток желчи в 12-перстную кишку таким образом, что позволяет заполнить ЖП во время голодания и предотвращает ретроградный рефлюкс содержимого 12-перстной кишки в желчный проток. Отдельная струк-

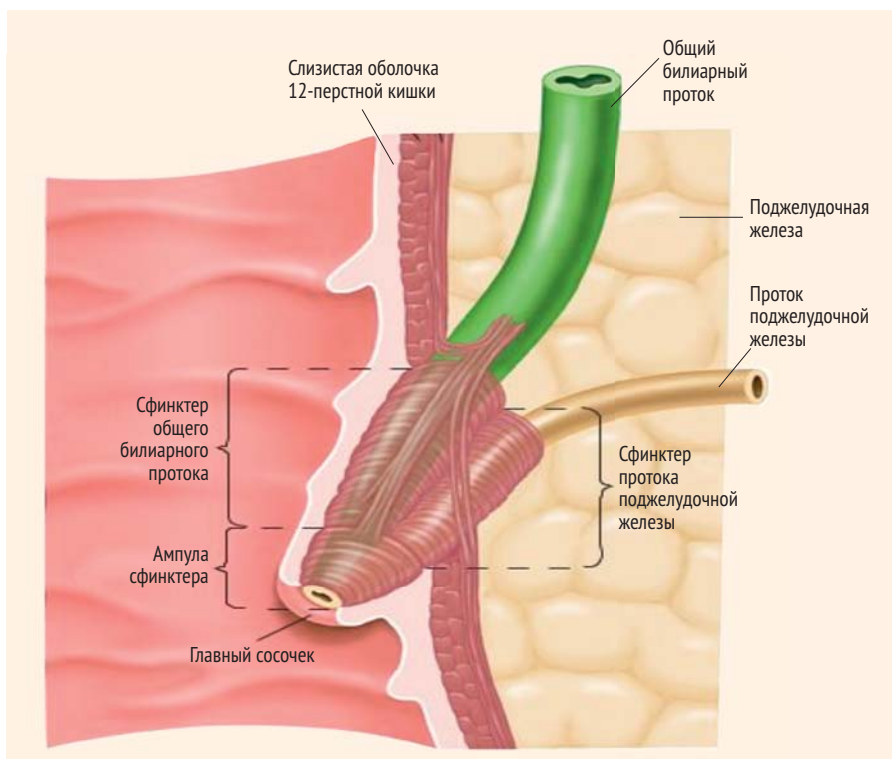
тура, называемая сфинктером панкреатического протока, охватывает дистальный проток ПЖ. Мышечные волокна сфинктера ПЖ переплетены с мышечными волокнами сфинктера холедоха в виде восьмерки [4].

ДСО характеризуется частичным нарушением проходимости протоков на уровне сфинктера и может иметь как органическую (стеноз), так и функциональную природу (нарушение двигательной активности, тонуса сфинктеров билиарного протока и/или панкреатического протока) (рис. 2). Клинически ДСО проявляется нарушением оттока желчи и панкреатического сока в просвет 12-перстной кишки.

Стеноз СО является аномалией с частичным или полным сужением сфинктера вследствие хронического воспаления и фиброза. Основными условиями развития стеноза являются: холедохолитиаз, панкреатит, травматические или хирургические вмешательства в брюшную полость, неспецифические воспалительные заболевания кишечника и, редко, юктапапиллярный дивертикул 12-перстной кишки. Дисфункция СО может привести к желчным коликам. До одной трети больных с необъяснимой желчной коликой, особенно после холецистэктомии, с неизмененными внепеченочными билиарными протоками и протоками ПЖ, имеют манометрические доказанные ДСО. Этот тип дисфункции вызван реакцией холецистокинина (ХЦК), приводящей к повышению базального давления или увеличению амплитуды и частоты сокращений. В основе гипертонуса СО чаще всего лежат психогенные воздействия (стрессы, эмоциональные перенапряжения), реализуемые через повышение тонуса блуждающего нерва.

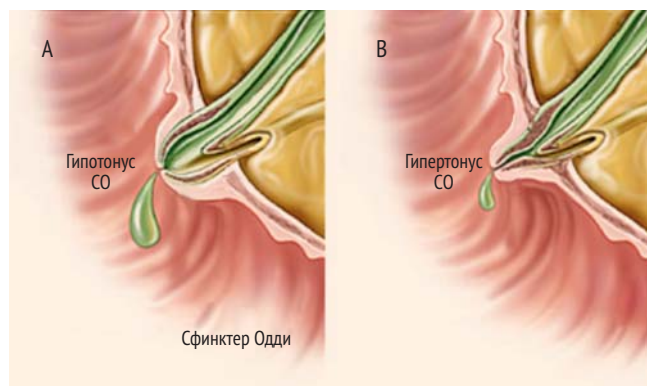
● **Рисунок 1.** Анатомия сфинктера Одди

● **Figure 1.** Sphincter of Oddi anatomy



● **Рисунок 2.** Нарушение двигательной активности СО: А – гипотонус (расслабление), В – гипертонус (спазм). Адаптировано из [5]

● **Figure 2.** Disruption of motor activity of SO: A – hypotonia (relaxation), B – hypertonus (spasm). Adapted from [5]



Клинические проявления ДСО:

- эпизоды выраженной устойчивой боли, локализованной в эпигастрии и правом верхнем квадранте живота;
- болевые эпизоды, длящиеся более 20 мин, чередующиеся с безболевым интервалом;
- повторяющиеся приступы в течение 3 мес. и более;
- устойчивость болевого синдрома, нарушающего трудовую деятельность;
- боль может начинаться после приема пищи, появляться в ночные часы, сопровождаться тошнотой и/или рвотой;
- отсутствие данных о структурных изменениях органов.

Болевой синдром часто сопровождается проявлениями билиарной диспепсии (горечь во рту, отрыжка, чувство быстрого насыщения, тяжесть и боль в эпигастрии, тошнота и эпизодическая рвота, приносящая облегчение), а также кишечной дисфункции в виде неустойчивого стула. Нередко встречается астеновегетативный синдром (раздражительность, повышенная утомляемость, головная боль, повышенная потливость).

В Римских критериях IV 2016 г. (в дальнейшем Консенсус IV) предлагается разделять ДСО на дисфункцию билиарного и панкреатического сфинктеров (ДБСО и ДПСО) соответственно [6].

ДИСФУНКЦИЯ БИЛИАРНОГО СО

ДБСО обычно рассматривается у пациентов с болями билиарного типа, в т. ч. с болями после холецистэктомии, когда камни и другая патология исключены.

Классическое представление о патогенезе ДБСО заключается в том, что патологические изменения в сфинктере приводят к уменьшению оттока желчи и последующему повышению давления в билиарном отделе СО, которое вызывает билиарную боль в эпигастриальной области и правом подреберье с иррадиацией в правую лопатку. Однако теоретические и экспериментальные данные указывают на более сложную патофизиологию, которая подлежит дальнейшему изучению [6].

Основные диагностические критерии для ДБСО:

1. Билиарная боль.
2. Повышенные уровни ферментов печени или расширенный желчный проток.
3. Отсутствие конкрементов желчного протока или другой структурной патологии.

Вспомогательные критерии:

1. Нормальные показатели амилазы/липазы.
2. Повышенное давление билиарного сфинктера при манометрии.
3. Результаты гепатобилиарной сцинтиграфии (нормальная функция выброса ЖП).
4. Холецистэктомия в анамнезе.

ДИСФУНКЦИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКОГО СО

ДПСО может вызвать панкреатические боли и панкреатит. Панкреатическая боль обычно проявляется в левом подреберье с иррадиацией в спину. Конкременты в сфинктере вызывают панкреатит в таких клинических ситуациях, как опухоли сосочка, камни в протоке и муцинозно-кистозные новообразования. Кроме того, опиаты также усиливают давление сфинктера и вызывают приступы панкреатита. Наконец, у пациентов с необъяснимыми приступами панкреатита часто оказывается повышенным давление сфинктера ПЖ [6]. Доказательством того, что повышенное давление сфинктера вызывает панкреатит, может быть аномальная активность сфинктера и разрешение приступов болей после сфинктеротомии. Однако в ряде случаев отсутствовала положительная динамика клинических признаков при проведении панкреатической и билиарной сфинктеротомии [6]. Эти результаты говорят о том, что целесообразность проведения сфинктеротомии требует оценки результатов мониторингирования клинических проявлений в динамике. Остается возможным то, что обнаружение аномалии сфинктера у этих пациентов является побочным эффектом, результатом предыдущих неуточненных воздействий. Тот факт, что у многих пациентов в конечном итоге развиваются признаки хронического панкреатита, указывает на то, что основной патогенез заболевания не изменился.

ДПСО может подозреваться у пациентов с документированным острым рецидивирующим панкреатитом после всесторонней оценки реальных причин и поиска аномалий развития при повышенном панкреатическом давлении, подтвержденном манометрией.

Основные диагностические критерии для ДПСО:

1. Документированные повторяющиеся эпизоды панкреатита (типичная боль, сопровождающаяся повышением уровней амилазы или липазы >3 раз от нормы и/или визуальное доказательство острого панкреатита).
2. Другая этиология панкреатита исключена.
3. Отсутствие изменений ПЖ, микролитиаза при эндоскопическом ультразвуковом исследовании (ЭУЗИ).
4. Повышенное давление панкреатического сфинктера при манометрии.

Вспомогательные критерии:

1. Нормальные показатели печеночных ферментов: аламинотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансфе-

разы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), за исключением случаев приема препаратов, влияющих на функцию печени (при лечении сопутствующей патологии).

2. Повышение уровня панкреатических ферментов (амилазы/липазы).
3. Результаты гепатобилиарной сцинтиграфии (нормальная функция выброса ЖП).
4. Холецистэктомия в анамнезе.

С учетом различий в клинической картине пациентов с ДСО классифицируют на три категории:

■ При изолированной ДБСО развиваются билиарные боли. Боль локализуется в эпигастрии или правом подреберье с иррадиацией в спину или правую лопатку.

■ При преимущественной ДПСО возникают панкреатические боли. Боль локализуется в левом подреберье с иррадиацией в спину, уменьшается при наклоне вперед.

■ При патологии общего сфинктера – сочетанные билиарно-панкреатические боли. Боль опоясывающая.

Лабораторно-инструментальные признаки ДСО:

■ изменение уровня печеночных и/или панкреатических ферментов (2-кратное превышение нормального уровня АСТ и/или ЩФ по крайней мере при 2-кратных исследованиях);

■ замедление выведения контрастного вещества из холедоха при ЭРХПГ (>45 мин);

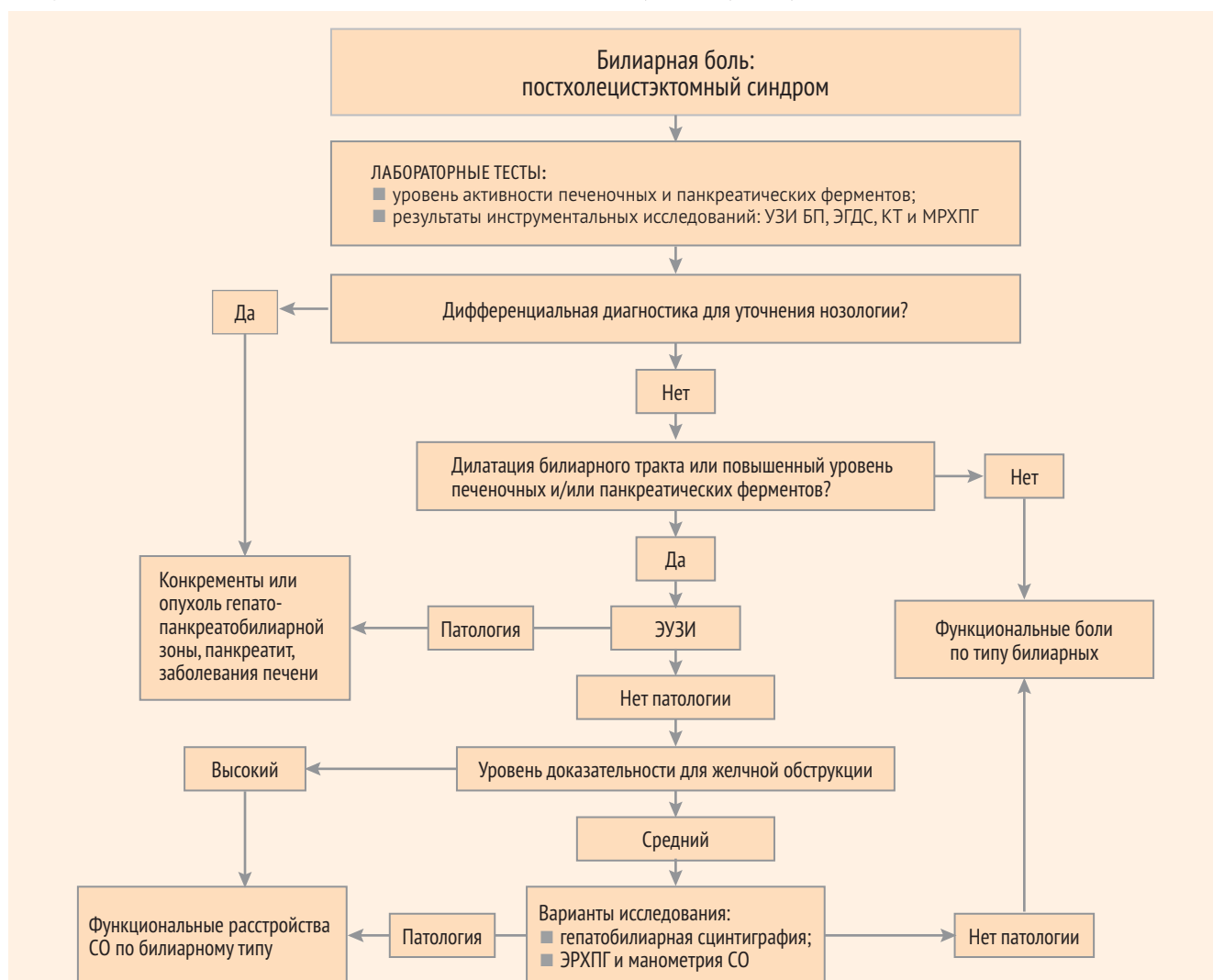
■ расширение холедоха (>12 мм) или главного панкреатического протока.

На рисунке 3 предлагается алгоритм обследования пациентов с постхолецистэктомической билиарной болью.

Первоначальный диагностический подход должен включать тщательный анамнез и физикальное обследование, за которым следуют стандартные биохимические

● **Рисунок 3.** Алгоритм обследования пациентов с постхолецистэктомической билиарной болью. Адаптировано из [6]

● **Figure 3.** Algorithm for the evaluation of patients with post-cholecystectomy biliary pain. Adapted from [6]



Обозначения: СО – сфинктер Одди, ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография, БП – брюшная полость, УЗИ – ультразвуковое исследование, ЭУЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование, ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия, КТ – компьютерная томография.

анализы печеночных и панкреатических ферментов, ЭГДС и ЭУЗИ внутренних органов.

Пациентам с доказанной билиарной непроходимостью должна быть назначена билиарная сфинктеротомия. Если уровень доказательств недостаточен, то проводятся дальнейшие исследования с манометрией и сцинтиграфией.

В настоящее время наиболее достоверным методом изучения функции СО является эндоскопическая манометрия СО. При этом возможно раздельное канюлирование билиарного сфинктера и панкреатического сфинктера с проведением манометрии, что позволяет выделить преимущественно билиарный или панкреатический тип расстройств, а также установить этиологию рецидивирующих панкреатитов у больных, перенесших холецистэктомию и папиллотомию. Признаками ДСО являются: повышение базального давления в просвете сфинктеров (выше 30–40 мм рт. ст.), повышение амплитуды и частоты фазовых сокращений (тахииоддия); увеличение частоты ретроградных сокращений. Следует учитывать, что длительно существующие функциональные расстройства в желчевыводящей системе могут приводить в дальнейшем к гипокинезии ЖП с застоем желчи, нарушению ее коллоидной стабильности и камнеобразованию, т. е. к формированию ЖКБ. Кроме того, застой желчи в ЖП на фоне ДСО может способствовать присоединению инфекции, т. е. приводить к возникновению холецистита. Следующим

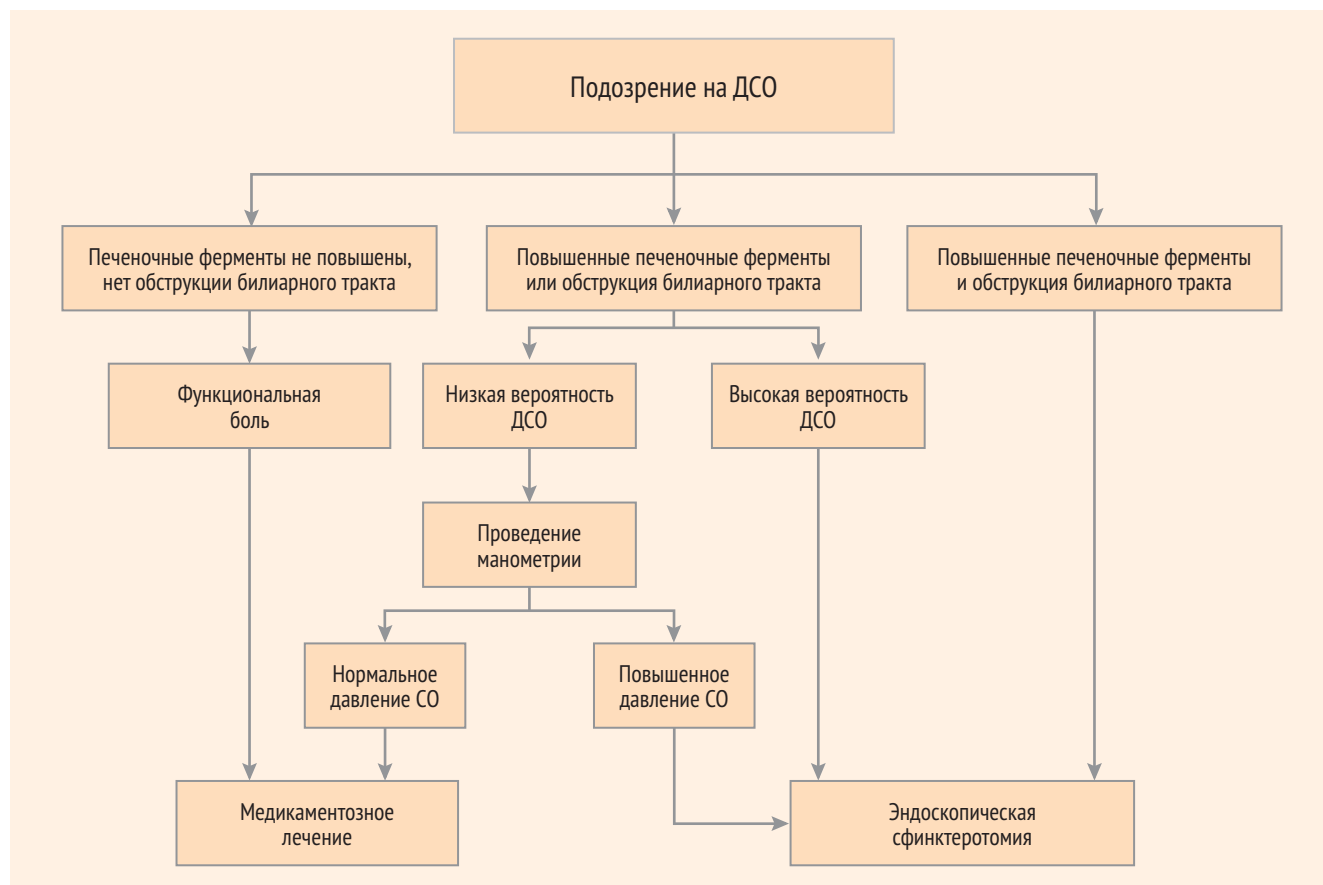
важным моментом является предрасположенность к синдрому холестаза. Так, длительно существующий спазм СО может приводить к проявлениям холестаза, вторичному поражению печени (холестатический гепатит, вторичный билиарный цирроз).

ЛЕЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ СФИНКТЕРА ОДДИ

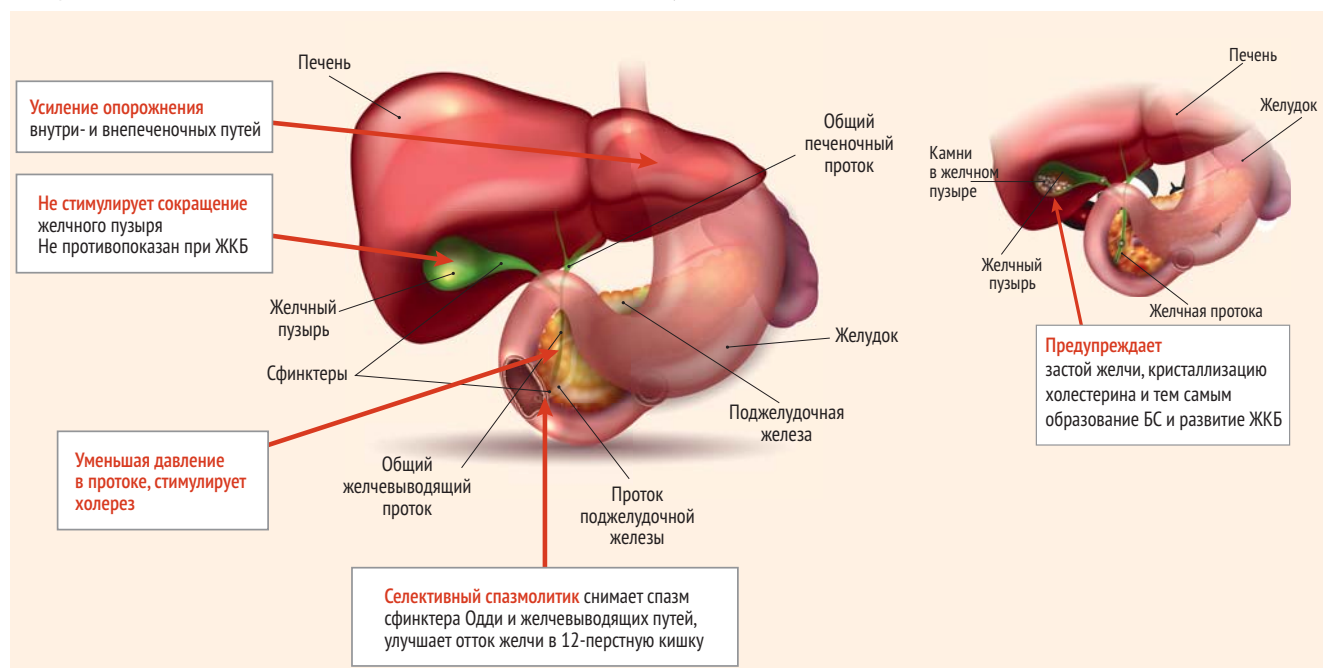
Подход к лечению пациентов с ДСО должен основываться на анализе истории заболевания и объективных данных лабораторных и инструментальных исследований (рис. 4) [7].

Медикаментозное лечение заболеваний желчевыводящей системы назначается, как правило, в фазе обострения процесса, связанного с присоединением инфекции. Из антибиотиков рекомендуется назначать препараты широкого спектра действия, которые поступают в желчь в достаточно высокой концентрации. При недостатке желчи или изменениях ее выделения снижается секреция ферментов самой желчи и ферментов ПЖ, что приводит к нарушению процесса пищеварения в 12-перстной кишке. Для коррекции ДСО применяются лекарственные препараты, нормализующие моторику СО и ЖП. С этой целью могут использоваться холеретики, к числу которых относятся препараты, содержащие желчь или желчные кислоты; синтетические препараты, некоторые фитопрепараты,

- **Рисунок 4.** Алгоритм лечения ДСО
- **Figure 4.** Algorithm for the treatment of SOD



● **Рисунок 5.** Механизм действия селективного спазмолитика Гимекромон
 ● **Figure 5.** The mechanism of action of selective antispasmodic hymecromone



а также холекинетики. Выбор препарата является очень важным, если не главным вопросом. Он, в частности, зависит от требуемой скорости получения эффекта. Если эффект должен быть быстрым, то лучше использовать холекинетики (значение имеет и доза препарата), а если необходимо длительное курсовое лечение, то предпочтение следует отдавать желчесодействующим препаратам. В случаях, когда одновременно требуется обеспечить противовоспалительный эффект, выбор должен быть сделан в пользу синтетических препаратов, но курсовое лечение ими не должно быть продолжительным.

В терапии ДСО могут использоваться препараты с прокинетическим действием, селективные блокаторы кальциевых каналов и миотропные спазмолитики. При выборе спазмолитика преимущество стоит отдавать препаратам с селективным действием в отношении билиарного тракта. Важное место в лечении ДСО занимают препараты, способствующие растворению билиарного сладжа и холестериновых желчных камней. К таким препаратам относится урсодезоксихолевая кислота, которая оказывает воздействие как минимум на 3 звена формирования дисфункций СО и ЖП: уменьшает синтез холестерина в гепатоцитах, повышает экскрецию холестерина с желчью, восстанавливает сократительную функцию ЖП [8].

Перспективным средством, применяемым в терапии ДСО, является Гимекромон (Одестон) – селективный холе-спазмолитик с комбинированным эффектом действия, восстанавливающим большую часть расстроенных патогенетических механизмов (рис. 5). Он оказывает избирательное спазмолитическое действие на СО и сфинктер ЖП, а также обладает холеретическим эффектом. Сочетая спазмолитические и желчегонные свойства, Гимекромон обеспечивает гармоничное опорожнение внутри- и вне-

печеночных желчных путей, своевременное и беспрепятственное поступление желчи в 12-перстную кишку. Гимекромон, облегчая приток желчи в пищеварительный тракт, усиливает энтерогепатическую рециркуляцию желчных кислот, которые участвуют в первой фазе образования желчи. Преимущество Гимекромона перед другими спазмолитиками заключается в том, что он практически не оказывает влияния на гладкие мышцы сердечно-сосудистой системы и кишечника [9–11].

Гимекромон расслабляет СО, поэтому, в отличие от многих желчегонных средств, не повышает давление в желчных путях и в результате, что очень важно, не провоцирует желчную колику. Увеличивая поступление желчи в просвет кишечника, Одестон способствует улучшению пищеварения (ликвидации легкой и средней степени хронической билиарной недостаточности) и активирует перистальтику кишечника, что приводит к нормализации стула.

Гимекромон эффективен у больных с дисфункцией билиарного тракта, обладает желчегонным эффектом, устраняет билиарную недостаточность, ДСО, в т. ч. после холецистэктомии.

По рекомендациям Консенсуса IV у пациентов с доказанной обструкцией СО следует проводить эндоскопическую сфинктеротомию без проведения манометрии. Исследование EPISOD показало, что нет достаточных причин для выполнения манометрии или сфинктеротомии у пациентов с нормальными результатами лабораторно-инструментальных исследований [6, 12]. Необходимы достаточно весомые предикторы для сфинктеротомии у пациентов с предполагаемым функциональным расстройством СО билиарного типа. Freeman et al. [13] показали, что при нормальных результатах манометрии СО проведение эндоскопической сфинктеротомии неэффективно.

В настоящее время практикующие врачи и пациенты должны относиться к инвазивным методам лечения с большой осторожностью, признавая краткосрочные и долгосрочные риски и очень веские доказательства в их пользу.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Е., 50 лет. Жалобы: чувство тяжести в правом подреберье, боль спастического характера в правом подреберье и эпигастрии, горечь во рту, тошнота, тенденция к запорам.

Анамнез:

В 2017 г. проведена холецистэктомия по поводу ЖКБ. Настоящее ухудшение самочувствия в течение 6 мес., участились эпизоды тошноты и рвоты желчью.

Пациентка на протяжении 15 лет принимает гормональные контрацептивы.

Данные осмотра: правильное телосложение, признаки повышенного питания, кожные покровы – розовые, чистые, рост – 153 см, вес – 79 кг. ИМТ – 33,75.

Со стороны органов дыхания, кровообращения – без отклонений от нормы, АД – 130/80 мм рт.ст., ЧСС – 68 в 1 мин.

Язык обложен желтым налетом, живот мягкий, слегка болезненный при пальпации в подложечной области и правом подреберье, симптом Кера и симптом Василенко положительные.

Печень – 12–10–9 см по Курлову, селезенка перкуторно – 8 х 6 см.

Стул нерегулярный, тенденция к запорам. БК тип 5.

План обследования для исключения органической патологии:

Клинический анализ крови.

СОЭ, С-реактивный белок.

Общий анализ мочи.

Общий анализ кала.

УЗИ органов брюшной полости.

ЭГДС и дуоденография.

Результаты обследования:

В клиническом анализе крови: гемоглобин – 148,8 г/л, эритроциты – $4,86 \times 10^{12}/л$, гематокрит – 43,9%, ЦП – 0,91, лейкоциты – $6,58 \times 10^9/л$, нейтрофилы – 47%, тром-

боциты – $172 \times 10^9/л$, эозинофилы – 4,48%, лимфоциты – 36%, моноциты – 10,6%, СОЭ – 7 мм/ч.

В биохимическом анализе крови: общий белок – 8,4 г/дл, альбумин – 4,5 г/дл, глюкоза – 97 мг/дл, креатинин – 1,0 мг/дл, общий холестерин – 7,5 ммоль/л; АЛТ – 20 ед/л (42 ед/л), АСТ – 23 ед/л (до 38 ед/л); ГГТП – 67 ед/л (5–50 ед/л); щелочная фосфатаза – 172 ед/л (32–92 ед/л), уровни панкреатической амилазы и липазы – в пределах нормы, С-реактивный белок – норма.

Анализ мочи: диастаза в пределах нормы.

Анализ кала: умеренная стеаторея, креаторея.

УЗИ брюшной полости: жировая инфильтрация печени и липоматоз ПЖ. Желчный пузырь удален. Растянутый общий билиарный проток.

ЭГДС с досмотром постбульбарного отдела: в просвете желудка и 12-перстной кишки желчь (рис. 6а). Просвет постбульбарных отделов широкий, складки циркулярные, слизистая без явлений атрофии и инфильтрации. Сфинктер Одди плоско-холмовидной формы, размерами до 0,4 см (рис. 6б), расположен по нижнему краю крупного дивертикула диаметром до 2,0–2,5 см (рис. 6в).

Диагноз: ЖКБ. Постхолецистэктомный синдром. Холецистэктомия в 2017 г.

Спазм сфинктера Одди. Дуоденогастральный рефлюкс. Катаральный бульбит. Перипапиллярный дивертикул 12-перстной кишки. Жировая инфильтрация печени.

Лечение:

Диета. Стол № 5. Разгрузочная диета – 1200 ккал/д, физические нагрузки.

Лекарственная терапия:

Гимекромон (Одестон) 400 мг 3 р/сут за 30 мин до еды 1 мес.; УДХК 1000 мг/сут после еды 1 мес.

Мониторирование печеночного профиля на 2-й и 4-й нед. терапии и в дальнейшем 1 раз в 3 мес.

ЭГДС с досмотром постбульбарного отдела через 1 мес.

В результате 1 мес. лечения: купированы болевой синдром, диспепсические явления и запоры. Отмечена стабильная положительная динамика печеночного, липидного спектра и показателей копрологии.

По результатам ЭГДС: в просвете желудка и 12-перстной кишки желчь не наблюдается, СО желудка и 12-перст-

● **Рисунок 6.** ЭГДС с досмотром постбульбарного отдела

● **Figure 6.** EGDS with additional examination of postbulbar area



ной кишки розовая, перипапиллярный дивертикул 12-перстной кишки.

Таким образом, при ДСО применяют спазмолитические препараты, различающиеся по механизму действия. К основным проблемам такого подхода к лечению следует отнести возможность влияния спазмолитиков на гладкомышечные клетки не только билиарного тракта, но и других систем и органов, что в ряде случаев становится

причиной развития нежелательных явлений и существенно лимитирует применение таких препаратов у отдельных категорий больных. Одним из актуальных вопросов терапии ДСО становится поиск лекарственных средств, обладающих наиболее физиологичным механизмом коррекции существующих нарушений и имеющих минимальное количество нежелательных явлений.



Поступила/Received 05.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Левченко О.Б. Дисфункция билиарного тракта: от патогенеза к выбору оптимальной терапии. *PMЖ*. 2011; 28: 1736. [Maev I.V., Vyuchnova E.S., Levchenko O.B. Biliary tract dysfunction: from pathogenesis to the choice of optimal therapy. *PMJ*. 2011;28:1736] (In Russ).
2. Corazzari E., Shaffer E.A., Hogan W., Sherman S., Toouli J. Functional disorders of the biliary tract and pancreas. *Gut*. 1999;45:48–54.
3. Elmunzer B.J., Elta G.H. Biliary tract motor function and dysfunction. In: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010;1067–1073.
4. Afghani E., Lo S.K., Covington P.S., Cash B.D. and Pandolfi S.J. Sphincter of Oddi Function and Risk Factors for Dysfunction. *Front. Nutr.* 2017;4:1–95.
5. Sphincter of Oddi Dysfunction: Introduction. Johns Hopkins Medicine. *Gastroenterology and Hepatology*. URL: https://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology_hepatology/_pdfs/pancreas_biliary_tract/sphincter_of_odd_dysfunction.pdf (accessed date: 05.03.2019).
6. Cotton P. B., Elta G. H., Carter C. R., Pasricha P. J., Corazzari E. S. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(Issue: 6):1420–1429.
7. Yang D., Yachinski P. Cost Effective Therapy for Sphincter of Oddi Dysfunction. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16:328–330.
8. Маев И.В., Дичева Д.Т. Бурagina Т.А. К вопросу о важности выявления и медикаментозной коррекции билиарного сбоя у пациентов с язвенной болезнью. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2007;XVII(4):68–72. [Maev I.V., Dicheva D.T. Buragina T.A. Revisiting the importance of identifying and medical correction of biliary sludge in patients with peptic ulcer. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii i Koloproktologii*. 2007;XVII(4):68–72.] (In Russ).
9. Максимов В.А., Бунтин С.Е., Бунтина В.Г., Мысенкова Е.Е., Самарцев К.Н. О влиянии гимекромона на внешнесекреторную функцию ПЖ у больных с постхолецистэктомическим синдромом. *Лечащий врач*. 2009;7:85–87. [Maksimov V.A., Buntin S.E., Buntina V.G., Mysenkova E.E., Samartsev K.N. Effect of himecromone on the excretory pancreas function in patients with post-cholecystectomy syndrome. *Lechaschy Vrach*. 2009;7:85–87.] (In Russ).
10. Минушкин О.Н. Одестон в лечении больных билиарной дисфункцией. *Фарматека*. 2010;2:61–64. [Minushkin O.N. Odeston in the treatment of patients with biliary dysfunction. *Pharmateca*. 2010;2:61–64.] (In Russ).
11. Селиванова Г.Б., Потешкина Н.Г. Современные принципы терапии дисфункциональных расстройств билиарного тракта. *Лечебное дело*. 2015;1:55–60. [Selivanova G. B., Poteschkina N. G. Modern principles of treatment of dysfunctional disorders of the biliary tract. *Lechebnoe Delo*. 2015;1:55–60.] (In Russ).
12. Cotton P.B., Durkalski V., Romagnuolo J. et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2101–2109.
13. Freeman M.L., Gill M., Overby C. et al. Predictors of outcomes after biliary and pancreatic sphincterotomy for sphincter of oddi dysfunction. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:94–102.

ВРАЧ! лечи дискинезию ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПРАВИЛЬНО* – НАЗНАЧАЙ ОДЕСТОН®!

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО
ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. РЕКЛАМА.



РУ П N015046/01

*Согласно статье Abate A, Dimartino V, Spina P, Costa PL, Lombardo C, Santini A, Del Piano M, Alimonti P. «Himecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study.» *Drugs Exp Clin Res*. 2001;27(5-6):223-31; гимекромон (препарат Одестон) рекомендован к лечению дискинезии желчевыводящих путей. Возможны иные способы лечения.

Выбор ингибитора протонной помпы с учетом мультиморбидности:

ФОКУС НА РАБЕПРАЗОЛ

Д.И. ТРУХАН¹, Е.Н. ДЕГОВЦОВ¹, А.Л. МАЗУРОВ²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

² Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева»: 644099, Россия, г. Омск, ул. Декабристов, д. 41

Информация об авторах:

Трухан Дмитрий Иванович – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

тел.: +7(3812) 74-44-27;
e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru
Деговцов Евгений Николаевич – д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации;
тел.: +7(3812) 75-32-72;
e-mail: edego2001@mail.ru
Мазуров Андрей Львович – к.м.н., доцент, врач-кардиолог Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева»;
e-mail: mazurovandrej@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Кислотозависимые заболевания занимают ведущее место в структуре заболеваемости желудочно-кишечного тракта. Одним из важных аспектов их изучения в настоящее время является их рассмотрение в комбинации с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, бронхиальной астмой и другими распространенными заболеваниями и состояниями.

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

Ключевые слова: коморбидность, мультиморбидность, кислотозависимые заболевания, лечение, ингибиторы протонной помпы, рабепразол

Для цитирования: Трухан Д.И., Деговцов Е.Н., Мазуров А.Л. Выбор ингибитора протонной помпы с учетом мультиморбидности: фокус на рабепразол. *Медицинский совет.* 2019; 3: 34-42. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-34-42>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Choice of protonic pump inhibitor with regard to multimorbidity:

A FOCUS ON RABEPRAZOL

Dmitry I. TRUKHAN¹, Eugene N. DEGOVTSOV¹, Andrey L. MAZUROV²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 644099, Russia, Omsk, Lenina St., 12

² Omsk Clinical Ophthalmic Hospital named V.P. Vykhodtsev: 644099, Russia, Omsk, Dekabristov St., 41

Author credentials:

Trukhan Dmitry Ivanovich – Dr. of Sci. (Med.), professor of the Chair for Internal Diseases and Polyclinic Therapy, Federal State Educational Institution of Higher Education «Omsk state medical university» Ministry for Public Health of the Russian Federation; тел.: +7(3812) 74-44-27; e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Degovtsov Eugene Nikolaevich – Dr. of Sci. (Med.), Head of the Chair for Hospital Surgery, Federal State Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» Ministry for Public Health of the Russian Federation; тел.: +7(3812) 75-32-72; e-mail: edego2001@mail.ru

Mazurov Andrey Lvovich – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Cardiologist, Budgetary Healthcare Institution of Omsk Region «Vykhodtsev Clinical Ophthalmic Hospital»; e-mail: mazurovandrej@yandex.ru

Acid-related diseases occupy a leading place in the structure of the incidence of the gastrointestinal tract. One of the important aspects of studying them now is to consider them in combination with coronary heart disease, hypertension, diabetes, asthma and other common diseases and conditions. Proton pump inhibitors are currently the basis for the treatment of acid-related diseases. Although all PPIs are very effective, the antisecretory effects of various drugs of this class may differ in different patients, especially in the presence of comorbidities and comorbidities. The pharmacokinetics and metabolism of rabeprazole are significantly different from those of other IPPs. The clearance of rabeprazole is largely non-enzymatic and depends little on the functioning of the cytochrome P450 (CYP) 2C19 system, which determines the predictability of the effect of rabeprazole and its safety for patients taking several drugs at the same time. A distinctive effect of rabeprazole is the activation of rabeprazole in a wide pH range, the presence of a gastroprotective effect and anti-helicobacter activity.

Keywords: comorbidity, multimorbidity, acid-related diseases, treatment, proton pump inhibitors, rabeprazole

For citing: Trukhan D.I., Degovtsov E.N., Mazurov A.L. Choice of protonic pump inhibitor with regard to multimorbidity: a focus on rabeprazole. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 3: 34-42. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-34-42>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Совершенствование диагностических возможностей обуславливает значимый рост клинических ситуаций, когда уже сложно говорить о наличии у пациента одного заболевания. В настоящее время в большинстве клинических случаев присутствует сочетанная или сопутствующая патология [1]. В эпидемиологических исследованиях используются термины «коморбидность» (при наличии патогенетической связи) и «полиморбидность» (при отсутствии патогенетической связи) [2–4].

Выделяется целый ряд факторов, способствующих развитию коморбидности: генетические; ятрогенные; социальные; экологические; сосудистые (атеросклероз); инфекционные (хроническая инфекция); инволютивные изменения. К фундаментальным базисным причинам коморбидности относятся не только единый/сходный патогенетический механизм нескольких болезней, но и анатомическая близость пораженных болезнями органов; временная причинно-следственная связь между болезнями; «одна болезнь как осложнение другой». К этим причинам целесообразно отнести еще одну «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни» [5–7].

Для клинической практики чаще используется термин «мультиморбидность», который, в отличие от клинического диагноза, включает не только сам диагноз, но и взаимосвязь между отдельными диагнозами, симптомами/синдромами [3, 4].

Кислотозависимые заболевания (КЗЗ) занимают ведущее место в структуре заболеваемости желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По современным представлениям, КЗЗ – группа нозологических единиц, объединенных общим патогенетическим механизмом развития – кислотно-пептической агрессией желудочного сока. Причинами КЗЗ могут являться дисбаланс между механизмами продукции и нейтрализации соляной кислоты, недостаточность кардиального или пилорического сфинктеров, нерациональное питание и злоупотребление алкоголем.

К классическим КЗЗ относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), пептические язвы (язвенная

болезнь) желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные и не ассоциированные с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

В последнее время в группу КЗЗ стали также включать функциональную диспепсию (эпигастральный болевой синдром), гастропатии и дуодениты, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Более редкими причинами КЗЗ являются симптоматические эндокринные язвы (синдром Золлингера – Эллисона, язвы при гиперпаратиреозе) [8–10].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о сохраняющейся тенденции к росту заболеваемости, что особенно явно отражается на примере ГЭРБ и эрозивно-язвенных поражений ЖКТ [11, 12].

Одной из главных особенностей современной клинической медицины является тот факт, что различные заболевания все более утрачивают свой мононозологический характер, приобретая статус мультиморбидности. Эпидемиологические исследования наглядно демонстрируют, что число мультиморбидных заболеваний в популяции существенно повышается с возрастом и соответственно чаще проявляется клинически в пожилом возрасте, однако нередко дебют заболеваний, формирующих синдромы мультиморбидности, и их последующая хронизация приходится на молодую и средний возраст [13–15].

Одним из важных аспектов изучения КЗЗ в настоящее время является их рассмотрение в комбинации с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом, бронхиальной астмой и другими распространенными заболеваниями и состояниями [16–27]. Особенно наглядно эта ассоциация прослеживается при одном из наиболее распространенных среди всех гастроэнтерологических заболеваний – ГЭРБ, в клинической картине которой, наряду с пищеводными симптомами болезни и возможными симптомами со стороны других органов пищеварительной системы, часто отмечаются внепищеводные проявления со стороны различных органов и систем: кардиологические, пульмонологические, оториноларингологические, стоматологические [9, 21, 23, 24, 26, 28–33].

В настоящее время ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются основными препаратами для лечения КЗЗ. Преимуществом ИПП является быстрое подавление секреции соляной кислоты (HCl), отсутствие синдрома «рикошета» после окончания применения препарата, а также независимость от других механизмов (ацетилхолин, гистамин и гастрин), стимулирующих продукцию кислоты в желудке. Помимо этого, высокая селективность ИПП в отношении париетальных клеток желудка обуславливает хороший профиль безопасности препаратов этого класса [8–10, 34].

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

Известно, что ИПП являются пролекарствами, однако их биотрансформация в активный метаболит – сульфенамид происходит не в печени, а неэнзиматическим (неферментным) путем в кислой среде ($\text{pH} \leq 1$) в канальцах париетальных клеток [35]. Сульфенамид с помощью дисульфидных связей ковалентно связывается с цистеиновыми группами протонной помпы (протонового насоса), что приводит к ингибированию водородно-калиевой аденозинтрифосфатазы ($\text{H}^+/\text{K}^+-\text{ATFазы}$) и угнетению секреции HCl. Ключевую роль в метаболизме ИПП играет изоформа CYP 2C19 цитохрома P450, ее роль сводится к инактивации – биотрансформации ИПП в неактивные метаболиты [35, 36].

Однако у разных ИПП характер метаболизма имеет некоторые различия, что может детерминировать неодинаковую степень ингибирования CYP 2C19. По результатам лабораторных исследований, в которых исследовалось ингибирующее действие на CYP 2C19, ИПП можно разделить на 2 группы: сильные (омепразол, эзомепразол, лансопразол) и слабые (рабепразол и пантопразол) ингибиторы CYP 2C19 [36].

К настоящему времени описан генетический полиморфизм CYP 2C19 – основного изофермента, обеспечивающего биотрансформацию ИПП [37–40]. Полиморфизм гена – это вариант нормы, который с разной частотой встречается в разных популяциях. Большая часть европеоидной и азиатской популяций – быстрые метаболиты ИПП (около 2–6% европеоидов и 15–20% азиатов – слабые (медленные) метаболиты) [41, 42]. При генотипировании, проведенном в Российской Федерации (РФ), были обследованы жители Московской области (европеоиды) – 428 мужчин и 543 женщины в возрасте $44,6 \pm 11,9$ года с язвенной болезнью желудка, и также отмечено наличие полиморфизмов CYP 2C19, при этом 32,65% пациентов оказались быстрыми метаболитами, 39,75% – сверхбыстрыми, 25,85% – промежуточными и только 1,75% – медленными (слабыми) [42, 43].

В японском исследовании было показано, что у быстрых метаболитов (по CYP 2C19) уровень pH, достигаемый при приеме рабепразола, достоверно выше, чем у пациентов, принимавших омепразол и лансопразол, что свидетельствует о высокой эффективности рабепразола [44].

В европейских рекомендациях Маастрихт V [45] регламентируется использование рабепразола и эзомепразола в рамках эрадикационной антихеликобактерной терапии в странах Европы и Северной Америки, где отмечается высокий уровень распространенности фенотипа «быстрых метаболитов». Эта рекомендация относится и к РФ, где распространенность фенотипа «быстрых» и «сверхбыстрых» метаболитов составляет 72,4% [42, 43].

Субъединицы 2C19 и 3A цитохрома P450 (CYP 2C19, CYP 3A) лишь частично участвуют в окислении рабепразола. Генетический полиморфизм CYP 2C19 (у быстрых и медленных метаболитов) не оказывает выраженного влияния на фармакокинетику и фармакодинамику рабепразола [46–50].

Биодоступность рабепразола составляет 52% в связи с выраженным эффектом «первого прохождения» через печень. Связывание с белками плазмы составляет 95%. Максимальная концентрация в плазме регистрируется в среднем через 3,5 ч. Период полувыведения составляет 0,7–1,5 ч. Выводится рабепразол преимущественно почками в виде метаболитов – конъюгатов меркаптуровой и карбоновой кислот. В отличие от других ИПП превращения рабепразола в организме происходят преимущественно по так называемому «неферментативному пути» (без участия цитохрома), в ходе которого образуется тиозфир рабепразола, также обладающий антисекреторной активностью.

Биодоступность других ИПП (омепразола, эзомепразола, пантопразола и лансопразола) зависит от генетического полиморфизма CYP 2C19 [51, 52], что может быть причиной разных вариантов биодоступности и, как следствие, получения возможных неоднородных клинических результатов. Таким образом, единственным ИПП, биодоступность которого не зависит от генетического полиморфизма CYP 2C19, является рабепразол, что обуславливает предсказуемость его клинического эффекта и лучшие результаты в эрадикации *Helicobacter pylori* [45], а также, что особо важно у мультиморбидных пациентов, поскольку обеспечивает наименьший спектр лекарственных взаимодействий, что особенно актуально у коморбидных пациентов при необходимости приема других препаратов (клопидогрел, нестероидные противовоспалительные препараты, дигоксин, нифедипин, фенитоин, теофиллин и др.) [53–59].

Максимальный эффект рабепразола отмечается уже после первого приема препарата. Это позволяет рассматривать рабепразол в качестве оптимального средства как для длительной терапии, так и приема в режиме «по требованию» [60, 61]. Так, в российском рандомизированном перекрестном исследовании [62] было проведено сравнение эффективности рабепразола и омепразола как в диагностическом тесте, так и при длительной терапии. В группе рабепразола имела место более быстрая динамика купирования симптомов с достижением максимального эффекта уже к 3-му дню, в то время как в группе омепразола наилучшие результаты были достигнуты только к 6-му дню ($p < 0,05$). Чувствительность и специфичность диагностического теста с рабепразолом соста-

вили 81,6 и 80,6%, соответственно, а теста с омепразолом – 73,5 и 77,4% соответственно. К концу 12-й недели курсового лечения полное или существенное купирование болевого синдрома выявлено у 92% больных, которым был назначен рабепразол, и у 76% принимавших омепразол ($p < 0,05$).

Оптимальным для активации ИПП является pH 1,0–2,0. Рабепразол активируется в широком диапазоне pH (0,8–4,9). Для большинства париетальных клеток pH равен 1, однако часть из них имеет pH около 3 (зависит от степени стимуляции и «возраста»). Поскольку рабепразол активируется уже при средних значениях pH = 3, то в этих условиях он ингибирует протонную помпу как «старых», так и недостаточно стимулированных «молодых» париетальных клеток, что является его преимуществом относительно других ИПП [47, 63]. Необходимо отметить, что полумаксимальное подавление водородно-калиевой аденозинтрифосфатазы ($H^+/K^+ -ATP$ азы) достигается даже при минимальных концентрациях в париетальных клетках рабепразола (в 6,7 раза меньших, чем необходимо для эквивалентного эффекта омепразола и эзомепразола) [9, 64]. Эти особенности рабепразола определяют его особенность быстрее всех других ИПП переходить в активную форму и ингибировать протонную помпу.

Применение рабепразола сопровождается более высокой эффективностью по сравнению с другими ИПП (в частности, с пантопразолом) в поддержании целевых уровней pH желудка в ночные часы [65].

В клинических исследованиях не было выявлено значимого взаимодействия рабепразола с пищей, что позволяет применять рабепразол вне зависимости от приема пищи в отличие от других ИПП – пантопразола и эзомепразола [66].

В настоящее время описаны дополнительные эффекты рабепразола [67]. В экспериментальных исследованиях у животных цитопротективный (гастропротективный) эффект был отмечен только у рабепразола и отсутствовал или был существенно менее выражен у омепразола и лансопразола [68–70].

В клинической практике наличие гастропротективного эффекта рабепразола нашло подтверждение в работах исследователей Медицинского центра Университета Канзаса (США) [71–73]. Так, после 7-дневного приема рабепразола в дозе 20 мг было установлено повышение уровня ряда гастропротективных компонентов в желудочном секрете: достоверное увеличение количества защитной слизи, концентрации муцина и вязкости желудочного сока в базальную и стимулированную пентастрином фазы желудочной секреции [71]. В другом исследовании секреция муцина также была достоверно выше спустя 8 недель терапии рабепразолом у пациентов с эрозивной ГЭРБ по сравнению с исходным уровнем [72]. Еще в одном исследовании было продемонстрировано, что рабепразол восстанавливает базальную и стимулированную пентагастрином секрецию муцина и слизи, сниженную в результате применения НПВП напроксена [73].

Японские исследователи связывают гастротективный эффект рабепразола с увеличением синтеза простаглан-

дина E2 в слизистой оболочке желудка и снижением уровня медиатора воспаления лейкотриена B4 на фоне приема препарата [74]. Таким образом, увеличение секреции защитной слизи и концентрации муцина в слизистом слое, наряду с угнетением кислотообразования, служит неоспоримым преимуществом рабепразола по сравнению с другими ИПП.

В исследованиях других японских ученых показано, что рабепразол и, особенно тиазид рабепразола, обладают выраженным ингибирующим эффектом в отношении подвижности *H. pylori*. При использовании двух других ИПП (омепразол, лансопразол) ингибирующий эффект был существенно ниже [75, 76]. Важное значение для клинической практики имеет усиление активности антибиотиков в присутствии рабепразола, в частности снижение в четыре раза минимальной ингибиторной концентрации амоксициллина и метронидазола при действии на резистентные штаммы *H. pylori* с множественной лекарственной устойчивостью [77, 78]. Повышение эффективности эрадикации *H. pylori* на фоне применения рабепразола убедительно подтверждается данными метаанализа [79].

Рабепразол доказал свою безопасность и хорошую переносимость в рандомизированных клинических испытаниях, включающих краткосрочное и длительное непрерывное 2-летнее [80] и 5-летнее [81] применение, и подтвердил ее за годы клинической практики.

Для мультиморбидных пациентов с КЗЗ и сердечно-сосудистой патологией особенно важно, что рабепразол, в сравнении с другими ИПП, с меньшей вероятностью приводит к увеличению риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений при комбинированной терапии с клопидогрелем [82–90].

Одним из основных вопросов рациональной фармакотерапии является вопрос выбора между оригинальным препаратом и генериком. Целью генериковых лекарственных препаратов является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения. Сегодня в большинстве развитых стран генерики превратились из «золушки» фармацевтического рынка в его важнейшую составляющую. Значение генериков заключается прежде всего в том, что они приносят пользу обществу при меньших затратах, чем в случае применения оригинальных препаратов [91–93].

На сегодняшний день все представители ИПП утратили патентную защиту, фармацевтический рынок представлен большим количеством генерических препаратов. Это в полной мере относится и к рабепразолу. Общепризнанными критериями в выборе генерических препаратов являются соответствие производства критериям GMP (Good Manufacturing Practice), биоэквивалентность оригинальному препарату, наличие препарата в «Оранжевой книге» FDA (Food and Drug Administration, США), репутация компании-производителя, стоимостная доступность терапии.

Кроме того, наличие разных форм выпуска препарата расширяет область его применения. Наличие парентеральной формы введения определяет выбор в первую

очередь при жизнеугрожающих состояниях, требующих достижения быстрой супрессии кислотной продукции, профилактики рецидива гастродуоденальных кровотечений при язвенной болезни после эндоскопического гемостаза, особенно при наличии высокого риска рецидива, а также если пациент не может принимать пероральные лекарственные средства по различным причинам [94–99].

В настоящее время успех терапии язвенных кровотечений заключается в сочетании эндоскопического гемостаза с адекватной медикаментозной терапией с использованием парентеральных форм ИПП [100, 101]. В связи с этим использование парентеральной формы рабепразола является эффективной лечебной тактикой, поскольку данный препарат обладает предсказуемой эффективностью, не зависящей от полиморфизма CYP2C19, что актуально для пациентов с мультиморбидной патологией. Эффективность лечения парентеральной формой рабепразола при язвенных кровотечениях с высоким риском рецидива после эндоскопического гемостаза была показана в исследовании на пациентах с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями. У большей части больных (80%) проводился профилактический эндогемостаз. В течение 3 суток до момента исчезновения высокого риска кровотечения вводили рабепразол по 20 мг каждые 6 ч болюсно, внутривенно. Затем в течение 10 дней однократно в дозе 20 мг внутривенно. Только 4 пациентам потребовались дополнительный эндогемостаз и продолженный курс парентерального введения препарата рабепразол по 20 мг каждые 6 ч еще в течение 3 суток. У всех обследованных удалось избежать рецидива кровотечения. У 81% больных были ликвидированы эндоскопические признаки высокого риска кровотечения уже к 4-м суткам. За 2-недельный срок лечения было достигнуто уменьшение размеров язвы желудка на 54%, язвы двенадцатиперстной кишки на 47%, в 24% случаев отмечено полное рубцевание язвенных дефектов [95].

Рассмотрим типичный клинический пример.

Пациент Т., 36 лет, региональный менеджер в российском филиале крупной европейской компании, обратился с жалобами на боли (чаще тупого характера) в эпигастриальной области после приема пищи, на «полный желудок», отмечает, что боль стихает через 1,5 ч после приема пищи, но изредка переходит в «неприятное ощущение полноты» и переполнения в эпигастриальной области. После погрешностей в диете может отмечаться ощущение жжения в эпигастриальной области. Эти симптомы различной степени выраженности отмечает в течение последних полутора лет, до 4 раз в неделю, преимущественно в течение рабочей недели, исчезая или ослабевая в выходные дни.

Полгода назад после корпоративного спортивного мероприятия отметил боль при движении в правом коленном суставе, самостоятельно стал принимать диклофенак, на 3-й день приема отметил появление изжоги, которую для себя связал с приемом свежих хлебобулочных изделий. Для купирования изжоги самостоятельно использовал минеральную воду, по совету коллеги – соду («на кончике ножа»). После прекращения приема диклофе-

нака, изжога стала отмечаться реже и спустя 2 недели перестала беспокоить пациента.

Из анамнеза болезни известно, что появление симптомов связывает с началом работы в новой должности, которая подразумевает необходимость выезда в другие регионы страны, командировки суммарно составляют до 2 недель в месяц.

Из анамнеза жизни известно, что разведен, питается нерегулярно. Родители страдают артериальной гипертензией, отец в возрасте 53 лет перенес инфаркт миокарда.

За медицинской помощью не обращался. Небольшое улучшение (не всегда) отмечал на фоне приема спазмолитиков (дротаверин). Три месяца назад (по своей инициативе) прошел инструментальное обследование: фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и колоноскопию. По результатам исследований органической патологии не выявлено. *Helicobacter pylori* (Hp) после проведения биопсии и последующего гистологического исследования биоптатов не обнаружен.

Последнее ухудшение 2 недели назад связывает с конфликтной ситуацией, случившейся в командировке. К указанным выше жалобам отметил появление изжоги, которая четко связана с приемом свежей сдобы, жирной пищи и газированных напитков.

При осмотре: рост 175 см, вес 73 кг, живот при пальпации умеренно вздут и болезненный в эпигастриальной области.

По поводу хронической грибковой инфекции кожи на стопах (*tinea pedis*) пациент принимает кетоконазол, в метаболизме которого в организме участвует система цитохромов (CYP) P450.

Патологических изменений в общих анализах крови, мочи, кала, биохимическом анализе крови не выявлено.

У пациента имеются симптомы, относящиеся к функциональной диспепсии, – эпигастриальный болевой синдром/ЭБС (боль и жжение в эпигастрии) и к постпрандиальному дистресс-синдрому/ПДС («неприятное ощущение полноты» и переполнения в эпигастриальной области), однако на первый план выходит эпигастриальная боль. Кроме этого, наряду с эпигастриальным жжением, у пациента отмечается и изжога, тесно связанная с погрешностями в диете. В последней версии «Римских критериев» отмечается, что в клинической картине у пациентов с симптомами ЭБС могут присутствовать и другие гастроэнтерологические симптомы, например симптомы ГЭРБ или синдрома раздраженного кишечника [102, 103].

Пациенту выставлен диагноз: Функциональная диспепсия. Эпигастриальный болевой синдром. ГЭРБ.

Пациенту рекомендована механически и химически щадящая диета (№ 1), исключение из рациона продуктов, вызывающих чрезмерное газообразование, а также продуктов, содержащих кофеин, лактозу, фруктозу, уксус, алкоголь, перец, копчености.

Была рекомендована следующая лекарственная терапия:

- 1) Рабепразол по 1 таблетке (20 мг) 1 раз/сут утром 3–4 недели. Рабепразол, как было отмечено выше, надежнее

других ингибиторов протонной помпы подавляет секрецию соляной кислоты, потому что его разрушение в печени не зависит от генетического разнообразия вариантов фермента цитохрома P450. Тем самым удается лучше прогнозировать эффект препарата у разных пациентов. Рабепразол меньше других ИПП влияет на метаболизм (разрушение) других лекарств (пациент принимает кетоконазол). Дополнительным аргументом в пользу рабепразола является наличие у препарата гастропротективного эффекта – увеличение количества защитной слизи и концентрации муцина, что особенно актуально при наличии у пациента ГЭРБ [104].

- 2) Прокинетик итотрида гидрохлорид внутрь по 50 мг 3 раза/сут 3–4 недели [105]. Итотрида гидрохлорид выгодно отличается от других препаратов этой груп-

пы по трем основным параметрам: наличию двойного механизма действия, отсутствию лекарственных взаимодействий и серьезных побочных эффектов [105, 106].

Через неделю проводимой терапии пациент отметил существенное уменьшение выраженности основных симптомов: уменьшение интенсивности эпигастрального болевого синдрома, исчезновение чувства полноты и ощущения переполнения после еды, в течение недели было только 2 умеренно выраженных эпизодов изжоги. В течение следующей недели лечения у пациента были две кратковременные командировки, но связанные раньше с поездками симптомы на фоне проводимой терапии пациента не беспокоили. Спустя еще 14 дней пациент отметил полное исчезновение симптомов, с которыми обратился за медицинской помощью.



Поступила/Received 11.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J.F. et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(5):367–75.
- Лазебник Л.Б., Ефремов Л.И., Конев Ю.В. Семантические трудности при полиморбидности. *Клиническая геронтология.* 2015;3:4:44–6. [Lazebnik L.B., Efremov L.I., Konev Yu.V. Semantic difficulties in polymorbidity. *Klinicheskaya Gerontologia.* 2015;3:4:44–6.] (In Russ).
- Чукаева И.И., Самородская И.В., Ларина В.Н. Сочетанная патология: дискуссионные вопросы терминологии, учета и влияния на выбор тактики ведения пациента. *Терапевтический архив.* 2018;8:125–30. [Chukaeva I.I., Samorodskaya I.V., Larina V.N. Overlapping pathology: debatable issues of terminology, recording and impact on the choice of patient management. *Terapevtichesky Arkhiv.* 2018;8:125–30.] (In Russ).
- Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;6(154):4–9. [Lazebnik L.B., Konev Yu.V. Historical features and semantic difficulties in using the terms denoting the multiplicity of diseases in one patient. *Experimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologia.* 2018;6(154):4–9.] (In Russ).
- Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача.* 2015;1:26–31. [Trukhan D.I. Rational pharmacotherapy in cardiology through the prism of comorbidity and drug safety. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha.* 2015;1:26–31.] (In Russ).
- Трухан Д.И. Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе – амотлетин гуацил. *Consilium Medicum.* 2015;2: 27–33. [Trukhan D.I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs through the prism of comorbidity and drug safety: amlolmetin guacil in focus. *Consilium Medicum.* 2015;2:27–33.] (In Russ).
- Коморбидность – проблема XXI века. Новые возможности в арсенале врача при терапии коморбидных состояний. *Consilium Medicum.* 2015;12:13–9. [Comorbidity: a problem of the 21st century. New opportunities in the doctor's arsenal during the treatment of comorbid conditions. *Consilium Medicum.* 2015;12:13–9.] (In Russ).
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. *Справочник поликлинического врача.* 2013;3(07-08):42–4. [Maev I.V., Andreev D.N., Goncharenko A.Yu., Dicheva D.T. Proton pump inhibitors as a basis for the treatment of acid-dependent diseases. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha.* 2013;3(07-08):42–4.] (In Russ).
- Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. Многоликая ГЭРБ: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015: 386 с. [Maev I.V., Yurenev G.L., Burkov S.G. Multifaceted GERD: problems and solutions. M.: GEOTAR-Media, 2015: 386 p.] (In Russ).
- Кислотозависимые патологии: оптимальные подходы к диагностике и лечению. *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники.* 2017;9:37–41. [Acid-dependent pathologies: optimal approaches to diagnosis and treatment. *Remedium. Zhurnal o Rossiyskom Rynke Lekarstv i Meditsinskoj Tekhnike.* 2017;9:37–41.] (In Russ).
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. 2016. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(6):40–54. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Maev I.V. et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and management of peptic ulcer. 2016. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii.* 2016;26(6):40–54.] (In Russ).
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Труханов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(4):75–95. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii.* 2017;27(4):75–95.] (In Russ).
- Bayliss E.A., Steiner J.F., Fernald D.H. et al. Descriptions of barriers to self-care by persons with comorbid chronic diseases. *Ann Fam Med.* 2003;1(1):15–21.
- Hughes L.D., McMurdo M.E., Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing.* 2013;42(1):62–9.
- Ferrer A., Formiga F., Sanz H. et al. Multimorbidity as specific disease combinations, an important predictor factor for mortality in octogenarians: the Octabaix study. *Clin Interv Aging.* 2017;12:223–31.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение хронического дуоденита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;11:104–14. [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Clinical presentation, diagnosis and treatment of chronic duodenitis. *Experimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologia.* 2012;11:104–14.] (In Russ).
- Хлынова О.В., Туев А.В., Береснева Л.Н., Агафонов А.В. Проблема коморбидности с учетом состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и кислотозависимыми заболеваниями. *Казанский медицинский журнал.* 2013;1:80–5. [Khlynova O.V., Tuev A.V., Beresneva L.N., Agafonov A.V. Issue of comorbidity with due regard for the cardiovascular system state in patients with arterial hypertension and acid-dependent diseases. *Kazansky Meditsinskiy Zhurnal.* 2013;1:80–5.] (In Russ).
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Трухан Л.Ю. Гастроэнтерологические нарушения у пациентов с сахарным диабетом. *Справочник врача общей практики.* 2013;8:51–9. [Trukhan D.I., Tarasova L.V., Trukhan L.Yu. Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus. *Spravochnik Vracha Obshchei Praktiki.* 2013;8:51–9.] (In Russ).
- Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом: актуальные вопросы диагностики, лечения и контроля. *Справочник поликлинического врача.* 2014;11:40–3. [Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Trukhan L.Yu. Changes in the upper gastrointestinal tract in patients with diabetes mellitus: current issues of diagnosis, treatment and control. *Spravochnik Vracha Obshchei Praktiki.* 2014;11:40–3.] (In Russ).
- Юренев Г.Л., Казюлин А.Н., Юренева-Тхоржевская Т.В. Влияние кислотосупрессив-

- ной терапии на клиническое течение ишемической болезни сердца с рефрактерным болевым синдромом в грудной клетке. *Терапия*. 2015;2:28-36. [Yurenev G.L., Kazyulin A.N., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. Effect of acid suppressive therapy on the clinical course of coronary heart disease with refractory pain syndrome in the chest. *Tерапия*. 2015;2:28-36.] (In Russ).
21. Юренев Г.Л., Самсонов А.А., Юренева-Тхоржевская Т.В. Современный взгляд на кардиальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum*. 2015;12:44-9. [Yurenev G.L., Samsonov A.A., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. A modern view of the cardiac manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum*. 2015;12:44-9.] (In Russ).
 22. Бурков С.Г., Касимцева Е.В., Агафонова Л.Ю., Юренев Г.Л., Самсонов А.А. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта и рациональный выбор антисекреторной терапии у пациентов старческого возраста. *Фарматека*. 2015;2: 56-61. [Burkov S.G., Kasimtseva E.V., Agafonova L.Yu., Yurenev G.L., Samsonov A.A. State of upper digestive tract and rational choice of antisecretory therapy in elderly patients. *Pharmateca*. 2015;2:56-61.] (In Russ).
 23. Юренев Г.Л., Самсонов А.А., Юренева-Тхоржевская Т.В., Маев И.В. Бронхообструктивный синдром у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: внепищеводное проявление заболевания или бронхиальная астма? *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2016;2:11-6. [Yurenev G.L., Samsonov A.A., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V., Maev I.V. Broncho-obstructive syndrome in patients with gastroesophageal reflux disease: extra-esophageal manifestations of the disease or bronchial asthma? *Gastroenterologia. Pilozhenie k Zhurnalu Consilium Medicum*. 2016;2:11-6.] (In Russ).
 24. Маев И.В., Юренев Г.Л., Юренева-Тхоржевская Т.В. Клиническое значение вариабельности сердечного ритма у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Клиническая медицина*. 2016;8:574-82. [Maev I.V., Yurenev G.L., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. Clinical significance of heart rate variability in patients with gastroesophageal reflux disease. *Klinicheskaya Meditsina*. 2016;8:574-82.] (In Russ).
 25. Юренев Г.Л., Миронова Е.М., Андреев Д.Н., Юренева-Тхоржевская Т.В. Клинические и патогенетические параллели гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ожирения. *Фарматека*. 2017;13:30-39. [Yurenev G.L., Mironova E.M., Andreev D.N., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. Clinical and pathogenetic parallels of gastroesophageal reflux disease and obesity. *Pharmateca*. 2017;13:30-39.] (In Russ).
 26. Щербенков И.М., Стасева И.В. Полиморбидный пациент: в фокусе гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. *Consilium Medicum*. 2018;8:24-31. [Shcherbenkov I.M., Staseva I.V. Polymorbid patient: gastroesophageal reflux disease in focus. *Consilium Medicum*. 2018;8:24-31.] (In Russ).
 27. Федорченко Ю.Л., Мартынюк М.В. Эффективность различных схем антихеликобактерной терапии для пациентов с хроническими гастродуоденальными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа. *Фарматека*. 2018;2: 69-73. [Fedorchenko Yu.L., Martynyuk M.V. Efficacy of various schemes of antihelico-bacter therapy for patients with chronic gastroduodenal diseases and type 2 diabetes mellitus. *Pharmateca*. 2018;2:69-73.] (In Russ).
 28. Маев И.В., Юренев Г.Л., Дичева Д.Т., Данилин А.Г., Биткова Е.Н. Пульмонологическая маска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2012;1:15-8. [Maev I.V., Yurenev G.L., Dicheva D.T., Daniilin A.G., Bitkova E.N. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterologia. Pilozhenie k Zhurnalu Consilium Medicum*. 2012;1:15-8.] (In Russ).
 29. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первого контакта. *Российские медицинские вестники*. 2013;1:16-25. [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Gastroesophageal reflux disease in the first contact physician practice. *Rossiyskie Meditsinskie Novosti*. 2013;1:16-25.] (In Russ).
 30. Маев И.В., Бурков С.Г., Юренев Г.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ассоциированная патология. М., 2014. 352 с. [Maev I.V., Burkov S.G., Yurenev G.L. Gastroesophageal reflux disease and associated pathology. М., 2014. 352 p.] (In Russ).
 31. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит. 2014. 160 с. [Trukhan D.I., Tarasova L.V., Filimonov S.N., Viktorova I.A. Diseases of esophagus, stomach and duodenum. Clinical manifestations, diagnosis and treatment. SPb.: SpecLit. 2014. 160 p.] (In Russ).
 32. Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменения со стороны органов и тканей полости рта при гастроэнтерологических заболеваниях. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;3(115):90-3. [Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Trukhan L.Yu. Changes in the organs and tissues of the oral cavity in gastroenterological diseases. *Experimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologia*. 2015;3(115):90-3.] (In Russ).
 33. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина. 2016. 168 с. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differential diagnosis of major gastroenterological syndromes and symptoms. М.: Practical medicine. 2016. 168 p.] (In Russ).
 34. Самсонов А., Андреев Д., Юренев Г., Лежнева Ю. Современные ингибиторы протонной помпы в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Врач*. 2014;5:24-8. [Samsonov A., Andreev D., Yurenev G., Lezhneva Y. Modern proton pump inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Vrach*. 2014;5:24-8.] (In Russ).
 35. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Flower R.J. Rang and Dale's pharmacology. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2007.
 36. Li X.Q., Andersson T.B., Ahlstrom M. et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab. Disp.* 2004;32:821-7.
 37. Shirai N., Furuta T., Moriyama Y. et al. Effects of CYP 2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:1929-37.
 38. Attar M., Lee V.H. Pharmacogenomic considerations in drug delivery. *Pharmacogenomics*. 2003;4:443-61.
 39. Chong E., Ensom M.H. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2003;4:460-71.
 40. Каева Е.Н. Рабепразол через призму «метаболизм-эффективность». *РМЖ*. 2016;17:1172-6. [Kareva E.N. Rabeprazole through the prism of «metabolism-efficiency». *RMJ*. 2016;17:1172-6.] (In Russ).
 41. Sakai T., Aoyama N., Kita T. et al. CYP 2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. *Pharm Res.* 2001;6:721-7.
 42. Sychev D.A., Denisenko N.P., Sizova Z.M. et al. The frequency of CYP 2C19 genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors. *Pharmgenomics Pers Med.* 2015;8:111-4.
 43. Denisenko N.P., Sychev D.A., Sizova Zh.M., Grachev A.V., Velikolug K.A. High frequency of CYP2C19 ultrarapid metabolizers in Russian patients with peptic ulcer. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2015;6:11-5.
 44. Sugimoto M., Shirai N., Nishino M. et al. Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP 2C19 genotype in Japanese. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;9:1073-8.
 45. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain CA et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017, 66(1): 6-30.
 46. Horn J. Review article: relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors – focus on rabeprazole. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004;20 (Suppl. 6): 11-9.
 47. Пасечников В.Д. Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2004;3:32-9. [Pasechnikov V.D. The keys to choosing the optimal proton pump inhibitor for the treatment of acid-dependent diseases. *Rossiysky Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2004;3:32-9.] (In Russ).
 48. Sharara A.I. Rabeprazole: the role of proton pump inhibitors in Helicobacter pylori eradication. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2005 Dec;3(6):863-70.
 49. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Говорун В.М. и др. Полиморфизм гена CYP2C19 и эффективность антихеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью. *Фарматека*. 2008;13:98-103. [Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Govorun V.M. Genetic polymorphism of CYP2C19 gene and effectiveness of antihelico-bacter therapy in patients with peptic ulcer. *Pharmateca*. 2008;13:98-103.] (In Russ).
 50. Шульпекова Ю.О. Применение рабепразола в практике гастроэнтеролога. *Медицинский совет*. 2016;14:26-31 [Shulpekova Yu.O. Use of rabeprazole in the gastroenterology practice. *Meditsinsky Sovet*. 2016;14:26-31] (In Russ).
 51. Desta Z., Zhao X., Shin J.G., Flockhart D.A. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet.* 2002;12:913-58.
 52. Lin C.J., Yang J.C., Uang Y.S. et al. Time dependent amplified pharmacokinetic and pharmacodynamics responses of rabeprazole in cytochrome P450 2C19 poor metabolizers. *Pharmacotherapy*. 2003;6:711-9.
 53. Andersson T., Hassan-Alin M., Hasselgren G. et al. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet.* 2001;6:411-26.
 54. Fuhr U., Jetter A. Rabeprazole: pharmacokinetics and pharmacokinetic drug interactions. *Pharmazie*. 2002;9:595-601.
 55. Saitoh T., Fukushima Y., Otsuka H. et al. Effects of rabeprazole, lansoprazole and omeprazole on intragastric pH in CYP 2C19 extensive metabolizers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;10:1811-7.
 56. Kita T., Sakaeda T., Baba T. et al. Different contribution of CYP 2C19 in the in vitro metabolism of three proton pump inhibitors. *Biol Pharm Bull.* 2003;3:386-90.

57. Madanick R.D. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing? *Cleveland Clin. J. Med.* 2011;78:39-49.
58. Niu Q., Wang Z., Zhang Y. et al. Combination use of clopidogrel and proton pump inhibitors increases major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016 Aug 10. pii: 1074248416663647.
59. Трухан Д.И. Актуальные лекарственные взаимодействия: в фокусе – ингибиторы протонной помпы и клопидогрел. *Consilium Medicum.* 2017;8(1):45-48. [Trukhan D.I. Actual drug interactions: proton pump inhibitors and clopidogrel in focus. *Consilium Medicum.* 2017;8(1):45-48.] (In Russ).
60. Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M. et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jun 15;17(12):1507-14.
61. Irani S., Krevsky B., Desipio J., Kim-Jaffe J., Maqbool S., Fisher R.S. Rapid protection of the gastroduodenal mucosa against aspirin-induced damage by rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Mar 15;27(6):498-503.
62. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г., Вьючнова Е.С. Рабепразоловый тест и сравнительная оценка эффективности курсового лечения рабепразолом у больных гастроэзофагеальной болезнью с некоронарогенными болями в грудной клетке. *Клиническая медицина.* 2007;2:45-51. [Maev I.V., Yurenev G.L., Burkov S.G., Vyuchnova E.S. A rabeprazole test and a comparative evaluation of the efficacy of rabeprazole course in patients with gastroesophageal disease with non-coronary chest pain. *Klinicheskaya Meditsina.* 2007;2:45-51.] (In Russ).
63. Kromer W., Krüger U., Huber R. et al. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology.* 1998 Feb;56(2):57-70.
64. Tsuchiya M., Imamura L., Kobashi K., et al. Helicobacter pylori urease inhibition by rabeprazole, a proton pump inhibitor. *Biol Pharm Bull.* 2000;18:1053-6.
65. Miner P., Delemos B., Xiang J., Lococo J., Ieni J. Effects of a single dose of rabeprazole 20 mg and pantoprazole 40 mg on 24-h intragastric acidity and oesophageal acid exposure: a randomized study in gastro-oesophageal reflux disease patients with a history of nocturnal heartburn. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010;31(9):991-1000.
66. Norris V., Baisley K., Dunn K. et al. Combined analysis of three crossover clinical pharmacology studies of effects of rabeprazole and esomeprazole on 24-h intragastric pH in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Feb 15;25(4):501-10.
67. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Ивашкин К.В. и др. Роль нарушения защитных факторов в развитии кислотозависимых заболеваний (резюльция Экспертного совета 12–13 марта 2016 г.). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатол. и колопроктол.* 2016;26(3):115. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Ivashkin K.V. et al. The role of impaired protective factors in the development of acid-dependent diseases (resolution of the Expert Council of March 12–13, 2016). *Ros. Zhurn. Gastroenterol., Hepatol. i Koloproktol.* 2016;26(3):115.] (In Russ).
68. Takiuchi H., Asado S., Umegaki E., Tahashi Y., Ohshiba S. Effects of proton pump inhibitors: omeprazole, lansoprazole and E-3810 on the gastric mucin. In: Proc. 10th World Congress of Gastroenterol. Los Angeles, CA, 1994. 1404 P.
69. Shimamoto C., Hirata I., Umegaki E., Takiuchi H., Hiraike Y., Fujiwara S., Katsu K. Gastric mucosal cell protection by epidermal growth factor in primary monolayer culture of guinea pig gastric mucous cells. *J Gastroenterol.* 2003;38(8):727-33.
70. Thippeswamy A.H., Sajjan M., Palkar M.B., Koti B.C., Viswanathaswamy A.H. Comparative study of proton pump inhibitors on dexamethasone plus pylorus ligation induced ulcer model in rats. *Indian J Pharm Sci.* 2010 May;72(3):367-71.
71. Skoczylas T., Sarosiek I., Sostarich S. et al. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. *Dig Dis Sci.* 2003;48:322-8.
72. Sarosiek I., Olyae M., Majewski M. et al. Significant increase of esophageal mucin secretion in patients with reflux esophagitis after healing with rabeprazole: its esophago-protective potential. *Dig Dis Sci.* 2009 Oct;54(10):2137-42.
73. Jaworski T., Sarosiek I., Sostarich S. et al. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical significance. *Dig Dis Sci.* 2005 Feb;50(2):357-65.
74. Okazaki M., Shimizu I., Ishikawa M. et al. Gastric mucosal levels of prostaglandins and leukotrienes in patients with gastric ulcer after treatment with rabeprazole in comparison to treatment with ranitidine. *J Med Invest.* 2007;54(1-2):83-90. doi: 10.2152/jmi.54.83.
75. Tsutsui N., Taneike I., Ohara T. et al. A novel action of the proton pump inhibitor rabeprazole and its thioether derivative against the motility of Helicobacter pylori. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Nov;44(11):3069-73.
76. Ohara T., Goshi S., Taneike I. et al. Inhibitory action of a novel proton pump inhibitor, rabeprazole, and its thioether derivative against the growth and motility of clarithromycin-resistant Helicobacter pylori. *Helicobacter.* 2001 Jun;6(2):125-9.
77. Zhang Z., Liu Z.Q., Zheng P.Y., et al. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of Helicobacter pylori. *World J. Gastroenterol.* 2010;16:1279-84.
78. Heo J., Jeon S.W., Jung J.T. et al. Daegu-Gyeongbuk Gastrointestinal Study Group. A randomized clinical trial of 10-day concomitant therapy and standard triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Dig Liver Dis.* 2014 Nov;46(11):980-4.
79. McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P. et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Sep;36(5):414-25.
80. Fujimoto K., Hongo M.; Maintenance Study Group. Safety and efficacy of long-term maintenance therapy with oral dose of rabeprazole 10 mg once daily in Japanese patients with reflux esophagitis. *Intern Med.* 2011;50(3):179-88. Epub 2011 Feb 1.
81. Rindi G., Fiocca R., Morocutti A. et al. European Rabeprazole Study Group. Effects of 5 years of treatment with rabeprazole or omeprazole on the gastric mucosa. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005 May;17(5):559-66.
82. Маев И.В., Самсонов А.А., Годилю-Годлевский В.А. и др. Лекарственное взаимодействие ингибиторов протонной помпы и клопидогреля при их совместном приеме. *Клиническая медицина.* 2013;5:15–21. [Maev I.V., Samsonov A.A., Godilo-Godlevsky V.A. et al. Clopidogrel-proton pump inhibitor drug-drug interaction. *Klinicheskaya Meditsina.* 2013;5:15–21.] (In Russ).
83. Johnson D.A., Chilton R., Liker H.R. Proton-pump inhibitors in patients requiring antiplatelet therapy: new FDA labeling. *Postgrad Med.* 2014 May;126(3):239-45. doi: 10.3810/pgm.2014.05.2772.
84. Leonard C.E., Bilker W.B., Brensinger C.M. et al. Comparative risk of ischemic stroke among users of clopidogrel together with individual proton pump inhibitors. *Stroke.* 2015 Mar;46(3):722-31.
85. Niu Q., Wang Z., Zhang Y. et al. Combination use of clopidogrel and proton pump inhibitors increases major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016 Aug 10. pii: 1074248416663647.
86. Liu L.P., Wang Y., Si R. et al. Esomeprazole and rabeprazole did not reduce antiplatelet effects of aspirin/clopidogrel dual therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a prospective, randomized, case-control study. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(1):7-16. doi: 10.1517/14656566.2016.1110145.
87. Zou D., Goh K.L. An East Asian Perspective on the Interaction between Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Dec 26. doi: 10.1111/jgh.13712.
88. Furuta T., Sugimoto M., Kodaira C. et al. Influence of low-dose proton pump inhibitors administered concomitantly or separately on the anti-platelet function of clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis.* 2017 Apr;43(3):333-42. doi: 10.1007/s11239-016-1460-2.
89. Zou D., Goh K.L. East Asian perspective on the interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jun;32(6):1152-1159. doi: 10.1111/jgh.13712.
90. Трухан Д.И., Гришечкина И.А. Актуальные аспекты антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет.* 2017;15:28-35. [Trukhan D.I., Grisechekina I.A. Topical aspects of antisecretory treatment of gastroesophageal reflux disease. *Meditsinsky Sovet.* 2017;15:28-35.] (In Russ).
91. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. *Справочник поликлинического врача.* 2012;10:18-24. [Trukhan D.I. Rational pharmacotherapy in gastroenterology. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha.* 2012;10:18-24.] (In Russ).
92. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum.* 2013;11:45-9. [Trukhan D.I. Choice of drug from the perspective of rational pharmacotherapy. *Consilium Medicum.* 2013;11:45-9.] (In Russ).
93. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2013;5:9-16. [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Drug safety and rational pharmacotherapy in gastroenterology practice. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Hepatologii.* 2013;5:9-16.] (In Russ).
94. Колкин Я.Г., Хацко В.В., Шаталов С.А., Епифанцев В.А. Внутривенное применение рабелока в комплексном лечении больных с хроническим панкреатитом. *Вестник неотложной и восстановительной медицины.* 2014;2:191-4. [Kolkin Y.G., Khatsko V.V., Shatalov S.A., Epifantsev V.A. Intravenous use of rabelok in the complex treatment of patients with chronic pancreatitis. *Vestnik Neotlozhnoi i Vosstanovitelnoi Meditsiny.* 2014;2:191-4.] (In Russ).
95. Шаповальянц С.Г., Чернякевич С.А., Михалев А.И., Бабкова И.В., Сторожук Г.Н., Маят Е.К., Чернякевич П.Л. Эффективность рабепразола при парентеральном введении у больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями с высоким риском рецидива после эндоскопического гемостаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014;3:28-35. [Shapovalyants

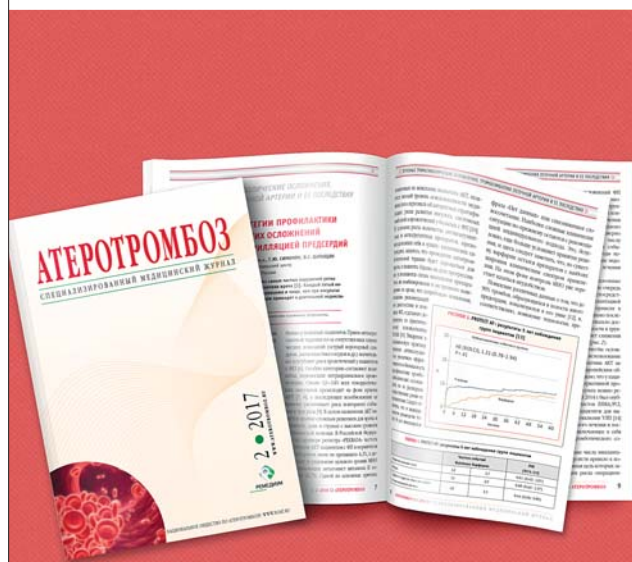
- S.G., Chernyakevich S.A., Mikhalev A.I., Babkova I.V., Storozhuk G.N., Mayat Ye.K., Chernyakevich P.L. Efficacy of parenteral use of rabeprazole in patients with acute ulcerative gastroduodenal bleeding with a high risk of relapse after endoscopic hemostasis. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii i Koloproktologii*. 2014;3:28-35.] (In Russ).
96. Бордин Д.С., Хатьков И.Е., Черноусова Е.А., Янова О.Б., Березина О.И. Влияние парентеральных форм омепразола, рабепразола и фамотидина на внутрижелудочный pH. *Лечащий Врач*. 2014;12: 87–91. [Bordin D.S., Khatkov I.E., Chernousova Ye.A., Yanova O.B., Berezhina O.I. Effect of parenteral administration of omeprazole, rabeprazole and famotidine on intragastric pH. *Lechaschy Vrach*. 2014;12:87–91.] (In Russ).
 97. Колкин Я.Г., Хацко В.В., Шаталов С.А. и др. Рабелок в комплексном лечении больных с хроническим панкреатитом. *Актуальные вопросы терапии. Донецк*. 2016 25 марта:72–77. [Kolkin, Y.G., Khatsko, V.V., Shatalov, S.A., et al. Rabeloc in the complex treatment of patients with chronic pancreatitis. *Aktualnye Voprosy Terapii*. Donetsk. 2016 March 25:72–77.] (In Russ).
 98. Шаповальянц С.Г., Михалев А.И., Бабкова И.В. Современная фармакотерапия язвенного гастродуоденального кровотечения. *Гастрозентерология*. 2017; Спецвыпуск 4. URL: http://gastroscan.ru/literature/authors/9849?sphrase_id=244510.
 - [Shapovalyants S.G., Mikhalev A.I., Babkova I.V. Modern pharmacotherapy of ulcerative gastroduodenal bleeding. *Gastroenterologia*. 2017; Special edition 4. URL: http://gastroscan.ru/literature/authors/9849?sphrase_id=244510.] (In Russ).
 99. Баева Т.А., Парцвания-Виноградова Е.В., Кузнецова Е.И., Головкина Н.Л., Гуленченко Ю.С. Оптимизация терапии хеликобактерной инфекции в свете рекомендаций Маастрихт. *Consilium Medicum*. 2017;8:65–8. [Baeva T.A., Partsvania-Vinogradova E.V., Kuznetsova E.I., Golovkina N.L., Gulenchenko Yu.S. Optimization of management of Helicobacter pylori infection in the light of Maastricht guidelines. *Consilium Medicum*. 2017;8:65–8.] (In Russ).
 100. Маев И.В., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. и др. Лечение язвенных кровотечений и профилактики их рецидивов: взгляд терапевта. *Мед. совет*. 2013;10:22–6. [Maev I.V., Goncharenko A.Yu., Dicheva D.T., et al. Treatment and prevention of ulcerative bleeding: a view of the therapist. *Med. Sovet*. 2013;10:22–6.] (In Russ).
 101. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Желудочно-кишечные кровотечения: клиника, диагностика и лечение. *Фарматека*. 2014;2:47–53. [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Gastrointestinal bleeding: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Pharmateca*. 2014;2:47–53.] (In Russ).
 102. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–79.
 103. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L. et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*. 2016 May;150(6):1380–92.
 104. Сторонова О.А., Труханов А.С., Ивашкин В.Т. Роль защитных факторов слизистой оболочки пищевода в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;5:37–42. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Role of esophageal mucosa defence in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Hepatologii*. 2014;5:37–42.] (In Russ).
 105. Трухан Д.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональная диспепсия: выбор прокинетики с позиций клинической эффективности и лекарственной безопасности. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;5:77–85. [Trukhan D.I. Gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia: choice of prokinetics from the perspective of clinical efficacy and drug safety. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii i Koloproktologii*. 2014;5:77–85.] (In Russ).
 106. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Гришечкина И.А. Прокинетики: в фокусе внимания итоприда гидрохлорид в фокус. *Rossiyskie Meditsinskie Vesti*. 2013;3:29–40. [Trukhan D.I., Tarasova L.V., Grishechkina I.A. Prokinetics: itopride hydrochloride in focus. *Rossiyskie Meditsinskie Vesti*. 2013;3:29–40.] (In Russ).

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

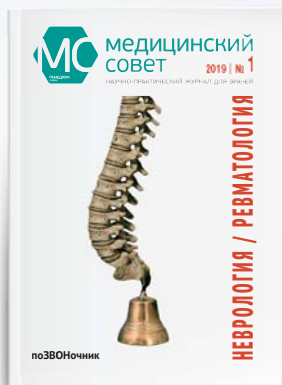
www.aterotromboz.ru

• НОВОСТИ
• АРХИВ ВЫПУСКОВ

РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

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

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2019 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2019 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2019 года – 3 630 руб.

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

«Пресса России»

индекс **88144**

«Подписные издания»,

Официальный каталог ФГУП «Почта России»

индекс **П5802**

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официального дилера:

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

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

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

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

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

ООО «Руспресса»,
тел. (495) 369-11-22

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

ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ

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

Льготная подписка со скидкой

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

СЧЕТ № МС/900-19				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1–18 (январь – декабрь) 2019 год	комплект	1	6 534,00
	Итого			6 534,00
	В том числе НДС			594,00
	Всего к оплате			6 534,00
		К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.		
		Руководитель предприятия _____  (Макарова Е.Н.)		

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

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO

Новые европейские рекомендации

ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДРАКОВЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ЖЕЛУДКЕ

В.В. ЦУКАНОВ, А.В. ВАСЮТИН, Ю.Л. ТОНКИХ, О.В. ПЕРЕТЯТКО

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г»

Информация об авторах:

Цуканов Владислав Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: +7 (391) 256-81-71; e-mail: gastro@imprn.ru.

Васютин Александр Викторович – к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей Федерального государственного бюджетного научного

учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: +7 (391) 256-81-71; e-mail: alexander@kraslan.ru.

Тонких Юлия Леонгардовна – к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский инсти-

тут медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: +7 (391) 256-81-71; e-mail: tjulia@bk.ru

Перетятко Ольга Викторовна – к.м.н., научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: +7 (391) 256-81-71; e-mail: peretyatko@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: проанализировать современные аспекты тактики ведения пациентов с предраковыми изменениями в желудке, изложенные в новых европейских рекомендациях MAPS II.

Основные положения. Для квалифицированной диагностики предраковых изменений в желудке необходимо применение современных эндоскопических и морфологических методов. Своевременное выявление атрофии, метаплазии и дисплазии значительно повышает эффективность предупреждения рака желудка. Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* является важным принципом ведения больных с предраковыми изменениями в желудке.

Заключение. В соответствии с европейскими рекомендациями, своевременная диагностика, адекватное лечение и последующее наблюдение пациентов с предраковыми изменениями желудка играют важную роль в профилактике рака желудка. Применение таких принципов в ежедневной клинической практике позволит стандартизировать подход к ведению пациентов с предопухолевой патологией.

Ключевые слова: атрофия, метаплазия, дисплазия, *Helicobacter pylori*, диагностика, профилактика, рак желудка

Для цитирования: Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Перетятко О.В. Новые европейские рекомендации по ведению пациентов с предраковыми изменениями в желудке. *Медицинский совет*. 2019; 3: 44-47. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-44-47>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New European guidelines

FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PRECANCEROUS CHANGES IN THE STOMACH

Vladislav V. TSUKANOV, Alexander V. VASYUTIN, Julia L. TONKIH, Olga V. PERETYATKO

Research Institute for Medical Problems in the North - Division of Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS»: 660022, Russia, Krasnoyarsk, 3 «G» Partizana Zheleznyaka Street

Author credentials:

Tsukanov Vladislav Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Clinical Department of Pathology of the Digestive System of the Research Institute for Medical Problems in the North - Division of Federal

Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS»; tel.: +7 (391) 256-81-71; e-mail: gastro@imprn.ru.

Vasyutin Alexander Viktorovich – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher at the

Clinical Department of Pathology of the Digestive System in Adults and Children of the Research Institute for Medical Problems in the North - Division of Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific

Center of the Siberian Branch of the RAS;
tel.: +7 (391) 256-81-71; e-mail:
alexander@kraslan.ru.

Tonkih Julia Leongardovna – Cand. of Sci.
(Med.), Leading Researcher of the Clinical
Department of Pathology of the Digestive
System in Adults and Children of the
Research Institute for Medical Problems in

the North - Division of Federal Research
Center «Krasnoyarsk Scientific Center of
the Siberian Branch of the RAS;
tel.: +7 (391) 256-81-71;
e-mail: tjulia@bk.ru

Peretyatko Olga Viktorovna – Cand. of Sci.
(Med.), Researcher of the Clinical
Department of Pathology of the Digestive

System in Adults and Children of the
Research Institute for Medical Problems in
the North - Division of Federal Research
Center «Krasnoyarsk Scientific Center of
the Siberian Branch of the RAS;
tel.: +7 (391) 256-81-71;
e-mail: peretyatko@mail.ru

ABSTRACT

Aim of the review: to analyze the current aspects of the management of patients with precancerous changes in the stomach, as outlined in the new MAPS II European recommendations.

Basic provisions. For qualified diagnosis of precancerous changes in the stomach it is necessary to use modern endoscopic and morphological methods. Timely detection of atrophy, metaplasia and dysplasia significantly increases the effectiveness of gastric cancer prevention. Eradication of *Helicobacter pylori* infection is an important principle in the management of patients with precancerous changes in the stomach.

Conclusion. According to European recommendations, timely diagnosis, adequate treatment and follow-up of patients with precancerous gastric changes play an important role in the prevention of stomach cancer. The application of such principles in daily clinical practice will allow standardization of the approach to the management of patients with pre-tumor pathology.

Keywords: atrophy, metaplasia, dysplasia, *Helicobacter pylori*, diagnostics, prophylaxis, stomach cancer

For citing: Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkih Y.L., Peretyatko O.V. New European guidelines for the management of patients with precancerous changes in the stomach. *Meditinsky Sovet*. 2019; 3: 44-47. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-44-47>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Рак желудка в настоящее время находится на четвертом месте в структуре онкологической заболеваемости во всем мире и является одной из ведущих причин смертности от онкологической патологии [1]. Считается, что выявление пациентов с предраковыми изменениями желудка и наблюдение за ними способствует ранней диагностике аденокарциномы и более эффективному лечению [2, 3]. В последнее время эта проблема становится чрезвычайно актуальной в связи с информацией о тенденции к увеличению заболеваемости раком желудка в США [4].

В 2019 г. были опубликованы вторые рекомендации по ведению пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка (Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach – MAPS II) [5]. Следует отметить, что эти рекомендации были созданы тремя группами специалистов: Европейским обществом гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE), Европейской группой по изучению *Helicobacter* и микробиоты (ESMHG) и Европейским обществом патологоанатомов (ESP), что особенно важно для комплексной диагностики патологии желудка.

Положение 1 MAPS II. Пациенты с хроническим атрофическим гастритом или кишечной метаплазией находятся в группе риска развития аденокарциномы желудка.

Это известное положение было подтверждено также 5-м Маастрихтским консенсусом в 2016 г. [6] и Киотским консенсусом по гастриту [7].

Положение 2 MAPS II. Гистологически подтвержденная кишечная метаплазия является наиболее надежным маркером атрофии слизистой оболочки желудка.

Хронический атрофический гастрит и кишечная метаплазия являются предраковыми изменениями, потому что

они создают независимый риск развития аденокарциномы желудка [8].

Положение 4 MAPS II. При ведении пациентов с хроническим атрофическим гастритом и кишечной метаплазией развитие дисплазии высокой степени и инвазивный рак желудка должны быть определены как исходы, которые необходимо предотвратить.

Считается, что хронический атрофический гастрит и кишечная метаплазия являются предраковыми состояниями, поскольку они независимо создают риск развития рака желудка и представляют собой фон, на котором могут возникать дисплазия и аденокарцинома. Кишечная метаплазия считается ключевым биомаркером предраковых поражений и часто рассматривается в качестве «точки невозврата», после которой изменения слизистой желудка становятся необратимыми. Дисплазия слизистой оболочки представляет собой предпоследнюю стадию канцерогенеза рака желудка и гистологически определяется как однозначно опухолевый эпителий без признаков тканевой инвазии и, таким образом, является прямым предраковым поражением [9]. Правильная диагностика и стадирование дисплазии имеют решающее значение, потому что определяют риск злокачественного перерождения.

Положение 6 MAPS II. Эндоскопия высокой четкости с хромоэндоскопией лучше, чем только эндоскопия высокой четкости для диагностики предраковых состояний желудка и ранних опухолевых поражений.

В современном метаанализе, включающем 10 исследований, 699 пациентов и 902 поражения, объединенная чувствительность, специфичность и площадь под кривой хромоэндоскопии составляли 0,90 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,87-0,92), 0,82 (95% ДИ 0,79-0,86) и 0,95

соответственно. Эти результаты были значительно лучше, чем у обычной эндоскопии [10]. Тем не менее хромоэндоскопия с красителем является сложным методом и значительно удлинит процедуру исследования.

Положение 10 MAPS II. Системы для гистологического определения стадии гастрита (например, OLGA и OLGIM) могут использоваться для идентификации пациентов с поздними стадиями атрофического гастрита.

В 2008 г. международной группой гастроэнтерологов и морфологов была предложена новая система стадирования атрофического гастрита OLGA («Operative Link for Gastritis Assessment»). Эта система суммирует показатели атрофии в теле и антральном отделе желудка с определением баллов в каждом биоптате. III, IV стадии выраженности атрофического гастрита по системе OLGA свидетельствуют о высокой вероятности развития рака желудка [11]. На основании классификации OLGA была разработана модификация OLGIM, основанная на оценке кишечной метаплазии [12].

Положение 11 MAPS II. Низкие уровни пепсиногена I в сыворотке и/или низкое соотношение пепсиногенов I/II выявляют пациентов с продвинутыми стадиями атрофического гастрита, и для этих пациентов рекомендуется эндоскопия, особенно если серологический тест на H. pylori отрицательный.

Как было указано в MAPS I [13], низкий уровень пепсиногена I в сыворотке, низкое соотношение пепсиногенов I/II или оба являются хорошими показателями атрофических изменений слизистой оболочки желудка. Работы, опубликованные после MAPS I, подтверждают, что уровни пепсиногенов являются предикторами атрофического гастрита и риска развития рака желудка. Метаанализ 2015 года по тестам на пепсиноген при раке желудка и атрофическом гастрите позволил получить высокую корреляцию между снижением уровня пепсиногена в сыворотке и атрофией. Суммарная чувствительность и суммарная специфичность диагностики рака желудка составили 0,69 (95% ДИ 0,60–0,76) и 0,73 (95% ДИ 0,62–0,82) соответственно. Соответствующие значения для диагностики атрофического гастрита были 0,69 (95% ДИ 0,55–0,80) и 0,88 (95% ДИ 0,77–0,94) соответственно. График Фагана показал, что использование уровней пепсиногена в сыворотке крови может улучшить частоту выявления рака желудка и атрофического гастрита [14].

Положение 16 MAPS II. У пациентов с кишечной метаплазией в одиночной локализации, но с семейным анамнезом рака желудка или с неполной кишечной метаплазией можно рекомендовать эндоскопическое наблюдение с хромоэндоскопией и биопсией через 3 года.

Недавнее исследование с последующим 16-летним наблюдением показало, что кишечная метаплазия неполного типа была ассоциирована с более высоким риском развития рака желудка, чем полный тип метаплазии (относительный риск (ОР) = 11,3; 95% ДИ 1,4–91,4) [15]. Эти результаты и данные других исследований показыва-

ют, что неполный тип кишечной метаплазии связан с риском прогрессирования заболевания, подобным тому, который приписывают обширной атрофии или семейной истории рака желудка. По этим причинам эта информация может иметь прогностическую ценность и важна для отбора пациентов для диспансерного наблюдения. Родственники первой степени молодых пациентов с раком желудка имеют более высокую частоту атрофического гастрита высокой стадии (стадия III/IV OLGA) и дисплазии, которые, по-видимому, связаны со штаммами H. pylori с высокой вирулентностью и провоспалительными генотипами хозяина, что приводит к повышенному риску развития рака желудка [16].

Положение 17 MAPS II. Пациенты с продвинутыми стадиями атрофического гастрита (тяжелые атрофические изменения или кишечная метаплазия как в антральном отделе, так и в теле желудка, OLGA/OLGIM III/IV) должны проходить высококачественную эндоскопию каждые 3 года.

В целом существует значительно более высокий риск прогрессирования рака у пациентов с дисплазией, кишечной метаплазией и/или атрофией стадии III/IV (OLGA/OLGIM). Поэтому авторы MAPS II рекомендуют эндоскопическое наблюдение за этими пациентами, в идеале с помощью высококачественной эндоскопии. Тем не менее риск рака желудка также увеличивается и у пациентов с менее выраженными стадиями преднеопластических изменений. Основываясь на экспертном мнении, авторы рекомендуют, что пациенты с кишечной метаплазией должны быть повторно осмотрены через 3 года [5].

Положение 20 MAPS II. Эрадикация H. pylori лечит хронический неатрофический гастрит, может привести к регрессии атрофического гастрита и снижает риск рака желудка у пациентов с неатрофическим и атрофическим гастритом и, следовательно, рекомендуется для пациентов с этими состояниями.

Положение 21 MAPS II. У пациентов с кишечной метаплазией эрадикация H. pylori, по-видимому, не дает обратного развития метаплазии, но уменьшает воспаление и атрофию. В этой связи эрадикация H. pylori у таких больных рекомендуется.

Два метаанализа, которые фокусировались на риске рака желудка после эрадикации H. pylori, показали, что эрадикация H. pylori значительно снижает риск рака желудка у пациентов с хроническим атрофическим или неатрофическим гастритом (ОР=0,64; 95% ДИ 0,48–0,85), но не у пациентов с кишечной метаплазией или дисплазией (ОР=0,88, 95% ДИ 0,59–1,31) [17, 18]. Тем не менее у пациентов с кишечной метаплазией эрадикация H. pylori оказывает благотворное гистологическое действие. В этой связи авторы MAPS II считают, что эрадикацию H. pylori также следует проводить и у пациентов с кишечной метаплазией [5]. Важно отметить, что инфекция H. pylori вызывает и другие заболевания желудка и ДПК, поэтому эрадикация рекомендована в большинстве случаев, помимо наличия предраковых состояний [6, 19].

Положение 22 MAPS II. Эрадикация *H. pylori* рекомендуется для пациентов с неоплазией желудка после эндоскопической терапии.

Двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование 2018 года, в котором участвовало 396 пациентов, убедительно показало, что эрадикация *H. pylori* снижает риск метатронного рака желудка почти до половины (7% против 13%; ОШ=0,5, 95% ДИ 0,26-0,94) [20].

Положение 25 MAPS II. В регионах среднего и высокого риска рака желудка выявление и наблюдение пациентов с предраковыми состояниями желудка является экономически эффективным.

В заключение следует сказать несколько слов об эрадикации *H. pylori*. Маастрихт 5 [6] и ежегодное итоговое совещание EHMSG, состоявшееся в сентябре 2018 г. в г. Каунас (Литва), пришли к выводу, что преобладающим методом эрадикации *H. pylori* в настоящее время является четырехкомпонентная терапия [21]. Аналогичный взгляд отстаивают авторы российской части большого европей-

ского наблюдательного исследования, посвященного определению эффективности эрадикации *H. pylori* [22]. Эта точка зрения в целом поддерживается рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации [23]. Оптимальным методом четырехкомпонентной терапии в России является схема: препарат висмута + ингибитор протонной помпы + кларитромицин + амоксициллин, назначаемая на 10–14 дней. Для повышения эффективности терапии первой линии целесообразно преимущественно применять эзомепразол или рабепразол [24].

Таким образом, в соответствии с европейскими рекомендациями MAPS II, своевременная диагностика, адекватное лечение и последующее наблюдение пациентов с предраковыми изменениями желудка играют важную роль во вторичной профилактике рака желудка. Применение таких принципов в ежедневной клинической практике позволит стандартизировать подход к ведению пациентов с предопухольной патологией в России. Одним из оптимальных методов профилактики и лечения предраковых изменений в желудке является эрадикация *H. pylori* [25, 26].



Поступила/Received 27.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rugge M., Genta R.M., Graham D.Y., Di Mario F., Vaz Coelho L.G., Kim N. et al. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut*. 2016;65(5):721-725.
- Liu H., Li P.W., Yang W.Q., Mi H., Pan J.L., Huang Y.C. et al. Identification of non-invasive biomarkers for chronic atrophic gastritis from serum exosomal microRNAs. *BMC Cancer*. 2019;19(1):129.
- 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. *Терапевт. арх.* 2014;86(8):124-127. [Tsukanov V.V., Amelchugova O.S., Kasparov E.V., Butorin N.N., Vasyutin A.V., Tonkikh Y.L., Tret'yakova O.V. The role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of stomach cancer. *Therapist Arch. [Terapevt. arh.]*. 2014;86(8):124-127.] (In Russ.)
- Wang Z., Graham D.Y., Khan A., Balakrishnan M., Abrams H.R., El-Serag H.B., Thrift A.P. Incidence of gastric cancer in the USA during 1999 to 2013: a 50-state analysis. *Int J Epidemiol*. 2018; [Epub ahead of print]. doi: 10.1093/ije/dyy055.
- Pimentel-Nunes P., Libanio D., Marcos-Pinto R., Areia M., Leja M., Esposito G. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(4):365-388.
- Malferrheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30.
- Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-1367.
- Kapadia C.R. Gastric atrophy, metaplasia and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36(5 Suppl):S29-S36.
- Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(2):211-217.
- Zhao Z., Yin Z., Wang S., Wang J., Bai B., Qiu Z., Zhao Q. Meta-analysis: The diagnostic efficacy of chromoendoscopy for early gastric cancer and premalignant gastric lesions. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(9):1539-1545.
- Rugge M., Correa P., Di Mario F., El-Omar E., Fiocca R., Geboes K. et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis*. 2008;40(8):650-658.
- Capelle L.G., de Vries A.C., Haringsma J., Ter Borg F., de Vries R.A., Bruno M.J. et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(7):1150-1158.
- Dinis-Ribeiro M., Areia M., de Vries A.C., Marcos-Pinto R., Monteiro-Soares M., O'Connor A. et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012;44(1):74-94.
- Huang Y.K., Yu J.C., Kang W.M., Ma Z.Q., Ye X., Tian S.B., 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.
- Mera R.M., Bravo L.E., Camargo M.C., Bravo J.C., Delgado A.G., Romero-Gallo J. et al. Dynamics of *Helicobacter pylori* infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial. *Gut*. 2018;67(7):1239-1246.
- Marcos-Pinto R., Dinis-Ribeiro M., Carneiro F., Wen X., Lopes C., Figueiredo C. et al. First-degree relatives of early-onset gastric cancer patients show a high risk for gastric cancer: phenotype and genotype profile. *Virchows Arch*. 2013;463(3):391-399.
- Chen H.N., Wang Z., Li X., Zhou Z.G. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2016;19(1):166-175.
- Rokkas T., Rokka A., Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(4):414-423.
- Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Tonkikh J.L., Shtygasheva O.V., Butorin N.N., Amelchugova O.S. et al. Peptic Ulcer Disease and *Helicobacter pylori* Infection in Different Siberian Ethnicities. *Helicobacter*. 2017;22(1):e12322.
- Choi J.J., Kook M.C., Kim Y.I., Cho S.J., Lee J.Y., Kim C.G., Park B., Nam B.H. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1085-1095.
- O'Morain N.R., Dore M.P., O'Connor A.J.P., Gisbert J.P., O'Morain C.A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in 2018. *Helicobacter*. 2018;23(Suppl 1):e12519.
- Бордин Д.С., Эмбутьникс Ю.В., Воложанина Л.Г., Ильчишина Т.А., Войнован И.Н., Сарсенбаева А.С. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. *Терапевт. арх.* 2019;91(2):8-24. [Bordin D.S., Embutnieks Yu.V., Vologzhanina L.G., Ilchishina T.A., Voynovan I.N., Sarsenbaeva A.S., etc. European register of *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): how clinical practice in Russia changed from 2013 to 2018. *Therapeut. Arch. [Terapevt. arh.]*. 2019;91(2):8-24.] (In Russ.)
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;1:55-70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya E.K. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association on diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Ros. jour. of gastroenterology, hepatology, coloproctology [Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii]*. 2018;1:55-70.] (In Russ.)
- McNicholl A.G., Linares P.M., Nysen O.P., Calvet X., Gisbert J.P. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(5):414-425.
- Graham D.Y. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology*. 2015;148(4):719-731.
- McMahon B.J., Bruce M.G., Koch A., Goodman K.J., Tsukanov V., Mulyad 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.

Выбор ИПП у коморбидного пациента с НПВП-гастроэзофагопатией на клиническом примере

И.Г. ПАХОМОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Информация об авторе:

Пахомова Инна Григорьевна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (921) 757-45-60; e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

За последние десятилетия произошли значимые изменения в структуре заболеваемости взрослого населения. Врачам-клиницистам все чаще приходится сталкиваться с проблемами сочетанной патологии и развития коморбидности, а также разрабатывать рациональную тактику ведения таких пациентов. Полипрагматизация вследствие коморбидности ведет к резкому возрастанию вероятности развития системных и нежелательных эффектов лекарственных препаратов, при этом длительное применение нескольких препаратов может приводить к развитию осложнений, перерастающих в самостоятельные нозологические формы, что особенно актуально у лиц старших возрастных групп. Наиболее распространенными формами коморбидности в пожилом возрасте являются в том или ином сочетании следующие заболевания: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, заболевания опорно-двигательного аппарата. Известно, что ведущее место в купировании болевого синдрома при последних занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), применение которых может быть длительным и индуцировать развитие серьезных гастротоксических реакций. Хорошо изучена и описана НПВП-индуцированная гастропатия, которая в большинстве случаев протекает бессимптомно даже при наличии эрозивно-язвенных изменений. Вместе с тем прием НПВП может ассоциироваться с возникновением различных диспепсических жалоб и поражением пищевода, которые можно рассматривать в рамках НПВП-ассоциированной эзофагопатии, особенно актуальной у пожилых пациентов. В статье рассматривается проблема коморбидности, полипрагматизации, терапевтическая тактика при ведении коморбидных пациентов с НПВП-эзофагогастропатией и возможностью назначения для профилактики и лечения не только эффективных, но и безопасных средств коррекции данных клинико-эндоскопических проявлений.

Ключевые слова: коморбидность, полипрагматизация, НПВП-гастроэзофагопатия, НПВП, ИПП, пантопразол

Для цитирования: Пахомова И.Г. Выбор ИПП у коморбидного пациента с НПВП-гастроэзофагопатией на клиническом примере. Медицинский совет. 2019; 3: 48-54. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-48-54>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Selection of PPI in a comorbid patient with NSAID-gastroesophagopathy: case study

Inna G. PAKHOMOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Mechnikov North-Western State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 191015, Russia, St. Petersburg, Kirochnaya St., 41

Author credentials:

Pakhomova Inna Grigorievna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Ryss Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietary Science, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Mechnikov North-Western State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (921) 757-45-60; e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

ABSTRACT

Over the past decades, there have been significant changes in the structure of adult morbidity. Clinicians are increasingly faced with the problems of combined pathology and development of comorbidity, as well as to solve the issues of rational tactics of management of such patients. Polypragmasia due to comorbidity leads to a sharp increase in the probability of developing systemic and undesirable effects of drugs, while prolonged use of several drugs can lead to the development of complications that develop into independent nosological forms, which is especially important in older age groups. The most common forms of comorbidity in the elderly are in one or another combination of the following diseases: hypertension, coronary heart disease, diabetes, diseases of the musculoskeletal system. It is known that the leading place in the relief of pain in the latter is occupied by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), the use of which can be prolonged and induce the development of serious gastrototoxic reactions. Well studied and described NSAIDs-induced gastropathy, which, in most cases, is asymptomatic even in the presence of erosive and ulcerative changes. However, NSAIDs may be associated with the emergence of various dyspeptic complaints and lesions of the

esophagus, which can be viewed in the framework of NSAID-associated esophageal, especially relevant in older patients. The article deals with the problem of comorbidity, polypharmacy, therapeutic tactics in the management of comorbid patients with NSAIDs-esophagogastropathy and the possibility of prescribing for the prevention and treatment of not only effective, but also safe means of correction of these clinical and endoscopic manifestations.

Keywords: comorbidity, polypharmacy, NSAID, gastro esophagoplasty, NSAIDs, PPIS, pantoprazole

For citing: Pakhomova I.G. Selection of PPI in a comorbid patient with NSAID-gastroesophagopathy: case study. *Meditinsky Sovet*. 2019; 3: 48-54. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-48-54>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

В последние годы практикующим врачам все чаще приходится сталкиваться с проблемами сочетанной патологии и развития коморбидности, а также разрабатывать рациональную тактику ведения таких пациентов [1]. Единовременное лечение нескольких болезней требует строгого учета сочетаемости препаратов и соблюдения правил рациональной фармакотерапии, что зачастую бывает сложно осуществить.

Нельзя не отметить тот факт, что влияние коморбидной патологии на клинические проявления, диагностику, прогноз и лечение многих заболеваний индивидуально. При этом взаимодействие заболеваний, возраста и лекарственного патоморфоза значительно изменяет классическую клиническую картину, способствует, как правило, большей торпидности течения, увеличивает количество осложнений и их тяжесть, ограничивает или затрудняет лечебно-диагностический процесс, ухудшает качество жизни [2, 3]. Кроме того, установлено, что коморбидность является независимым фактором риска летального исхода и существенно влияет на прогноз заболевания и жизни. Проблема также усугубляется тем, что за последние годы увеличилось количество таких пациентов в структуре амбулаторно-поликлинического звена при отсутствии необходимых знаний о клинико-терапевтических особенностях ведения коморбидных больных и слаженной работы врачей «первой линии», а также узкопрофильных специалистов.

Следует подчеркнуть, что единственным неустраняемым предиктором частоты коморбидной отягощенности является возраст больных, который представляет собой одну из самых высоких степеней риска. При этом начало заболеваний, формирующих синдром коморбидности, а также период их «накопления» зачастую приходятся на средний возраст, тогда как у лиц пожилого и старческого возраста уже отмечаются клинические проявления данного комплекса заболеваний. Больные старшей возрастной группы составляют значительную часть контингента лечебных учреждений, на каждого из них приходится в среднем 3,5 диагноза, хотя встречаются лица, страдающие одновременно 10–12 различными болезнями. Согласно прогнозам экспертов ВОЗ, к 2050 г. число людей, достигших 80-летнего возраста, увеличится почти в 3,5 раза, а следовательно, вырастет и удельный вес коморбидной патологии [4]. Наиболее распространен-

ными формами коморбидности в пожилом возрасте являются в том или ином сочетании следующие заболевания: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), ожирение, заболевания опорно-двигательного аппарата (остеоартрит (ОА) и др.), сахарный диабет (СД) [5].

Именно сочетание патологии сердечно-сосудистой системы с болезнями опорно-двигательного аппарата нередко является одной из причин повышенной летальности у пациентов. Известно, что ведущее место в купировании болевого синдрома при ОА должны занимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), что патогенетически обоснованно. При лечении ОА длительное непрерывное использование НПВП обеспечивает лучший контроль симптомов заболевания, чем прием НПВП в режиме «по требованию» [6].

Вместе с тем НПВП, особенно при длительном применении, способны индуцировать развитие нежелательных реакций, среди которых наиболее часто отмечается специфическое негативное действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При применении НПВП могут развиваться три основных варианта поражения ЖКТ: синдром диспепсии, НПВП-индуцированные эзофагогастропатии и энтероколонопатии. Прием НПВП пожилыми пациентами может сопровождаться развитием эзофагита, нередко осложняющегося стриктурами и кровотечениями. Важно подчеркнуть, что подавляющее большинство эпизодов серьезных желудочно-кишечных осложнений, возникающих на фоне приема НПВП, отмечаются у больных с так называемыми факторами риска, важнейшими среди которых считаются пожилой возраст, язвенный анамнез, прием высоких доз НПВП или одновременный прием нескольких препаратов этой группы, тяжелые сопутствующие заболевания, такие как застойная сердечная недостаточность, полиорганная недостаточность и т. д. [7]. При этом именно наличие коморбидности заболеваний, особенно у лиц пожилого возраста, зачастую является истинной причиной гибели больных, тогда как желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) – лишь пусковым механизмом. Так, по данным A. Lanos et al. (2009), в течение 10-летнего периода наблюдения средний возраст умерших от гастроинтестинального кровотечения был на 10 лет выше, чем средний возраст пациентов, выживших после данного осложнения (74,3 против 64,8 соответственно; $p < 0,001$) [8].

Важно учитывать и тот факт, что нередко в клинической кардиологической практике встречаются схемы сочетанного приема низких доз аспирина и варфарина, либо аспирина и клопидогрела, либо тройная терапия с применением варфарина, ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, что более действенно в определенных ситуациях для лечения ИБС и профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений, чем применение каждого препарата в отдельности. Вместе с тем вероятность ЖКК может возрастать и привести к гибели пациента (независимо от язвенного анамнеза), что нередко обусловлено не столько прямым следствием язвенного кровотечения, сколько наличием у больного (зачастую пожилого) полиорганной недостаточности. Вопрос замены в данных схемах антагониста витамина К варфарина на новый прямой оральный антикоагулянт (НОАК) с целью минимизировать риски ЖКК остается дискуссионным. Так, в 2017 г. Abraham et al. представили результаты длительного (2010–2015 гг.) наблюдения различий в частоте ЖКК среди НОАК в реальной практике: апиксабан показал значительное (61% и 67%) снижение риска ЖКК по сравнению с таковым при применении дабигатрана и ривароксана соответственно, отметив при этом, что частота ЖКК возрастала у пациентов 75 лет и старше при назначении любого НОАК [9]. Отдельно следует подчеркнуть, что сочетанное назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты и НПВП сопряжено с существенным увеличением частоты гастроэнтерологических побочных эффектов у пациентов с факторами риска развития НПВП-индуцированных поражений ЖКТ, особенно при наличии коморбидного фона [7].

Таким образом, длительное применение нескольких медикаментозных препаратов может приводить к развитию осложнений, перерастающих в самостоятельные нозологические формы. Полипрагмазия вследствие коморбидности ведет к резкому возрастанию вероятности развития системных и нежелательных эффектов лекарственных препаратов. Известно, что при приеме одновременно более 10 лекарственных средств риск нежелательных явлений и негативных лекарственных взаимодействий достигает 100% [1].

Вместе с тем не только гастротоксические эффекты ряда лекарственных препаратов, но и самостоятельные заболевания ЖКТ могут быть звеном в цепи развития коморбидных состояний, что особенно значимо (в первую очередь у пожилых пациентов) на фоне уже имеющейся общесоматической патологии. По данным некоторых исследователей, у больных пожилого возраста, находящихся в гастроэнтерологических отделениях, диагностируется 5–8 нозологических форм одновременно [5]. При этом отмечено, что чаще всего гастроэнтерологическим заболеваниям сопутствуют ИБС, АГ, о которых уже упоминалось выше, и дисциркуляторная энцефалопатия.

Этиопатогенетические механизмы, формирующие коморбидный фон у пациента при наличии заболеваний ЖКТ и общесоматической патологии, зачастую тесно взаимосвязаны друг с другом. Например, гипергликемия и

периферическая полинейропатия при СД становятся причиной неязвенной диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гастроптоза, кандидоза пищевода. Нарушение обмена холестерина может привести к развитию желчнокаменной болезни, холестероза желчного пузыря, неалкогольной жировой болезни печени и является основным фактором риска развития атеросклеротического поражения сосудов сердца и головного мозга, АГ. Кроме того, инфекция *H. pylori*, являясь медленной «терапевтической» инфекцией, поражающей такие органы-мишени, как желудок и двенадцатиперстную кишку, обладает не только местными, но и системными эффектами (воспалительным, аутоиммунным), вызывая соответствующие реакции со стороны других органов и систем. Среди спектра внежелудочных проявлений инфекции *H. pylori* сосудистые (церебральные и коронарные), аутоиммунные заболевания, кожные поражения и целый ряд других, что в комплексе может способствовать развитию и усугублению течения коморбидных состояний. Примеров сочетанного течения нескольких заболеваний у пациента в современной медицине имеется множество, что, безусловно, требует от врача особого терапевтического подхода в каждом отдельном случае с учетом индивидуальных особенностей пациента. Данная ситуация обуславливает поиск и назначение оптимальных лекарственных препаратов, обладающих не только суммационным клиническим эффектом, но и минимальными лекарственными взаимодействиями, а также безопасностью для пациента. Более того, принятие решения об оптимальном варианте лечения нередко усложняется возможностью выбора из нескольких классов препаратов с различными механизмами действия (а с учетом наличия нескольких препаратов в отдельных группах и возможных сочетаний количество вариантов стремительно умножается).

Понимание механизмов повреждения ЖКТ при применении НПВП привело к разработке различных схем профилактики и лечения НПВП-ассоциированных поражений ЖКТ. Наиболее рациональным подходом считается целенаправленная эндоскопическая диагностика и первичная профилактика НПВП-индуцированной эзофагогастропатии с учетом рассмотренных выше факторов риска, что в большинстве случаев уменьшает частоту тяжелых побочных гастроинтестинальных эффектов.

При наличии у больного факторов риска развития НПВП-индуцированных поражений желудка назначение НПВП должно сочетаться с ингибиторами протонной помпы (ИПП) или производными хинолинов – ребамипидом [7]. При сочетанном поражении желудка и тонкой кишки или изолированной НПВП-индуцированной энтеропатии препаратом выбора является ребамипид.

Следует отметить, что в клинической практике, прежде всего врача амбулаторного звена, зачастую приходится сталкиваться с сочетанными проблемами ревматологии и неврологии, когда имеет место комбинация болевого синдрома и воспалительной реакции со стороны опорно-двигательного аппарата, а также необходимость длительного назначения НПВП. Для профилактики гастротоксических эффектов предпочтение отдается селективным

ингибиторам ЦОГ-2, которые являются менее токсичными по сравнению с традиционными препаратами данной группы лекарств и сочетают в себе быстрое обезболивающее действие и мощный противовоспалительный эффект [10].

Как уже было отмечено ранее, в клинической кардиологической практике нередко встречаются схемы сочетанного приема низких доз аспирина, клопидогрела и варфарина. Механизм повреждающего действия ацетилсалициловой кислоты заключается не только в ЦОГ-1-зависимом ингибировании, но и в непосредственном повреждающем действии на слизистую ЖКТ. И хотя клопидогрел и варфарин не являются первопричиной гастроудоденальных язв, их фармакологические эффекты могут ухудшить заживление желудочных-кишечных эрозий или изъязвлений, появившихся по причине других лекарств или инфекции *H. pylori*, либо спровоцировать развитие осложнений (кровотечений, перфорации). С учетом необходимости практически постоянного приема аспирина у большинства пациентов кардиологического профиля, особенно двойной антиагрегантной терапии (а в ряде случаев имеется сочетанный прием аспирина и варфарина), согласно «Алгоритму принятия решения с целью профилактики гастроинтестинальных кровотечений на фоне приема АСК» (ACCF/ACG/АНА), необходимо назначение ИПП на весь период приема антиагрегантов и антикоагулянтов. Данные рекомендации обязательны у пациентов, имеющих факторы риска развития гастроинтестинальных осложнений, важнейшими из которых являются пожилой возраст, язвенный анамнез, высокие дозы или одновременный прием нескольких НПВП, прием глюкокортикоидов, диспепсия или симптомы рефлюкс-эзофагита.

Профилактика диспепсического синдрома, а также поражений пищевода у пациентов на фоне приема НПВП включает ряд традиционных мероприятий, в т. ч. назначение ИПП. Длительность терапии определяется индивидуально, с учетом наличия факторов риска развития НПВП-индуцированной гастроэзофагопатии.

В настоящее время в гастроэнтерологической практике используются ИПП с несколько различающимися химической структурой и механизмом действия. Широко применяются хорошо известные представители 5 поколений ИПП: омепразол, лансопразол и декслансопразол, пантопразол, рабепразол, а также эзомепразол.

С учетом современных представлений о взаимодополняющем влиянии приема НПВП и инфекции *H. pylori* на развитие НПВП-индуцированных повреждений гастродуоденальной слизистой оболочки и риске возникновения осложнений (кровотечений, перфорации) пациентам, планирующим длительный прием НПВП (в т. ч. низкие дозы аспирина), необходимо обязательное проведение антихеликобактерной терапии с последующим назначением ИПП, что требует назначения еще как минимум 3-х лекарственных препаратов. Кроме того, согласно рекомендациям FDA, опубликованным в 2009 г. AGA, не рекомендуется одновременный прием омепразола с клопидогрелом из-за особенностей метаболизма последнего и нарушения образования его активной формы (возмо-

ное уменьшение эффекта клопидогрела при приеме омепразола). Данное заключение было основано на результатах нескольких широкомасштабных исследований, где было выявлено повышение риска повторного острого инфаркта миокарда на 40% у больных, принимавших клопидогрел и ИПП, за исключением пантопразола [11].

По этой причине оптимальным является назначение ИПП, не только обладающего клинической эффективностью, но и отличающегося минимальными лекарственными взаимодействиями и высоким профилем безопасности. Именно пантопразол отвечает подобным требованиям.

От своих предшественников пантопразол отличается только структурой радикалов на пиридиновом и бензимидазольном кольцах [12]. Тем не менее данное химическое строение препарата обуславливает несколько иные свойства пантопразола, являясь более стабильным при значениях pH, близких к нейтральным. Было показано, что при более широком диапазоне значений pH может увеличиваться селективность накопления препарата в канальцах париетальных клеток, поскольку у более стабильного соединения меньше шансов прореагировать с тиольными группами белков вне париетальной клетки. Пантопразол практически не превращается в активную форму при pH 4, омепразол, эзомепразол и лансопразол – при pH 5, когда активация рабепразола еще происходит. Таким образом, пантопразол является наиболее pH-селективным ИПП.

Все ИПП в крови более чем на 95% связаны с белками плазмы. Метаболизм данных препаратов происходит главным образом в печени при участии цитохрома P450. Образующиеся метаболиты неактивны и выводятся из организма с мочой (на 80%). Пантопразол является исключением, поскольку его метаболизм проходит без участия указанных изоферментов, путем конъюгации (в первую очередь сульфатирования), что обеспечивает его незначительное влияние на фармакокинетику других препаратов, метаболизирующихся в печени системой цитохрома P450 [13]. Данный факт позволяет считать пантопразол наиболее безопасным ИПП, отдавать ему предпочтение в случаях, когда необходимо назначать несколько препаратов со сходным путем метаболизма в печени, при этом врач может быть уверен в отсутствии риска развития симптомов передозировки или уменьшении эффекта этих препаратов. Так, по данным зарубежных авторов отмечено, что пантопразол не оказывает влияния на метаболизм глибенкламида, нифедипина, диазепама, диклофенака, клопидогрела, варфарина и других широко используемых лекарственных препаратов [11].

ИПП существенно различаются по своей биодоступности (табл. 1). Достаточно высокой и постоянной величиной биодоступности, не зависящей от приема пищи и антацидов, характеризуется пантопразол. Еще один очень важный фармакокинетический показатель – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация/время» (AUC – Area Under the Curve), которая отражает количе-

● **Таблица.** Фармакокинетические показатели ИПП [Hubber R. et al., 1996; Welage L.S., Berardi R.R., 2000; Andersson T. et al., 1998; Spencer C.M., Faulds D., 2000, Yasuda S. et al., 1994]

● **Table.** Pharmacokinetic indicators of IPPs [Hubber R. et al., 1996; Welage L.S., Berardi R.R., 2000; Andersson T. et al., 1998; Spencer C.M., Faulds D., 2000, Yasuda S. et al., 1994]

Характеристика	Омепразол	Лансопризол	Пантопризол	Рабепразол	Эзомепразол
Биодоступность (однократный/повторный прием)	35–40% / 65%	80–91% / 80–91%	77% / 77%	52% / 52%	50–64% / 89%
Связь с белками	95%	98–99%	98%	97%	97%
AUC (мкмоль/л•ч)	1,3 ± 0,3	5,0 ± 1,7	12 ± 3,5	2,0 ± 0,8	5,2 ± 1,4
T _{1/2} (ч)	0,5–1,2	1,3–3,0	1,0–1,9	1,0–2,0	1,0–1,5
T _{Сmax} (ч)	0,5–3,5	1,5–2,2	2,0–4,0	2,0–5,0	0,5–3,5
Метаболизм через систему цитохрома P450	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6 CYP2C8 CYP1A2	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6 CYP2C8 CYP1A2
Выведение	Почки – 77–82%, ЖКТ – 18–23%	Почки – 14–23%, ЖКТ – 77–86%	Почки – 71–82%, ЖКТ – 18–29%	Почки – 90%, ЖКТ – 10%	Почки – 80%, ЖКТ – 20%
Частота развития побочных реакций	3–3,4%	1,8–4,1%	1,1–7%	1–5%	2–3,5%

ство препарата, достигшего протонной помпы [14]. После первого приема ИПП наибольший показатель AUC – у пантопризола (табл.). Необходимо отметить, что понимание величины данного показателя имеет важное значение с позиции кратности приема ИПП. Так, омепразол следует назначать 2 р/сут. Препараты с наибольшим показателем AUC (пантопризол и эзомепразол) большинству больных достаточно принимать однократно.

Длительный опыт использования пантопризола показал, что его применение не ассоциировано с риском развития серьезных нежелательных явлений. Так, согласно результатам длительного открытого исследования по непрерывному приему пантопризола в высоких поддерживающих дозах 40–160 мг/сут на протяжении 15 лет, была отмечена высокая эффективность и, главное, безопасность данной длительной терапии [15].

Принципиально важным моментом для любого практикующего врача является комплаентность пациента. В этой связи одним из значимых направлений является фармакоэкономическое преимущество назначаемой терапии – доступность лекарственного препарата по своей цене широкому кругу потребителей при любом курсе лечения. Ведь не вызывает сомнений тот факт, что НПВП-индуцированные поражения, а также их профилактика зачастую требуют длительного приема ИПП. Одним из примеров такого подхода может быть назначение пантопризола Панум, представленного на рынке в таблетированной форме в дозировке 40 мг.

В качестве практической иллюстрации приведем клинический пример эффективной терапии пантопризолом пациента с НПВП-индуцированной гастроэзофагопатией.

Пациентка М., 62 года, обратилась с жалобами на жжение за грудиной после приема пищи, иногда в ночное время, отрыжку воздухом, тяжесть в эпигастрии вне зави-

симости от приема пищи, а также постпрандиальную боль в левом подреберье. Ранее редко беспокоила изжога после приема определенных продуктов, принимала ренни или маалокс. Остальные симптомы появились впервые. Из анамнеза: страдает остеоартритом коленных суставов около 14 лет, последние 3 года обострения часто (3–5 раз в год), принимает различные НПВП (диклофенак ретард 100 мг/сут курсами до 2–3 нед., иногда нимесулид 100 мг 2 р/сут до 1 мес., прием различных хондропротекторов, со слов, по назначению врача). Также страдает гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2 типа, ожирением 2-й ст. Постоянно принимает небиволол, периндоприл, аторвастатин, индапамид, ацетилсалициловую кислоту (аспирин кардио), метформин. Наблюдается у терапевта и эндокринолога. В 50 лет при плановой гастроскопии диагностирован хронический гастрит, НР-негативный, по данным УЗИ органов брюшной полости – деформация желчного пузыря в области шейки, стеатоз печени. Не курит, алкоголь, по словам пациентки, употребляет в небольших количествах по праздникам. Аллергологический анамнез не отягощен.

На момент обращения имело место обострение остеоартрита левого коленного сустава, самостоятельно начала прием препаратов диклофенак 100 мг/сут и терафлекс аванс по 2 капс. 3 р/сут, поскольку ранее уже применяла их. Прием указанных лекарств – в течение 17 дней до обращения. Через 10 дней от начала приема НПВП и хондропротектора отметила появление вышеописанных жалоб, самостоятельно начала прием маалокса, однако эффект был незначительным. По рекомендации сотрудника аптеки приобрела омепразол, принимала 40 мг/сут на ночь (объяснила время приема тем, что днем принимает много лекарств) – с незначительным эффектом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):5-56. [Comorbid pathology in clinical practice. Clinical guidelines. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2017;16(6):5-56.]
2. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность. Клиническая медицина. 2012;10:4-11. [Vertkin A.L., Rumyantsev M.A., Skotnikov A.S. Comorbidity. *Clinical medicine*. 2012;10:4-11.]
3. Губанова Г.В., Беляева Ю.Н., Шеметова Г.Н. Коморбидный пациент: этапы формирования, факторы риска и тактика ведения. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;6:1-7. [Gubanova G.V., Belyaeva Yu.N., Shemetova G.N. Comorbid patient: stages of formation, risk factors and management tactics. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2015;6:1-7.]
4. Статистическая служба Европейского союза (Евростат), доклад «О старении населения в Европе», Всемирная организация здравоохранения, 01.10.2015. [Statistical Office of the European Union (Eurostat), Ageing Report, World Health Organization, 10/01/2015.]
5. Лазебник Л.Б. Полиморбидность у пожилых. *Сердце*. 2007;7:25-27. [Lazebnik L.B. Polymorbidity in the elderly. *Serdtshe*. 2007;7:25-27.]
6. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017:339-359. [Karateev A.E., Nasonov E.L. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic diseases. Russian clinical guidelines. *Rheumatology*. Under the editorship of E.L. Nasonov. M.: GEOTAR-Media, 2017:339-359.]
7. Рекомендации по профилактике и лечению эзофагогастроэнтерокопаний, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 3(151):4-18. [Guidelines for the prevention and treatment of esophagogastroenteropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Ekspperimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2018;3(151):4-18.]
8. Lanás A., García-Rodríguez L.A., Polo-Tomás M. et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1633-1641.
9. Abraham N.S., Noseworthy P.A., Yao X. et al. Gastrointestinal safety of direct oral anticoagulants: a large population-based study. *Gastroenterology*. 2017;152:1014-1022.
10. Пахомова И.Г. Новые возможности в минимизации риска НПВП-индуцированных гастропатий. *ПМЖ*. 2014;10:772-776. [Pakhomova I.G. New opportunities for reducing the risk of NSAID-induced gastropathy. *PMJ*. 2014;10:772-776.]
11. Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T. et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180:713-718.
12. Bardou M., Martin J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4:471-483.
13. Blume H., Donath F., Warneke A., Schug B. S. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors. *Drug Safety*. 2006;29(9):769-784.
14. Robinson M., Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Drugs*. 2003;63:2739-2754.
15. Brunner G., Athmann C., Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(1):37-47.
16. Altman R., Barthel H. Topical therapies for osteoarthritis. *Drugs*. 2011;9,71(10):1259-1279.



АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ



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

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

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

Реклама

www.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

Оценка эффективности терапии

У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

О.А. ДЕНИСОВА, М.А. ЛИВЗАН, А.П. ДЕНИСОВ, О.А. КУН

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644043, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Информация об авторах:

Денисова Ольга Александровна – к.м.н., ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(3812) 65-03-88; e-mail: olgad571@mail.ru

Ливзан Мария Анатольевна – д.м.н., ректор, зав. кафедрой факультетской терапии, профессиональных болезней Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(3812) 95-70-01; e-mail: rector@omsk-osma.ru

Денисов Александр Павлович – к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(3812) 65-03-88; e-mail: denap144@mail.ru

Кун Оксана Анатольевна – ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(3812) 65-03-88; e-mail: denap144@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Востребованность работы связана с широкой распространенностью гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) на фоне недостаточной изученности возрастных особенностей течения данного заболевания в старших возрастных группах. Исследовательская когорта составляла 96 пациентов с ГЭРБ. Все пациенты методом рандомизации были разделены на две равные по количеству группы: первая – лица, получавшие пантопразол 40 мг/сут, вторая – омепразол в дозе 20 мг/сут. Проводилось сравнительное изучение эффективности приема омепразола и пантопразола в возрастном аспекте у пациентов с ГЭРБ с позиций оценки показателей качества жизни (КЖ). Показатели КЖ оценивали по визуально-аналоговой шкале и опроснику SF-36. Установлена прямая корреляционная связь между уровнем самочувствия пациентов и следующими факторами: наличием изжоги, общим временем $pH < 4,0$, числом рефлюксов в минуту, длительностью самого продолжительного рефлюкса в минутах. Аргументировано было показано, что у лиц старших возрастных групп в лечении ГЭРБ пантопразол является более эффективным лекарственным препаратом, чем омепразол. У пациентов молодого и среднего возраста убедительного доказательства преимуществ пантопразола перед омепразолом не найдено. Результат проводимой терапии во многом определяется степенью приверженности пациента. Поэтому выбор оптимального подхода к назначению конкретного лекарственного средства должен осуществляться с учетом оценки его безопасности, доступности и приемлемости с точки зрения пациента.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пожилые пациенты, показатели качества жизни

Для цитирования: Денисова О. А., Ливзан М. А., Денисов А. П., Кун О. А. Оценка эффективности терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрастном аспекте. *Медицинский совет*. 2019; 3: 55-59. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-55-59>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of efficiency of therapy

AT PATIENTS WITH THE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN AGE ASPECT

Olga A. DENISOVA, Maria A. LIVZAN, Alexander P. DENISOV, Oksana A. KUHN

Federal state-funded educational institution of the higher education «Omsk state medical university» of the Russian Ministry of Health: 644099, Russia, Omsk, Lenin St., 12

Author credentials:

Denisova Olga Aleksandrovna – assistant to department of public health and health care of Federal state-funded educational institution of the higher education «The Omsk state medical university» of the Russian Ministry of Health; tel.: +7(3812) 65-03-88; e-mail: olgad571@mail.ru

Livzan Maria Anatolyevna – MD, the rector, the department chair of faculty therapy, occupational diseases of Federal state-

funded educational institution of the higher education «The Omsk state medical university» of the Russian Ministry of Health; tel.: +7(3812) 95-70-01; e-mail: rector@omsk-osma.ru

Denisov Alexander Pavlovich – PhDs in Medicine, the associate professor of public health and health care of Federal state-funded educational institution of the higher education «The Omsk state medical

university» of the Russian Ministry of Health; tel.: +7(3812) 65-03-88; e-mail: denap144@mail.ru

Kuhn Oksana Anatolyevna – assistant to department of public health and health care of Federal state-funded educational institution of the higher education «The Omsk state medical university» of the Russian Ministry of Health; tel.: +7(3812) 65-03-88; e-mail: denap144@mail.ru

ABSTRACT

The demand of work is connected with prevalence a gastroesophageal reflux disease (GERB) against the background of insufficient study of age features of a course of this disease in the senior age groups. The research cohort made 96 patients with GERB. All

patients were divided by method of randomization into two equal groups by quantity: the first – the persons receiving пантопразол 40 mg/days, the second – омепразол in a dose of 20 mg/days. Comparative study of efficiency of reception of an омепразол and пантопразол in age aspect at patients with GERB from positions of assessment of indicators of the quality of life (QL) was carried out. Indicators of KZh estimated on a visual and analog scale and the questionnaire of SF-36. Direct correlation connection between the level of health of patients and the following factors is established: existence of heartburn, the general time pH <4.0, number of refluxes in a minute, duration of the most long reflux in minutes. It was reasoned it is shown that at persons of the senior age groups in treatment of GERB пантопразол is more effective medicine, than омепразол. Patients of young and average age of the convincing proof have advantages of a пантопразол before омепразол is not found. The result of the carried-out therapy in many respects is defined by degree of commitment of the patient. Therefore the choice of optimum approach to purpose of concrete medicine has to be carried out taking into account assessment of its safety, availability and the acceptability from the point of view of the patient.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, elderly patients, indicators of quality of life

For citing: Denisova O.A., Livzan M.A., Denisov A.P., Kuhn O.A. Assessment of efficiency of therapy at patients with the gastroesophageal reflux disease in age aspect. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 3: 55-59. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-55-59>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение продолжительности жизни населения, связанное с уменьшением смертности от инфекционных и сердечно-сосудистых заболеваний, привело к возрастанию удельного веса лиц пожилого и старческого возраста [1]. В стареющем организме возникают необратимые многоступенчатые сложные процессы, затрагивающие все органы и системы, в том числе органы пищеварения.

Среди гастроэнтерологических заболеваний взрослого населения наиболее распространенной является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [2]. Своеобразные анатомические и функциональные особенности (слабость соединительной ткани, замедление нормальной перистальтики и появление патологической перистальтики пищевода, полиморбидность, приводящая к высокой частоте приема лекарств, оказывающих прямое повреждающее действие на слизистую оболочку или провоцирующих развитие гастроэзофагеального рефлюкса) пожилых пациентов на фоне поведенческих факторов (пищевое поведение, образ жизни) способствуют широкой распространенности данной патологии в старших возрастных группах [3].

С возрастом меняется картина заболевания. Так, по некоторым данным, нарастает частота эрозивной формы, пищевода Баррета и аденокарциномы пищевода [4]. Возникающие клинические симптомы ГЭРБ существенно снижают качество жизни (КЖ), а сопутствующие осложнения сокращают ее продолжительность [5].

Однако до настоящего времени остаются нерешенными проблемы, касающиеся конкретных подходов к терапии ГЭРБ у лиц пожилого возраста. С одной стороны, существует стандарт специализированной медицинской помощи при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [6], Монреальские критерии диагностики и лечения заболеваний [7], стандарт «Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori*» [8]. С другой стороны, все данные документы не учитывают своеобразие анатомических, физиологических, функциональных особенностей у пациентов старших возрастных групп, оказывающих непо-

средственное влияние на картину заболевания и последующий результат проводимой терапии.

Другой важный аспект проблемы – неудовлетворенность пациентов результатами терапии на фоне значительной длительности базисного (не менее 6–8 недель) курса антисекреторными препаратами, а также частой необходимости в дополнительных финансовых расходах на приобретение препаратов (антацидов, альгинатов, прокинетики), что в конечном итоге сопровождается низкой приверженностью к выполнению рекомендаций по коррекции образа жизни, пищевого поведения и приему поддерживающего лечения. В результате более чем у 80% пациентов отсутствие должной поддерживающей терапии закономерно обуславливает развитие рецидива в течение дальнейших шести месяцев, далее в течение года вероятность такого исхода увеличивается и достигает 90–98% [1], что приводит к значительному падению КЖ и росту окончательной стоимости курса лечения [9].

Цель исследования – провести сравнительный анализ показателей качества жизни на фоне лечения омепразолом и пантопразолом в возрастном аспекте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Согласно критериям включения отобрали 96 пациентов методом сплошной выборки. К обязательным критериям отбора относилось наличие неосложненной ГЭРБ у пациентов старше 18 лет, подписавших информированное согласие, не принимавших H₂-блокаторы, ИПП, прокинетики в течение 10 дней до начала исследования.

Пациенты с терминальной фазой сопутствующих заболеваний, при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в случае наличия любого злокачественного новообразования, низкой комплаентности, а также анамнестических указаний на повышенную чувствительность или невосприимчивость к терапии омепразолом исключались из исследования.

Всех пациентов с ГЭРБ с помощью метода рандомизации разделили на две группы: первая – лица, получавшие пантопразол, вторая – получавшие омепразол. Далее для проведения сравнительного анализа в возрастном аспек-

те каждую из этих групп разделили на две равные по количеству подгруппы. Первая подгруппа А была представлена лицами пожилого возраста 60–74 лет, вторая подгруппа В представлена лицами молодого – 18–44 года и среднего возраста 45–59 лет. Средний возраст пожилых пациентов составил $67,64 \pm 2,7$ лет, молодых – $49,32 \pm 2,4$ года.

Диагноз ГЭРБ установили при опросе пациентов по стандартизированному опроснику при кислотозависимых заболеваниях на основании характерных жалоб, сбора анамнеза, результатах эндоскопического исследования и показателей суточной рН-метрии (рис.).

Дополнительное обследование включало: оценку показателей КЖ по визуально-аналоговой шкале (ВАШ: 0 мм – плохое самочувствие, 100 мм – отличное самочувствие), опроснику SF-36, каждая шкала которого измерялась в баллах от 0 до 100 (максимальный результат – полное благополучие) [10], а также объективное исследование по стандартной методике, общеклинические исследования, Rg-пищевода и желудка, УЗИ абдоминальное.

Уровень кислотопродуцирующей функции желудка определяли методом суточной рН-метрии. Нормальные значения времени рН составляли не более 4,2%, если полученный результат превышал норму, его трактовали в пользу патологического кислотного гастроэзофагеального рефлюкса, если полученные данные были выше 7,5%, расценивали как щелочной рефлюкс.

С целью проведения сравнительного статистического анализа исследуемых показателей использовали t-критерий Стьюдента, χ^2 -критерий Пирсона. В качестве статистически значимых рассматривались те результаты, по которым различия при сравнительном анализе не превышали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

К преобладающим клиническим симптомам, независимо от принадлежности к возрастной группе, относились: регургитация (77,0% в первой группе, 72,2% во второй группе, $p > 0,05$), изжога (60,2% и 78,7%, соответственно, $p < 0,05$), отрыжка (65,3% и 67,3%, $p > 0,05$) умеренной силы. Ретростеральная боль, кашель, дисфагия встречались гораздо реже.

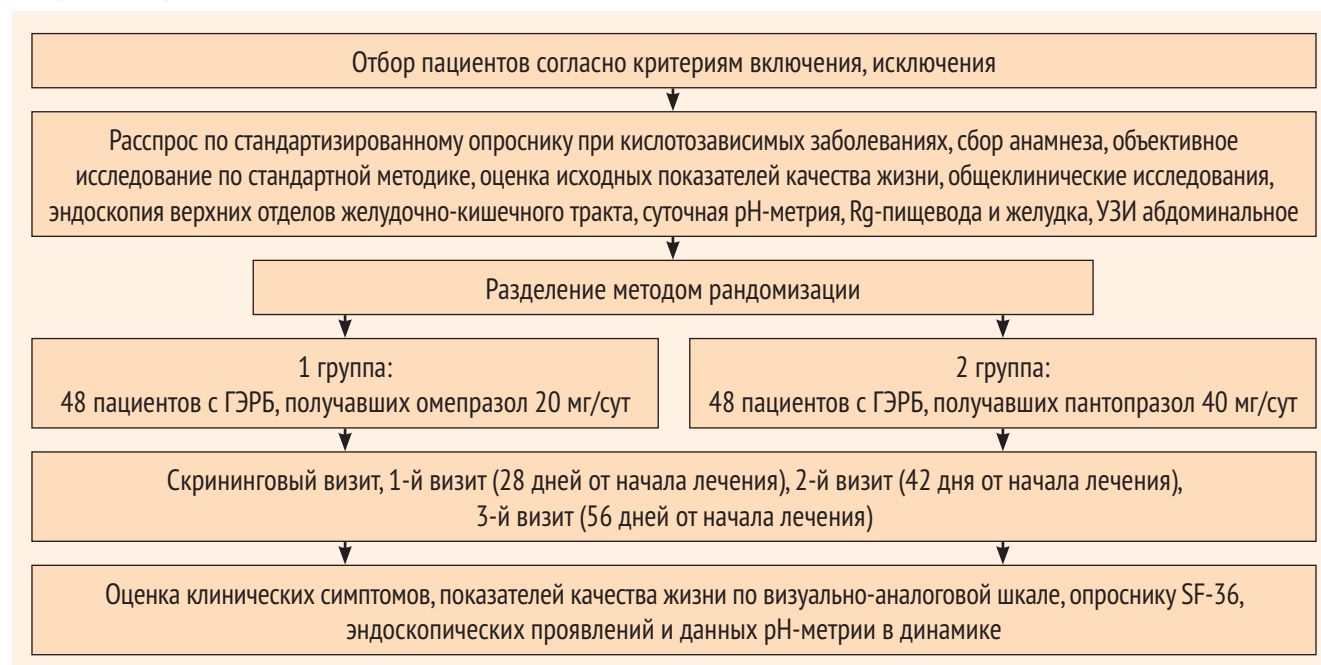
Напротив, при эрозивной рефлюксной болезни (ЭРБ) в старших возрастных группах было выявлено достоверное различие по частоте возникновения кашля (90,5% у пожилых пациентов, 4,8% у молодых; $p < 0,001$), ретростеральной боли (47,6% и 4,8%; $p < 0,001$), дисфагии (38,1% и 9,5%; $p < 0,05$). Тогда как в случае неэрозивной формы рефлюксной болезни у пациентов пожилого возраста в сравнении с молодыми установлено статистически значимое снижение частоты встречаемости загрудинной боли (37,1% и 7,2%; $p < 0,05$).

Из факторов риска были выявлены: склонность к курению у пожилых пациентов – 39,3%, у молодых – 65,2%, а также ожирению – 49,1% и 56,3%, соответственно, недостаточность кардиального сфинктера у 60,4% и 53,9%, сочетающуюся с ГПОД в 28,2% случаев и 25,6%. В ходе исследования установлена прямая корреляционная связь между проявлениями кишечной диспепсии и регулярным приемом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ), а также взаимосвязь между длительностью наиболее продолжительного рефлюкса ($r_{xy} = 0,479$, $p < 0,05$), общего числа рефлюксов ($r_{xy} = 0,594$, $p < 0,05$) с использованием нитратов и и-АПФ.

Установлено, что у лиц пожилого возраста с ГЭРБ, наряду с патологическими изменениями пищеварительной

● **Рисунок.** Дизайн исследования

● **Figure.** Study Design



● **Таблица 1.** Самочувствие пациентов с ГЭРБ по ВАШ в динамике на фоне лечения (%)

● **Table 1.** Dynamics of VAS health state indices in patients with GERD against the background of therapy (%)

Самочувствие пациентов по ВАШ, баллы	Терапия омепразолом				Терапия пантопразолом			
	лица пожилого возраста		лица молодого и среднего возраста		лица пожилого возраста		лица молодого и среднего возраста	
	Визиты							
	1	3	1	3	1	3	1	3
5–6 баллов	87,2	5,2	73,3	–	86,4	–	78,0	–
7–8 баллов	12,8	81,9	26,7	44,4	13,6	64,6	22,0	28,6
9–10 баллов	–	12,9	–	55,6	–	35,4	–	71,4

системы, имеется сочетанное поражение различных органов и систем. Из наиболее частых фоновых заболеваний у пожилых пациентов с ГЭРБ необходимо отметить стенокардию напряжения I–II функционального класса (66,2% случаев в основной группе, 9,3% в группе сравнения; $p < 0,001$) и артериальную гипертензию (75,7% и 41,0%; $p > 0,05$). Для лечения данной сердечно-сосудистой патологии пациенты старше 60 лет принимали в качестве поддерживающей терапии нитраты (43,4%), блокаторы медленных кальциевых каналов (28,5%), β -блокаторы (29,8%), и-АПФ (32,4%), статины (28,8%), антиагреганты (59,8%).

Эрозивной рефлюксной болезнью (ЭРБ) страдали 40 человек (20 пожилых пациентов, 20 молодых), 56 неэрозивной формой рефлюксной болезни (по 28 пациентов соответственно).

По результатам суточной рН-метрии у пожилых пациентов установлено статистически значимое преобладание щелочных рефлюксов (66,3%), тогда как у пациентов молодого и зрелого возраста кислых (72,4%) ($\chi^2 = 15,21$; $p < 0,001$).

До назначения антисекреторной терапии была проведена оценка самочувствия пациентов по ВАШ и опроснику SF-36. Все исходные показатели КЖ были ниже нормы, имели значение сопоставимое по большинству шкал. По данным показателей опросника SF-36 получены следующие

результаты. У пациентов пожилого возраста наименьшие значения показателей отмечались по следующим шкалам: физический компонент здоровья (PHs), физическое функционирование (PF), общее здоровье (GH). Данные изменения обусловлены отрицательным влиянием болезни на переносимость физических нагрузок, в том числе повседневных, на фоне регулярного ощущения усталости и снижения общего тонуса, а также влиянием сопутствующих заболеваний на фоне полиморбидности.

При анализе полученных данных по ВАШ установлена прямая корреляционная связь умеренной и сильной степени выраженности между уровнем самочувствия пациентов и следующими факторами: наличием изжоги ($r = 0,827$, $p < 0,03$), общим временем $pH < 4,0$ ($r = 0,793$, $p < 0,001$), числом рефлюксов в минуту ($r = 0,726$, $p < 0,001$), длительностью самого продолжительного рефлюкса в минутах ($r = 0,679$, $p < 0,05$).

На 56-й день лечения по мере стихания основных проявлений ГЭРБ (реургитации, изжоги и отрыжки), нормализации эндоскопической картины определялась статистически значимая положительная динамика по большинству показателей КЖ (табл. 1, 2).

По данным ВАШ, у 55,6% пациентов пожилого возраста и 71,4% молодого отмечалось восстановление нор-

● **Таблица 2.** Показатели КЖ пациентов с ГЭРБ по шкалам опросника SF-36 на 56 день лечения ($M \pm m$; баллы)

● **Table 2.** SF-36 QL indices in patients with GERD on Day 56 of treatment ($M \pm m$; scores)

Шкала	Лица пожилого возраста		p	Лица молодого и среднего возраста		p
	омепразол 20 мг/сут	пантопразол 40 мг/сут		омепразол 20 мг/сут	пантопразол 40 мг/сут	
PF	60,0 $\pm$ 5,24	84,0 $\pm$ 4,0	<0,05	93,0 $\pm$ 2,20	95,6 $\pm$ 2,10	>0,05
RP	84,5 $\pm$ 2,85	81,3 $\pm$ 2,13	>0,05	96,7 $\pm$ 3,10	97,6 $\pm$ 1,64	>0,05
BP	94,9 $\pm$ 1,90	97,2 $\pm$ 2,13	>0,05	92,8 $\pm$ 3,92	96,3 $\pm$ 2,60	>0,05
GH	48,2 $\pm$ 3,24	66,6 $\pm$ 2,93	<0,001	68,5 $\pm$ 3,20	70,1 $\pm$ 4,48	>0,05
VT	45,6 $\pm$ 2,21	64,8 $\pm$ 3,30	<0,05	66,5 $\pm$ 3,80	69,7 $\pm$ 2,4	>0,05
SF	84,7 $\pm$ 3,13	90,1 $\pm$ 4,92	>0,05	95,5 $\pm$ 5,24	94,4 $\pm$ 5,30	>0,05
RE	99,2 $\pm$ 2,01	94,2 $\pm$ 2,01	>0,05	96,9 $\pm$ 1,18	95,8 $\pm$ 2,01	>0,05
MH	63,1 $\pm$ 9,90	66,6 $\pm$ 1,14	>0,05	73,0 $\pm$ 1,30	68,9 $\pm$ 1,83	>0,05
MHs	49,2 $\pm$ 0,70	53,0 $\pm$ 0,68	>0,05	51,5 $\pm$ 1,45	49,6 $\pm$ 1,37	>0,05
PHs	45,3 $\pm$ 1,43	55,9 $\pm$ 1,45	<0,05	56,7 $\pm$ 0,98	58,4 $\pm$ 1,30	>0,05

мального КЖ, что является показателем эффективности проводимой терапии.

При одновременном анкетировании по опроснику SF-36 максимальный результат от назначенной антискреторной терапии, независимо от возраста, был получен по следующим шкалам: ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), социальное функционирование (SF), телесная боль (BP). Установлено, что все показатели КЖ у молодых пациентов имели наибольшее значение.

При сравнительном анализе значения показателей КЖ в группе пожилых пациентов, получавших пантопрозол, достоверно превосходили данные в группе омепразола: физическое функционирование (PF в группе пантопрозола $84,0 \pm 4,0$ балла, в группе омепразола – $60,0 \pm 5,24$ балла, $p < 0,05$), общее состояние здоровья (GH – $66,6 \pm 2,93$ балла и $48,2 \pm 3,24$, соответственно, $p < 0,001$), психологический компонент здоровья (PHs – $55,9 \pm 1,45$ балла и $45,3 \pm 1,43$, соответственно, $p < 0,05$), жизненная активность – (VT – $64,8 \pm 3,30$ балла и $45,6 \pm 2,21$, соответственно, $p < 0,05$). При этом последние показатели (GH, PHs и VT) на фоне лечения пантопрозолом приобрели значения, сопоставимые с результатами у молодых пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно рекомендациям экспертов, основной группой лекарственных препаратов для лечения всех форм и проявлений ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [11, 12]. Из препаратов этой группы наибольший интерес для сравнительного анализа в возрастном аспекте представляют омепразол и пантопрозол. Омепразол как препарат первого поколения, в силу этого наиболее

изученный, имеющий наибольшую доказательную базу по своему использованию. Пантопрозол как наиболее безопасный препарат в плане лекарственного взаимодействия и метаболизма через систему цитохромов [12]. Выбор их эквивалентных доз основан на рекомендациях Центра Всемирной организации здравоохранения по сотрудничеству в методологии статистических исследований лекарственных препаратов (The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) и Канадской ассоциации гастроэнтерологии [13].

На основе использования статистического анализа аргументировано было показано, что с позиций оценки КЖ более оптимальным лекарственным препаратом в лечении ГЭРБ у лиц старших возрастных групп, по сравнению с омепразолом, является пантопрозол. Несмотря на общность химического строения, механизма действия у пожилого пациента, получающего пантопрозол, отмечаются статистически значимые более высокие значения показателей КЖ, характеризующие физическое благополучие, что в конечном итоге должно способствовать стойкой приверженности к последующему курсу поддерживающей терапии и, как следствие, улучшению состояния. У пациентов молодого и среднего возраста убедительного доказательства преимущества пантопрозола перед омепразолом не получено.

Таким образом, в современных условиях при выборе оптимальных подходов к назначению конкретной терапии первостепенное значение придается оценке ее безопасности, доступности и приемлемости, с точки зрения пациента. Недооценка данных составляющих приводит к низкой приверженности пациента к программе лечения, и, как следствие, к возможному усугублению его состояния. 

Поступила/Received 19.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C. et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871-880.
2. Жукова Т.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача-терапевта. Мед. новости. 2017;8:39–41. [Zhukova T.V. Gastroesophageal reflux disease in the practice of a physician. Med. current events. 2017;8:39–41.] (In Russ.)
3. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам. *Consilium medicum*. 2013;15(8):30–34. [Mayev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. Gastroesophageal reflux disease: from pathogenesis to therapeutic aspects. *Consilium medicum*. 2013;15(8):30–34.] (In Russ.)
4. Ливзан М.А., Денисова О.А. Особенности курации больных пожилого и старческого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Лечащий врач. 2015;8:36–40. [Livzan M.A., Denisova O.A. Peculiarities of supervision of patients of elderly and senile age with gastroesophageal reflux disease. *Attending doctor*. 2015;8:36–40.] (In Russ.)
5. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г. и др. Длительная комбинированная терапия ГЭРБ – путь к поддержанию должного качества жизни и гарантия от осложненного течения заболевания. Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2011;2:11–18. [Mayev I.V., Samsonov A.A., Andreev N.D. Long-term combined therapy of GERD is a way to maintain the proper quality of life and a guarantee against the complicated course of the disease. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology*. 2011;2:11–18.] (In Russ.)
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №722н от 9 ноября 2012 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни». [Order of the Ministry of health of the Russian Federation No. 722n of November 9, 2012 «on approval of the standard of specialized medical care for gastroesophageal reflux disease».] (In Russ.)
7. Vakil N., Sander V. van Zanten, Peter Kahrilas et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol*. 2006;101(8):1900–1920.
8. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.В., Абдулхаков Р.А. и др. Стандарты диагностики и лечения кислото-зависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Вестн. практич. врача. 2013; 3:6–9. [Lazebnik L.B., Tkachenko E.V., Abdulkhakov R.A., et al. Standards of diagnosis and treatment of acid-dependent and *Helicobacter pylori*-associated diseases: Gastroesophageal reflux disease. *Vestn. practical. doctor's*. 2013;3:6–9.] (In Russ.)
9. Dabrowski A., Stabuc B., Lazebnik L. Meta-analysis of the efficacy and safety of pantoprazole in the treatment and symptom relief of patients with gastroesophageal reflux disease – PAN-STAR. *Gastroenterology Rev*. 2018;13(1):6–15.
10. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and mental health summary scales: a user's manual. Boston: The Health Institute, New England medical center, 1994.
11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Клинические рекомендации по диагностике и лечению. М., 2014. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. and others Gastroesophageal reflux disease: Clinical recommendations for diagnosis and treatment. М., 2014.] (In Russ.)
12. Ахмедов В.А., Ноздряков В.А. Современные взгляды на безопасность длительной терапии ингибиторами протонной помпы. Обзор литературы. *РМЖ*. 2017;25(10):765–768. [Akhmedov V.A., Nozdryakov V.A. Modern views on the safety of long-term therapy with proton pump inhibitors. *Literature review. RMJ*. 2017;25(10):765–768.] (In Russ.)
13. Armstrong D., Marshall J.K., Chiba N. et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults – update 2004. *Can J. Gastroenterol*. 2005;19(15):35.

Метилметионинсульфония хлорид в комплексных лечебных и профилактических программах

ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Н.В. ТОПЧИЙ, А.С. ТОПОРКОВ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации»: 119992, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2/6
Российская гастроэнтерологическая ассоциация: 119881, Россия, г. Москва, Погодинская ул., д. 1, стр. 1

Информация об авторах:

Топчий Наталья Владимировна – к.м.н., доцент, врач-гастроэнтеролог, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член Российской гастроэнтерологической ассоциации, член Общероссийской общественной организации «Ассоциация

врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации»; тел.: +7 (499) 457-32-91; e-mail: topchiy56@yandex.ru

Топорков Алексей Сергеевич – к.м.н., врач-гастроэнтеролог, член Российской гастроэнтерологической ассоциации

РЕЗЮМЕ

Вопросы ведения пациентов в период ремиссии, реабилитации после излечения воспалительных и эрозивно-язвенных повреждений гастродуоденальной зоны, несмотря на активно применяемые схемы антихеликобактерной терапии, требуют дополнительных обсуждений проблемы цитопротекции. В статье обосновано значение включения в комплексную терапию этих заболеваний S-метилметионинсульфония хлорида (витамина U). Приводятся данные экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующие о протективных свойствах и клинической эффективности этого препарата. Указывается на возможность применения препарата Гастрарекс, содержащего действующее вещество S-метилметионина, для улучшения течения заболевания, ускорения купирования симптоматики, длительного безрецидивного периода. Фармакологические препараты, содержащие в своем составе витамин U, могут быть использованы в комплексе лечебных, профилактических и реабилитационных программ при активном участии в их реализации самого пациента и при его достаточной комплаентности.

Ключевые слова: гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь, S-метилметионинсульфония хлорид, витамин U, цитопротекция, комплаентность, профилактика, реабилитация

Для цитирования: Топчий Н.В., Топорков А.С. Метилметионинсульфония хлорид в комплексных лечебных и профилактических программах при заболеваниях гастродуоденальной зоны. *Медицинский совет.* 2019; 3: 60-68. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-60-68>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metilmetioninsulfoniya chloride in the complex of therapeutic and prophylactic programs

AT DISEASES OF GASTRODUODENAL ZONE

Natalia V. TOPCHIIY, Alexey S. TOPORKOV

Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya St., 2/1, b. 1
All-Russian Public Organization «Association of General Practitioners (Family Practitioners) of the Russian Federation»: 119992, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 2/6,
Russian Gastroenterological Association: 119881, Russia, Moscow, Pogodinskaya St., 1, Bldg. 1

Author credentials:

Topchiy Natalia Vladimirovna – Cand. of Sci. (Med.), docent, gastroenterologist, docent of the Department of General medical practice and polyclinic therapy of the Russian medical Academy of continu-

ing professional education, member of the Russian gastroenterological Association, member of the Association of General practitioners (family doctors) of the Russian Federation;

tel.: +7 (499) 457-32-91;
e-mail: topchiy56@yandex.ru

Toporkov Alexey Sergeevich – Cand. of Sci. (Med.), gastroenterologist, member of the Russian gastroenterological Association

ABSTRACT

The management of patients in remission, rehabilitation after treatment of inflammatory and erosive-ulcerative lesions of gastroduodenal zone in spite of actively used schemes antihelikobakterna therapy require additional discussions regarding the issue of cytoprotective. The article substantiates the importance of the inclusion in the complex therapy of these diseases

S-methylmethanesulfonamide (vitamin U). The data of experimental and clinical studies, indicating the protective properties and clinical efficacy of this drug. The possibility of drug astrox containing the active substance S-methylmethane to improve the course of disease, faster relief of symptoms, long disease-free. Pharmacological preparations containing vitamin U in their composition can be used in a complex of medical, preventive and rehabilitation programs with active participation and sufficient compliance in the implementation of these programs by the patient.

Keywords: gastritis, gastroduodenitis, peptic ulcer disease, S-metilmethioninsulfoniya chloride, vitamin U, cytoprotection, compliance, prevention, rehabilitation

For citing: Topchiy N.V., Toporkov A.S. Metilmethioninsulfoniya chloride in the complex of therapeutic and prophylactic programs at diseases of gastroduodenal zone. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 3: 60-68. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-60-68>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

В последние годы прогрессивно увеличивается количество причин для роста частоты гастродуоденальной патологии среди людей всех возрастов: нерациональное питание, нервно-психическое напряжение, интеркуррентные заболевания и ранняя полиморбидность, неблагоприятная экологическая обстановка, нарастание алергизации населения, «экзотический» туризм. Сочетание названных выше причин с низкой двигательной активностью и большой умственной нагрузкой начиная со школьного возраста способствует достаточно раннему формированию заболеваний гастродуоденальной зоны. В структуре амбулаторного приема врача-гастроэнтеролога на долю пациентов с заболеваниями гастродуоденальной зоны, по собственным данным, приходится 40–45%. Существенный удельный вес эти пациенты составляют и в структуре обращений к врачу общей практики и участковому терапевту. Выявление роли *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в качестве главного этиологического агента заболеваний гастродуоденальной зоны определило принципы и схемы рациональной антихеликобактерной терапии [1–3]. В основном такая терапия проводится в период развития у пациента соответствующей клинической симптоматики, совпадающей с периодом обострения заболеваний. В то же время хроническое воспаление слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны не исчезает вместе с элиминацией *H. pylori*, а риск рецидива заболевания в течение года сохраняется у 40–60% пациентов [4]. Вопросы ведения пациентов в период ремиссии, реабилитации после лечения воспалительных и эрозивно-язвенных повреждений гастродуоденальной зоны остаются недостаточно разработанными и обсуждаемыми. В свою очередь, приверженность пациентов антихеликобактерной терапии, исключение факторов риска новых обострений заболеваний (соблюдение диеты, отказ от курения, приема алкоголя, ограничение других повреждающих воздействий на СО гастродуоденальной зоны) зависит и от культуры здоровья пациентов, и от методов убеждения со стороны врача, что определяется его профессиональной компетенцией. Особую группу составляют пациенты, вынужденные длительно (фактически пожизненно) по причине своего основного заболевания (болезни сердца и сосудов, хронические заболевания легких, болезни эндокринной системы, опорно-двигательного аппарата и др.) принимать лекарственные средства, оказывающие

повреждающее действие на СО гастродуоденальной зоны. Несмотря на значительные возможности лекарственной терапии заболеваний гастродуоденальной зоны, добиться в ней стабилизации патологического процесса, стойкой ремиссии, предотвратить прогрессирование заболевания и его рецидивы удастся не всегда, что заставляет постоянно изыскивать новые подходы к лечению, реабилитации и профилактике [5, 6]. Цели не только лечения, но и профилактики и реабилитации при хронических заболеваниях гастродуоденальной зоны можно сформулировать следующим образом:

- приостановить прогрессирование морфологических (в т. ч. трофических) изменений в СО и секреторной недостаточности путем проведения эрадикации *H. pylori* и воздействия местно на воспалительный процесс;
- стимулировать процессы регенерации;
- улучшить метаболические процессы в СО гастродуоденальной зоны;
- скорректировать секреторно-моторные нарушения;
- восстановить нейрогуморальную регуляцию.

Сочетанное воздействие на организм человека комплекса наследственных и неблагоприятных факторов внешней среды (психоэмоциональный стресс, инфекция *H. pylori* и др.) приводит к срыву механизмов местной гастродуоденальной системы саморегуляции [7, 8]. При этом нарушается секреторная и моторная деятельность гастродуоденальной зоны, ухудшается регионарное кровоснабжение и трофика тканей, что создает условия для ацидопептической (кислой) «агрессии». В результате на ограниченном участке СО снижается резистентность, что обусловлено нарушением местной микроциркуляции, микротромбозом, ишемией с образованием микроинфарктов; повышением ретроградной диффузии ионов водорода и др. [9].

Знания о защитных механизмах СО гастродуоденальной зоны – цитопротекции и возможности влиять медикаментозно и немедикаментозно на эти механизмы постоянно дополняются новыми данными. Изначальный исторический постулат о наличии защищающего поверхность СО щелочного слоя был дополнен концепцией двухкомпонентного защитного слоя – щелочной слизи и активно регенерирующего эпителия. Далее продемонстрированная секреция бикарбонатов СО желудка была дополнена обнаружением секреции бикарбонатов в двенадцатиперстной кишке. Нарушение слизисто-бикарбонатного

● **Таблица 1.** Механизм влияния MMSCI на гастродуоденальную зону
 ● **Table 1.** The mechanism of action of MMSCI on the gastroduodenal zone

Защита и восстановление клеток гастродуоденальной зоны (стимуляция процессов цитопротекции и репарации)	Отдает свои метильные группы, необходимые для процессов синтеза [11]
	Влияет на холиновый обмен [11, 12]
	Стимулирует выработку муцина клетками СО, что способствует повышению ее защитной функции от факторов агрессии внутренней и внешней среды [11, 13]
	Активизирует процессы восстановления клеток СО, стимулирует процессы регенерации клеток гастродуоденальной зоны [13, 14]
Нормализация кислотно-пептического фактора (уменьшение симптомов диспепсии при гипер- и гипoaщидности)	Метилирует гистамин (стимулирующий продукцию соляной кислоты), превращая его в неактивную форму – метил-гистамин, что ведет к уменьшению секреции соляной кислоты и снижает вероятность повреждения клеток гастродуоденальной зоны [15–17]
	При гипoaщидности MMSCI стимулирует секрецию соляной кислоты [15–17]
Защита гастродуоденальной зоны (цитопротекция)	MMSCI обладает антиоксидантной активностью, задерживая процессы перекисного окисления липидов, и защищает клетки СО гастродуоденальной зоны от агрессивного воздействия этанола и его производных, а также других агрессивных факторов (лекарственные препараты с повреждающим действием на СО, эндоинтоксикация при почечной и печеночной недостаточности и др.) [13, 18, 19]
Защита клеток печени (липотропный эффект)	MMSCI обладает липотропным действием, оказывая защитное действие на клетки печени. Снижает уровень общего холестерина и ЛПНП в крови. Стабилизирует проницаемость клеточных мембран, препятствуя жировой инфильтрации печени, улучшает углеводный, белковый и липидный обмен, что особенно важно у коморбидных пациентов при сочетанной патологии сердечно-сосудистой, эндокринной системы и заболеваниях органов пищеварения, а также при симптоматических гепатогенных повреждениях гастродуоденальной зоны [20–23]

барьера приводит к прорыву в слизистую H^+ ионов и возникновению обратной диффузии. В просвете желудка концентрация H^+ ионов в 1 млн раз выше, чем в крови, что приводит к существенному повреждению СО гастродуоденальной зоны. При этом тучными клетками высвобождаются биологически активные вещества, вызывающие микроциркуляторные расстройства, создающие очаги ишемии, с последующим возможным язвообразованием. После установления патогенной роли *H. pylori* было доказано его прямое негативное действие на цитопротекцию: нарушение гидрофобных свойств слизи (путем гидролиза фосфолипидов), торможение секреции бикарбонатов, несбалансированная активация пролиферации и апоптоза эпителиоцитов и т. д. Известно, что никотин усиливает секрецию пепсина и снижает секрецию бикарбонатов, увеличивает частоту дуоденогастрального желчного рефлюкса. Кроме того, курение увеличивает оксидативный стресс, что неблагоприятно сказывается на риске возникновения гастродуоденита и идиопатической пептической язвы. Отмечается тесная связь возраста и риска эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, что связывают с возрастным снижением синтеза простагландинов, обеспечивающих защитную функцию слизистого барьера желудка. Чем старше пациент, тем более часто обозначается проблема коморбидности: наличие у пациента одновременно хронической сердечной недостаточности, инсулинорезистентности и сахарного диабета, патологии щитовидной железы, хронической мезентериальной ишемии, портальной и нефрогенной гастропатии и др., которые увеличивают риск развития пептической эрозии и язвы. Психологический стресс также является важным провоцирующим фактором возникновения или обострения уже имеющихся заболеваний органов пищеварения в целом и патологии гастродуоденальной зоны в частности [6, 8].

Защитные факторы гастродуоденальной СО включают несколько уровней: предэпителиальная защита, или слизисто-бикарбонатный барьер; эпителиальная защита – покровный эпителий, формирующий анатомический барьер на пути факторов агрессии, субэпителиальная защита как тканевой комплекс клеток и матрикса собственной пластины. Прогрессирующие процессы атрофии СО, связанные с изменением кислотопродуцирующей функции, изменяют качественный и количественный состав желудочной и кишечной микрофлоры, на что влияет также длительное неконтролируемое применение ингибиторов протонной помпы (ИПП). Гастродуоденальная координация в норме обеспечивает сохранную защитную функцию СО. Одним из ключевых защитных факторов служит секреция муцинов эпителиоцитами СО. Дегенерация муцинов может быть обусловлена нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и инфекцией *H. pylori*. Снижение продукции муцинов может являться следствием уменьшения выраженности простагландин-зависимых эффектов и активности оксидантно-энергетической системы [10].

На сегодняшний день интерес практикующих врачей привлек препарат на основе капустного сока – S-метилметионинсульфония хлорид (Гастрарекс). S-метилметионинсульфония хлорид (MMSCI) – витаминоподобное соединение, является активированной формой незаменимой аминокислоты метионина, необходимого для синтеза всех белковых соединений организма человека, и активно влияет на секреторную и репаративную функцию желудка, что отражено в таблице 1 [9].

MMSCI в организме человека не синтезируется и должен поступать извне, в т. ч. с содержащими его продуктами питания: белокочанная капуста и ее сок, спаржа, брокколи, сок свежего картофеля, моркови, сельдерея,

свеклы, зелень петрушки и укропа, перья зеленого лука, томаты, бананы, зеленый чай, сырые желтки, сырое молоко, печень и пр. Суточная норма потребления ММССI зависит от возраста, пола [9].

Пациенту с обострением язвенной болезни или гастродуоденита обычно рекомендуется диета № 1 (табл. 2) на срок до 1–2 нед. с дальнейшим расширением рациона питания.

Диета строится по принципу химического и термического щажения. Применение механически щадящих диет при язвенной болезни и гастродуодените не всегда обоснованно, особенно при упорном торпидном течении. При этом многие продукты питания, содержащие ММССI, противопоказаны при обострении язвенной болезни и гастродуоденита, могут усиливать вегетативные расстройства, диспепсию [9].

В 1948 г. G. Cheney сообщил об эффективном применении ежедневного употребления 1 л сока свежей капусты в комплексе терапии (белладонна, анальгетики, седативные средства, щелочи) у 200 пациентов с язвенной болезнью желудка [24]. В результате исследования

G. Cheney обнаружил, что в группе пациентов, систематически употреблявших содержащийся в капусте анти-язвенный витамин U (U-ulcer), сроки выздоровления были в два раза короче, чем в группе контроля, принимавшей стандартную терапию без дополнительного приема капустного сока [25–29]. Работы G. Cheney положили начало применению витамина U при лечении язвенной болезни в клиниках Италии, Германии, Болгарии. Результаты 5-летних исследований показали, что дополнение диеты витамином U (S-метилметионин) может предупредить образование язв и/или лечить язву [29]. G. Wurzel исследовал эффективность ММССI при лечении язвы желудка у 37 пациентов, в т. ч. с гипоацидностью, среди которых 31 пациент был излечен полностью [30, 31]. S. Yamagata и et al. опубликовали результаты лечения 22 пациентов (14 пациентов с язвой желудка и 8 пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки), которые в течение 3 нед. принимали 3 раза в день 75 мг ММССI после приема пищи. Другой группе из 27 пациентов (9 пациентов с язвой желудка и 18 пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки) ежедневно 1 раз в течение 3 нед. вво-

● **Таблица 2.** Вариант диеты № 1 для пациентов с обострением язвенной болезни, гастродуоденита

● **Table 2.** Diet number 1 for patients with acute peptic ulcer disease, gastroduodenitis

Диета № 1		
Показания: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозии желудка, хронический и острый гастрит, гастродуоденит, повышенная и сохраненная секреция желудочного сока		
Можно	Виды продуктов	Нельзя
Пшеничный хлеб из муки высшего и 1 сорта вчерашней выпечки или подсушенный, сухие бисквиты, печенье. Печеные пирожки с яблоками, отварным рисом или рыбой и яйцами, джемом, ватрушка с творогом	Хлеб	Ржаной или любой свежий хлеб, изделия из сдобного или слоеного теста
На обезжиренном слабом мясном или рыбном бульоне с добавлением слизистых отваров круп, вареного и протертого мяса, паровых кнелей и фрикаделек	Супы	Супы с крупой, овощами, макаронными изделиями, молочные, крепкие и жирные бульоны
Нежирные сорта мяса, птицы без кожи, паровые или сваренные на воде котлетки, кнели, фрикадельки. Фарш с вареным рисом. Суфле из отварного мяса	Мясо	Жирные сорта мяса, мясо куском, колбасы, копчености и другие мясные продукты
Нежирные виды свежей рыбы куском или рубленые (кнели, фрикадельки, котлеты), сваренные на пару или воде	Рыба	Жирные виды, соленая рыба, икра, консервы
Свежеприготовленный кальцинированный или пресный протертый творог, паровое суфле	Молочные продукты	Цельное молоко и другие молочные продукты
Отварные и паровые протертые овощи	Овощи	В сыром виде Исключают соусы и пряности
Протертые каши на воде или обезжиренном бульоне – рисовая, овсяная, гречневая, из крупяной муки	Каши	Пшено, перловая, ячневая крупа, макаронные изделия, бобовые
До 1–2 в день, всмятку, паровой омлет и в блюда	Яйца	Вкрутую, сырые, жареные
Кисели и желе из черники, кизила, черемухи, айвы, груш. Протертые сырые яблоки. Сахар ограниченно	Ягоды, фрукты, сладости	Фрукты и ягоды в натуральном виде, мед, варенье и другие сладости
Чай, особенно зеленый. Отвары из шиповника, сушеной черники, черной смородины, черемухи, айвы. При переносимости – разведенные свежие соки, кроме винограда, слив и абрикосов	Напитки	Кофе и какао с молоком, газированные и холодные напитки
Режим питания: пищу варят или готовят на пару и используют в жидком или пюреобразном теплом виде, прием пищи до 5–6 раз в сутки		

дили в/м 1 мл 10% раствора MMSCl. В обеих группах достигалось от 50 до 100% исчезновение симптомов желудочной диспепсии: боли, изжога, снижение аппетита и пр. Уменьшение размеров язвенной ниши отмечалось в 84,3% случаев при приеме таблетированных форм MMSCl и в 73,4% случаев при инъекционном введении MMSCl [31, 32]. U. Nakamura et al. опубликовали данные по эффективности лечения 18 амбулаторных пациентов с язвой желудка при ежедневном приеме 6–9 таблеток 25 мг MMSCl. Симптомы диспепсии исчезли в 91% случаев, сроки рубцевания язвы желудка в среднем составили 33 дня, положительный результат был отмечен в 87% случаев [31, 33]. Аналогичные данные были продемонстрированы и в исследовании отечественных авторов. Так, Е.И. Самсон и соавт. применяли MMSCl при лечении язвенной болезни в группе из 72 пациентов в возрасте 20–24 года и с длительностью заболевания 5–10 лет (66 случаев локализации язвы в двенадцатиперстной кишке и 6 случаев – с локализацией язвы в желудке). Результаты исследования показали, что после однократного применения MMSCl выявляется тенденция к уменьшению кислотной продукции желудка. Изучение в динамике показателей секреторной функции желудка на фоне применения MMSCl выявило нормализацию показателей пепсина в желудочном соке и нормализующее влияние MMSCl на моторику желудка, нормализацию активности амилазы. Это способствовало устранению болевого и диспептического синдромов у всех пациентов [34, 35].

K. Sato et al. предположили, что действие MMSCl обусловлено богатой энергией группы сульфония, являющейся активным донатором метильных групп для различных синтезов и укрепления СО гастродуоденальной зоны, повышением устойчивости к действию таких факторов агрессии, как соляная кислота и пепсин. K. Sato предположил, что MMSCl благоприятно действует на тиминовый и холиновый обмен, благодаря этому улучшается метаболизм СО желудка, что и повышает ее сопротивляемость изъязвлению, а при возникновении язвы ускоряет ее заживление [31, 36]. R. Suzue провел исследование действия MMSCl на инактивирование гистамина. Гистамин оказывает стимулирующее действие на вегетативную нервную систему и секреторную функцию слизистой желудка. Гистамин используется при создании экспериментальных язв желудка у лабораторных животных, он считается важным патогенетическим агентом возникновения язв желудка у человека. Таким образом, механизм инактивации гистамина *in vivo* представляет интерес для выяснения механизма противоязвенного действия препаратов MMSCl [31, 37].

Гистаминовые язвы желудка у животных, получавших MMSCl, менее обширны, меньше по размерам. Так, К.А. Мещерской в эксперименте язва желудка была вызвана введением с помощью зонда специальной смеси в желудок 20 крысам. Предварительно первой группе из 10 крыс вводили зондом 1 мл на 100 г массы тела 10% раствор MMSCl, другой группе из 10 крыс вводили в том же объеме дистиллированную воду. В результате проведенного экспериментального исследования было показа-

но, что в первой группе язвы желудка возникали в 7 раз реже, чем в группе контроля. Размеры язв в первой группе были значительно меньше размеров язв в группе контроля. Визуальные изменения СО желудка (гиперемия СО, утолщение складок) были более выражены в группе контроля по сравнению с первой группой животных, получавших MMSCl перед индуцированием экспериментальной язвы. Таким образом, было показано, что S-метилметионин как активный метилирующий агент проявляет ряд свойств: метилирует гистамин, превращая его в неактивный метилгистамин и тем самым оказывая болеутоляющее действие, сдерживает уровень холестерина в крови при повышенном его поступлении и удаляет из аорты отложения липидных бляшек [31, 38].

T. Ichikawa et al. в 2008 г. в ходе экспериментального исследования на крысах показали, что MMSCl увеличивает иммунореактивность и синтез муцина СО желудка, тем самым повышая эффективность лечения язвенной болезни [31, 39]. В исследовании Е.С. Головановой был подтвержден цитопротективный механизм MMSCl, обусловленный ускорением сульфгидрильными группами секреции глубокого муцина и увеличением поверхности муцина [15].

Установлена наиболее эффективная доза противоязвенного действия MMSCl – 1 г/кг. В дозе 300–500 мг/кг MMSCl способствует профилактике возникновения язвы желудка.

В настоящее время доказано положительное действие MMSCl при проведении профилактики и лечения хронического гастрита. Так, в исследовании, проведенном Х.Х. Мансуровым и И.И. Пинхасовым, было показано, что у 54 пациентов с хроническим гастритом и гиперацидностью с длительностью заболевания более 5 лет на 3-й день приема витамина U уменьшались болевые симптомы, тошнота, метеоризм, восстанавливался стул. Авторы определили, что уменьшению проявлений симптоматики хронического гастрита способствовало противовоспалительное действие витамина U на СО желудка, кроме того, улучшалась функция железистого эпителия [31, 40].

В исследовании, проведенном Ю.П. Франком и П.И. Коржуковой, у 31 пациента с хроническим гастритом на фоне приема витамина U полностью исчезали болевой синдром и тошнота в первые 10 дней приема препарата [18]. Применение MMSCl в комплексном лечении пациентов с гастритом показало хорошие результаты: улучшалось морфологическое состояние СО желудка, отмечалась отчетливая тенденция к нормализации функции железистого эпителия, уменьшение или полное исчезновение диспептических жалоб, что позволяет рекомендовать его в комплексной терапии гастрита [31, 41].

При назначении MMSCl следует учитывать его лекарственные взаимодействия, особенно важные у коморбидных пациентов. Так, MMSCl в комбинации с фамотидином и витаминами группы В ускоряет заживление язв СО желудка [9, 39]. MMSCl улучшает обмен водорастворимых витаминов группы В (В₆, В₁₂, бетаина). Возможно сочетание MMSCl с холиноблокаторами. Одновременный прием MMSCl и антибиотиков не нарушает процесс усвоения

витамина U в организме. MMSCl повышает эффект фуразолидона, ланатозида Ц, усиливает антиангинальное действие нитроглицерина. Никотиновая кислота совместно с MMSCl потенцирует выработку адреналина. При одновременном приеме с MMSCl снижается действие леводопы. Усвоение MMSCl ухудшается при одновременном назначении с антацидами [9].

Выбор тактики лечения пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта должен проводиться с учетом комплаентности пациента – его готовности, желания выполнять рекомендации врача в отношении приема лекарственных препаратов, соблюдения диеты, изменения образа жизни, устранения возможных факторов агрессии для СО гастродуоденальной зоны [42]. Следует также учитывать, что по своей психоэмоциональной неудовлетворенности пациенты гастроэнтерологического профиля занимают ведущее место среди пациентов с патологией внутренних органов. Так, у пациентов с заболеваниями органов пищеварения встречаются следующие психопатологические нарушения: депрессивное и генерализованное тревожное расстройства, специфические фобии, панические состояния, шизотипическое и ананкастное расстройства личности, ипохондрическое расстройство и легкие когнитивные отклонения. Указанные психопатологические нарушения обуславливают сложность соблюдения пациентами терапевтических, профилактических и реабилитационных рекомендаций, что требует новых комплексных подходов к ведению таких пациентов, в некоторых случаях – привлечения к ведению пациента психолога, психотерапевта и даже психиатра [43]. В проведенных исследованиях было идентифицировано порядка 250 факторов, обуславливающих комплаентность пациентов, что указывает на трудности в решении данной проблемы [44]. Так, к предикторам низкой комплаентности авторы отнесли наличие депрессивных и когнитивных нарушений, бессимптомное течение заболеваний, сложности в установлении конструктивных отношений между врачом и пациентом, недостаточное осознание пациентом причин своего заболевания, отсутствие веры в эффективность лечения [44, 45]. Среди пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта преобладают пациенты с низким уровнем приверженности лечению. По данным авторов, предикторами низкой комплаентности среди социально-психологических факторов являлись конфликтные отношения в семье, неконструктивная модель детско-родительских отношений, трудовая занятость, отсутствие высшего образования у пациентов в возрасте от 40 до 49 лет. Выявление параноидного и ананкастного расстройств личности также сопутствовало низкой приверженности лечению. Такие факторы, как многочисленные разнообразные жалобы, многократные госпитализации, смена лечащего врача из-за разногласий по поводу диагноза и лечения, длительность заболевания более 2 лет, недостаточная информированность о своем заболевании и назначенных лекарственных средствах также обнаруживались у пациентов с низкой комплаентностью [44]. Учет индивидуальных психологических особенно-

стей помогает пациентам лучше воспринимать и перерабатывать информацию, если она имеет для них четкую практическую направленность. Помогает в этом плане и аутогенная тренировка, которой пациент может быть обучен в условиях Центров здоровья или дневных стационаров, а также при проведении санаторно-курортного лечения. Аутогенная тренировка оптимизирует психоэмоциональную сферу, позволяет создать новые условно-рефлекторные связи, сформировать положительную динамику, изменить вкусовой стереотип. Это объясняется тем, что при аутогенной тренировке пациенты обучаются использовать свои внутренние психофизиологические резервы – механизмы саморегуляции психоэмоциональной сферы.

Активно обсуждая с пациентом комплексное применение лекарственных средств при заболеваниях гастродуоденальной зоны, врачи-клиницисты недостаточно разрабатывают и информируют пациента о возможностях индивидуальной диетотерапии, лечебной физкультуры, бальнеологических факторов, санаторно-курортного лечения. В то же время известно, что для эффективного лечения, профилактики осложнений и рецидивов заболеваний желудочно-кишечного тракта большое значение имеют реабилитационные мероприятия, их преемственность и комплексность, где связующим звеном является амбулаторная помощь. Пациенту, особенно в условиях мегаполиса, трудно бывает организовать оптимальный режим питания, соблюдать диету, даже если он настроен на такое изменение своей жизни. Большинству пациентов крайне трудно отказаться от уже выработанных привычек. При этом применение MMSCl в качестве дополнительного компонента комплексной терапии и профилактики гастрита, гастродуоденита, язвенной болезни в виде натурального нутриента – того же капустного сока требует организационных и временных затрат, трехкратного приема в течение дня, что малореально для трудоспособного пациента. Альтернативой капустному соку, содержащему витамин U, может явиться применение препаратов, которые витамин U содержат. Примером такой тактики является препарат MMSCl – Гастрарекс (300 мг метилметионинсульфония хлорида), который может применяться внутрь во время еды взрослым по 1 капсуле в день сроком до 1 мес., при необходимости повторение курса приема возможно через месяц. В лечебных, профилактических и реабилитационных программах MMSCl – Гастрарекс может быть рекомендован пациентам для:

- цитопротекции СО гастродуоденальной зоны от влияния факторов агрессии;
- оптимизации кислотной продукции при гипер- или гипоацидности;
- улучшения секреторной и моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки;
- уменьшения проявлений диспепсии и тем самым улучшения качества жизни пациентов;
- улучшения углеводного, белкового и липидного обмена в печени, что особенно важно у коморбидных пациентов.

Реабилитация пациентов должна начинаться с момента первичного выявления патологии гастродуоденальной зоны или ее рецидива и быть направлена на достижение стойкой ремиссии и восстановление структурно-функциональных нарушений. Наряду с амбулаторным гастроэнтерологом вопросами реабилитации пациентов с патологией органов пищеварения у взрослых занимается прежде всего врач общей практики или участковый терапевт. Фармакологические препараты, содержащие в своем составе ММСЛ, показавшие свою эффективность в клинических исследованиях и успешно применяемые во многих странах мира [46], могут быть использованы в

комплексе мероприятий при создании лечебных, профилактических и реабилитационных программ наряду с амбулаторными гастроэнтерологами и специалистами первичной медико-санитарной помощи при активном участии в реализации этих программ самих пациентов и их достаточной комплаентности. Комплаентность пациента может существенно повыситься при разъяснении ему лечащим врачом эффективности препаратов, содержащих ММСЛ, для улучшения течения заболевания, ускорения процессов купирования симптоматики и тем самым повышения качества жизни.



Поступила/Received 20.03.2019

Клинический случай предоставлен А.А. Руновой

Информация об авторе

Рунова Антонина Алексеевна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, консультант Нижегородского герiatricкого центра (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 3»); тел.: +7 (831) 218-80-68, доб. 379, 530; e-mail: ruaa5@mail.ru

Больная С., 67 лет.

Диагноз: ИБС, стенокардия 2 КФК; атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз, НК 2А (2 ФК); дисциркуляторная энцефалопатия 2 ст. Гипертоническая болезнь 2 ст., 1 степень (с коррекцией), риск 4.

Больная получает сердечно-сосудистые препараты: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл), бета-адреноблокаторы (бисопролол), статины (аторвастатин). С целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний больной рекомендован постоянный прием ацетилсалициловой кислоты в суточной дозе 100 мг + ингибитор протонной помпы (пантопразол 20 мг 2 р/сут) для профилактики желудочно-кишечных кровотечений. Больная обратилась с жалобами на симптомы диспепсии: тяжесть и боли в эпигастрии, отрыжку, тошноту, плохой аппетит.

При проведении ФГДС получены следующие данные: поражение желудка в виде очаговой гиперемии и пастозности слизистой оболочки антрального отдела желудка; анализ на Н.р. отрицателен. С учетом жалоб больной и данных ФГДС установлен диагноз хронического гастрита в фазе обострения (лекарственной этиологии: НПВП-гастропатия, полипрагмазия). Согласно Клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных НПВП (В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, И.В. Маев и др., 2014), решено добавить к получаемому ингибитору протонной помпы (пантопразолу) гастропротекторы. При дополнительном обследовании у больной установлено противопоказание для приема ранее известных гастропротекторов – препаратов висмута, а именно

снижение рСКФ < 90 мл/мин/1,73 м² (у больной рСКФ = 73 мл/мин/1,73 м²). Больной назначен дополнительно гастропротектор метилметионинсульфония хлорид (ММСЛ) в суточной дозе 300 мг (по 1 капсуле в день во время еды). ММСЛ (Гастрарекс) защищает и восстанавливает слизистую оболочку желудка, снижает кислотность желудочного сока, нормализует моторику желудка и кишечника. Препарат разрешен к применению взрослым пациентам, продолжительностью приема 1 месяц. Противопоказания для ММСЛ: индивидуальная непереносимость, период беременности и лактации (не изучался). Через 3 дня терапии симптомы диспепсии уменьшились и полностью исчезли к концу 2-й нед. приема. Никаких побочных эффектов не наблюдалось. Рекомендовано продолжить прием метилметионинсульфония хлорида (ММСЛ – Гастрарекс) еще 2 нед.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

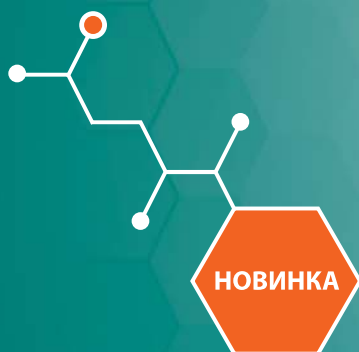
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *РЖГТК*. 2016;26(6):40-54. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Maev I.V. et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for diagnosis and treatment of peptic ulcer. *RJGGT*. 2016;26(6):40-54.] (In Russ.)
- 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 колопроктол.* 2012;4:17-26. [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev N.G., Andreev D.N. 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.] (In Russ.)
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *РЖГТК*. 2018;28(1):55-77. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. The Russian Gastroenterological Association clinical guidelines for diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *RJGGK*. 2018;28(1):55-77.] (In Russ.)
- Бордин Д.С., Машарова А.А., Хомерики С.Г. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;5:99-106. [Bordin D.S., Masharova A.A., Khomeriki S.G. Chronic gastritis: a modern view of the old problem. *Experimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2012;5:99-106.] (In Russ.)
- Lau J.Y., 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.
- Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Илларионова Ю.В. и соавт. Хронический гастрит: диагностика и лечение. *Фарматека*. 2009;8:50-54. [Yakovenko

GASTRAREX ГАСТРАРЕКС

СТРАТЕГИЯ МЯГКОЙ ЗАЩИТЫ НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ

МЕТИЛМЕТИОНИНСУЛЬФОНΙΑ
ХЛОРИД СПОСОБСТВУЕТ:

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



НОВИНКА



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.



RU.77.99.11.003.E.005122.11.18 от 20.11.2018. Реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

- E.P., Ivanov A.N., Illarionova Yu.V. et al. Chronic gastritis: diagnosis and treatment. *Pharmateca*. 2009;8:50-54. (In Russ.)
7. 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 Ya.S. 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.] (In Russ.)
8. Deding U., Ejlskov L., Grabas M.P.K., Nielsen B.J., Torp-Pedersen C., Bøggild H. Perceived stress as a risk factor for peptic ulcers: a register-based cohort study. *BMC Gastroenterology*. 2016;16:140. doi: 10.1186/s12876-016-0554-9.
9. Пахомова И.Г. Возможности применения метилметионинсульфония хлорида как компонента комбинированной терапии язвенной болезни и гастродуоденитов. *Медицинский совет*. 2018;14:28-32. [Pakhomova I.G. Potential use of methylmethioninesulfonium-chloride as a component of combination therapy for peptic ulcer and gastroduodenitis. *Meditsinsky Sovet*. 2018;14:28-32.] (In Russ.)
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Ивашкин К.В., Корочанская Н.В., Лопина О.Д., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Румянцева Д.Е., Симаненков В.И., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Шептулин А.А. Роль нарушения защитных факторов в развитии кислотозависимых заболеваний (Резолюция Экспертного совета 12-13 марта 2016). *РЖГГК*. 2016;3:115-116. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Ivashkin K.V., Korochanskaya N.V., Lopina O.D., Lapina T.L., Poluektova Ye.A., Rumyantseva D.Ye., Simanenkova V.I., Trukhmanov A.S., Khlynov I.B., Sheptulin A.A. (Expert Advisory Body Resolution, March 12-13, 2016) The role of violation of protective factors in the development of acid-related diseases. *RJGGK*. 2016;3:115-116.] (In Russ.)
11. Asha D., Patel A.D., Prajapati N.K. Review on Biochemical Importance of Vitamin U. *J Chem Pharm Res*. 2012;4(1):209-215.
12. 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.: Наука, 1973:53-60. [Nesterova A.P., Taits N.S. 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. M.: Nauka, 1973: 53-60.] (In Russ.)
13. Watanabe T., Ohara S., Ichikawa T., Saigenji K., Hotta K. Mechanisms for cytoprotection by vitamin U from ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. *Dig Dis Sci*. 1996 Jan;41(1):49-54.
14. The Photoprotective Effect of S-Methylmethionine Sulfonium in Skin/ Won-Serk Kim, Hyun-Min Seo, Wang-Kyun Kim et al. *SungInt. J. Mol. Sci*. 2015;16:17088-17100.
15. Голованова Е.С. Клинический эффект и анализ некоторых сторон механизма действия отечественного препарата витамина U (S-метилметионина) при язвенной болезни. Пермь, 1974. [Golovanova E.S. Clinical effect and analysis of some aspects of the mechanism of action of the domestic vitamin U (S-methylmethionine) in peptic ulcer. Perm, 1974.] (In Russ.)
16. Patel A.D., Prajapati N.K. Review on Biochemical Importance of Vitamin-U. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2012;4(1):209-215.
17. Анисимов В.Е. и др. Эффективность применения отечественного препарата витамина U при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Витамин U (S-Метилметионин). Природа, свойства, применение. М.: Наука, 1973:64-71. [Anisimov V.E. et al. The effectiveness of the use of domestic vitamin U in gastric ulcer and duodenal ulcer. Vitamin U (S-Methylmethionine) Nature, properties, application. M.: Nauka, 1973:64-71.] (In Russ.)
18. Na Young Lee, Kui Young Park, Hye Jung Min et al. Inhibitory Effect of Vitamin U (S-Methylmethionine Sulfonium Chloride) on Differentiation in 3T3-L1 Pre-adipocyte. *Cell Lines Ann Dermatol*. 2012;24(1):49-54.
19. Tunali S., Kahraman S., Yanardag R. Vitamin U, a novel free radical scavenger, prevents lens injury in rats administered with valproic acid. *Hum Exp Toxicol*. 2015 Sep;4(9):904-910.
20. Seri K., Matsuo T., Taniguchi T., Amemiya K., Kudo M., Saito G., Kato T. Hypolipidemic effects of S-methylmethionine (vitamin U) using various experimental procedures. *Arzneimittelforschung*. 1980;30(10):1694-1703.
21. Seri K., Matsuo T., Asano M., Sato R., Kato T. Mode of hypocholesterolemic action of S-methylmethionine (vitamin U) in mice. *Arzneimittelforschung*. 1979;29(12):1857-1858.
22. Matsuo T., Seri K., Kato T. Comparative effects of S-methylmethionine (vitamin U) and methionine on choline-deficient fatty liver in rats. *Arzneimittelforschung*. 1980;30(1):68-69.
23. Nakamura N., Uzawa H., Kanazawa K., Tamai Y., Tashiro Y., Koide M. Hypolipidemic effect of L-form S-methylmethionine sulfonium chloride in man. *Arzneimittelforschung*. 1981;31(4):725-729.
24. Cheney G. Effect of diet and cinchophen on production of experimental gastric ulcers in chicks. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med*. 1940;45:190.
25. Cheney G. Cinchophen gastric ulcers in chicks. *Arch. Int. Med*. 1942;70:532.
26. Cheney G. Prevention of histamine - induced peptic ulcers by diet. *Stanford M. Bull*. 1948;6:334.
27. Cheney G. Rapid healing of peptic ulcers in patient receiving fresh cabbage juice. *Calif. Med*. 1949;70:10231-236.
28. Cheney G., Waxler S.H., Miller I.J. Vitamin U therapy of peptic ulcer. Experience at San Quentin. *Prison California Medicine*. 1956;84(1):39-42.
29. Chan H.L., Wu J.C., Chan F.K. et al. Is non-*Helicobacter pylori*, non-NSAID peptic ulcer a common cause of upper GI bleeding? A prospective study of 977 patients. *Gastrointest Endosc*. 2001;53:438-442.
30. Wurzel G. *Arztl. Praxis*. 1969;8:14.
31. Дроздов В.Н., Ших Е.В., Стародубцева А.К., Смоляруч Е.А. Хронический гастрит и идиопатическая пептическая язва, перспективы применения S-метилметионина (витамин U) в комплексной терапии. *Трудный пациент*. 2018;6(16):12-18. [Drozdo V.N., Shikh E.V., Starodubtseva A.K., Smolyarchuk E.A. Chronic gastritis and idiopathic peptic ulcer, the prospects for the use of S-methylmethionine (vitamin U) in complex therapy. *Trudny Patient*. 2018;6(16):12-18.] (In Russ.)
32. Yamagata S., Takahasu S., Sato M., Nakatori T., Bytasu U. Библиограф. сборник. 1965; 2.
33. Nakamura U., Hirobasi T., Bytasu U. Библиограф. сборник. 1965; 2.
34. Самсон Е.И., Чернобровый В.Н., Лихачев В.А. Вопросы профилактики, диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения. Черновцы, 1970. [Samson E.I., Chernobrobij V.N., Likhachev V.A. Issues of prevention, diagnosis and treatment of the digestive system diseases. Chernivtsi, 1970.] (In Russ.)
35. Самсон Е.И., Луканев Г.Д. Терапевтическая эффективность применения витамина U при язвенной болезни. Пермский медицинский институт. Витамин U (S-метилметионин). Природа, свойства, применение. М.: Наука, 1973:96-101. [Samson E.I., Lukanov G.D. Therapeutic efficacy of vitamin U with ulcers. Perm State Medical Institute. Vitamin U (S-Methylmethionine) nature, properties, application. M.: Nauka, 1973:96-101.] (In Russ.)
36. Sato K. *J. Clin. and Exp. Med*. 1956;36:1139.
37. Suzue R. *Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ*. 1967;45:201.
38. Мещерская К.А. Фармакология и токсикология. 1954;17(5):26. [Meshcherskaya K.A. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1954;17(5):26.] (In Russ.)
39. Ichikawa T., Ito Y., Saegusa Y., Iwai T., Goso Y., Ikezawa T., Ishihara K. Author information 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.
40. Мансуров Х.Х., Пинхасов И.И. Результаты клинического испытания витамина U при язвенной болезни и хроническом гастрите. Витамин U (S-метилметионин). Природа свойства применение. М.: Наука, 1973:53-60. [Mansurov H.H., Pinhasov I.I. Results of clinical trial of vitamin U in peptic ulcer and chronic gastritis. Vitamin U (S-methylmethionine). Nature of properties application. M.: Nauka, 1973:53-60.] (In Russ.)
41. Франк Ю.П., Коржукова П.И. Применение витамина U у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и хроническим гастритом. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (патогенез, диагностика, лечение). М.: 1981:110-116. [Frank Yu.P., Korzhukova P.I. The use of vitamin U in patients with duodenal ulcer and chronic gastritis. Duodenal ulcer (pathogenesis, diagnosis, treatment). M.: 1981:110-116.] (In Russ.)
42. Диетология. Руководство. 5-е изд. Под ред. А.Ю. Барановского. СПб.: Питер, 2017. 1104 с. [Dietology. Guide. 5th ed. Under the editorship of A.Yu. Baranovsky. SPb: Peter, 2017. 1104 p.] (In Russ.)
43. Тихонов С.В. Предикторы низкой приверженности лечению у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова*. 2013;20(3):79-81. [Tikhonov S.V. Predictors of low treatment compliance in patients with gastroesophageal reflux disease. Bulletin of Saint Petersburg state Pavlov medical university. 2013;20(3):79-81.] (In Russ.)
44. Алексеева О.П., Касимова Л.Н., Горячева Е.Е. Приверженность терапии у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта. *РЖГГК*. 2016;1:20-28. [Aleksseeva O.P., Kasimova L.N., Goryacheva E.E. Adherence to therapy in patients with gastrointestinal tract pathology. *RJGGK*. 2016;1:20-28.] (In Russ.)
45. Кремлева О.В. Проблемы некомплаентности в соматической клинике, тактика преодоления [Электронный ресурс]. *Медицинская психология в России: электрон. науч. журн*. 2013;4:21. Режим доступа: <http://mpj.ru>. [Kremleva O.V. Problems of noncompliance in somatic clinical manifestations, overcoming technique [Electronic resource]. *Meditsinskaya Psikhologiya v Rossii: Elektron. Nauch. Zhurn* 2013;4:21 Accessed mode: <http://mpj.ru>.] (In Russ.)
46. Kim K.T., Kim J.S., Kim M.-H. et al. Effect of Enhancers on in vitro and in vivo Skin Permeation and Deposition of S-Methyl-L-Methionine. *Biomolecules & Therapeutics*. 2017;25(4):434-440. doi: 10.4062/biomolther.2016.254.

Профиль безопасности фармакотерапии У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Е.И. ПЕРЕСАДА^{1,2}, П.В. СЕЛИВЕРСТОВ³, Т.В. ВАВИЛОВА¹, В.А. БАШАРИН², В.Г. РАДЧЕНКО³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации: 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Информация об авторах:

Пересадка Екатерина Игоревна – аспирант кафедры лабораторной медицины и генетики Федерального государственного бюджетного учреждения

«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, преподаватель кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: +7 (812) 702-37-03

Селиверстов Павел Васильевич – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и нефрологии Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (812) 303-50-00; e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Вавилова Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (812) 702-37-03

Башарин Вадим Александрович – д.м.н., профессор, начальник кафедры военной

токсикологии и медицинской защиты Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: +7 (812) 292-32-86

Радченко Валерий Григорьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и нефрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (812) 303-50-00

РЕЗЮМЕ

НАЖБП является лидером среди хронических заболеваний печени во всем мире. Полиморбидность таких пациентов требует назначения различных групп лекарственных препаратов. Качество фармакологической коррекции, о котором свидетельствуют достижение необходимого лечебного эффекта и отсутствие побочных реакций проводимой терапии, напрямую зависит от функционального состояния печени. При заболеваниях печени клиренс лекарственных средств снижается, а период их выведения возрастает. Так, лекарства с высокой печеночной экстракцией могут повышать риск передозировки. В связи с этим до начала терапии необходим лабораторный и инструментальный контроль функции печени для снижения риска ее лекарственного поражения, побочных эффектов фармакотерапии и профилактики развития осложнений.

Ключевые слова: НАЖБП, фармакотерапия, профиль безопасности, эверолimus

Для цитирования: Пересадка Е.И., Селиверстов П.В., Вавилова Т.В., Башарин В.А., Радченко В.Г. Профиль безопасности фармакотерапии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Медицинский совет*. 2019; 3: 69-75. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-69-75>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safety profile of pharmacotherapy IN PAITIONTS WITH NON-ALCOGOLIC FATTY LIVER DISEASE

Ekaterina I. PERESADA^{1,2}, Pavel V. SELIVERSTOV³, Tatyana V. VAVILOVA¹, Vadim A. BASHARIN², Valery G. RADCHENKO³

¹ Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 197341, Russia, St. Petersburg, Akkuratova St., 2

² Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation: 194044, Russia, Saint-Petersburg, 6, Akademika Lebedev Street

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Mechnikov North-Western State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 191015, Russia, St. Petersburg, Kirochnaya St., 41

Author credentials:

Peresada Ekaterina Igorevna – post-graduate student of the department of laboratory medicine and genetics National medical research center named after V.A.

Almazov, lecturer of the department of military toxicology and medical protection Military medical Academy named after S.M. Kirov, tel. +7(812) 702-37-03

Seliverstov Pavel Vasilevich – MD, Ph.D., assistant professor of department internal medicine and nephrology North-Western State Medical University of Mechnikov,

Saint-Petersburg, Russia, e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru, tel. +7 (812) 303-50-00
Vavilova Tatyana Vladimirovna – MD, professor, head of the department of laboratory medicine and genetics National medical research center named after V.A.

Almazovtel, tel. +7(812) 702-37-03
Basharin Vadim Aleksandrovich – MD, Professor, head of the department of military toxicology and medical protection Military medical Academy named after S.M. Kirov, tel. +7(812) 292-32-86

Radchenko Valery Grigorievich – MD, professor of department internal medicine and nephrology North-Western State Medical University of Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia, tel. +7 (812) 303-50-00

ABSTRACT

NAFLD is a leader among chronic liver diseases worldwide. Polymorbidity of such patients requires the appointment of different groups of drugs. The quality of pharmacological correction, which is determined in achieving the desired therapeutic effect and the absence of adverse reactions of the therapy, depends on the functional state of the liver. In diseases of the liver clearance of drugs is reduced, and the period of their half-life increases. Thus, drugs with high hepatic extraction may increase the risk of overdose. In this connection, prior to therapy, laboratory and instrumental control of liver function is necessary to reduce the risk of its drug damage, side effects of pharmacotherapy and prevention of complications.

Keywords: NAFLD, pharmacotherapy, safety profile, everolimus

For citing: Peresada E.I., Seliverstov P.V., Vavilova T.V., Basharin V.A., Radchenko V.G. Safety profile of pharmacotherapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 3: 69-75. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-69-75>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Еще в 2012 г. Всемирная гастроэнтерологическая организация отметила, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является лидером среди хронических заболеваний печени (ХЗП) в странах Западной Европы. Ее распространенность в мире за последние 20 лет увеличилась вдвое, в то время как количество других ХЗП не изменилось [3]. На сегодняшний день, по данным различных авторов, распространенность НАЖБП составляет около 40% [7]. В Российской Федерации (РФ) частота выявления НАЖБП за последние 7 лет возросла более чем на 10% и составила 37,1%, заняв лидирующее место среди заболеваний внутренних органов [6]. С ростом количества заболевших увеличиваются и затраты на здравоохранение по всему миру. Подсчитано, что НАЖБП в течение ближайших 5 лет повысит прямую и косвенную стоимость медицинских услуг на 26% [3].

Согласно национальным рекомендациям, предложенным НОГР, НАЖБП трактуется как хроническое заболевание, объединяющее целый спектр клинко-морфологических изменений в печени (стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз) у лиц, не употребляющих в чрезмерном количестве алкоголь. НАЖБП диагностируется при накоплении липидов в виде триглицеридов (ТГ) в количестве более 5–10% от массы гепатоцитов или при наличии более 5% печеночных клеток, содержащих депозиты липидов [6].

Известно, что факторы, способствующие развитию и прогрессированию НАЖБП, подразделяются на первичные и вторичные. К первичным факторам относят: малоподвижный образ жизни, низкую физическую активность, сахарный диабет (СД), метаболический синдром, висцеральное ожирение, дислипидемию и пр. Среди вторичных факторов рассматривают: прием ряда лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, амиодарон, эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, ацетилсалициловая кислота, индометацин, бруфен, антибиотики), нарушение питания

(голодание, резкое сокращение или увеличение калорийности пищи, чрезмерное потребление углеводов, парентеральное питание, недостаток белков, витаминов и микроэлементов), нарушение процессов пищеварения и всасывания (хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта с секреторной недостаточностью пищеварительных ферментов), болезни обмена (Вильсона – Коновалова, Вебера – Крисчена, подагра), гипотиреоз, беременность, нарушение микробиоценоза кишечника с гиперэндотоксемией [6, 4, 13, 16, 18].

Помимо прочего, НАЖБП рассматривается как печеночное проявление метаболического синдрома. По данным российского исследования, при наличии метаболического синдрома встречаемость НАЖБП составляет 100% случаев, из них в 42% – в виде неалкогольного стеатогепатита [5, 8, 18].

Как правило, НАЖБП характеризуется бессимптомным течением. В связи с этим на практике врач часто сталкивается со случайно обнаруженным при биохимическом исследовании синдромом цитолиза, а пациенты обращаются к врачам по поводу жалоб, не связанных с заболеванием печени, а именно по поводу АГ, ИБС, заболеваний периферических сосудов, ожирения, СД 2 типа и др. Длительное время, оставаясь нераспознанной, НАЖБП приводит к снижению качества жизни, инвалидизации и смертности, что обусловлено, в первую очередь, прогрессированием заболевания с исходом в цирроз печени, печеночную недостаточность и гепатоцеллюлярную карциному. Известно, что цирроз печени, вызванный НАЖБП, является ведущей причиной ее трансплантации, а кроме «печеночных» последствий НАЖБП сильно коррелирует со смертностью от сердечно-сосудистых осложнений [3, 6, 15, 18, 22].

На сегодняшний день известно, что диагноз НАЖБП связан с более низкой продолжительностью жизни и является главной причиной увеличения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [17, 18, 22, 26]. Об устойчивой корреляции между повышенным уровнем

сывороточных ферментов и увеличением риска смерти от ССЗ также сообщается в многочисленных популяционных исследованиях [8]. По литературным данным, риск ССЗ при НАЖБП выше в 4,12 раза в сравнении с таковым у лиц без НАЖБП. А с учетом того, что патология сердечно-сосудистой системы, и в частности ИБС, занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности населения, роль НАЖБП нельзя недооценивать [5].

Подобная полиморбидность больных НАЖБП требует назначения различных групп лекарственных препаратов как в монотерапии, так и в комбинации, для коррекции артериальной гипертензии, гликемического статуса и профилактики осложнений ССЗ, а также гепатопротекторов и антиоксидантов для лечения НАЖБП. Доказано, что качество фармакологической коррекции, о котором свидетельствуют достижение необходимого лечебного эффекта и отсутствие побочных реакций проводимой терапии, напрямую зависит от функционального состояния печени. При заболеваниях печени клиренс лекарственных средств уменьшается, а период их полувыведения возрастает в результате снижения экскреции их гепатоцитами. В связи с этим при применении лекарств с высокой печеночной экстракцией может повышаться риск передозировки [10, 18].

Одной из основных групп лекарственных препаратов, используемых у пациентов с НАЖБП, являются гепатопротекторы. Это разнородная группа лекарств, препятствующих разрушению клеточных мембран и стимулирующих регенерацию гепатоцитов. Они подразделяются на несколько групп согласно синдрому повреждения печени, на который они направлены: 1) препараты, воздействующие преимущественно на проявления синдрома цитолиза, уменьшающие жировую инфильтрацию печени; 2) препараты, воздействующие преимущественно на проявления синдрома холестаза; 3) препараты с преимущественным детоксикационным действием; 4) препараты, препятствующие развитию фиброза и рекомендованные к применению на стадии цирроза печени; 5) препараты с предположительной противовирусной активностью; 6) препараты, стимулирующие регенерацию гепатоцитов и модулирующие иммунную систему; 7) препараты с комбинированным гепато- и нейротропным действием, влияющие на состояние центральной и периферической нервной системы [11].

Достижение быстрого желаемого результата терапии возможно только в случае, если лекарственные препараты, принимаемые пациентом, будут формировать в крови терапевтические уровни концентраций. Однако такая задача для лечащего врача становится достаточно сложной ввиду существования большого количества факторов, влияющих на фармакокинетику лекарственных средств как со стороны фармакологического вещества, так и со стороны организма в целом, но с учетом состояния функции печени [9].

На этапе резорбции будет иметь значение путь введения. Самым сложным с фармакокинетической позиции является пероральный путь поступления, характеризующийся влиянием pH различных отделов желудочно-

кишечного тракта, индивидуальной вариабельностью скорости всасывания, зависимостью от качественного и количественного состава микробиоты кишечника, наличием эффекта первичного прохождения через печень, энтерогепатической циркуляции [12, 23, 25].

Особого внимания заслуживает влияние кишечного микробиоценоза на метаболизм лекарств. Так, возможна деактивация лекарства ферментами и физиологически активными веществами, присутствующими в микробиоте. Примером этого является инактивация сердечного гликозида дигоксина под воздействием актинобактерии *Actinobacterium Eggerthella lenta* DSM2243 [25]. Также возможно изменение кинетики взаимодействия лекарства с ферментами, а именно конкуренция за сайт связывания с метаболитами, продуцируемыми микробиотой. Например, *Clostridium difficile* производит п-крезол, метаболизируемый печенью сходным с парацетамолом образом. При повышенном уровне бактериального п-крезола гепатотоксический эффект возникает при более низких концентрациях парацетамола [23].

Одним из механизмов влияния микробиоты на эффективность действия лекарства служит модуляция иммунной системы. Показательным препаратом в данном случае выступает противоопухолевый препарат циклофосфамид, который изменяет состав кишечной микробиоты и увеличивает проницаемость кишечной стенки. Вследствие этого некоторые виды бактерий способны переместиться из кишечника в ближайшие лимфатические узлы, где они воздействуют на процессы созревания иммунных клеток, с помощью которых и производится воздействие на опухоль. Циклофосфамид демонстрировал меньшую эффективность у мышей с недостаточной кишечной флорой или микробиота которых была нарушена приемом антибиотиков [27]. Так, в научных исследованиях на мышах было продемонстрировано, что после лечения антибиотиками или при отсутствии микрофлоры кишечника мыши не реагируют на прием препаратов на основе платины или СpG – олигонуклеотидную иммунотерапию, в отличие от мышей с нормальной микробиотой [24].

Помимо прочего, у больных НАЖБП с нарушением микробиоценоза кишечника наблюдается усугубление морфологических изменений структуры печени. Так, бактериальные токсины патогенной и условно-патогенной микрофлоры кишечника способны вызывать сенситизацию жировой печени к воздействию TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, что приводит к некрозу гепатоцитов, прогрессированию процесса и развитию фиброза [13, 16].

В связи с этим поддержание кишечного микробиоценоза в физиологическом (нормальном) состоянии является важной задачей в терапии больных НАЖБП [6, 13, 22].

Наряду с состоянием микробиоты для проведения качественной фармакотерапии имеет значение энтерогепатическая циркуляция. Энтерогепатический цикл лекарственных средств – один из путей нейтрализации лекарств в печени. В качестве примера выступает противораковый препарат иринотекан. У пациентов наблюдается побочный эффект – сильная диарея, обусловленная реактивацией препарата ферментом бета-глюкуронида-

зой, продуцируемой микробиотой. Фермент расщепляет конъюгат глюкуроновой кислоты с инактивированным препаратом. Побочный эффект может быть устранен приемом синтетического селективного ингибитора бактериальной бета-глюкуронидазы [28].

На этапе элиминации имеют значение особенности метаболизма лекарственного препарата, протекающего во всех клетках организма, но наиболее интенсивно происходящего в печени, а также функциональные возможности экскреторных органов, таким органом для ряда веществ является печень. Таким образом, функциональное состояние печени является одним из важнейших элементов, влияющих на успех лекарственной терапии, поскольку наличие ХЗП, в т. ч. НАЖБП, может усугублять течение заболевания за счет снижения эффективности и увеличения риска побочных эффектов терапии в результате нарушения метаболизма лекарственных средств [10].

Метаболизм лекарственных средств – это комплекс физико-биохимических изменений, которым подвергаются лекарственные средства в печени для снижения растворимости в жирах и изменения биологической активности. Цель биотрансформации заключается в переводе жирорастворимых трудновыводимых из организма веществ в водорастворимые соединения, которые смогут быть выделены с мочой и желчью. В процессе метаболизма лекарственные препараты могут становиться менее или более активными, а также могут не изменять своих свойств [10].

Известно, что биотрансформация лекарственных препаратов протекает в две фазы. На протяжении всего процесса биотрансформации наличие НАЖБП способно вносить изменения в биохимические процессы. Первая фаза – фаза окислительной, восстановительной или гидролитической трансформации молекулы, которая заключается соответственно в протекании реакций окисления, восстановления и гидролиза. Подобные процессы протекают при участии множества ферментов. Особого внимания заслуживает микросомальный цитохром Р-450, который метаболизирует значительную часть эндогенных и экзогенных продуктов, в т. ч. лекарства [10, 19].

Индукция микросомальных ферментов возможна такими веществами, как барбитураты, перфтораны, алкоголь, пищевые индукторы. Результатом индукции может служить снижение эффективности фармакотерапии ввиду интенсивной биотрансформации лекарственного препарата, в первую очередь гепатопротекторов. Индукция микросомальных цитохром Р-450 зависимых оксидаз помимо снижения концентрации препарата сопровождается формированием в процессе метаболизма свободных форм кислорода, которые вносят определенный вклад в прогрессирование НАЖБП [10, 19].

Наряду с индукцией гемопротеинов Р-450 возможно ингибирование ферментной системы, что, в свою очередь, вызовет проявление токсичности препаратов.

Вторая фаза биотрансформации лекарственных препаратов – фаза синтетических превращений. В этот период происходит связывание препаратов и/или метаболитов

с растворимой в воде молекулой, которой могут служить глутатион, сульфат, глюкуронид.

Основная часть ферментов, участвующих в биотрансформации, локализована в гладком эндоплазматическом ретикулуме. При непрерывном поступлении лекарственного препарата в гепатоцитах компенсаторно образуется больше гладкого эндоплазматического ретикулума, что приводит к развитию толерантности к препарату [10, 19].

Ферментативная активность гепатоцита зависит от большого количества факторов, в т. ч. при ХЗП, в результате нарушения функционального состояния клеток печени, наличия и степени повреждения гепатоцитов [15].

Одним из ведущих факторов развития патологии печени является химическое повреждение. Известно достаточно большое количество веществ – детергентов, разобщителей окислительного фосфорилирования и свободного дыхания, канцерогенов, лекарств и др., способных индуцировать разрыв молекулы ДНК в гепатоцитах и тем самым вести к гибели клеток: сульфат кадмия, диметил сульфат, 2-аминобифенил, диэтилстильбэстрол, менадион, литохолевая кислота, гидразин сульфат и др. Химическое повреждение печени могут вызывать природные вещества и ксенобиотики, включая фармацевтические препараты. На последние приходится до 25% всех случаев острого повреждения печени [15, 19].

В настоящее время известны 5 основных механизмов, ведущих к гибели гепатоцитов: 1) повреждения плазматической мембраны и нарушения цитоскелета; 2) дисфункция митохондрий; 3) утрата внутриклеточного ионного гомеостаза; 4) активация ферментов деградации веществ; 5) окислительный стресс в результате несоответствия прооксидантных и антиоксидантных ресурсов клетки [19].

Образование свободных радикалов и реактивных метаболитов является важным механизмом повреждения гепатоцитов. Активные формы кислорода постоянно образуются в аэробных условиях при различных метаболических процессах, в т. ч. за счет работы микросомальных цитохром Р-450 зависимых оксидаз смешанной функции. Печень справляется со свободными радикалами благодаря антиоксидантной системе. Однако в случае сбоя работы двух систем накопление окисленных форм ведет к формированию оксидативного стресса – одной из главных причин формирования НАЖБП [14]. Воздействие свободнорадикальных форм кислорода ведет к повреждению липидов мембраны гепатоцитов, повышает чувствительность клеток к другим альтерирующим агентам [19].

На функциональную активность гепатоцитов также могут повлиять иммунные механизмы. Выделяют несколько основных механизмов повреждения печени посредством молекулярных механизмов, относящихся к иммунным реакциям: функционирование киллерных лимфоцитов и клеточных коопераций, образование неоантигенов и аутоантител, действие медиаторов (цитокины, оксид азота), активация системы комплемента [19].

Все вышепредставленные процессы могут изменяться при НАЖБП. При приеме умеренного количества

лекарств все системы компенсаторно увеличивают свою активность, однако при заболеваниях печени их активность снижена и нарушена способность гепатоцита метаболизировать препараты за счет изменения процессов окисления и глюкуронидизации. При ХЗП клиренс лекарственных средств уменьшается, а период их полувыведения возрастает в результате снижения экстракции их гепатоцитами и увеличения объема распределения. При снижении выделения препарата печенью с 95% до 90% концентрация его в плазме увеличивается в 2 раза, что может привести к появлению симптомов токсичности. Так, при циррозе печени обычные дозы лекарств могут вызвать тяжелые токсические поражения [10].

Одним из примеров, демонстрирующих влияние патологии печени на фармакокинетику лекарственных веществ, является клинико-фармакологическое исследование эверолимуса при нарушении функций печени у больных с НАЖБП [20]. Поскольку эверолимус является мощным иммуносупрессивным препаратом, то его действие опосредуется путем ингибирования интрацитоплазматической серин-треониновой киназы (289-кДа), регулирующей рост, пролиферацию, выживаемость лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток. Препарат зарегистрирован для профилактики отторжения аллотрансплантата в комбинации со сниженными дозами ингибиторов кальциневрина у пациентов с низким или средним иммунологическим риском. Известно, что иммуносупрессивная терапия как таковая обладает стимулирующим влиянием на онкогенез, что обусловлено снижением иммунной настороженности, а также применяется для лечения злокачественных опухолей, в т. ч. распространенного почечно-клеточного рака, гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей, субэпидимальной гигантоклеточной астроцитомы. Получены хорошие результаты в лечении рецидивирующей множественной миеломы, рака желчных путей, неходжкинской

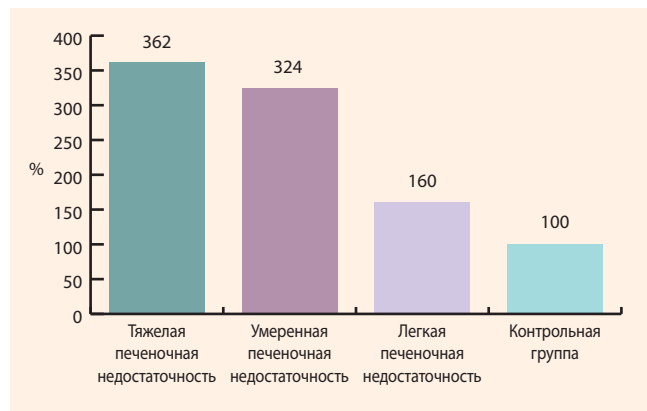
лимфомы [1, 2, 21]. Эверолимус обладает узким терапевтическим интервалом и вариабельностью фармакокинетики, обусловленной множеством факторов, в т. ч. ХЗП. Острые и хронические заболевания печени значительно замедляют элиминацию эверолимуса и увеличивают риск развития инфекционных осложнений. Так, в работе по изучению фармакологических особенностей применения эверолимуса у пациентов с ХЗП показано, что системная экспозиция эверолимуса увеличивается соответственно степени тяжести печеночной недостаточности, а общий клиренс препарата снижается соответственно степени печеночной недостаточности [25] (рис. 1, 2).

Проведенное нами исследование согласуется с литературными данными. Так, для изучения влияния патологии печени на фармакокинетику эверолимуса мы определяли концентрацию препарата в цельной крови у наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ 16 пациентов после трансплантации сердца методом ВЭЖХ-МС/МС. Среднее время после трансплантации сердца составило 4,5 года. Пациенты получали эверолимус в средней дозе 2,5 мг/сут. В основную группу (ОГ) вошли пациенты с НАЖБП, в группу сравнения (ГС) – пациенты без патологии печени. Измерение концентрации эверолимуса было выполнено в 348 образцах цельной крови, забранных в утренние часы перед приемом следующей дозы (в среднем 21 измерение на одного больного). Концентрацию эверолимуса определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием, разработанной и валидированной в лаборатории жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В результате проведенного исследования было выявлено превышение концентрации верхней границы терапевтического интервала в ОГ в 17,97% случаев, а в ГС – в 1,74% случаев [1].

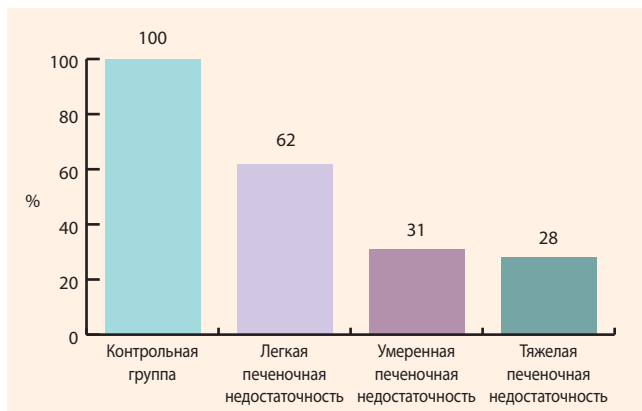
● **Рисунок 1.** Системная экспозиция эверолимуса 10 мг у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью по сравнению с группой с нормальной функцией печени

● **Figure 1.** Systemic exposure of everolimus 10 mg in patients with mild, moderate and severe hepatic decompensation compared with the group with normal liver function



● **Рисунок 2.** Общий клиренс эверолимуса у пациентов с легкой, средней и тяжелой печеночной недостаточностью по сравнению со средним значением общего клиренса у лиц с нормальной функцией печени

● **Figure 2.** The total clearance of everolimus in patients with mild, moderate and severe hepatic decompensation compared with the average value of total clearance in patients with normal liver function



Таким образом, для обеспечения высокой эффективности терапии и снижения риска побочных эффектов необходимо учитывать наличие сопутствующей печеночной патологии, формирование правильной схемы приема препаратов, возможные лекарственные взаимодействия, состояние микробиоты кишечника, особенности фармакокинетики лекарственных средств и при необходимости воспользоваться мониторингом концентрации лекарственного препарата [1].

С учетом высокой распространенности НАЖБП важным является проведение своевременной диагностики и адекватной персонализированной терапии НАЖБП [6, 13].

Также необходимо помнить, что сам лекарственный препарат способен вызывать лекарственные поражения печени (ЛПП) и усугублять течение НАЖБП. По литературным данным, ЛПП встречаются в общей медицинской практике как минимум в 1 случае на 1000 пролеченных пациентов, что составляет 10% всех побочных реакций на лекарственные средства [11]. До 40% случаев диагностированного гепатита обусловлены бесконтрольным применением лекарственных средств, а среди пациентов в возрасте старше 40 лет более 50% случаев гепатита являются лекарственно-индуцированными. При неконтролируемом приеме большинство лекарственных препаратов способно привести к развитию ЛПП, но наиболее часто развитию этой патологии способствуют гормональные контрацептивы, анаболические стероиды, антибактериальные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, системные противогрибковые и противотуберкулезные препараты. В литературе описаны случаи развития ЛПП при применении чистотела большого, солодки, александрийского листа, мяты болотной, шлемника, чапарели, индийских и тайских препаратов для снижения веса и «очищения» организма. Другим аспектом развития ЛПП является полипрагмазия. Одновременное употребление 6 лекарственных препаратов повышает риск развития ЛПП до 80%, особенно если имеет место нерациональное сочетание лекарственных средств и несколько сопутствующих заболеваний. В первую очередь в группу риска по развитию ЛПП входят лица пожилого возраста, а также пациенты с НАЖБП, поскольку и метаболизм, и выведение протекают гораздо медленнее [10].

С учетом значительной распространенности НАЖБП, длительного малосимптомного течения с преобладанием внепеченочных проявлений, высоких рисков сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования заболевания до начала интенсивной фармакологической терапии необходим лабораторный и инструментальный контроль функции печени для снижения риска развития ЛПП, побочных эффектов фармакотерапии и профилактики осложнений. Вторым важным моментом в обеспечении эффективности и безопасности лекарственной терапии является контроль концентрации лекарственных препаратов в крови пациентов с НАЖБП, а также проведение оценки функциональной эффективности терапии.

С учетом значительной распространенности НАЖБП, длительного малосимптомного течения с преобладанием внепеченочных проявлений, высоких рисков сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования заболевания до начала интенсивной фармакологической терапии необходим лабораторный и инструментальный контроль функции печени для снижения риска развития ЛПП, побочных эффектов фармакотерапии и профилактики осложнений. Вторым важным моментом в обеспечении эффективности и безопасности лекарственной терапии является контроль концентрации лекарственных препаратов в крови пациентов с НАЖБП, а также проведение оценки функциональной эффективности терапии.



Поступила/Received 20.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Безвуляк Е.И., Мельничникова О.С., Вавилова Т.В. Оптимизация мониторинга концентраций эверолимуса у пациентов после трансплантации сердца на фоне патологии печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;2:68-73. [Bezvylyak E.I., Melnichnikova O.S., Vavilova T.V. Optimizing monitoring of everolimus levels in patients after heart transplantation against the background of hepatopathy. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2018;2:68-73.] (In Russ).
- Безвуляк Е.И., Вавилова Т.В., Башарин В.А. Фармакологические и лабораторные аспекты терапевтического лекарственного мониторинга эверолимуса. *Medline.ru*. 2018;19(29):292-406. [Bezvylyak E.I., Vavilova T.V., Basharin V.A. Pharmacological and laboratory aspects of therapeutic drug monitoring of everolimus. *Medline.ru*. 2018;19(29):292-406.] (In Russ).
- Всемирная гастроэнтерологическая организация. Глобальные практические рекомендации «Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит». 2012. [World Gastroenterological Organization. Global practical guidelines «Non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis». 2012. www.worldgastroenterology.org.] (In Russ).
- Европейская ассоциация по изучению болезней печени, Европейская ассоциация по изучению диабета и Европейская ассоциация по изучению ожирения. «Клинические рекомендации EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени». *Journal of Hepatology*. 2016;64:1388-1402. [European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes and the European Association for the Study of Obesity. «Clinical guidelines of EASL – EASD – EASO for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease». *Journal of Hepatology*. 2016;64:1388-1402.] (In Russ).
- Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. *Смежные проблемы кардиологии*. 2016;12(4):424-429. [Drapkina O.M., Korneeva O.N. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from liver steatosis to cardiovascular risk. *Smezhnyye Problemy Kardiologii*. 2016;12(4):424-429.] (In Russ).
- Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В., Звенигородская Л.А., Конев Ю.В., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Айламазян Э.К., Власов Н.Н., Корниенко Е.А., Новикова В.П., Хорошина Л.П., Жесткова Н.В., Орешко Л.С., Дуданова О.П., Добрица В.П., Турьева Л.В., Тирикова О.В., Козлова Н.М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации утверждены XV съездом НОГР в 2015 году. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;7(119):85-96. [Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova E.V., Zvenigorodskaya L.A., Konev Yu.V., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Aylamazyan E.K., Vlasov N.N., Kornienko E.A., Novikova V.P., Horoshina L.P., Zhestkova N.V., Oreshko L.S., Dudanova O.P., Dobritsa V.P., Turyeva L.V., Tirikova O.V., Kozlova N.M., et al. Non-alcoholic fatty liver disease: clinical presentation, diagnosis, treatment. The guidelines were approved by the 15th Congress of NOGR in 2015. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2015;7(119):85-96.] (In Russ).
- Сучкова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинические и лабораторно-инструментальные особенности функции печени и желчевыводящих путей, эффективность комбинированной терапии. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2017. [Suchkova E.V. Non-alcoholic fatty liver disease: clinical and laboratory-instrumental features of the liver and biliary tract function, the efficacy of combination therapy. Dissertation for the degree of candidate of medical sciences. 2017.] (In Russ).
- Тирикова О.В., Козлова Н.М., Елисеев С.М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени и ее роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирский медицинский журнал*. 2015;1:30-36. [Tirikova O.V., Kozlova N.M., Eliseev S.M., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its role in the development of cardiovascular diseases. *Sibirsky Meditsinskiy Zhurnal*. 2015;1:30-36.] (In Russ).
- Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К., Малая И.П. Особенности фармакокинетики и подбора доз лекарственных препаратов у пациентов с

- нарушением функции печени. *Клиническая фармакология и терапия*. 2010;19(2):40-47. [Kobalava J.D., Shavarova E.K., Malaya I.P. Features of pharmacokinetics and drug dose-ranging in patients with impaired liver function. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2010;19(2):40-47.] (In Russ).
10. Михеева О.М. Печень и лекарственный метаболизм. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;1:121-124. [Mikheeva O.M. Liver and drug metabolism. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2011;1:121-124.] (In Russ).
 11. Минушкин О.Н. Гепатопротекторы в лечении некоторых заболеваний печени. *Медицинский совет*. 2016;14:52-57. [Minushkin O.N. Hepatoprotectors in the treatment of certain liver diseases. *Meditinsky Sovet*. 2016;14:52-57.] (In Russ).
 12. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И., Лазебник Л.Б., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Радченко В.Г., Авалуева Е.Б., Селиверстов П.В., Утсаль В.А., Комличенко Э.В. Нарушения микробного и эндогенного метаболизма при язвенном колите и целиакии: метаболомный подход к выявлению потенциальных биомаркеров хронического воспаления в кишечнике, связанного с дисбиозом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;7(143):4-50. [Sitkin S.I., Vakhitov T.Ya., Tkachenko E.I., Lazebnik L.B., Oreshko L.S., Zhigalova T.N., Radchenko V.G., Avalueva E.B., Seliverstov P.V., Utsal V.A., Komlichenko E.V. Microbial and endogenous metabolic disorders in ulcerative colitis and celiac disease: a metabolic approach to identifying potential biomarkers of chronic inflammation in the intestine associated with dysbiosis. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2017;7(143):4-50.] (In Russ).
 13. Селиверстов П.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: от теории к практике. *Архив внутренней медицины*. 2015;1(21):19-26. [Seliverstov P.V. Non-alcoholic fatty liver disease: from theory to practice. *Arkhiv Vnutrennei Meditsiny*. 2015;1(21):19-26.] (In Russ).
 14. Променасева Т.Е., Колесниченко Л.С., Козлова Н.М. Роль оксидативного стресса и системы глутатиона в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;5(99):80-83. [Promenasheva T.E., Kolesnichenko L.S., Kozlova N.M. The role of oxidative stress and glutathione system in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;5(99):80-83.] (In Russ).
 15. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н., Ситкин С.И. Заболевания печени и желчевыводящих путей. СПб., 2011. 526 с. [Radchenko V.G., Shabrov A.V., Zinov'yeva E.N., Sitkin S.I. Bile duct and liver diseases. SPb., 2011. 526 p.] (In Russ).
 16. Селиверстов П.В., Приходько Е.М., Ситкин С.И., Радченко В.Г., Вахитов Т.Я., Шаварда А.Л. Роль нарушений микробиоценоза кишечника и экзометаболитов микробиоты в развитии неалкогольной жировой болезни печени. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2016;3-4:M21-M22. [Seliverstov P.V., Prikhodko E.M., Sitkin S.I., Radchenko V.G., Vakhitov T.Ya., Shavarda A.L. The role of intestinal microbiocenosis and microbiota exometabolites disorders in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterologiya St. Petersburga*. 2016;3-4:M21-M22.] (In Russ).
 17. Селиверстов П.В. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский альманах*. 2016;1(41):61-3. [Seliverstov P.V. Obesity as a risk factor for the development of cardiovascular complications on the background of non-alcoholic fatty liver disease. *Meditinsky Almanakh*. 2016;1(41):61-3.] (In Russ).
 18. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: терапевтические возможности. *Consilium Medicum*. 2016;18(8). [Trukhan D.I., Ivanova D.S. Non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity: therapeutic options. *Consilium Medicum*. 2016;18(8).] (In Russ).
 19. Чиркин А.А. Молекулярные механизмы повреждения печени. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2000;1:27-34. [Chirkin A.A. Molecular mechanisms of liver injury. *Immunopathologiya, Allergologiya, Infektologiya*. 2000;1:27-34.] (In Russ).
 20. Халилулин Т.Р., Гармаш И.В., Малая И.П. Клинико-фармакологические исследования у пациентов с нарушенной функцией печени. *Клиническая фармакология и терапия*. 2012;21(2):30-33. [Khalilulin T.R., Garmash I.V., Malaya I.P. Clinical and pharmacological studies in patients with impaired liver function. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2012;21(2):30-33.] (In Russ).
 21. Bradley J.A., Watson C.J.E. mTOR inhibitors: Sirolimus and Everolimus. *Kidney transplantation*. 2013;19:267-286.
 22. Brea A., Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int J Cardiol*. 2013;167(4):1109-17.
 23. Clayton T.A. et al. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *PNAS USA*. 2009;106:14728-14733.
 24. Lida N. et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science*. 2013;342:967-970.
 25. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lenta*. *Science*. 2013;341:295-298.
 26. Targher G., Marra F., Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia*. 2008;51(11):1947-1953.
 27. Viaud S. et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science*. 2013;342:971-976.
 28. Wallace B.D. et al. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science*. 2010;330:831-835.

Первичный билиарный холангит – новая нозологическая единица в классификации болезней печени

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Т.В. ПЕНКИНА¹, Е.А. ШИКИНА¹, Д.Т. ДИЧЕВА², О.Е. БЕРЕЗУТСКАЯ¹, Н.Л. ГОЛОВКИНА¹, Л.Г. БЕКТЕМИРОВА², Д.Н. АНДРЕЕВ², С.А. КАРАУЛОВ²

¹ Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации»: 123060, Россия, г. Москва, ул. Народного Ополчения, д. 35

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Информация об авторах:

Пенкина Татьяна Васильевна – к.м.н., заслуженный врач России, гастроэнтеролог-гепатолог консультативно-диагностического отделения Федерального казенного учреждения здравоохранения «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации»; тел.: +7 (499) 192-06-16

Шикина Елена Алексеевна – к.м.н., врач-ревматолог, врач высшей категории, полковник в отставке, заведующая ревматологическим отделением Федерального казенного учреждения здравоохранения «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации»; тел.: +7 (499) 192-06-16

Дичева Диана Тодоровна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

охранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00

Березутская Ольга Евгеньевна – полковник внутренней службы, начальник гастроэнтерологического отделения Федерального казенного учреждения здравоохранения «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации»; тел.: +7 (499) 192-06-16

Головкина Наталья Леонидовна – майор внутренней службы, врач-гастроэнтеролог, заместитель начальника гастроэнтерологического отделения Федерального казенного учреждения здравоохранения «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации»; тел.: +7 (499) 192-06-16

Бектемирова Луиза Гильмановна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический универси-

тет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Караулов Сергей Алексеевич – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00

РЕЗЮМЕ

Выявление при скрининговых исследованиях изменения биохимических показателей функциональной активности печени требует дообследования пациента с целью определения генеза заболевания. В последние годы наиболее часто в рутинной практике используется изолированное определение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ), что не позволяет своевременно выявить латентно протекающий синдром холестаза. Первичный билиарный холангит (ПБХ), ранее обозначавшийся термином «первичный билиарный цирроз», – это относительно редкое хроническое аутоиммунное холестатическое заболевание печени, преимущественно поражающее женщин среднего возраста и склонное к прогрессирующему течению вплоть до развития цирроза печени. В рекомендациях AASLD и EASL отмечается необходимость длительного наблюдения пациентов на фоне постоянной терапии УДХК и регулярных диагностических исследований с целью выявления признаков прогрессирования заболевания. Описан клинический пример успешного лечения пациентки с ПБХ российским препаратом Эксхол®.

Ключевые слова: первичный билиарный холангит, АМА, показатели функциональной активности печени, холестаз, желтуха, УДХК, Эксхол®

Для цитирования: Пенкина Т.В., Шикина Е.А., Дичева Д.Т., Березутская О.Е., Головкина Н.Л., Бектемирова Л.Г., Андреев Д.Н., Караулов С.А. Первичный билиарный холангит – новая нозологическая единица в классификации болезней печени (обзор литературы и собственное клиническое наблюдение). *Медицинский совет*. 2019; 3: 76-82. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-76-82>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Primary biliary cholangitis – a new nosological unit in the classification of liver diseases

(LITERATURE REVIEW AND OWN CLINICAL OBSERVATION)

Tatiana V. PENKINA¹, Elena A. SHIKINA¹, Diana T. DICHEVA², Olga E. BEREZUTSKAYA¹, Natalya L. GOLOVKINA¹, Louise G. BEKTEMIROVA², Dmitry N. ANDREEV², Sergey A. KARAULOV²

¹ Federal Public Health Institution «Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation»: 35, Narodnogo Pollencheniya St., Moscow, Russia, 123060

² Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegateskaya St.

Author credentials:

Penkina Tatiana Vasilievna – Candidate of Medical Sciences, Honored Doctor of Russia, gastroenterologist, hepatologist, consulting and diagnostic department of the Federal Public Health Institution «Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation»; tel.: +7 (499) 192-06-16

Shikina Elena Alekseevna – Candidate of Medical Sciences, rheumatologist, doctor of the highest category, retired colonel, head of rheumatology department of the Federal Public Health Institution «Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation»; tel.: +7 (499) 192-06-16

Dicheva Diana Todorovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I.

Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 609-67-00
Berezutskaya Olga Evgenyevna – Colonel of Internal Service, Head of the Gastroenterology Department of the Federal Public Health Institution «Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation»; tel.: +7 (499) 192-06-16

Golovkina Natalya Leonidovna – Major of Internal Service, Gastroenterologist, Deputy Head of the Gastroenterology Department of the Federal Public Health Institution «Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation»; tel.: +7 (499) 192-06-16

Bektemirova Louise Gilmanovna – Postgraduate student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental

University named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 609-67-00

Andreyev Dmitry Nikolaevich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor to the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Karaulov Sergey Alexeevich – Candidate of Medical Sciences, Assistant to the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 609-67-00

ABSTRACT

Identification of changes in biochemical parameters of liver functional activity during screening studies requires additional examination of the patient in order to determine the genesis of the disease. In recent years, in routine practice, the most frequently used is an isolated definition of the level of transaminases (ALT, AST), which does not allow timely detection of latent cholestasis syndrome. Primary biliary cholangitis (PBC), previously referred to as primary biliary cirrhosis, is a relatively rare chronic autoimmune cholestatic liver disease, predominantly affecting middle-aged women and prone to progressing liver cirrhosis. The recommendations of AASLD and EASL note the need for long-term monitoring of patients with ongoing UDCA therapy and regular diagnostic studies to identify signs of disease progression. A clinical example of successful treatment of a patient with PBC with the Russian drug Exhol® is described.

Keywords: primary biliary cholangitis, AMA, indicators of liver functional activity, cholestasis, jaundice, UDCA, Exhol®

For citing: Penkina T.V., Shikina E.A., Dicheva D.T., Berezutskaya O.E., Golovkina N.L., Bektemirova L.G., Andreev D.N., Karaulov S.A. Primary biliary cholangitis – a new nosological unit in the classification of liver diseases (literature review and own clinical observation). *Meditsinsky Sovet*. 2019; 3: 76-82. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-76-82>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Первичный билиарный холангит (ПБХ) ранее обозначался термином «первичный билиарный цирроз». Согласно дефиниции Европейского общества по изучению заболеваний печени (EASL, 2017 г.), ПБХ – это хроническое аутоиммунное холестатическое заболевание, преимущественно поражающее женщин среднего возраста, склонное к прогрессирующему течению вплоть до развития цирроза печени. Характерным диагностическим признаком ПБХ является сочетание повышенного уровня биохимических маркеров холестаза с наличием

антимитохондриальных антител (AMA) и/или специфических антинуклеарных антител (ANA) в сыворотке крови [1].

В настоящее время во многих регионах мира отмечается тенденция к росту распространенности ПБХ, особенно четко прослеживаемая в развитых странах. Впервые клинические признаки ПБХ были описаны еще в 1851 г., а активное изучение данной патологии началось после ее включения в номенклатуру заболеваний гепатобилиарной системы под термином «первичный билиарный цирроз» в 1949 г.

Данная номенклатура была пересмотрена в 2014 г. В рамках этого процесса первичный билиарный цирроз предложено называть первичным билиарным холангитом, что обусловлено успехами современной медицины, позволяющими диагностировать данное заболевание у большинства пациентов на более ранних этапах – до развития цирротических изменений печени. Изменение терминологии было ратифицировано Европейским обществом по изучению заболеваний печени (EASL) в ноябре 2014 г. и поддержано Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (AASLD) в апреле 2015 г., а также Американской гастроэнтерологической ассоциацией (AGA) в июле 2015 г. Стоит отметить, что в пока еще действующей системе международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) рассматриваемая патология по-прежнему кодируется K74.3 «Первичный билиарный цирроз». Сформулированный на сегодняшний день вариант МКБ-11бетта, который продолжает разрабатываться экспертами ВОЗ, уже включает диагноз «первичный билиарный холангит» под кодом DB37.2.

Распространенность ПБХ варьируется в зависимости от региона с диапазоном от 19 случаев на 1 млн человек населения в Израиле до 402 случаев на 1 млн человек населения в США. Ежегодная заболеваемость ПБХ варьирует от 0,7 до 49 случаев на 1 млн человек населения.

ПБХ поражает преимущественно женщин с соотношением показателя заболеваемости между женщинами и мужчинами 9:1. В различных исследованиях было показано, что в общемировой популяции 1 из 1000 женщин старше 40 лет страдает ПБХ. Диагноз ПБХ обычно устанавливается в возрасте между 30 и 60 годами. Широкое применение лабораторных методов скрининга привело к диагностированию ПБХ на бессимптомной стадии у 60% пациентов. Нередко ПБХ позволяют заподозрить случайно выявленный повышенный уровень сывороточной щелочной фосфатазы (ЩФ) и АМА при плановой диспан-

серизации, а также в ходе обследования пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями (без гепатобилиарных симптомов). У ряда пациентов изменения в биопсионном материале, характерные для ПБХ, могут диагностироваться ранее, чем стойкое выявление холестаза в биохимическом анализе крови. У большинства пациентов обнаруживаются АМА при скрининге, однако это не является окончательным доказательством ПБХ. Спектр клинических признаков ПБХ достаточно гетерогенен (табл. 1) [2].

Типичный пациент с ПБХ – это женщина среднего возраста с жалобами на кожный зуд и/или выраженную слабость. Другие симптомы включают боль в правом подреберье, похудание, желтуху. Слабость и кожный зуд значительно снижают качество жизни пациентов с ПБХ. Данные симптомы могут быть первыми проявлениями манифестации заболевания, однако, как показывают некоторые наблюдения, их тяжесть не всегда коррелирует с выраженностью патологического процесса в печени. Слабость выявляется примерно у 50% пациентов с ПБХ, однако этот симптом редко является причиной обращения к врачу. Слабость часто персистирует на протяжении всего заболевания. С учетом того, что данный симптом является неспецифичным и мультифакториальным, необходимо исключение других возможных причин развития слабости, например, таких как анемия, гипотиреоз, сахарный диабет и депрессия [3, 4].

Интермиттирующий характер зуда может возникать за несколько лет до появления синдрома холестаза. Желтуха является поздним признаком ПБХ и возникает, как правило, через 6 мес. – 2 года от момента появления кожного зуда. Помимо этого, данный симптом является неблагоприятным прогностическим фактором [5].

При физикальном обследовании пациента с ПБХ обычно выявляются такие признаки, как гиперпигментация кожных покровов (в результате отложения меланина), их лихенизация, гепатоспленомегалия и ксантелазмы.

Симптомы и признаки прогрессирующего поражения печени, такие как асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП), а также энцефалопатия обычно встречаются на поздних стадиях ПБХ. Выявление при осмотре телеангиоэктазий, уменьшения мышечной массы проксимальных частей конечностей, асцита, отеков свидетельствует о трансформации заболевания в цирроз печени [6].

Длительно существующий холестаз сопряжен с недостатком желчных кислот, необходимых для полноценного переваривания и всасывания нейтральных жиров, в связи с этим у пациентов с ПБХ может отмечаться диарея с объемным пенистым стулом, приводящая к потере массы тела, несмотря на хороший аппетит и адекватную калорийность пищевого рациона. Нередко клинически значимым у пациентов с ПБХ является нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) и кальция. Дефицит витамина А наблюдается у 33,5% пациентов с ПБХ, витамина D – у 13,2%, витамина Е – у 1,9%, а витамина К – у 7,8%. Уменьшение всасывания витамина А способствует трофическим нарушениям кожи, увеличе-

● **Таблица 1.** Частота встречаемости клинических признаков у пациентов с первичным билиарным холангитом

● **Table 1.** Frequency of clinical signs in patients with primary biliary cholangitis

Симптом или признак	Частота (%)
Слабость	21–85
Кожный зуд	19–55
Гиперпигментация	25
Гепатомегалия	25
Спленомегалия	15
Ксантелазмы	10
Желтуха	3–10
Боль в правом подреберье	8
Бессимптомно	25–61

нию ее сухости, а также нарушениям сумеречного зрения (гемералопатия). Нарушение всасывания витамина К способствует развитию геморрагического синдрома, что усугубляется также нарушением синтеза в печени протромбина и других факторов коагуляции. Дефицит витамина D проявляется развитием остеопороза и разрушением твердых тканей зубов. Остеопения выявляется у 25% пациентов с ПБХ. Остеомаляция возникает достаточно редко, в основном у пациентов на стадии цирроза печени, находящихся на постельном режиме. У пациентов с ПБХ чаще отмечаются следующие клинические признаки остеопороза: боль в костях, спонтанные переломы позвоночника и ребер, значительно реже возникают переломы длинных трубчатых костей. Лечащему врачу крайне важно адекватно оценивать обмен кальция у пациентов с ПБХ для ранней медикаментозной коррекции возникающего остеопороза.

Представляем собственное клиническое наблюдение.

Пациентка А., 53 года, наблюдалась в ревматологическом и гастроэнтерологическом отделениях Главного клинического госпиталя Министерства внутренних дел Российской Федерации (ГКГ МВД РФ) на протяжении 2016–2017 гг. Из анамнеза известно, что с 2015 г. пациентка отметила появление боли и припухание в межфаланговых суставах кистей рук, самостоятельно принимала нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). В сентябре 2016 г. впервые была обследована ревматологом поликлиники. В анализах крови отмечалось повышение уровня ревматоидного фактора (РФ) – 218 (14 норм), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – 264,1, АСТ – 1,3 нормы, АЛТ – 1,8 нормы. В декабре 2016 г. поставлен диагноз «ревматоидный артрит», на фоне терапии НПВС и локальной терапии дипроспаном сохранялись боли в суставах верхних конечностей, утренняя скованность, общая слабость. Базисная терапия амбулаторно не назначена, т. к. ревматологом поликлиники в анализах крови отмечено повышение титров антинуклеарного фактора (АНФ) 1:5120, позитивные антитела к двуспиральной ДНК (анти-dsDNA). Для уточнения диагноза пациентка впервые в марте 2017 г. госпитализирована в ревматологическое отделение ГКГ МВД РФ. По результатам обследования диагностирован ревматоидный артрит, развернутая стадия (рис. 1, рис. 2); постменопаузальный остеопороз (Т-критерий по позвоночнику – 3,8, по бедру – 3,2). Назначена базисная терапия: лефлуномид 20 мг/сут. В связи с повышением уровня сывороточных трансаминаз до 1,5Н, ГГТП – 1,8Н при нормальном уровне ЩФ, билирубина пациентка была дообследована. УЗИ органов брюшной полости – диффузные изменения печени. Данных за вирусный гепатит (отрицательные HBsAg, антиHCV), болезни накопления (нормальный уровень сывороточного железа, ферритина, % НТЖ, церулоплазмина сыворотки), жировой болезни печени (ИМТ 25, нормальные показатели липидов, глюкозы) не было получено. Протеинограмма демонстрировала минимальное повышение уровня гамма-глобулинов (20,48%),

что рассматривалось как проявление основного заболевания. Патология печени расценена как лекарственно-индуцированное поражение, рекомендована отмена НПВС, прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) (Эксхол 500 мг) в дозе 1000 мг/сут – 2 таблетки в сутки. Представленные данные убедительно показали, что препарат Эксхол 500 мг в данной клинической ситуации эффективен в лечении ПБХ, его форма выпуска – в дозе 500 мг позволяет сократить количество принимаемых таблеток и за счет этого повышает приверженность лечению у пациента. Препарат также выпускается в виде капсул 250 мг, что помогает подбирать форму выпуска индивидуально каждому пациенту.

В июне 2017 г. пациентка повторно госпитализирована в ревматологическое отделение ГКГ МВД РФ в связи с нарастанием боли, длительной скованностью в суставах. Отмечена высокая активность РА на фоне приема лефлуномида 20 мг/сут. В период госпитализации в анализах крови: ГГТП – 3Н, ЩФ – 1,3Н, АЛТ и АСТ – 1,3Н, при нормальном уровне билирубина, гамма-глобулинов. В августе 2017 г. появилась выраженная общая слабость,

● **Рисунок 1.** Рентгеновский снимок кисти пациентки А

● **Figure 1.** X-ray of the hand of the patient A



тошнота, эпизоды потемнения мочи. Выполненные анализы крови продемонстрировали высокий титр АМА (1:1280).

Пациентка переведена в гастроэнтерологическое отделение ГКГ МВД РФ с жалобами на выраженную общую слабость, тошноту, эпизодически появляющуюся желтушность склер, потемнение мочи, артралгии. Объективно при поступлении: состояние средней степени тяжести. Нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Вес – 65 кг, рост – 160, ИМТ – 25. Кожа цвета загара, несколько суховата, тургор сохранен. Видимые слизистые обычной окраски, физиологической влажности. Периферические лимфоузлы не увеличены. Периферических отеков нет. ЧД – 16/мин. Аускультативная картина – без особенностей. Тоны сердца звучные, ритм правильный, ЧСС – 75/мин, АД – 120/70 мм рт. ст. Язык

- **Рисунок 2.** Рентгеновский снимок стопы пациентки А
- **Figure 2.** X-ray of the foot of the patient A



влажный, обложен у корня беловатым налетом. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень у края реберной дуги, безболезненна при пальпации, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, обычной окраски, кашицеобразный, до 2–3 раз в сутки (на фоне приема УДХК).

По данным проведенного обследования: общий анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи, копрология – в норме. Биохимический анализ крови: повышение прямого билирубина – 5,0 мкмоль/л (0–3,4) – 1,4 п, ГТП – 118 ЕД/л (10–73) – 1,7 п, ЩФ – 185 д/л (1,5 н), холестерин – 6,29 ммоль/л (3,5–5,2), остальные показатели, включая трансаминазы, в пределах нормы. Таким образом, на момент данного обследования у пациентки отмечался синдром холестаза в отсутствие цитолитического синдрома. Антитела АМА М2+, М2-3Е++ положительные. УЗИ органов брюшной полости: печень: контуры ровные, размеры левой доли – 6,1 см, правой доли – 12,3 см, эхогенность несколько повышенная, эхоструктура несколько диффузно неоднородная, очаговые изменения не выявлены. Желчный пузырь: положение типичное, размер – 6,8 x 2,6 см, толщина стенки – 0,3 см, эхогенность повышенная, содержимое – незначительное количество взвеси. Гепатикохоledох – 0,3 см, внутрипеченочные желчные протоки не расширены, вены портальной системы: портальная – 0,85 см, селезеночная – 0,5 см. Печеночные вены: НПВ – норма. Поджелудочная железа, селезенка, почки – без патологических изменений. Заключение: УЗ-картина умеренных диффузных изменений печени. Магнитно-резонансная холангиография – исследование проведено в аксиальной, саггитальной и фронтальной проекциях с толщиной срезов 1 мм. На полученных изображениях печеночные протоки не расширены, формируют общий печеночный проток обычно. Общий печеночный проток и холедох не расширены. Желчный пузырь – 63 x 38 x 40 мм, структура содержимого однородная, стенка не утолщена. Визуализируется извитой пузырный проток до 2 мм в диаметре. Контрастируется фрагментарно, просвет остальных протоков однородный. Убедительных дефектов наполнения не выявлено. Вирсунгов проток визуализируется на всем протяжении до 3 мм в диаметре. Холедох и вирсунгов проток визуализируются до места впадения в двенадцатиперстную кишку, просвет их однороден. Заключение: извитой пузырный проток 2 мм в диаметре. Убедительных данных за воспалительный процесс желчных протоков не обнаружено. Сдвиговая эластография печени: жесткость паренхимы – 4,09–4,52 кПа (в пределах F0), при компрессионной эластографии печени среднее значение фиброза составило -2,01 (в пределах F0), при непрямой эластометрии эластичность паренхимы -8,8 кПа F2 METAVIR.

На Боткинской схеме (табл. 2) представлен анамнез заболевания.

С учетом нарастающих жалоб пациентки, сохранявшегося цитолитического синдрома исключались аутоиммунный гепатит и ПБХ. Инструментальные методы (УЗИ, МРТ) позволили исключить поражение внепеченочных желчных протоков. Гипергаммаглобулинемия выявлена не была.

● **Таблица 2.** Боткинская схема заболевания

● **Table 2.** Botkin's disease pattern

	2015	12.2016	03.2017	07.2017	08.2017
Боли в суставах	+	++	++	+++	++
Слабость		+	++	+++	+++
Температура		37,5		37,5	
Тошнота, темная моча					+
РФ		14Н	28Н	33Н	
АНФ		1:5120			АМА 1:1280 (32Н)
АСТ		1,3Н	1,3Н	1,3Н	
АЛТ		1,8Н	1,5Н	1,3Н	
ГГТП			1,8Н	3Н	
ЩФ			Н	1,1Н	
Гамма-глобулины			20,5%	17,4%	
УЗИ органов брюшной полости	Диффузные изменения печени				
Диагноз	Ревматоидный артрит	Системная красная волчанка?	Ревматоидный артрит, ранняя стадия, п/м остеопороз	Хронический гепатит неуточненного генеза	
Терапия	Нимесулид 200 мг/сут	Бетаметазон 4 мг/сут	Лефлуномид 20 мг/сут, деносумаб 60 мг п/к однократно	Пульс-метипред № 2, лефлуномид 20 мг/сут НПВП, триамцинолон 40 мг однократно, УДХК 500 мг х 2 раза	Адеметионин 800 мг/сут

Таким образом, в рассматриваемом клиническом случае диагноз: ПБХ, начальная стадия, минимальный фиброз был установлен на основании следующих критериев: наличие АМА М2 в высоком титре, повышение маркеров холестаза (ГГТП и ЩФ до 1,5–1,7 нормы), женский пол, возраст – 53 года. От биопсии печени пациентка катего-

рически отказалась, что не позволило получить морфологического подтверждения обсуждаемого диагноза. Изменений внепеченочных протоков выявлено не было. Учитывая повышение уровня как маркеров холестаза (ГГТП и ЩФ), так и маркеров цитолитического синдрома (АЛТ, АСТ) на фоне постоянной терапии РА, не представ-



Урсодезоксихолевая кислота

Линейка универсальных гепатопротекторов на основе УДКХ по доступной цене

реклама





КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН

8 Производится на основе самой современной субстанции

₽ Доступная цена

ПРИМЕНЯЕТСЯ ПО НАЗНАЧЕНИЮ ВРАЧА. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

лялось возможным полностью исключить лекарственный компонент в генезе поражения печени. Согласно стандарту по ведению больных с ПБХ, данной пациентке назначен постоянный прием УДХК – препарата Эксхол® 500 мг 2 раза. Дополнительным показанием к применению УДХК в данном случае является сопутствующее вероятное лекарственное поражение печени.

При ПБХ остеопороз выявляется у 25–35% больных. Этот диагноз был выявлен и у нашей пациентки, в связи с чем был назначен деносумаб, постоянный прием витаминов D, препаратов кальция.

На фоне назначенной терапии жалобы регрессировали, пациентка отмечает значительное улучшение состояния – привычная физическая нагрузка не сопровождается слабостью, утомляемостью. Нормализовались лабораторные данные: трансаминазы – в пределах нормы, но ГГТП сохраняется на уровне 3,2Н, ЩФ – до 1,5Н.

Таким образом, в рамках современных возможностей клинко-инструментальных исследований представляется реальным диагностировать ПБХ у большей части пациентов на начальных этапах – до развития цирротических изменений. В рекомендациях AASLD и EASL отмечается необходимость длительного наблюдения пациентов на фоне постоянной терапии УДХК и регулярных диагностических исследований с целью выявления признаков прогрессирования заболевания [7]. Описанная выше схема наблюдения и постоянно проводящаяся адекватная терапия препаратами УДХК позволяют замедлить прогрессирование фиброза [8, 9]. АМА-позитивные пациенты с нормальным уровнем печеночных проб должны наблюдаться каждые 6 мес. с обязательным исследованием биохимических маркеров холестаза [10].



Поступила/Received 18.12.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Первичный билиарный цирроз. *Новости медицины и фармации*. 2012;2(414):60–65. [Zvyagintseva T.D., Chernobai A.I. Primary biliary cirrhosis. *Medical and pharmacy news [Novosti mediciny i farmacii]*. 2012;2(414):60–65]. (In Russ.)
2. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Бектемирова Л.Г. Первичный билиарный холангит. Сер. Клиническая гепатология. Пособие для врачей. М., 2017. [Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Bektemirova L.G. Primary biliary cholangitis. Ser. Clinical hepatology. Manual for doctors. M., 2017]. (In Russ.)
3. Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Ахтаева М.Л. Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома – звенья одной цепи. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012;5:3–11. [Kucheryavy Yu.A., Stukova N.Yu., Akhtaeva M.L. Chronic hepatitis, cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma are links in one chain. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology [Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii]*. 2012;5:3–11]. (In Russ.)
4. Лоранская И.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта. М.: Форте принт, 2013. [Loranskaya I.D. Functional disorders of the biliary tract. M.: Forte print, 2013]. (In Russ.)
5. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Бектемирова Л.Г. Синдром желтухи в клинической практике. М., 2017. [Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Bektemirova L.G. Jaundice syndrome in clinical practice. M., 2017]. (In Russ.)
6. Маев И.В., Полунина Т.Е. Холестаз в практике интерниста: алгоритм диагностики и тактика лечения. *Медицинский совет*. 2011;3–4:72–76. [Maev I.V., Polunina T.E. Cholestaz in the practice of internist diagnostics algorithm and treatment tactics. *Medical advice [Medicinskij sovet]*. 2011;3–4:72–76]. (In Russ.)
7. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2015;2:41–57. [Ivashkin V.T., Shirokova E.N., Maevskaya M.V., etc. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Study of the Liver on the diagnosis and treatment of cholestasis. *Rus. journ. of gastroenterol., hepatol., coloproctol.* 2015;2:41–57]. (In Russ.)
8. Окорочков А.Н. Руководство по лечению внутренних болезней. Т. 3. Лечение болезней печени, желчных путей, поджелудочной железы. М., 2010. [Okorokov A.N. Guidelines for the treatment of internal diseases. T. 3. Treatment of liver diseases, bile ducts, pancreas. M., 2010]. (In Russ.)
9. Руководство по внутренней медицине. Под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. М., 2015. [The Internal Medicine Manual. Edited by G.P. Arutyunov, A.I. Martynov, A.A. Spassky. M., 2015]. (In Russ.)
10. Бугаев А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты. *Consilium Medicum*. 2008;6:460–463. [Bugeyev A.O. Possibilities of clinical application of ursodeoxycholic acid. *Consilium Medicum*. 2008;6:460–463]. (In Russ.)

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.

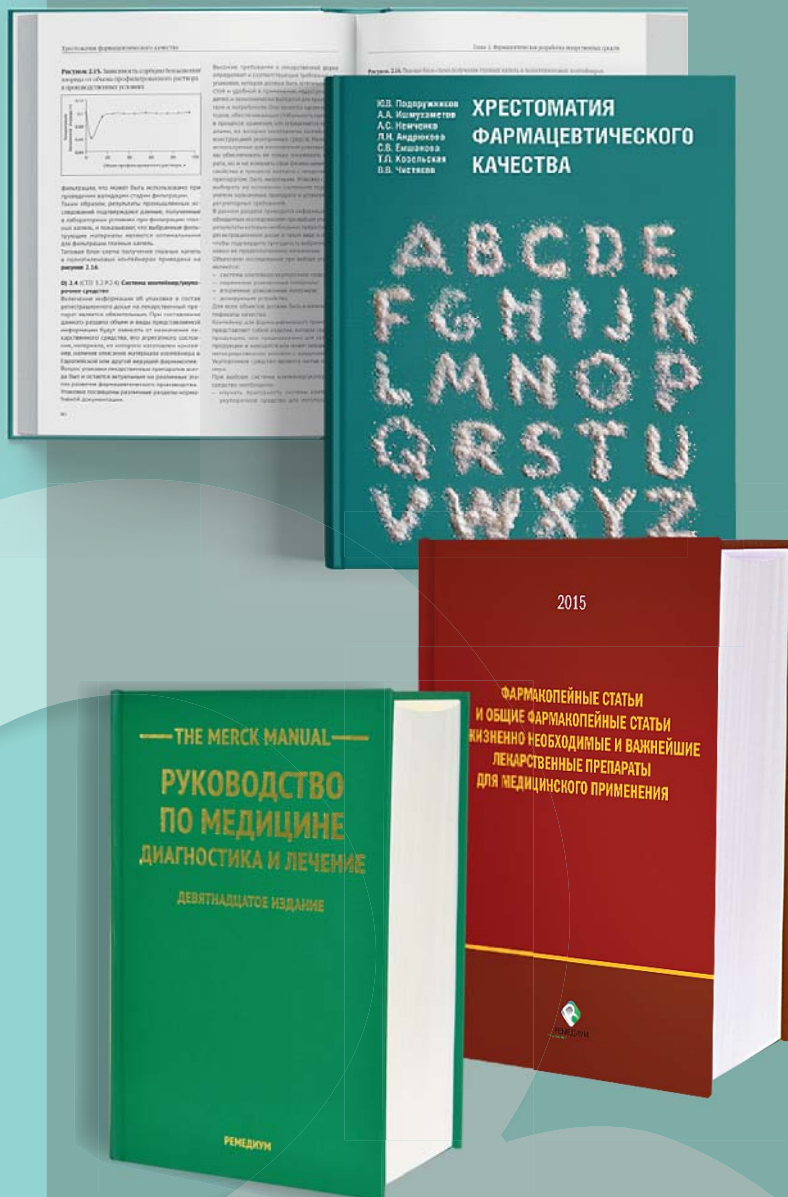
ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

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



РЕМЕДИУМ
группа

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

Многокомпонентные инфузионные гепатопротекторы ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

Е.И. САС^{1,2}, В.Б. ГРИНЕВИЧ¹

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации: 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Информация об авторах:

Сас Евгений Иванович – д.м.н., профессор 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; тел.:

+7(904) 600-14-45; e-mail: doctorsas@rambler.ru

Гриневиц Владимир Борисович – д.м.н., профессор, полковник медицинской службы, заведующий 2-й кафедрой терапии (усовершенствования врачей) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреж-

дения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) – президент Панкреатического клуба; тел.: + 7(921) 439-15-58

РЕЗЮМЕ

Лекарственные поражения печени (ЛПП) остаются сегодня одной из наиболее актуальных проблем не только гастроэнтерологии, но и всей терапии. До 10% случаев изменение лабораторных показателей можно связать с приемом лекарств. В последние годы значение ЛПП существенно возросло, что объясняется повышением количества лекарственных средств на фармацевтическом рынке, отпускаемых без рецепта, а также несоблюдением способов и режимов приема препаратов. В патогенезе ЛПП имеются общие звенья, включающие гипоксию, дезэнергизацию (дефицит выработки АТФ), повреждение мембран гепатоцитов и угнетение антиоксидантной защиты. Исходя из этого, патогенетическая фармакотерапия и профилактика поражений печени опираются на препараты с механизмом действия, направленным на устранение одного или нескольких звеньев патогенеза. Одним из таких препаратов является Ремаксол, в состав которого входят антиоксиданты-антигипоксанта метаболитного типа: естественные метаболиты, субстраты и кофакторы, участвующие в энергетическом обмене. Ремаксол назначался 30 больным язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) в фазе обострения в дополнение к основной эрадикационной терапии при возникновении цитолитического синдрома к концу первой недели терапии внутривенно капельно со скоростью 40–60 кап/мин в суточной дозе 400 мл в течение 10 дней ежедневно. На фоне применения Ремаксолола у пациентов с ЛПП отмечалась стабилизация основных биохимических показателей: уровня АСТ, АЛТ, прямого билирубина, ГГТП и щелочной фосфатазы. Данные изменения сопровождалась положительной динамикой общего состояния. Использование Ремаксолола у пациентов с ЛПП позволит добиваться клинической и биохимической ремиссии, предупреждая развитие тяжелых поражений печени, и способствует сохранению рекомендуемой длительности терапии основного заболевания.

Ключевые слова: лекарственное поражение печени, побочный эффект, янтарная кислота, Ремаксол

Для цитирования: Сас Е.И., Гриневиц В.Б. Многокомпонентные инфузионные гепатопротекторы при лекарственном поражении печени. Медицинский совет. 2019; 3: 84–88. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-84-88>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Multi-component infusion hepatoprotectors FOR LIVER DAMAGE

Evgeny I. SAS^{1,2}, Vladimir B. GRINEVICH¹

¹ Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation: 194044, Russia, Saint-Petersburg, 6, Akademika Lebedev Street

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 194100, Saint-Petersburg, 2, Litovskaya St.

Author credentials:

Sas Evgeny Ivanovich – Dr. of Sci. (Med), Professor of the 2nd Department (Therapy of Advanced Medical Education) of the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of

the Russian Federation; tel: +7 (904) 600-14-45; e-mail: doctorsas@rambler.ru
Grinevich Vladimir Borisovich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the 2nd Department (Therapy of Advanced Medical Education) of the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher

Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation; Vice-President of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia (SSGR) - President of the Pancreatic Club tel: + 7(921) 439-15-58

ABSTRACT

Drug-induced liver injuries (DILI) remain today one of the most pressing problems not only in gastroenterology, but also in all therapy. Up to 10% of the changes in laboratory parameters can be attributed to the use of drugs. The importance of DILI has

increased significantly in recent years, due to the increase in the number of over-the-counter medicines on the pharmaceutical market, as well as non-compliance with the methods and modes of administration. There are common links in the pathogenesis of DILI, including hypoxia, de-energization (deficit of ATP production), damage to hepatocyte membranes and suppression of antioxidant protection. Therefore, pathogenetic pharmacotherapy and prevention of liver damage are based on drugs with an action mechanism aimed at eliminating one or more links in the pathogenesis. One of these drugs is Remaxol, which includes antihypoxant-antioxidants of metabolic type: natural metabolites, substrates and cofactors involved in energy metabolism. Remaxol was administered to 30 patients with duodenal ulcer (DU) in the acute phase in addition to the main eradication therapy in the case of cytolytic syndrome by the end of the first week of therapy intravenously dripping at a rate of 40-60 drops/min in a daily dose of 400 ml for 10 days a day. Against the background of Remaxol application, the patients with DILI had stabilization of the main biochemical parameters: the level of AST, ALT, direct bilirubin, GGT and alkaline phosphatase.

These changes were accompanied by a positive dynamics of the general state of health. The use of Remaxol in patients with DILI will allow to achieve clinical and biochemical remission, preventing the development of severe liver damage, and contributes to the preservation of the recommended duration of treatment of the underlying disease.

Keywords: drug-induced liver injury, side effect, amber acid, Remaxol

For citing: Sas E.I., Grinevich V.B. Multi-component infusion hepatoprotectors for liver damage. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 3: 84-88. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-84-88>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Лекарственные поражения печени (ЛПП) – клинические и морфологические изменения печени, вызванные прямым или опосредованным повреждающим воздействием лекарственных препаратов или их метаболитов. Возникают они, как правило, у лиц, обладающих повышенной чувствительностью к данным препаратам, что обусловлено индивидуальными генетическими особенностями человека, либо могут быть связаны с фоновыми и сопутствующими заболеваниями, определяющими эту патологическую реакцию [1]. По различным данным, около 5% случаев клинически выявляемой желтухи связано с приемом лекарственных препаратов. Однако при обследовании больных с хроническим гепатитом неясной этиологии в 10% случаев изменение лабораторных показателей можно связать с приемом лекарств. Факторы риска развития ЛПП могут быть подразделены на эндогенные и экзогенные [2]. К экзогенным относятся: прием алкоголя, одновременный прием нескольких препаратов, доза, длительность и способ введения препарата, а также особенности его фармакокинетики и иммуногенность. К эндогенным факторам риска можно отнести: женский пол, возраст старше 40 лет, беременность, ожирение, дефицит массы тела, сопутствующие хронические заболевания печени, почек, сердца, реакции на препарат в анамнезе (либо на препарат данной фармакологической группы) [3]. Однако необходимо отметить, что гепатотоксический эффект лекарственных препаратов подразделяется на дозозависимый, который усиливается при увеличении дозы того или иного препарата, и дозозависимый, связанный с идиосинкразией.

В последние годы значение ЛПП существенно возросло, что объясняется повышением количества лекарственных средств на фармацевтическом рынке, отпускаемых без рецепта, несоблюдением способов и режимов приема препаратов, а также высоким распространением среди населения хронических диффузных заболеваний печени. Так как ЛПП могут имитировать симптомы различных острых и хронических заболеваний печени, верификация диагноза может вызывать серьезные затрудне-

ния. Установление точного и своевременного диагноза в данном случае играет ведущую роль в тактике ведения пациента [4].

Последствия таких поражений, как правило, могут носить необратимый характер и ведут к снижению качества жизни, а порой могут стать причиной цирроза и рака печени [2, 4–6].

Острое повреждение может возникать в паренхиме органа за счет как цитотоксического действия на гепатоциты (цитолитические поражения), так и поражения элементов внутрипеченочной желчевыводящей системы (холестатические поражения) либо носит сочетанный характер. В патогенезе ЛПП разного происхождения имеются общие звенья, включающие гипоксию, деэнергизацию (дефицит выработки и утилизации АТФ), повреждение мембран гепатоцитов (цитоплазматических и митохондриальных), активизацию свободнорадикального окисления и угнетение антиоксидантной защиты [1, 2, 5, 6]. Исходя из этого, патогенетическая фармакотерапия и профилактика поражений печени опираются на препараты с механизмом действия, направленным на устранение одного или нескольких звеньев патогенеза [7, 8–12].

Однако, несмотря на видимую простоту, ЛПП имеют широкий ассортимент патогенетических точек приложения. При этом основные звенья патогенеза ЛПП могут быть как связаны между собой, так и сильно различаться, что создает определенные сложности при выборе терапии. Так, активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) приводит к избыточному образованию свободных радикалов. Следующий шаг в этой патогенетической цепочке – нарушение функций митохондрий (за счет повреждения митохондриальной мембраны) и истощение запасов АТФ. Однако избыточное образование свободных радикалов может приводить и к денатурации белков (т.е. потере функциональной активности основных ферментативных систем), и к разрушению цитоскелета клетки (с весьма многочисленными исходами, в том числе, как вариант, нарушение гомеостаза Ca). Также существуют и другие патогенетические механизмы развития ЛПП: образование гаптеннов с последующим раз-

витиём аутоиммунной реакции на органеллы, с которыми произошло связывание гаптена; блокада транспортной РНК с нарушением процессов репарации клетки; связывание с ядерными и цитоплазматическими молекулами, изменение их функциональной активности, нарушение основных саногенетических механизмов функционирования клетки (как частный вариант, связывание с мембранными рецепторами). Все эти механизмы могут как развиваться по отдельности, так и сочетаться при развитии ЛПП даже на прием одного лекарственного препарата.

В свою очередь, это создает определенные сложности при выборе гепатопротективного препарата с целью лечения ЛПП: препарат должен быть полифункциональным, иметь несколько точек приложения, и максимально корректировать возникающие нарушения. Каждый из известных гепатопротекторов имеет свои «сильные стороны», основные точки приложения, однако неспособен максимально «перекрывать» все известные патогенетические механизмы токсического воздействия лекарственных препаратов на печень, что практически всегда ставит врача перед выбором либо требует в некоторых ситуациях комбинировать препараты. Одним из логических выводов из вышесказанного является создание современных высокоэффективных комбинированных лекарственных средств, оказывающих гепатопротекторное действие, обладающих взаимопотенцирующим механизмом действия. Одним из таких препаратов является Ремаксол, в состав которого входят антиоксиданты-антигипоксанты метаболитного типа: естественные метаболиты, субстраты и кофакторы, участвующие в энергетическом обмене [8–11, 13–14].

Фармакодинамика Ремаксол, позиционируемого как многокомпонентный инфузионный гепатопротектор, включает антиоксидантные, антигипоксантные и мембраностабилизирующие свойства [15], которые обеспечиваются его составом. В состав Ремаксол входят естественные метаболиты, оказывающие гепатотропный эффект (янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, метионин), и компоненты (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Cl^- и N-метилглукзамин), необходимые для обеспечения определенной осмолярности и буферной емкости инфузионного препарата [16, 17].

Согласно опубликованным данным, клинические проявления благоприятного действия Ремаксол при гепатопатиях весьма разнообразны и превосходят эффекты традиционной фармакотерапии: сопровождаются повышением качества жизни пациентов (исчезновение астеновегетативного синдрома, признаков интоксикации, диспепсии), нормализацией углеводного, липидного и пигментного обмена, восстановлением синтетической функции печени, исчезновением признаков цитолиза и холестаза [15, 16].

Янтарная кислота, представленная в Ремаксол как один из основных действующих компонентов, является универсальным промежуточным метаболитом, образующимся при взаимопревращении углеводов, белков и жиров в растительных и животных клетках. В физиологических условиях янтарная кислота диссоциирована, поэ-

тому название ее аниона – «сукцинат» часто применяют как синоним термина «янтарная кислота». Она является продуктом пятой и субстратом шестой реакции в цикле Кребса. Уникальность лечебного воздействия янтарной кислоты в организме связано с продукцией энергии, необходимой для обеспечения жизнедеятельности непосредственно при прохождении реакции (так называемое субстратное фосфолирование). Это в корне отличается от других реакций в цикле Кребса, в которых для синтеза АТФ требуется вовлечение всего каскада дыхательной цепи, который тоже повреждается при ЛПП. Таким образом, при возрастании нагрузки на энергетическую систему клетки поддержание ее работы обеспечивается преимущественно за счет окисления янтарной кислоты (т.е. янтарная кислота в условиях оксидативного стресса и гипоксии дает клетке возможность еще одного «дополнительного вдоха» с целью адаптации к возникшим патогенетическим процессам).

Именно это и обеспечивает широкий диапазон неспецифического лечебного действия янтарной кислоты и ее солей. Кроме того, янтарная кислота обладает и такими эффектами, как актопротекторный и противовирусный.

В экспериментальных исследованиях биологическая активность экзогенного сукцината зависела от дозы, режима введения препарата, его химической формы (кислота, соль, сложный эфир), а также от функционального состояния организма.

При применении физиологических доз янтарной кислоты выявлены две ведущие группы эффектов:

- прямое действие янтарной кислоты на клеточный метаболизм;
- влияние янтарной кислоты на транспорт свободного кислорода в ткани.

В экспериментах *in vitro* было показано, что применение сукцината приводило к приросту потребления кислорода тканями за счет окисления добавленных субстратов до конечных продуктов: углекислоты, воды и тепла. Одна молекула добавленной к ткани дикарбоновой кислоты обеспечивает окисление многих эндогенных субстратов. Иными словами, окисление сукцината является необходимым условием каталитического действия любой другой из карбоновых кислот для усвоения тканью кислорода (цикл три- и дикарбоновых кислот).

Потеря интермедиатов цикла возрастает при острых и хронических отравлениях аммиаком. Пополнение пула кислот цикла Кребса нарушается при алкоголизме, гиповитаминозе B_6 и при отравлениях ингибиторами пиримидоксальфосфат-зависимых ферментов. Поэтому пополнение пула интермедиатов цикла Кребса, в том числе из пищевых источников, является необходимым.

Никотинамид активирует NAD-зависимые ферменты клеток, защищающие мембраны клеток от разрушения свободными радикалами.

Синтез макроэргических молекул усиливается под воздействием инозина – производного пурина – предшественника аденозинтрифосфата. Антиоксидантное действие инозина реализуется за счет:

- активации синтеза NAD в митохондриях из никотинамида, где инозин выступает в роли донора рибозы;
- стимуляции анаэробного гликолиза с образованием лактата и NAD⁺;

■ ингибирования фермента ксантиноксидазы и подавления радикальных процессов.

Липотропный эффект метионина способствует синтезу холина, недостаточное образование которого приводит к нарушению синтеза фосфолипидов из жиров и отложению нейтрального жира в печени. Путем метилирования и транссульфирования метионин обезвреживает токсичные продукты.

Целью исследования явилось изучение клинической и биохимической эффективности Ремаксола при ЛПП с минимальной и умеренной активностью.

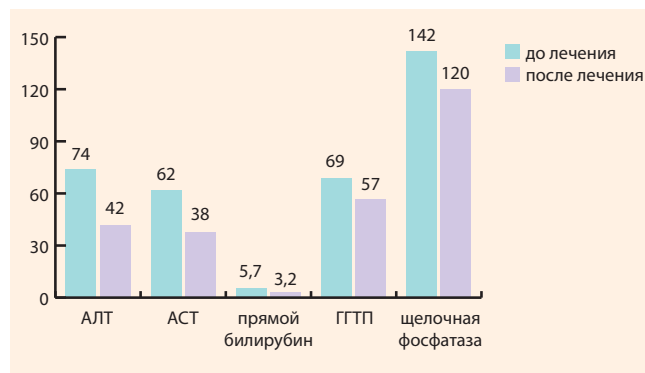
Ремаксол назначался 30 больным язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) в фазе обострения в дополнение к основной эрадикационной терапии при возникновении цитолитического синдрома к концу первой недели терапии внутривенно капельно со скоростью 40–60 кап/мин в суточной дозе 400 мл в течение 10 дней ежедневно. Средний возраст больных составил $37,7 \pm 7,3$ года. Соотношение мужчин и женщин среди больных ЯБДК, получавших терапию Ремаксолом, составило 80 и 20% (24 и 6 человек соответственно).

У всех больных в динамике проводилось исследование следующих показателей:

- общеклинических;
- биохимических (АСТ, АЛТ, билирубин, ЩФ, ГГТП, глюкоза, калий);
- холестерина и липопротеидов сыворотки крови (общий холестерин, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, коэффициент атерогенности (КА));
- ФГДС;
- ЭКГ;
- УЗИ органов брюшной полости.

● **Рисунок 1.** Динамика основных биохимических показателей у пациентов с ЛПП на фоне использования Ремаксола

● **Figure 1.** Dynamics of basic biochemical parameters in patients with DILI against the background of Remaxol use



■ Оценка выраженности клинических проявлений болевого абдоминального и диспептического синдромов проводилась путем самонаблюдения с использованием балльного шкалирования (визуально-аналоговая шкала) при значениях: 0 – отсутствие симптома, 5 – максимальная его выраженность.

■ Оценка психологического статуса.

■ Проведена оценка качества жизни по опроснику SF-36 (в баллах рассматривались следующие шкалы: PF – физического функционирования, RP – физического ролевого функционирования, BP – боли, GH – общего здоровья, VT – жизнеспособности, SF – социального функционирования, RE – ролевого эмоционального функционирования, MH – ментального (психологического) здоровья).

На фоне применения Ремаксола у пациентов с ЛПП отмечалась стабилизация основных биохимических показателей: уровня АСТ, АЛТ, прямого билирубина, ГГТП и щелочной фосфатазы (рис. 1).

Ремаксол для печени – время для жизни!

Интеллектуальная защита здоровья
полисан

Инфузионный гепатотропный препарат

* Распоряжение Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 2733-р

Препарат инициальной терапии при поражении печени различного генеза

Воздействует на основные механизмы развития повреждения печени:

- митохондриальную дисфункцию
- повреждение клеточных мембран
- оксидативный стресс
- холестаза, цитолиз
- нарушение белково-синтетической функции

ПРОИЗВЕДЕНО ПО GMP

аккредитовано в соответствии с ЖНВЛП

Ремаксол

● **Таблица.** Динамика регрессии клинических проявлений диспепсического и абдоминального синдромов у больных ЯБДК при использовании Ремаксолола

● **Table.** Dynamics of regression of clinical manifestations of dyspeptic and abdominal syndromes in DU patients using Remaxol

Клинические симптомы	Основная группа	
	До лечения	После лечения
Общая слабость, баллы	2,9 ± 0,3	1,6 ± 0,4 *
Утомляемость, баллы	2,7 ± 0,3	1,6 ± 0,3 *
Сухость во рту, баллы	3,2 ± 1,2	1,3 ± 0,3
Металлический привкус во рту, баллы	2,5 ± 0,2	1,7 ± 0,1 *

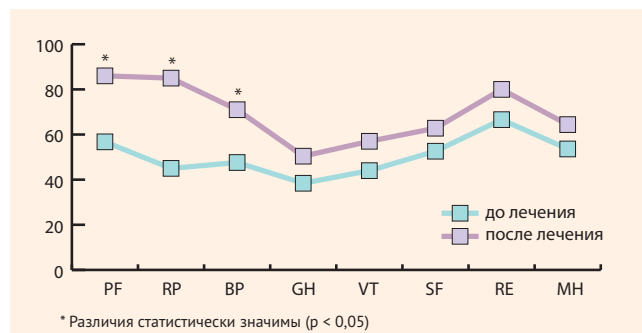
* Различия с группой сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).

Данные изменения сопровождались положительной динамикой общего состояния (табл.). Так, препарат Ремаксол эффективно купировал ведущие клинические синдромы болезни – астеновегетативный, диспепсический синдромы (по показателям выраженности общей слабости, утомляемости, сухости во рту и металлического привкуса во рту).

Данные изменения сопровождались положительной динамикой качества жизни: по данным общего опросника SF-36 наибольшее приращение показателей качества жизни пациентов было отмечено по шкалам ролевого физического и физического функционирования, а также

● **Рисунок 2.** Динамика качества жизни у пациентов с ЛПП на фоне использования Ремаксолола

● **Figure 2.** Dynamics of quality of life in patients with DILI with Remaxol



* Различия статистически значимы ($p < 0,05$)

шкале боли (рис. 2). Безусловно, в реализации данных положительных изменений значительный вклад был внесен эрадикационной терапией, однако ее безопасность и продолжительность была обеспечена гепатопротективным эффектом Ремаксолола.

Таким образом, использование Ремаксолола у пациентов с лекарственными поражениями печени позволяет добиваться клинической и биохимической ремиссии, предупреждая развитие тяжелых поражений печени, и способствует сохранению рекомендуемой длительности терапии основного заболевания.



Поступила/Received 01.04.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Abboud G., Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Drug Saf.* 2007;30(4):277–294.
- Andrade R.J., Robles M., Fernández-Castañer A., López-Ortega S., López-Vega M.C., Lucena M.I. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists. *World J Gastroenterol.* 2007;13(3):329–340.
- Mindikoglu A.L., Magder L.S., Regev A. Outcome of liver transplantation for drug-induced acute liver failure in the United States: analysis of the united network for organ sharing database. *Liver Transpl.* 2009;15:719–29.
- Полунина Т.Е. Лекарственные гепатиты. *Тер. архив.* 1999;71(12):46–49. [Polunina T.E. Medicinal hepatitis. *Ther. archive. [Ter. arhiv].* 1999;71(12):46–49.] (In Russ).
- Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственный гепатит. *Consilium medicum. Приложение к журналу Consilium medicum. Гастроэнтерология.* 2008;1:3–10. [Polunina T.E., Maev I.V. Medicinal hepatitis. *Consilium medicum. Appendix to the journal Consilium medicum. Gastroenterology [Consilium medicum. Prilozhenie k zhurnalu Consilium medicum. Gastroenterologiya].* 2008;1:3–10.] (In Russ).
- Ковтун А.В., Яковенко А.Н., Яковенко Э.П. и др. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение. *Лечащий врач.* 2009;2:8–14. [Kovtun A.V., Yakovenko A.N., Yakovenko E.P. et al. Drug-induced liver injury. Diagnostics and treatment. *Doctor in charge [Lechashij vrach].* 2009;2:8–14.] (In Russ).
- Gunawan B., Kaplowitz N. Chapter 119 Drug-induced liver disease. *Advanced therapy in gastroenterology and liver disease.* 2005:689–693. [In Russ].
- Суханов Д.С., Артюшкова Е.Б., Дудка В.Т., Оковитый С.В. Эффективность ремаксолола и адеметионина при сочетанном экспериментальном поражении печени противотуберкулезными препаратами резервного ряда и алкоголем. *Туберкулез и болезни легких.* 2014;92(4):59–62. [Suhonov D.S., Artyushkova E.B., Dudka V.T., Okovity S.V. Efficacy of remaxol and ademetionine in experimental drug-induced liver injury with combination of back-up anti-tuberculosis drugs and alcohol. *Tuberculosis and lung diseases. [Tuberkulez i bolezni legkih.]* 2014;92(4):59–62.] (In Russ).
- Bode C. Dangerous Liaisons. *The Scientist.* 2010;5:320–343.
- Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчевыводящих путей: Практич. рук.: Пер. с англ. Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: Гэотар Медицина, 1999; 864 с. [Sherlock S., Dooley J. Liver and biliary tract disease: Practical hands: Per. from English. Under editorship of Z.G. Aprosina, N.A. Mukhin. M.: Gaotar Medicine, 1999; 864 p.] (In Russ).
- Clark J.M., Brancati F.L., Diehl A.M. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2003;98: 960–7.
- Jalan R., Hayes P.C. Review article: quantitative tests of liver function. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9:263.
- Lee W.M. Drug-induced hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.* 2003;349:474–485.
- Poordad F.F. Laboratory evaluation and liver biopsy assessment in liver disease Chapter105. *Advanced therapy in gastroenterology and liver disease.* 2005:604–611.
- Павелкина В.Ф., Амплеева Н.П. Сравнительная эффективность гепатотропной активности ремаксолола и эссенциале Н при хронических вирусных гепатитах. *Экспер. и клин. фармакол.* 2014;12:17–21. [Pavelkina V.F., Ampleeva N.P. Comparative efficiency of hepatotropic activity of Remaxol and Essentiale N in chronic viral hepatitis. *Exper. and clin. pharmacol. [Ieksp. i klin. farmakol.]* 2014;12:17–21.] (In Russ).
- Солугуб Т.В., Горячева Л.Г., Суханов Д.С. и др. Гепатопротективная активность ремаксолола при хронических поражениях печени (материалы многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования). *Клин. мед.* 2010;1:62–66. [Sologub T.V., Goryacheva L.G., Sukhanov D.S., et al. Hepatoprotective activity of Remaxol in chronic liver damage (materials of multicenter randomized placebo-controlled study). *Clin. med. [Klin. Med.]* 2010;1:62–66.] (In Russ).
- Суханов Д.С., Романцов М.Г. Эффекты гепатопротектора при поражении печени у больных туберкулезом органов дыхания. *Успехи современного естествознания.* 2008;10:40–50. Sukhanov D.S., Romantsov M.G. Effects of hepatoprotector in liver damage in patients with respiratory tract tuberculosis. *Successes of modern science [Uspehi sovremennogo estestvoznaniya].* 2008;10:40–50.] (In Russ).

Большое будущее малой молекулы

главная задача врача – определить верную тактику лечения. Персонализированная медицина дает возможность современному практикующему врачу максимально учитывать индивидуальные особенности пациента, предотвращая развитие осложнений и инвалидизацию. Какими терапевтическими возможностями располагают современные гастроэнтерологи в лечении язвенного колита? С этим вопросом мы обратились к председателю Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника, руководителю отделения гастроэнтерологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, доктору медицинских наук, профессору Елене Александровне Белоусовой.

Big future for small molecule

the major concern for the practitioner is to determine the correct approach to the treatment. The personalized medicine allows the modern practitioner to leverage the individual patient characteristics, preventing the development of complications and disability. What therapeutic possibilities do modern gastroenterologists have for the treatment of ulcerative colitis? We asked this question to the Chairman of the Russian Society for the Study of Inflammatory Bowel Diseases, Head of the Department of Gastroenterology of Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Doctor of Medical Sciences, Professor Elena Alexandrovna Belousova.



Елена Александровна Белоусова, д.м.н., профессор, председатель Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника, руководитель отделения гастроэнтерологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского

– Уважаемая Елена Александровна, насколько в настоящий момент в России и в мире распространен язвенный колит?

– Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) очень распространены во всем мире, хоть и неравномерно. В настоящее время самая высокая заболеваемость отмечается в Америке, Канаде, Скандинавских странах, странах Бенилюкса. Максимальный показатель распространенности, который зафиксирован для язвенного

колита (ЯК), – около 500 человек на 100 тыс. населения. За последние семь лет он вырос более чем в 2 раза. Эта тенденция характерна и для России. Хотя в целом по стране статистики у нас нет, что связано с отсутствием единого национального регистра, но есть данные по отдельным регионам, где ведется учет таких пациентов: по Московской области (за последние 10 лет заболеваемость здесь выросла в 6 раз), Иркутску, Казани, Татарстану. В России порог заболеваемости сейчас находится приблизительно на нижней границе европейского уровня, но общая тенденция в мире – это эпидемия ВЗК, и в частности ЯК, и смещается этот градиент с запада на восток и в силу истинного роста заболеваемости, и в силу того, что в России и Азии улучшается диагностика.

– Насколько значима сегодня проблема язвенного колита?

– Проблема острая, социально значимая, т.к. пик заболеваемости приходится на молодой, трудоспособный, репродуктивный возраст – 20–40 лет. Эти пациенты теряют социальную адаптацию, они не в состоянии работать из-за частых госпитализаций, переносят калечащие операции – колэктомию. Многие получают инвалидность. Увы, наше законодательство построено таким образом, что эффективные дорогостоящие препараты у нас получают только инвалиды по федеральной программе для льготников. Однако, к сожалению, это не выход из положения, т.к. в данном случае возникает парадоксальная ситуация: как только больному становится лучше, с него снимают инвалидность, он перестает лечиться, и все симптомы возвращаются. Социальная значимость проблемы обусловлена также удорожанием стоимости ведения таких пациентов, потому что во всем мире госпитализация и операции стоят гораздо дороже амбулаторного лечения.

– Каковы причины и механизмы развития язвенного колита?

– К сожалению, этиология заболевания не изучена. Однако известно, во-первых, что оно имеет генетическую детерминанту, причем за его развитие отвечает не один ген. Во-вторых, в механизме воспаления при этом заболевании задействованы иммунные механизмы, извращение как клеточного, так и гуморального иммунитета. Заболевание считается в большой степени аутоиммунным, во всяком случае аутоиммунные реакции присутствуют у значительной части больных, что проявляется в системности поражения так же, как при системных ревматических заболеваниях – красной волчанке, ревматоидном артрите. Чаще всего поражается суставной аппарат и кожа, и мы видим язвенный колит (или болезнь Крона) именно в сочетании с анкилозирующим спондилитом, с узловой эритемой. Встречаются также редкие коморбидные состояния. Кроме того, частое сочетание – ВЗК с псориазом или с псориатическим артритом, что объясняется наличием общих генов у воспалительных заболеваний кишечника, анкилозирующего спондилита, псориаза, псориатического артрита. Таким образом, симбиоз генетических и внешних факторов и извращенного иммунитета – это та триада, которая приводит к развитию заболевания.

– Появляются ли дополнительные возможности диагностики ЯК?

– Ключевым методом диагностики язвенного колита остается эндоскопическое исследование – без него поставить диагноз невозможно. Никакие лучевые методы, КТ и МРТ не заменят эндоскопии. Сейчас развивается направление ультразвуковой диагностики, и в некоторых странах этот метод считается одним из ведущих, но все же он на втором месте после эндоскопии, т.к. при УЗИ можно оценить состояние стенки кишки, сосудов, но не слизистой оболочки.

Возникает также вопрос мониторинга эффективности лечения, что следует оценивать по исчезновению клинических симптомов (нормализация стула, отсутствие крови в стуле) и по нормализации эндоскопической картины, т.е. заживлению слизистой оболочки толстой кишки. Основная цель – достигнуть клинико-эндоскопической ремиссии. Для неинвазивного мониторинга, чтобы не проводить часто эндоскопическое исследование, существуют т.н. сурrogатные маркеры, или лабораторные тесты. Для язвенного колита и болезни Крона это фекальный кальпротектин и С-реактивный белок. Исследование на фекальный кальпротектин следует проводить с определенной кратностью, хотя бы раз в три месяца. Если кальпротектин повышен, то это показание для эндоскопического исследования. В настоящий момент почти весь мир, и Россия в частности, старается внедрить у себя т.н. стратегию treat-to-target – «лечение до цели», которая была сформулирована Международным комитетом ВЗК. Основная цель заключается в достижении клинической и эндоскопической ремиссии, что снижает частоту оперативных вмешательств, госпитализаций, осложнений. К сожалению, не во всех случаях удается достичь этого просто потому, что практику-

ющие врачи не всегда этим задаются. Ставится только задача устранения клинических симптомов, а дальше заболевание не контролируется, и тогда возникают все неприятности, которые влечет неконтролируемая активность такого тяжелого аутоиммунного заболевания.

– Какими осложнениями опасен язвенный колит?

– Во-первых, это осложнения, характерные для тяжелых тотальных форм. ЯК, в соответствии с международной классификацией, может поражать только прямую кишку – это проктит, дистальный колит, левостороннее поражение толстой кишки, тотальный колит, панколит. Естественно, осложнения более характерны для тотального язвенного колита, но встречаются и при левостороннем колите. Это может быть кишечное кровотечение, которое должны наблюдать гастроэнтерологи совместно с хирургами, или такой больной должен сразу наблюдаться в хирургическом отделении, потому что в любой момент может понадобиться операция – колэктомия. Далее, токсическая дилатация толстой кишки (токсический мегаколон), т.е. острое быстрое расширение толстой кишки с повышением давления в ней, избыточным всасыванием токсинов и бактерий через поврежденную стенку кишки, что может способствовать развитию кишечного сепсиса. Из-за повышения давления в кишке токсическая дилатация чревата развитием перфорации толстой кишки. Неконтролируемое, некупируемое кровотечение, токсическая дилатация толстой кишки и перфорация – это абсолютные показания к оперативному вмешательству.

Течение язвенного колита может быть легким, среднетяжелым и тяжелым. Кроме того, в России в рамках клинических рекомендаций выделена сверхтяжелая форма ЯК, которая подлежит не медикаментозному, а немедленному оперативному лечению. Критерии диагностики сверхтяжелого ЯК следующие: характерная эндоскопическая картина с сохранением только островков слизистой оболочки, уровень альбумина ниже 26 г/л, прогрессирующее падение гемоглобина. При такой форме необходимо как можно быстрее передать пациента хирургу, как и в случае развития осложнений или неэффективности терапевтических методов лечения ЯК. Альянс гастроэнтеролога и хирурга при лечении данной патологии должен быть очень тесным, именно так реализуется мультидисциплинарный подход.

– В чем заключается специфика лечения язвенного колита? Каковы основные современные терапевтические методы?

– Лечебные подходы при ЯК определяются тяжестью заболевания и распространенностью воспаления в толстой кишке. Если это проктит, то лечение местное, с помощью ректальных свечей. Если это левостороннее поражение, рекомендуется комбинация пероральных и ректальных препаратов: клизм или пен. Если это тотальный колит, то показан пероральный прием, и, как правило, это более агрессивное лечение. Если речь идет о легком язвенном колите, то лечение начинается с препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). Их достаточно много – в основном зарубежные, но есть и отечественные. Они

эффективны при легком течении ЯК, и больные, отвечающие на 5-АСК, могут принимать эти препараты всю жизнь, увеличивая дозу во время обострения и снижая до поддерживающей дозы в период ремиссии. Подчеркиваю – это должна быть обязательно клинико-эндоскопическая ремиссия. В этой ситуации действует правило: поддерживающая терапия должна продолжаться не менее двух лет после стихания атаки. К сожалению, у нас не так много больных с легким течением.

Для больных со среднетяжелым течением, не ответивших на 5-АСК, и с тяжелым течением ЯК первая линия терапии – это стероидные гормоны, но здесь возможны два неприятных момента. Первый: развитие стероидрезистентности (отсутствие ответа на гормональную терапию), второй – возникновение стероидозависимости, когда есть ответ на стероиды, но при снижении дозы или при постепенном отказе от них через какое-то время (обычно в течение 3–6 месяцев) возникает рецидив заболевания. Поэтому при положительном ответе на стероиды эти пациенты должны переходить на адекватную поддерживающую терапию. Как правило, эти больные уже не поддерживают ремиссию на препаратах 5-АСК. В этом случае вместе со стероидами должны назначаться иммуносупрессоры. Препаратами выбора здесь являются тиопурины, а именно азатиоприн. После ухода от гормонов больные остаются на поддерживающей терапии азатиоприном столько времени, сколько нужно, не менее 2–4 лет, если ремиссия поддерживается. При этом необходимо учитывать возможные побочные явления азатиоприна.

Если же у больного развивается стероидозависимость или резистентность, теряется эффект от иммуносупрессоров. Если пациент изначально не ответил на иммуносупрессоры, то это ниша для применения т.н. биологической терапии – генно-инженерных биологических препаратов. На российском рынке их зарегистрировано несколько, основная группа – это моноклональные антитела к фактору некроза опухоли (антиФНО). Первым препаратом был инфликсимаб, затем адалимумаб, голимумаб, затем был зарегистрирован препарат другого класса и иного механизма действия – моноклональные антитела к интегину $\alpha 4\beta 7$ – ведолизумаб. Преимущества этого препарата в том, что он селективно воздействует на толстую кишку, в то время как антиФНО являются препаратами системного действия. Что лучше или хуже – сказать трудно, потому что все зависит от индивидуального статуса больного. Если это больной с внекишечными аутоиммунными проявлениями, то ему однозначно показан антиФНО-препарат. Если внекишечных симптомов нет и больной страдает среднетяжелым гормонорезистентным или гормонозависимым язвенным колитом, то в качестве первой линии можно назначать ведолизумаб или антиФНО. Для каждого из препаратов есть определенные «за» и «против», но выбор определяется понятием «персонализированное лечение». Базой служат клинические рекомендации, российские и международные консенсусы, а далее следует индивидуализация терапии в зависимости от фак-

торов риска развития тех или иных осложнений или риска побочных эффектов терапии.

– Каково, на Ваш взгляд, место тофацитиниба в стратегии терапии ЯК?

– Последнее достижение в области лечения язвенного колита – это тофацитиниб, это не биологический препарат, а т.н. малая молекула – молекула с иммуносупрессивным действием, по эффективности приравненная к биологическим препаратам. Препарат блокирует внутриклеточные механизмы развития воспаления, т. н. JAK -киназы, и в результате блокируются те медиаторы воспаления (включая ФНО, интерлейкины 6, 8 и др.), которые вкуче способствуют развитию иммунного воспаления в слизистой оболочке. Таким образом, активность воспаления снижается.

В чем разница между механизмом действия биологических препаратов и тофацитиниба? Каждый биологический препарат из вышеназванных – это точечное воздействие на один цитокин: или на ФНО, или на интегрин $\alpha 4\beta 7$, или на какой-то из интерлейкинов. Ингибиторы JAK -киназ не обладают таким селективным действием на цитокины, они блокируют целую группу цитокинов, которые вызывают воспаление, и в этом одно из преимуществ препарата. С другой стороны, мы пока не знаем, как препарат будет влиять на противовоспалительные цитокины. Например, мы много лет лечим стероидами, которые блокируют все цитокины, и провоспалительные, и противовоспалительные. Какова роль блокады противовоспалительных цитокинов в развитии стероидозависимости и стероидрезистентности – пока можно только предполагать.

Однако эффективность тофацитиниба высока, он не уступает биологическим генно-инженерным препаратам. Кроме того, тофацитиниб обладает очень большим преимуществом – это препарат для перорального приема, и пациенты могут проводить лечение амбулаторно. Препарат входит в список ЖНВЛП и в перечень льготных лекарственных препаратов, поэтому сейчас есть возможность его назначать. В России постепенно накапливается положительный опыт применения тофацитиниба. В настоящий момент в нашей клинике 8 больных принимают препарат, у 7 из них позитивный ответ, но, поскольку они принимают его недавно, мы пока не можем оценить окончательный результат.

Безусловное преимущество тофацитиниба заключается еще и в меньшей частоте нежелательных реакций, характерных для антиФНО – наиболее распространенной в нашей клинической практике группы препаратов. Это касается оппортунистических инфекций, риска развития лимфом и опухолей. У антиФНО-препаратов эти риски невысоки, но тем не менее они существуют. У тофацитиниба названные риски ниже. Я думаю, что тофацитиниб – это препарат, который может занять очень прочную позицию в терапии ЯК в силу своих преимуществ. С моей точки зрения, он может заменить стероидные гормоны, что было бы очень большим достижением, но для этого еще предстоит накопить доказательную базу.

– Благодарим Вас за интервью.

Беседовала Ксения Кириллова



Возможности применения натрия пикосульфата

В ФАРМАКОТЕРАПИИ ЗАПОРОВ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВАХ КИШЕЧНИКА

В.Н. ДРОЗДОВ¹, К.И. КАРНОУХ¹, С.Ю. СЕРЕБРОВА^{1, 2}, И.А. КОМИССАРЕНКО³, А.К. СТАРОДУБЦЕВ¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Информация об авторах:

Дроздов Владимир Николаевич – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (495) 915-58-01

Карноух Константин Игоревич – клинический ординатор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (495) 915-58-01

Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (495) 915-58-01

Сереброва Светлана Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 915-58-01; e-mail: svetaserebrova@mail.ru

Комиссаренко Ирина Арсеньевна – д.м.н., профессор кафедры поликлинической тера-

пии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00

Стародубцев Алексей Константинович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (495) 915-58-01

РЕЗЮМЕ

Запор, являющийся на сегодняшний день одной из глобальных проблем человечества, требует современных подходов к его фармакологической коррекции. Запор, возникающий при отсутствии органической патологии пищеварительного тракта, в большинстве случаев рассматривается как симптом функционального запора или синдрома раздраженного кишечника, диагностика которых основывается на соответствии имеющихся у больного жалоб и анамнестических данных Римским критериям IV диагностики этих функциональных расстройств. Регулакс Пикосульфат, капли для приема внутрь, – современное слабительное лекарственное средство с возможностью точного и легкого дозирования, не обладающее местным раздражающим действием в отношении слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки; эффективность и безопасность этого лекарственного препарата доказана в контролируемых клинических исследованиях.

Ключевые слова: функциональный запор, синдром раздраженного кишечника, Римские критерии IV, слабительный лекарственный препарат, натрия пикосульфат

Для цитирования: Дроздов В.Н., Карноух К.И., Сереброва С.Ю., Комиссаренко И.А., Стародубцев А.К. Возможности применения натрия пикосульфата в фармакотерапии запоров при функциональных расстройствах кишечника. *Медицинский совет*. 2019; 3: 92-97. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-92-97>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of sodium picosulfate application

IN CONSTIPATION PHARMACOTHERAPY IN FUNCTIONAL INTESTINAL DISORDERS

Vladimir N. DROZDOV¹, Konstantin I. KARNOUH¹, Svetlana Y. SEREBROVA^{1,2}, Irina A. KOMISSARENKO³, Alexey K. STARODUBTSEV¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia, p. 2

² Federal State Budgetary Institution «Scientific Center of Expertise of Medical Devices» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 127051, Russia, Moscow, Petrovsky Boulevard, 8, p.

³ Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegateskaya St

Author credentials:

Drozdov Vladimir Nikolaevich – Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (495) 915-58-01

Karnouh Konstantin Igorevich – Clinical resident of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation

(Sechenov University); tel.: +7 (495) 915-58-01

Serebrova Svetlana Yurievna – Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Federal State Budgetary Institution «Scientific Center of Expertise of Medical Devices» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 915-58-01; e-mail: svetasebrova@mail.ru

Komissarenko Irina Arsenievna – Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of

Polyclinic Therapy of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 609-67-00

Starodubtsev Alexey Konstantinovich – Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (495) 915-58-01

ABSTRACT

Constipation, which is currently one of the global problems of mankind, requires modern approaches to its pharmacological correction. Constipation that occurs in the absence of organic digestive pathology is in most cases considered a symptom of functional constipation or irritable bowel syndrome, the diagnosis of which is based on the compliance of the patient's complaints and anamnestic data with the Rome IV criteria for the diagnosis of these functional disorders. Regulax Picosulphate, an intravenous droplet, is a modern laxative drug with a possibility of precise and easy dosing that does not have a local irritant effect on the gastric and duodenal mucous membranes; the efficacy and safety of this drug has been proven in controlled clinical trials.

Keywords: functional constipation, irritable bowel syndrome, Roman criteria IV, laxative medicine, sodium picosulfate

For citing: Drozdov V.N., Karnouh K.I., Serebrova S.Y., Komissarenko I.A., Starodubtsev A.K. Possibilities of sodium picosulfate application in constipation pharmacotherapy in functional intestinal disorders. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 3: 92-97. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-92-97>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

На сегодняшний день запор, не являющийся следствием органической патологии кишечника, представляется значимой глобальной проблемой не только медицинской, но и социальной. Проведя анализ современных эпидемиологических данных, можно сделать вывод, что распространенность данной патологии в различных странах и регионах мира варьирует от 3 до 31% [1, 2]. В целом причины возникновения запора крайне многообразны – это могут быть различные заболевания или аномалии развития кишечника, патология кровоснабжающих его сосудов или мышц тазового дна, нейрофизиологические особенности функциональной активности желудочно-кишечного тракта, ряд поведенческих или психологических факторов, прием некоторых лекарственных препаратов, нарушения обмена веществ, гормональные расстройства и т.д. Сам по себе запор не представляет угрозы для жизни человека. Однако он способствует хронической интоксикации организма, расстройствам пищеварения, усугублению симптомов геморроя, а также в целом ухудшению самочувствия.

В Москве 16,5% взрослого населения страдает запорами [3]. В США они являются главной причиной обращения пациентов к врачам общей практики [1]. Больные с запорами любой страны мира расценивают их нали-

чие как фактор, значительно снижающий качество их жизни [4].

Термин «запор» подразумевает стойкое или интермиттирующее нарушение функции опорожнения кишечника со снижением количества дефекаций менее 3 в неделю, сопровождающееся целым рядом субъективных симптомов [5]. Поскольку диагностика запоров как следствие функциональных расстройств, а не органической патологии основывается только на жалобах пациентов, эти жалобы следовало унифицировать до четких, однозначно трактуемых полилингвальным медицинским сообществом критериев. Римские критерии IV от 2016 г. сегодня признаны наилучшими среди имеющихся для установления диагноза какого-либо функционального расстройства кишечника, сопровождающегося запором.

Функциональный запор (ФЗ) подтверждается наличием двух и более критериев из нижеперечисленных, если они встречаются на протяжении предшествующих 3 месяцев до установления диагноза, с появлением симптомов запора, по крайней мере за 6 месяцев до настоящего обращения к врачу. Данные критерии выглядят следующим образом [6]:

■ редкая эвакуация содержимого кишечника (менее трех дефекаций в неделю);

- отхождение при дефекации малого количества кала (<35 г/сут);
- отхождение плотного, сухого кала, фрагментированного по типу «овечьего», травмирующего область заднепроходного отверстия (этот признак должен встречаться чаще чем в ¼ актов дефекации);
- отсутствие чувства полного опорожнения кишечника (признак встречается чаще чем в ¼ актов дефекации);
- ощущение чувства блокирования содержимого в прямой кишке при потугах (аноректальная обструкция);
- не менее 25% времени акта дефекации сопровождается натуживанием, иногда может возникать необходимость удаления содержимого из прямой кишки при помощи пальца, поддержки пальцами тазового дна (признак встречается чаще чем в ¼ актов дефекации);
- редкость самостоятельного стула без использования слабительных препаратов.

Хронический запор, не связанный с органической патологией, может быть симптомом другого, описанного Римскими критериями IV состояния, – синдрома раздраженного кишечника (СРК) с преобладанием запоров (СРК-З, или (англ.) IBS-C). Главным диагностическим признаком СРК считается рецидивирующая абдоминальная боль, по крайней мере 1 день в неделю за последние 3 месяца, связанная с двумя или более факторами: 1) с дефекацией; 2) с изменением частоты стула; 3) с изменением формы (внешнего вида) стула. Частота стула при СРК-З – менее 3 раз в неделю, форма стула – тип 1 или 2 по Бристольской шкале при более чем ¼ актов дефекации. Для установления диагноза СРК необходимо, чтобы соответствующие симптомы беспокоили больного на протяжении 3 месяцев с их манифестацией не менее чем за 6 месяцев до текущего момента. Довольно часто при СРК присутствует метеоризм, но данный симптом не является необходимым для установления диагноза [6]. Следует отметить, что абдоминальные боли могут встречаться и у больных с ФЗ, но они не должны быть преобладающим симптомом. СРК – достаточно серьезная с точки зрения возможностей контроля симптомов проблема, распространенность которой в мире варьирует от 9 до 48%. Причем такой значительный разброс показателя встречаемости связан с низкой (по разным причинам) обращаемостью пациентов с данной проблемой, при этом лечение больных с СРК занимает до 50% рабочего времени врача-гастроэнтеролога [7].

ПРОБЛЕМЫ ВЫБОРА ФАРМАКОТЕРАПИИ ФЗ И СРК-З

Лечение ФЗ и СРК-З представляет собой не самую простую задачу. Основными целями фармакологической коррекции хронического запора необходимо считать возобновление нормального ритма опорожнения кишечника, облегчение или (в идеале) полное устранение беспокоящих больного симптомов и улучшение качества его жизни [8]. При этом возможности модификации образа жизни, с которой принято начинать попытки избавить пациента от запора, изрядно переоценены [9]. Нет убедительных

данных о связи физической активности и частоты стула. Что касается рекомендаций по дефекации в одно и то же время (желательно утром после приема пищи, т. е. во время наибольшей моторной активности толстой кишки), то они пока также не обоснованы достаточной доказательной базой. Также есть проблемы с мотивацией больных с запорами к увеличению потребления жидкости. Так, по данным исследования, проведенного в 1999 г., при увеличении количества выпиваемой за сутки жидкости до 2 л у здоровых пациентов изменений частоты стула не последовало, увеличивался только диаметр [10].

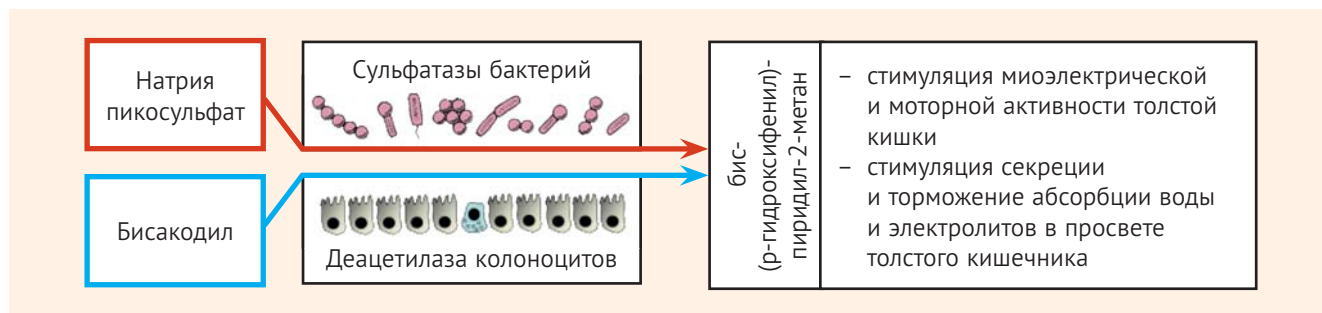
Что касается диеты, то больным с запором можно рекомендовать употребление продуктов, богатых пищевыми волокнами, но следует помнить, что, например, пищевые отруби часто вызывают метеоризм, который становится причиной самостоятельного прекращения их применения практически у 50% пациентов [11].

Таким образом, большинство людей, которые столкнулись с проблемой ФЗ и СРК-З, вынуждены прибегать к фармакотерапии. В настоящее время используются следующие виды слабительных средств: стимулирующие, осмотические и прокинетики. Стимулирующие слабительные являются наиболее востребованными в Российской Федерации. По данным на 2015 г., на их долю приходилось около 43,5% рынка [12]. Современные представители этого класса – бисакодил и натрия пикосульфат (Регулакс Пикосульфат) – в недавнем времени изучались в крупных клинических исследованиях, что позволило получить важную информацию об их эффективности и безопасности с позиций медицины, основанной на доказательствах.

Эффект данной группы слабительных средств достигается путем раздражения рецепторного аппарата слизистой оболочки толстой кишки. Оба препарата являются пролекарствами. Бисакодил превращается в активный метаболит бис-(*p*-гидроксифенил)-пиридил-2-метан (БГПМ) под действием фермента деацетилазы колоноцитов, а натрия пикосульфат (сульфатный эфир бисакодила) – в тот же активный метаболит после расщепления его сульфатазами бактерий толстой кишки. БГПМ стимулирует миоэлектрическую и моторную активность толстой кишки, а также секрецию воды и электролитов в его просвет; таким образом, транзит по кишечнику ускоряется и количество жидкости в стуле увеличивается (рис.) [13].

Известно, что БГПМ воздействует на кальциевые каналы гладкомышечных клеток кишечника и усиливает естественные высокоамплитудные сокращения толстой кишки, распространяющиеся на десятки сантиметров. В норме подобные пропульсивные сокращения возникают у здорового человека 6–7 раз в сутки, главным образом после пробуждения и приема пищи. Поэтому прием натрия пикосульфата внутрь, в соответствии с продолжительным периодом (10–12 ч) образования его активного метаболита, необходимо координировать с утренней активацией перистальтики (принимать препарат следует на ночь).

● **Рисунок.** Метаболизм натрия пикосульфата и бисакодила
 ● **Figure.** Sodium picosulphate and bisacodile metabolism



Регулакс Пикосульфат не подвергается изменениям до толстой кишки, т.е. до места его трансформации бактериями, что сделало возможным создание его жидкой лекарственной формы. Одним из достоинств капель натрия пикосульфата является возможность точного и легкого дозирования препарата, что позволяет индивидуально подходить к каждому случаю фармакотерапии запора.

Важным преимуществом Регулакса Пикосульфата перед препаратами бисакодила является отсутствие раздражающего эффекта в отношении слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки, что позволило не производить данное лекарственное средство в кишечнорастворимых оболочках. Бисакодил, выпускаемый в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, требует контроля состава жидкости, которой эти таблетки запивают (исключают молоко, щелочную минеральную воду), и фармакологических свойств препаратов, принимаемых одновременно со слабительным средством (антациды, ингибиторы протонной помпы, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов могут приводить к разрушению энтеросолюбильного покрытия лекарственной формы бисакодила и повреждению препаратом желудочного или дуоденального эпителия)¹.

Крайне незначительное количество натрия пикосульфата подвергается абсорбции в системный кровоток, поэтому появление у данного препарата серьезных побочных эффектов крайне маловероятно. Слабительный эффект не зависит от уровня БГМП в плазме, т.к. этот активный метаболит обладает местным эффектом.

Высокая эффективность терапии бисакодилом и натрия пикосульфатом в дозе 5–10 мг/сут (в течение 4 недель) была показана в рандомизированном открытом клиническом исследовании в параллельных группах [14]. В ходе исследования статистически значимо улучшились такие показатели, как частота стула, его консистенция и необходимость в натуживании при дефекации. По общей оценке врачей-исследователей, существенное улучшение достигнуто в 74,6% случаев при приеме бисакодила и в 79,2% – при приеме натрия пикосульфата.

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было проведено с целью оценки эффективности и безопасности натрия пикосульфата при функциональном запоре [15]. Диагноз функционального запора устанавливался в соответствии с Римскими критериями III. Больные получали капли натрия пикосульфата (18 кап/сут, что соответствует 10 мг) ($n = 233$) или плацебо ($n = 134$) в течение 4 недель. В случае отсутствия стула в течение 72 ч было разрешено введение суппозитория ректальных бисакодила. Среднее число самостоятельных дефекаций с чувством полного опорожнения кишечника в неделю до лечения составляло $0,9 \pm 0,1$; после лечения каплями натрия пикосульфата – $3,4 \pm 0,2$ по сравнению с плацебо $1,7 \pm 0,1$ ($p < 0,0001$). Процент пациентов с увеличением частоты стула при приеме стимулирующего слабительного составил 65,5% (32,3% в группе плацебо, разница была статистически достоверной, $p < 0,0001$). Количество больных, у которых в результате лечения частота стула увеличилась до 3 и более дефекаций в неделю, при приеме натрия пикосульфата составило 51,1% по сравнению с 18,0% в группе плацебо ($p < 0,0001$). Возможность снижения дозы натрия пикосульфата без ущерба для эффективности лечения была установлена у половины больных [15].

Вопросы переносимости и безопасности натрия пикосульфата также были подробно рассмотрены в контролируемых исследованиях S. Kienzle-Horn и соавт. и S. Mueller-Lissner и соавт. [14, 15]. S. Kienzle-Horn и соавт. смогли показать, что 4-недельный курс натрия пикосульфата не оказывает влияния на уровень электролитов сыворотки крови.

Mueller-Lissner и соавт. отметили, что различные нежелательные лекарственные реакции с одинаковой частотой наблюдались в группах пациентов, принимавших натрия пикосульфат и плацебо, за исключением диареи и абдоминальной боли. В группе плацебо незначительная диарея отмечена в 2,2% случаев, умеренная – также в 2,2%; в группе натрия пикосульфата незначительная диарея зафиксирована в 15,0% случаев, умеренная – в 15,9, выраженная – в 5,6%. Абдоминальная боль наблюдалась в 2,2% случаев при приеме плацебо и в 5,6% – при приеме натрия пикосульфата. Как и в исследовании бисакодила, было доказано, что при приеме натрия пикосульфата частота нежелательных лекарственных реакций,

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=Бисакодил&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>, свободный.

зафиксированных в течение первой недели, уменьшается при продолжении лечения: на 2, 3 и 4-й неделях терапии она была одинаковой с таковой в группе плацебо. Значимых изменений в лабораторных показателях при этом выявлено не было [15].

Был изучен еще один важный аспект безопасности применения натрия пикосульфата: свойство не проникать в грудное молоко. С помощью жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии изучали концентрации производных натрия пикосульфата и бисакодила в сыворотке, моче и грудном молоке лактирующих женщин, принимающих натрия пикосульфат. Оказалось, что активный компонент бисакодила или натрия пикосульфата (БГПМ) и их глюкурониды не выделяются в грудное молоко здоровых кормящих женщин. Таким образом, натрия пикосульфат может назначаться женщинам в период лактации для коррекции хронического запора [16]. При беременности нежелательных явлений в ответ на прием бисакодила описано не было. Тем не менее в силу отсутствия специальных исследований применение данного слабительно-го при беременности рекомендовано только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери будет выше возможного риска для плода.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка С., 41 год, обратилась с жалобами на задержку стула более 3 дней, непостоянные боли в нижней части живота и метеоризм, неэффективность диеты для модификации стула, необходимость в клизмах для регулярной дефекации, во время которой выделяются небольшие порции плотного кала, тип 1 по Бристольской шкале.

С детства отмечает тенденцию к задержке стула, частоту которого раньше удавалось корректировать диетой. В течение последних 10 лет принимала слабительные препараты растительного происхождения: Сенаде, Фитоласк, Мукофальк, которые в настоящее время неэффективны. Больной пришлось прибегнуть к клизмам.

Из анамнеза: наследственность (в т.ч. по колоректальному раку) не отягощена. Перенесенные заболевания: детские инфекции, аппендэктомия 7 лет назад, травматический перелом правой голени 9 лет назад. Табакокурение, употребление алкоголя отрицает, в качестве факторов риска указывает на малоподвижный образ жизни.

Объективный статус: состояние удовлетворительное. Рост 174 см, вес 86 кг, ИМТ 28,4, объем талии 102 см.

Кожные покровы бледно-розового цвета, без высыпаний. Периферические лимфоузлы, щитовидная железа при пальпации не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 16 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 78 в минуту, шумов нет. АД 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень по Курлову 8–7–6 см, селезенка не пальпируется.

При клинико-лабораторном и инструментальном обследовании обнаружено:

Ан. крови: гемоглобин 142 г/л, эритроциты $4,7 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $6,1 \times 10^9/л$, тромбоциты $287 \times 10^9/л$.

Биохимический анализ крови: общий белок 75 г/л, глюкоза 6,0 ммоль/л, холестерин 5,2 ммоль/л, билирубин 14,2 мкмоль/л, АСТ 23 МЕ/л, АЛТ 27 МЕ/л.

Гормоны щитовидной железы: ТТГ 2,4 мМЕ/л.

В анализе кала гемоглобин/трансферрин не обнаружены, кальпротектин менее 30 мкг/г.

УЗИ брюшной полости: диффузные изменения печени.

Видеоколоноскопия: в просвете толстой кишки промывные воды в небольшом количестве, подготовка удовлетворительная. Толстый кишечник осмотрен до купола слепой кишки, баугиниева заслонка губовидной формы, гаустрация толстой кишки соответствует анатомической локализации, сигмовидная кишка удлинненная, слизистая толстой кишки бледно-розовая, гиперемия в ампуле и начальных отделах толстой кишки, без контактной кровоточивости. Определяются расширенные наружные и внутренние геморроидальные вены без признаков воспаления и кровотечения.

Заключение: долихосигма. Хронический геморрой.

Проведенный комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований позволил установить у больной наличие функционального запора (согласно Римским критериям IV) на фоне анатомических особенностей сигмовидной кишки при наличии факторов риска: повышенный индекс массы тела, абдоминальное ожирение, малоподвижный образ жизни. Изменения в прямой кишке были обусловлены механическим травмированием при постановке клизм и/или плотными каловыми массами. Изменения геморроидальных вен были расценены как результат длительного запора.

Больной было рекомендовано:

1. Гипокалорийная диета с включением в рацион пищевых волокон.
2. Регулярная физическая активность: плавание, прогулки до 5 км ежедневно.
3. Регулакс Пикосульфат, 20 капель 1 раз в день перед сном.

При повторном обращении через 7 дней больная отмечает улучшение состояния, стул ежедневный, без значительного натуживания, боль и метеоризм не беспокоят. Больной рекомендовано продолжение соблюдения режима питания и физических нагрузок с применением Регулакса Пикосульфата при возникновении запоров продолжительностью курсов терапии не более 7 дней.

ВЫВОД

Таким образом, препарат Регулакс Пикосульфат характеризуется высоким профилем безопасности и переносимости у больных с функциональным запором и синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запоров. Возможное развитие таких нежелательных эффектов, как послабление стула и появление болей в животе, нивелируется подбором оптимальных доз и деактуализируется при продолжительном курсе лечения.



Поступила/Received 28.02.2019

1. Lembo A.J. Constipation. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Ed. by M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. 10th ed. 2015.
2. Soares N.C., Ford A.C. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;10(9):1582–91.
3. Прилепская С.И., Парфенов А.И., Лазебник Л.Б. Распространенность и факторы риска запоров у взрослого населения Москвы по данным популяционного исследования «МУЗА». *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* 2011;3:68–73. [Prilepskaya S.I., Parfenov A.I., Lazebnik L.B. Prevalence and risk factors of constipation in the adult population of Moscow according to the data of the population study «MUZA». *Experimental and clinical gastroenterology [Jeksperim. i klin. Gastrojenterologija].* 2011;3:68–73.] (In Russ.)
4. Belsey J., Greenfield S., Candy D., Geraint M. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:938–49.
5. Самсонов А.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Хронический запор: проблемы терапии. *Врач.* 2011;4:24–9. [Samsonov A.A., Kucheryavy Yu.A., Andreev D.N. Chronic constipation: problems of therapy. *Doctor [Vrach].* 2011;4:24–9.] (In Russ.)
6. Lacy B.E., Mearin F., Chang L. et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1393–1407.
7. Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение. *Диспепсия. Прил.* 2002;31–36. [Baranskaya E.K. Irritated bowel syndrome: diagnostics and treatment. *Dyspepsia. Attachment [Dispepsija. Pril.].* 2002;31–36.] (In Russ.)
8. Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Принципы лечения хронического запора. *Мед. совет.* 2012;9:52–7. [Cheremushkin S.V., Kucheryavy Yu.A. Principles of treatment of chronic constipation. *Medical advice [Med. Sovet].* 2012;9:52–7.] (In Russ.)
9. Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Практические и клинические аспекты синдрома клинического запора. Методическое руководство для врачей. М., 2005. [Kazyulin A.N., Kucheryavy Yu.A. Practical and clinical aspects of clinical constipation syndrome. Methodical guidelines for physicians. M., 2005.] (In Russ.)
10. Chung B.D., Parekh U., Sellin J.H. Effect of increased fluid intake on stool output in normal healthy volunteers. *J. Clin. Gastroenterol.* 1999;28:29–32.
11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(3):75–83. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A. and others. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of adult patients with chronic constipation. *Rus. journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology [Ros. zhurn. gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii].* 2017;27(3):75–83.] (In Russ.)
12. Зайчикова М.С. Слабительные препараты. Мониторинг аптечных продаж. *Новая аптека.* 2015;1-7:16-18. 12. [Zaychikova M.S. Laxatives. Monitoring of pharmacy sales. *New pharmacy [Novaja apteka].* 2015;1-7:16-18.] (In Russ.)
13. Farack U.M., Gruber E., Loeschke K. The influence of bisacodyl and deacetyl-bisacodyl on mucus secretion, mucus synthesis and electrolyte movements in the rat colon in vivo. *Eur J Pharmacol.* 1985;117:215–22.
14. Kienle-Horn S., Vix J.M., Schuijt C., et al. Comparison of bisacodyl and sodium picosulfate in the treatment of chronic constipation. *Curr Med Res Opin.* 2007;23: 691–99.
15. Mueller-Lissner S., Kamm M.A., 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(4):897–903.
16. Friedrich C., Richter E., Trommeshauser D., et al. Absence of excretion of the active moiety of Bisacodyl and Sodium Picosulfate into human breast milk: an open-label, parallelgroup, multiple-doses study in healthy lactating women. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2011;26(5):458–64.

Регулакс® Пикосульфат

СЛАБИТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО

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

Krewel

Meuselbach

www.regulax.ru



Циклическая терапия симптоматической дивертикулярной болезни рифаксимином и растворимыми пищевыми волокнами – ЭФФЕКТИВНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ

Е.В. ГОЛОВАНОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Информация об авторе:

Голованова Елена Владимировна – д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 553-68-03; e-mail: golovanovaev@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются актуальные проблемы ведения больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки. Распространенность патологии неуклонно растет, что обусловлено более частой диагностикой заболевания и увеличением продолжительности жизни населения. Между тем неправильные подходы к ведению данной категории больных могут оборачиваться развитием грозных осложнений, часто приводящих к фатальному исходу. В работе представлены данные об эффективности лечения дивертикулярной болезни толстой кишки рифаксимином, в т. ч. с применением циклических курсов, достоверно снижающих риск развития осложнений. Особое внимание уделено роли пищевых волокон для профилактики развития воспаления при дивертикулярной болезни, в т. ч. в сочетании с рифаксимином.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь толстой кишки, дивертикулит, рифаксимин, пищевые волокна

Для цитирования: Голованова Е.В. Циклическая терапия симптоматической дивертикулярной болезни рифаксимином и растворимыми пищевыми волокнами – эффективная профилактика осложнений. *Медицинский совет*. 2019; 3: 98-107. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-98-107>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Cyclic rifaximin and soluble dietary fiber therapy for symptomatic diverticular disease: EFFECTIVE PREVENTION OF COMPLICATIONS

Elena V. GOLOVANOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St.

Author credentials:

Golovanova Elena Vladimirovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Polyclinic Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 553-68-03; e-mail: golovanovaev@mail.ru

ABSTRACT

The article discusses the current issues of managing patients with colonic diverticular disease. The prevalence of pathology is steadily increasing, which is due to the more frequent diagnosis of the disease and the increase in life expectancy of the population. Meanwhile, the wrong approaches to the management of this category of patients can result in the development of serious complications that often result in fatal outcomes. The paper presents data on the efficacy of rifaximin therapy of colonic diverticular disease, including using cyclic courses that significantly reduce the risk of complications. Particular attention is paid to the role of dietary fiber in the prevention of the inflammation development in the diverticular disease, including dietary fiber combined with rifaximin.

Keywords: Colonic diverticular disease, diverticulitis, rifaximin, dietary fiber

For citing: Golovanova E.V. Cyclic rifaximin and soluble dietary fiber therapy for symptomatic diverticular disease: effective prevention of complications. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 3: 98-107. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-98-107>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Дивертикулярная болезнь толстой кишки (ДБТК) является чрезвычайно распространенным во всем мире заболеванием и занимает пятое место среди желудочно-кишечных заболеваний с точки зрения затрат на здравоохранение [1]. Самая высокая заболеваемость наблюдается в Соединенных Штатах Америки и Европе. Актуальность проблемы для практикующего врача усиливается ростом частоты осложнений, которые развиваются более чем в половине случаев.

Основным субстратом ДБТК являются мешковидные выпячивания (дивертикулы) стенки толстой кишки, наличие которых может сопровождаться клиническими проявлениями [2]. Термин «дивертикул» впервые предложил Ruysch в 1698 г., первая работа о дивертикулах толстой кишки у человека была опубликована Morgagni в 1769 г., а клинические проявления дивертикулита описаны Virchow в 1853 г. Дивертикулы (*лат. diverticulum* – дословно «ответвление», «дорога в сторону») могут быть истинными (мешковидные выпячивания всех слоев стенки толстой кишки) и ложными, или псевдивертикулы (выпячивание только слизистой оболочки и подслизистого слоя через дефект мышечного слоя). Кроме этого, выделяют пульсионные (обусловленные давлением изнутри на стенку кишечника, наиболее распространены в популяции) и тракционные дивертикулы (возникающие при спаечном процессе в результате вытягивания стенки кишки извне) [3, 4].

Эпидемиология. Потенциально патология может развиваться в любой возрастной группе, однако известно, что с возрастом заболеваемость резко возрастает и у лиц старше 80 лет диагностируется в 65% случаев. При этом у большей части лиц (до 80%) дивертикулы располагаются только в сигмовидной кишке, у 90% – в левых отделах толстой кишки, вся толстая кишка поражается менее чем в 5% случаев. Дивертикулы в правой половине толстой кишки у жителей европейских стран встречаются лишь в 4% случаев [5]. В молодом возрасте ДБТК встречается редко: в возрасте до 30 лет – менее чем в 1% случаев, от 30 до 40 лет – в среднем у 5%, в возрасте 60 лет частота выявления патологии возрастает до 30%. ДБ у молодых чаще наблюдается среди мужчин с ожирением, которое из-за провоспалительного эффекта адипокинов и хемокинов оказывается главным фактором риска развития патологии кишки (84–96%), при этом у более молодых пациентов значительно чаще наблюдаются осложнения [7–10].

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ДБ

Известно, что подавляющее большинство больных с дивертикулами толстой кишки вообще не имеют симптомов на протяжении всей жизни, соответственно, не попадая при этом в поле зрения врачей. Бессимптомную ДБТК обозначают термином «дивертикулез». Только у 20% пациентов развиваются различные симптомы, т. е. имеется так называемая симптоматическая дивертикулярная болезнь. Среди характерных симптомов преобладают рецидивирующая абдоминальная боль или дискомфорт в животе,

вздутие живота, нарушения частоты и характера стула. Только примерно у 4% пациентов развивается острый дивертикулит, что не позволяет подтвердить высокую частоту прогрессирования дивертикулеза [11, 12]. Риск возникновения осложнений, в т. ч. очень тяжелых и потенциально фатальных (инфицирование, воспаление, некроз), возникает вследствие постепенного уменьшения сократительной способности стенки дивертикула и нарушения эвакуации его содержимого. При резком истончении стенки дивертикулярного мешка возможна его перфорация [2].

ПАТОГЕНЕЗ ДБ

Ведущее значение в формировании дивертикулов имеют:

- дистрофические изменения в мышечной стенке ободочной кишки,
- дискоординация ее моторики,
- врожденная или приобретенная слабость соединительной ткани,
- сосудистые изменения в стенке кишки.

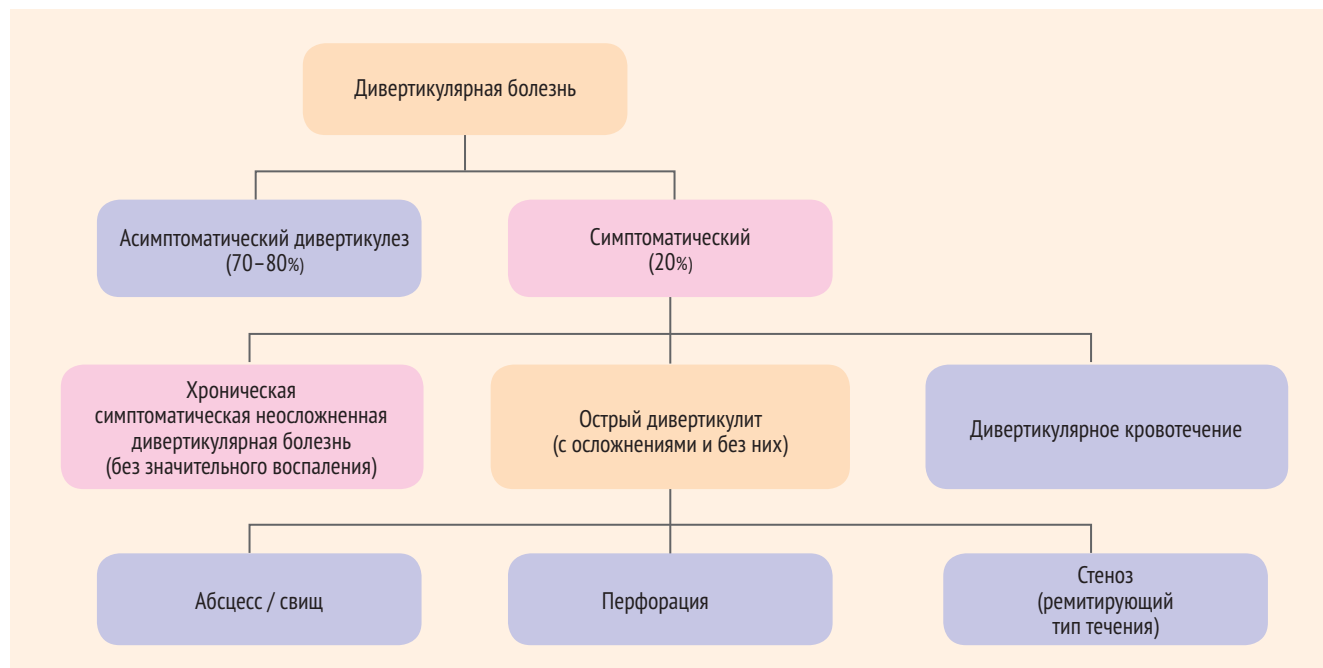
Самая распространенная теория возникновения ДБ – механическое растяжение стенки толстой кишки [13]. В основе – повышение внутриполостного давления в толстой кишке вследствие нарушения моторной функции, которое возникает при сочетании провоцирующих факторов (уменьшение балластных веществ в ежедневном рационе, запоры, ожирение, пожилой возраст, воспалительные процессы в толстой кишке). Возрастное снижение тонуса гладкой мускулатуры толстой кишки сопровождается истончением кругового и продольного слоев мышечной оболочки, при этом поддерживающая соединительная ткань часто содержит эластин в виде фрагментов, что является дополнительным фактором формирования дивертикулов [14]. Кроме этого, у лиц пожилого возраста как проявление общих дегенеративных процессов и ишемических нарушений возникает дистрофия мышечного аппарата кишки [4, 5, 15]. Часть больных имеет генетически обусловленную врожденную слабость соединительной ткани вследствие нарушения синтеза коллагена. В появлении дивертикулов в среднем и зрелом возрасте важную роль играет дискоординация моторики ободочной кишки, и прежде всего спазм, повышение внутрикишечного давления и расхождение мышечных волокон как факторы образования дивертикулов даже при отсутствии дистрофии мышечного слоя. Кроме этого, спазм мышечного слоя является причиной нарушений микроциркуляции, ишемии, замедления венозного оттока, дистрофических изменений и расширения околососудистых пространств, которые впоследствии могут становиться устьями дивертикулов.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДБ

Наиболее распространенная классификация ДБ основана на наличии и выраженности клинических симптомов, включая воспаление (дивертикулит) и его осложнения (перидивертикулит, абсцесс, перфорация дивертикула, свищ, перитонит, кровотечение), а также изменений в стенке толстой кишки и осложнений [16, 17].

● **Рисунок 1.** Варианты течения ДБТК (адаптировано из Stallinger S., Eller N. Non-interventional study evaluating efficacy and tolerability of rifaximin for treatment of uncomplicated diverticular disease. Wien Klin Wochenschr. 2014; 126:9–14)

● **Figure 1.** Variants of CDD course (adapted from Stallinger S., Eller N. Non-interventional study evaluating efficacy and tolerability of rifaximin for treatment of uncomplicated diverticular disease. Wien Klin Wochenschr. 2014;126:9–14)



Выделяют четыре стадии патологии:

■ 1-я стадия – характеризуется прогрессирующим образованием дивертикулов в толстой кишке.

■ 2-я стадия – самая распространенная в популяции, представлена наличием бессимптомных дивертикулов (дивертикулёз).

■ 3-я стадия – симптоматическая неосложненная дивертикулярная болезнь (СНДБ), развивается примерно у 20% больных. Симптоматика в виде преимущественно абдоминальной боли, нарушения частоты и характера стула часто не отличается от клинической картины синдрома раздраженного кишечника (СРК) [18–20].

■ 4-я стадия (терминальная) – наблюдается приблизительно у 4% пациентов и характеризуется развитием осложнений, и прежде всего дивертикулита [11, 12].

На рисунке 1 представлены клинические сценарии течения ДБ толстой кишки с указанием возможного естественного развития заболевания, при этом обязательное прогрессирование от одной стадии к другой не подразумевается в виде обязательного.

Основную опасность патологии представляют осложнения, которые могут быть потенциально фатальными. К осложнениям ДБТК относятся острый и хронический дивертикулит, разрыв (перфорация) дивертикула, кишечное кровотечение, синдром избыточного бактериального роста (СИБР).

Осложнения ДБТК могут рецидивировать: так, примерно у 20–30% пациентов с ДБ, осложненной кровотечением, возникают повторные кровотечения через несколько месяцев или даже лет [2].

ДИАГНОСТИКА ДБТК

К сожалению, часто патология диагностируется только при развитии серьезных осложнений, в частности воспаления и перфорации, что в целом в клинической практике классифицируется как «острый живот». В этом случае лечение чаще всего только хирургическое и не всегда успешное. Поэтому в реальной клинической практике очень важно выделять больных с наличием дивертикулов еще на бессимптомной стадии, т. е. пациентов с дивертикулёзом. С этой целью рекомендуется активное обследование больных с факторами риска ДБТК (пожилой возраст, запоры, ожирение и др.).

Информативным методом выявления дивертикулов в толстой кишке является рентгенологическое исследование толстой кишки с помощью бариевой клизмы (ирригоскопия). Данное исследование позволяет выявить неровный контур кишечной стенки, наличие мешковидных выпячиваний с суженным основанием (устье), а также оценить подвижность отделов ободочной кишки или выявить патологическую фиксацию как следствие паракришечного воспалительного процесса. Эндоскопическое исследование (колоноскопия) позволяет уточнить расположение дивертикулов, состояние их слизистой оболочки, а также оценить протяженность воспалительных изменений в просвете кишки. Необходимо помнить, что колоноскопия на фоне дивертикулита может привести к перфорации ободочной кишки.

Раннее выявление дивертикулов в толстой кишке дает преимущества в плане проведения мероприятий, направ-

ленных на профилактику осложнений, и прежде всего дивертикулита. При скрининговой колоноскопии ДБТК в виде бессимптомных дивертикулов выявляются примерно в 15% случаев, и это самая частая находка среди неопухолевых заболеваний толстой кишки (рис. 2)

ЛЕЧЕНИЕ ДБ

Подходы к лечению больных с ДБТК зависят от выявленной при обследовании формы и стадии патологии, а также наличия осложнений.

1. *Дивертикулез толстой кишки, случайно обнаруженный при обследовании, не требует специальной терапии.* Данный подход рекомендован в современных международных и отечественных документах. Как правило, рекомендуется высокошлаковая диета с дополнительным введением в рацион нерастворимых растительных волокон (пшеничные отруби 20–32 г/сут, микрокристаллическая целлюлоза 200), а также регулярная физическая активность и снижение веса при ожирении [22].
2. *Терапевтическому лечению подлежат пациенты с симптоматическим течением патологии.* Лечение данной формы заболевания практически не отличается

от лечения СРК, проводится в течение длительного времени в амбулаторных условиях с обязательным учетом индивидуальных особенностей и включает коррекцию диеты, мероприятия по нормализации стула (чаще – коррекция запоров) и назначение селективных спазмолитиков [22, 23].

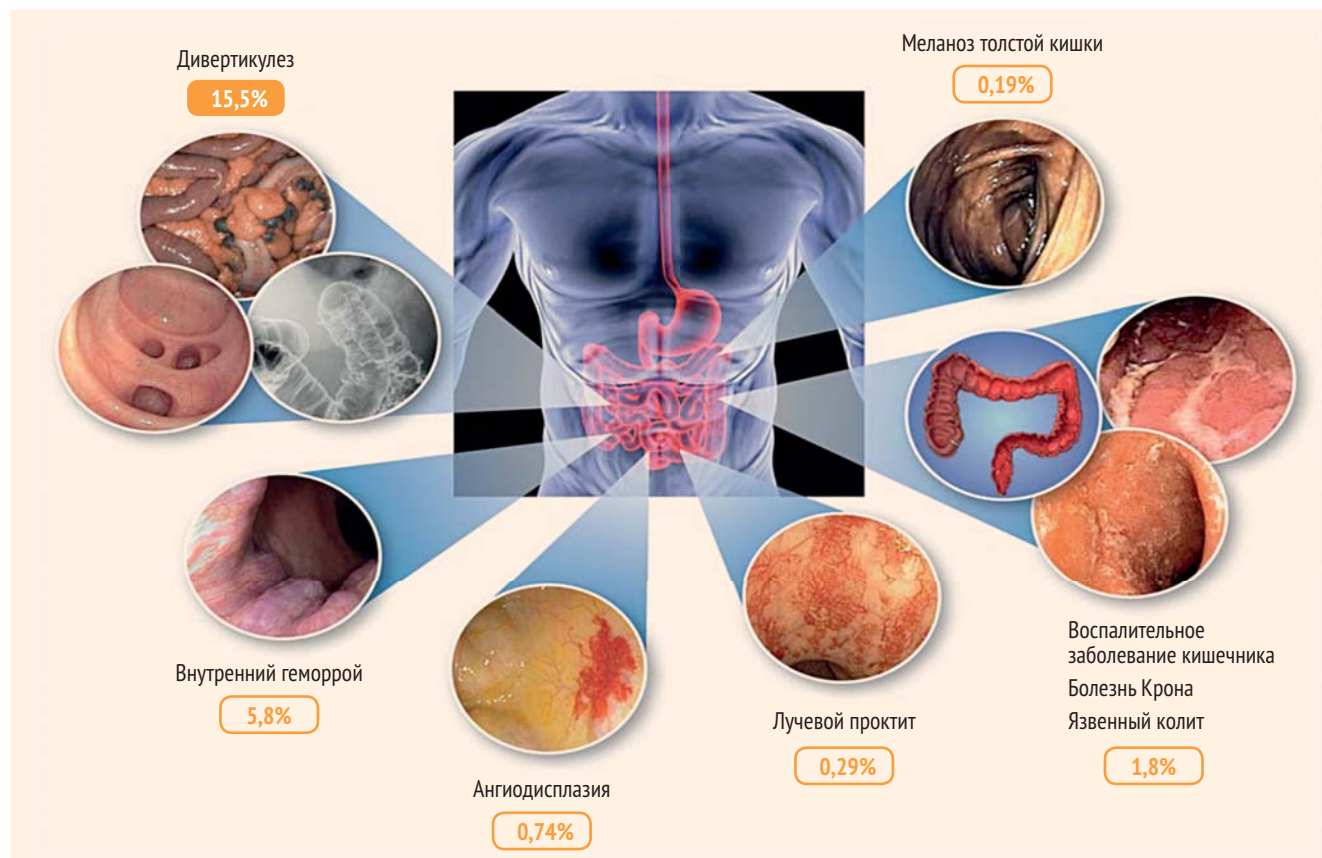
2.1. Возможно применение способа лечения, при котором в дополнение к высокошлаковой диете назначают рифаксимин по 400 мг 2 раза в день в течение 1 недели 1 раз в месяц в течение года, результативность терапии увеличивается в 2 раза (УД – 1b; СР – А) [22].

2.2. При остром дивертикулите согласно национальным и международным рекомендациям при невыраженной клинической симптоматике и достаточной уверенности при отсутствии более тяжелых осложнений антибактериальные препараты можно не назначать (УД-1b; СР-А) [22, 24–26].

2.3. Больным острым дивертикулитом и с выраженной симптоматикой рекомендуется применение антибактериальных препаратов. При остром дивертикулите предпочтительно применение пероральных антибиотиков (УД-1a; СР-А), эффективность которых доказана в многочисленных исследованиях.

● **Рисунок 2.** Наиболее распространенные неопухолевые заболевания, выявляемые при скрининговой колоноскопии (адаптировано из Bevan R., Lee T.J., Nickerson C. et al. Non-neoplastic findings at colonoscopy after positive faecal occult blood testing: data from the English Bowel Cancer Screening Programme. J Med Screen. 2014;21:89–94)

● **Figure 2.** The most common non-neoplastic diseases detected by screening colonoscopy (adapted from Bevan R., Lee T.J., Nickerson C., et al. Non-neoplastic findings at colonoscopy after positive faecal occult blood testing: data from the English Bowel Cancer Screening Programme. J Med Screen. 2014;21:89–94)



3. Показанием для госпитализации являются: острый или обострение хронического дивертикулита, выраженная интоксикация, возраст старше 85 лет, фебрилитет, лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$, симптомы раздражения брюшины, иммуносупрессия, в т. ч. на фоне приема глюкокортикоидов или цитостатиков. Хирургическое вмешательство необходимо примерно 15–30% больных, поступивших в стационар, уровень смертности при этом очень высок и достигает 18%. *Абсолютные показания к оперативному лечению:* кишечная непроходимость, перфорация, массивное кровотечение, неэффективность консервативной терапии острого дивертикулита (нарастание интоксикации, абсцедирование инфильтрата). *Относительные показания:* рецидивирующие кишечные кровотечения, хронический рецидивирующий дивертикулит при отсутствии эффекта консервативного лечения, свищи ободочной кишки, инфильтрат.
4. Тактика ведения пациентов, перенесших острый дивертикулит, базируется на результатах многочисленных исследований, показавших необходимость проведения антибактериальной и противовоспалительной терапии некоторым категориям больных с целью профилактики рецидивов. *Профилактика рецидивов острого дивертикулита является одной из важнейших задач реальной клинической практики и позволяет уменьшить число тяжелых и часто фатальных ситуаций, соответственно, смертности.*

К прогностически значимым критериям для формирования группы пациентов с высоким риском возникновения рецидива воспаления после эпизода острого дивертикулита с целью проведения профилактической терапии относятся: возраст пациентов моложе 60 лет, интенсивный болевой синдром, выраженные воспалительные изменения стенки сигмовидной кишки при пальпации и лапароскопии, признаки повышения тонуса и преимущественная локализация дивертикулов в левых отделах ободочной кишки, длительно сохраняющиеся признаки перенесенного воспалительного процесса по данным ирригоскопии (Болихов К.В., Жученко А.П., 2006, ГНЦК). Препаратом выбора для такого лечения также является рифаксимин-α, возможно в комбинации с месалазином. У пациентов с острым неосложненным дивертикулитом 7-дневная терапия ампициллином/сульбактамом 3 г/сут в сочетании с рифаксимин-α 800 мг/сут с последующей терапией 5-АСК 800 мг/сут в течение 8 недель снижала число рецидивов острого дивертикулита при наблюдении в течение 4 лет [29]. Комбинация рифаксимина-α и месалазина 10 дней каждого месяца в течение года значительно более эффективна по сравнению с монотерапией в отношении редукции клинических симптомов и профилактики их рецидивов [27, 28].

Какие свойства рифаксимина-α делают его препаратом выбора при ДБ толстой кишки? Рифаксимин-α (Альфа Нормикс®) является полусинтетическим производным рифамицина и обладает широким спектром действия на грамположительную и грамотрицательную аэробную (*Enterococcus spp.*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и др.) и анаэробную (*Clostridium*

perfringens, *Clostridium difficile*, *Peptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Bacteroides fragilis* и др.) флору. Особенностью рифаксимина-α является его способность накапливаться в фекалиях в очень высокой концентрации (8 000 мкг/г после трех дней приема в суточной дозе 800 мг), что значительно превышает минимальные подавляющие концентрации для локальных изолятов бактерий и способствует мощному антибактериальному действию непосредственно в кишечнике [30]. Препарат необратимо связывается с ДНК-зависимой РНК-полимеразой бактериальной клетки с образованием стабильного лекарственно-ферментного комплекса, оказывая бактерицидное действие. Профиль безопасности препарата Альфа Нормикс® хорошо изучен в ряде исследований и сопоставим с плацебо благодаря минимальному (<1%) всасыванию [31]. Благодаря пиримидиновой группе рифаксимин-α практически не всасывается из ЖКТ путем пассивной диффузии и выводится из организма в неизмененном виде в течение 5–6 дней после окончания введения. Применение препарата не повышает риск развития почечной и печеночной токсичности, не зарегистрированы лекарственные взаимодействия. Важной особенностью и преимуществом рифаксимина-α перед другими антибиотиками является отсутствие к нему резистентности у бактерий, поскольку минимальное всасывание препарата не позволяет рифаксими-α достигнуть необходимой концентрации для селекции резистентных штаммов вне желудочно-кишечного тракта.

Необходимо отметить еще одно важное преимущество препарата. Недавние метагеномные исследования показали, что рифаксимин-α можно считать не только антибиотиком, но и положительным модулятором (=эубиотиком) экосистемы кишечника, поскольку он показал способность создавать благоприятную среду для роста полезных организму хозяина бактерий без изменения их общего состава путем индуцирования положительной модуляции микрофлоры кишечника [32]. Первое исследование, в ходе которого впервые продемонстрировано увеличение числа штаммов полезных бактерий на фоне лечения рифаксимином-α, было проведено более 10 лет назад у 12 пациентов с язвенным колитом [33]. Стандартный бактериологический анализ на фоне приема рифаксимина-α в дозе 1800 мг/сут в течение трех 10-дневных терапевтических циклов с последующим 25-дневным периодом вымывания показал увеличение концентрации *Bifidobacteria* после лечения с последующей тенденцией к уменьшению. В аналогичной группе пациентов с использованием непрерывной культуральной модели микробиома кишечника у 4 пациентов с активной болезнью Крона (БК) [34] назначение рифаксимина-α в аналогичной дозе 1800 мг/сут не сопровождалось нарушениями общего состава МК и, более того, способствовало росту *Bifidobacterium*, *Atopobium* и *Faecalibacterium prausnitzii* [34]. Исследования продолжились экспериментальной работой D. Xu et al. [35], в которой на фоне применения рифаксимина-α был получен рост *Lactobacilli* в подвздошной кишке. В двух исследованиях последних лет с проведением метагеномных анализов микробиома кишечника паци-

ентов с различными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта и печени (СРК, БК, язвенный колит и дивертикулез, цирроз печени, осложненный печеночной энцефалопатией) было показано, что назначение рифаксими́на-α в дозах 1650 мг/сут 14 дней и 1200 мг/сут в течение 10 дней сопровождалось увеличением *Faecalibacterium prausnitzii* и численности *Lactobacillus* при отсутствии изменений общего состава МК, в т. ч. после проведения стратификации пациентов в соответствии с типом заболевания и временными точками лечения [36, 37].

Таким образом, активность рифаксими́на-α проявляется в подавлении роста патогенных микроорганизмов в тонкой и толстой кишках при минимальной ингибирующей концентрации (МИК), повышении устойчивости к бактериальным инфекциям, модулирующем действии на рост лакто- и бифидобактерий (эубиотический эффект) и их метаболическую активность, противовоспалительном действии за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов, продуцируемых нейтрофильными гранулоцитами, и активации рецептора прегнана X (PXR) – ядерного рецептора и фактора транскрипции, участвующего в процессе транспортировки препарата и являющегося регулятором воспаления [1, 38–40]. Длительное (24 мес.) циклическое применение рифаксими́на-α (Альфа Нормикс®) эффективно уменьшает частоту рецидивов симптомов у пациентов с симптоматической неосложненной дивертикулярной болезнью ободочной кишки [41] и снижает риск развития тяжелых осложнений ДБТК. При ДБТК препарат назначают по 800 мг в течение 1 недели 1 раз в месяц в течение года, эффективность и безопасность показана при ежемесячном курсовом длительном (до 4 лет) применении [42–44].

ПИЩЕВЫЕ ВОЛОКНА В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОБОСТРЕНИЙ ПРИ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Ведущим этиологическим фактором образования дивертикулов признано недостаточное потребление пищевых волокон. Положительное действие растительных пищевых волокон при ДБ основано на облегчении транзита пищевого содержимого по толстой кишке, что способствует уменьшению спастической гиперсегментации, снижению внутрикишечного давления и риска формирования дивертикула. Пищевые волокна содержат различные группы олиго- и полисахаридов, классифицируемых по длине, форме и структуре молекул (линейные, разветвленные, мономультимерная композиция), связям с белком или липидом (Коропаткин и др., 2012). В зависимости от состава, структуры и растворимости, каждая молекула обладает специфическими функциями в организме (регуляция моторики толстой кишки, модуляция кишечной микробиоты путем брожения и т. д.). За счет ферментации определенными бактериями некоторые типы пищевых волокон специфически модулируют кишечную микробиоту [45]. При сочетании пищевых волокон и рифаксими́на-α получены самые хорошие результаты профилактического лечения. В ряде исследо-

ваний была показана эффективность циклического применения рифаксими́на-α в сочетании с пищевыми волокнами (по сравнению с терапией только пищевыми волокнами) в предотвращении рецидивов острого дивертикулита [44, 46].

Совсем недавно на российском рынке появилась новая БАД к пище Фибраксин, которая содержит два важных компонента – арабиногалактан и лактоферрин. Арабиногалактан – получаемое из коры ливственницы с использованием водяного пара растворимое растительное волокно – обладает пребиотическими свойствами. За счет отсутствия гелеобразующей фракции при растворении в воде не образует гелевую субстанцию, не увеличивает критическим образом объем содержимого кишечника и не препятствует всасыванию витаминов и минеральных веществ из пищи. Оказывает регулирующее действие на кишечную моторику, и поэтому его применение показано для поддержания нормальной функции кишечника, что чрезвычайно актуально для лечения и профилактики запоров при ДБТК. Арабиногалактан содержится в обычных овощах и фруктах, потребляемых человеком ежедневно, вследствие чего практически не вызывает непереносимости и аллергических реакций. В исследованиях показано, что арабиногалактан является источником масляной кислоты (рис. 3), которая показала эффективность в

● **Рисунок 3.** Пути трансформации арабиногалактана до масляной кислоты (адаптировано из Englyst N., Hay S. & MacFarlane G.T. Polysaccharide breakdown by mixed populations of human faecal bacteria. FEMS Microbiology Ecology. 1987;45:163–171. Dion et al. Nutrition & Metabolism. 2016;13:28)

● **Figure 3.** Arabinogalactan-butyric acid transformation ways (adapted from Englyst N., Hay S. & MacFarlane G.T. Polysaccharide breakdown by mixed populations of human faecal bacteria. FEMS Microbiology Ecology. 1987;45:163–171. Dion et al. Nutrition & Metabolism. 2016;13:28.)



отношении снижения гиперчувствительности слизистой кишечника, поддержания гомеостаза и эубиоза [47–49]. Применение БАД, содержащей арабиногалактан, в качестве источника растворимых диетических волокон официально одобрено Администрацией пищевых продуктов и лекарств США [50].

Второй компонент Фибраксина – лактоферрин (*англ. lactoferrin* или *lactotransferrin*) – многофункциональный железосвязывающий белок семейства трансферринов – вырабатывается в организмах млекопитающих и является важным элементом врожденного иммунитета человека. Обладает выраженной антибактериальной, противовирусной и антигрибковой активностью и оказывает противовоспалительные эффекты. Лактоферрин (ЛФ) содержится в грудном молоке, слюне, желчи, плазме крови, слезах, нейтрофилах, соке поджелудочной железы, слизи, покрывающей внутреннюю поверхность оболочки пищевода, желудка и кишечника, бронхиальной слизи, выделениях носовых пазух, влагалищном секрете.

Пути метаболизма ЛФ в организме человека мало изучены. Предполагается, что после приема внутрь белок частично расщепляется в желудке ферментом, при этом фрагменты белка (2) и нерасщепленный ЛФ могут взаимодействовать с кишечными рецепторами, а также всасываться через энтероциты путем эндоцитоза в лимфатическую систему и кровь (*рис. 4*). В процессе метаболизма ЛФ и его фрагменты могут взаимодействовать со специфическими рецепторами и оказывать свое физиологическое действие (4). Имеется мнение, что часть ЛФ может секретироваться непосредственно в кишечнике [51].

ЛФ участвует в транспорте железа к тканям, регуляции всасывания железа в кишечнике, а также ограничивает доступность железа для патогенных микробов. Последнее свойство способствует росту *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, поскольку эти бактерии имеют низкую потребность в железе.

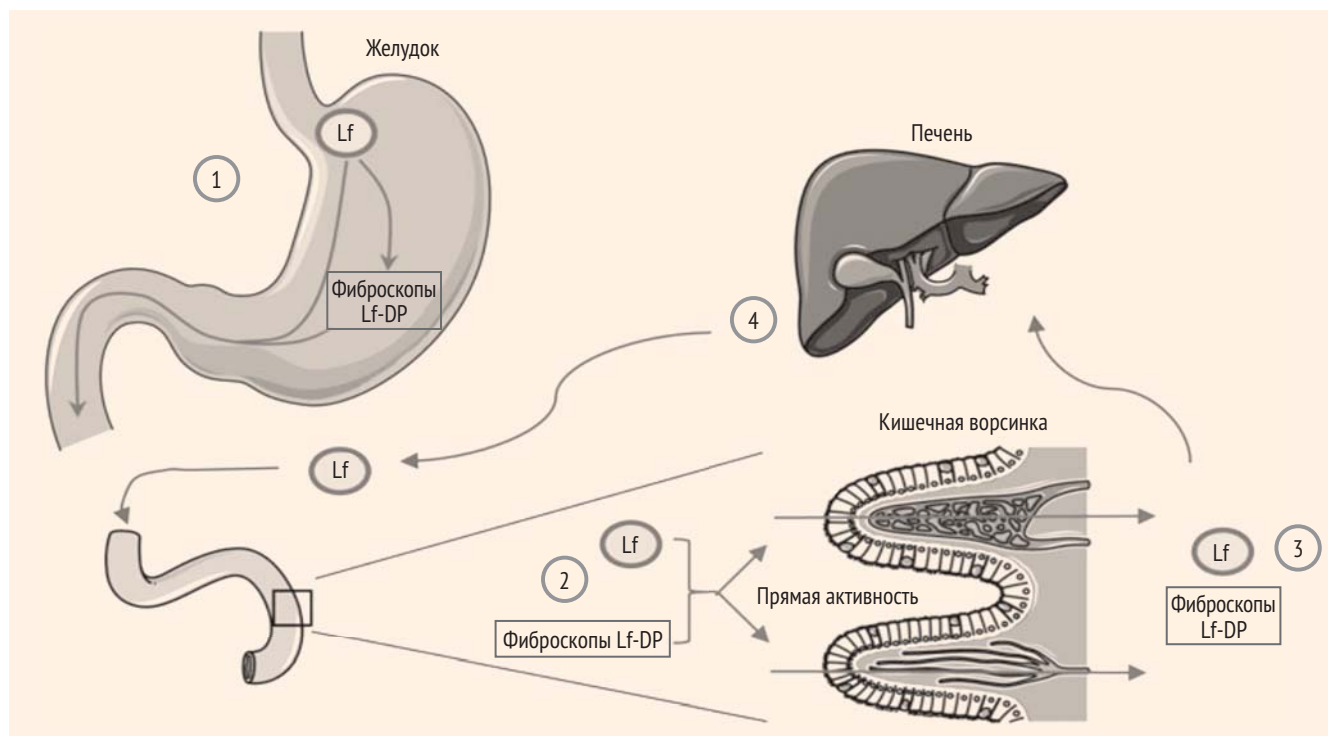
В настоящее время выпускается большое количество пищевых добавок и других продуктов, содержащих ЛФ крупного рогатого скота. Наибольшую распространенность такие продукты получили в Японии и странах Юго-Восточной Азии.

Какие свойства ЛФ дают основание применять его при ДБТК в составе Фибраксина? В экспериментальных исследованиях ученые получают все больше данных о том, что данный белок обладает способностью непосредственно регулировать врожденный и адаптивный иммунитет [51–53], а некоторые авторы считают ЛФ белком врожденного иммунитета [54]. Это мнение основано на том, что он в больших количествах концентрируется в местах воспаления. Известно, что некротизированные вследствие повреждения и воспаления ткани высвобождают свободное железо, которое, в свою очередь, может усиливать перекисное окисление липидов и увеличивать количество свободных радикалов, усиливая воспаление еще больше [55].

ЛФ, высвобождаемый гранулоцитами, связывает это железо и ограничивает, таким образом, дальнейшее развитие оксидативного стресса и воспаления. Кроме этого, данный белок может модулировать иммунитет, блокируя связь липополисахаридов (ЛПС) с растворимым или мембранным CD14-рецептором и LPS-

● **Рисунок 4.** Схематическое изображение предполагаемого пищеварения и метаболизма ЛФ [51]

● **Figure 4.** Schematic illustration of the intended digestion and metabolism of lactoferrin [51]

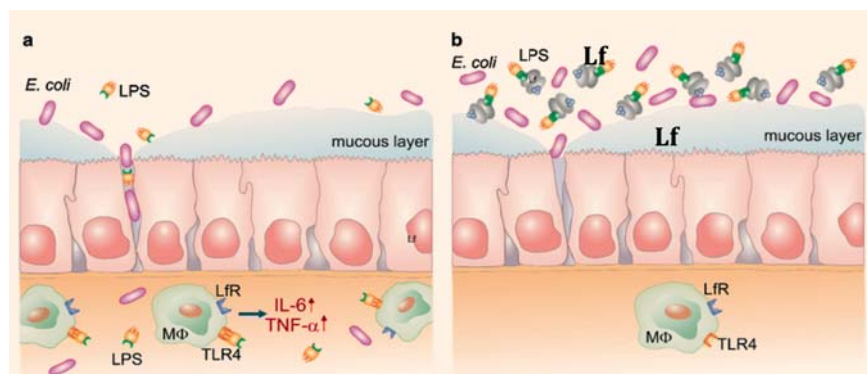


связывающим сывороточным белком. Препятствие к образованию комплекса LPS-CD14 сопровождается затуханием сигнального пути Toll-подобного рецептора 4 на поверхности фагоцитов и эпителиальных клеток и снижением эндотоксинемии [56]. Наряду с этим, ЛФ препятствует развитию окислительного стресса за счет конкуренции с L-селектином (независимым LPS-рецептором в гранулоцитах) [57].

Таким образом, имеются экспериментальные доказательства защитной роли ЛФ против бактериальной транслокации, LPS-индуцированного окислительного стресса и провоспалительного цитокин-опосредованного повреждения кишечника (рис. 5). С учетом антимикробной и LPS-связывающей белковой активности ЛФ его применение в качестве монотерапии в комбинации с пробиотиками или в качестве дополнительного средства при приеме антибиотиков представляет собой многообещающую эффективную стратегию для лечения и профилактики воспалительных процессов различного генеза в кишечнике, в т. ч. при ДБТК.

● **Рисунок 5.** Защитная роль ЛФ против бактериальной транслокации, LPS-индуцированного окислительного стресса и провоспалительного цитокин-опосредованного повреждения кишечника

● **Figure 5.** Protective effects of lactoferrin against bacterial translocation, LPS-induced oxidative stress and pro-inflammatory cytokine-mediated intestinal damage



МФ – макрофаг, Лф – лактоферрин, LPS – липополисахарид, LfR – лактоферриновый рецептор, TLR4 – TLR4-подобный рецептор 4

a. При отсутствии Лф нарушение слизистого слоя приводит к потере целостности кишечника и транслокации микроорганизмов и микробиологических антигенов из просвета кишечника в периферические ткани. Инфильтрирующие иммунные клетки также инициируют острый провоспалительный ответ, который опосредуется цитокинами, такими как IL-6 и TNF-α. b. ЛФ приводит к нейтрализации микробных антигенов, а именно LPS, в просвете кишечника и уменьшению воспалительного ответа [58–60]

На сегодняшний день на ClinicalTrials.gov опубликованы результаты 23 клинических испытаний с использованием ЛФ для профилактики нозокомиальной инфекции и для лечения заболеваний бактериальной или вирусной природы. В исследованиях установлено, что ЛФ уменьшает

ALFASIGMA
Фармацевтика как искусство

Альфа Нормикс® –
БОЛЬШЕ ЧЕМ АНТИБИОТИК

- ✓ ЗАЩИЩАЕТ
- ✓ ВОССТАНАВЛИВАЕТ
- ✓ ЛЕЧИТ



* ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
** ОКИ – острая кишечная инфекция

1. Ponziati F. et al. World J Gastroenterol. 2017 July 7; 23 (25): 4491–4499. 2. Bianchi M. et al. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 33: 902–910. 3. Taylor D.N. et al. Am. J Trop. Med. Hyg. 2006; 74 (6): 1060–1066.

AC-РУС-АНК-16 (05-2018)



- **БЕЗОПАСЕН** при циклическом применении у пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ* [1]
- **СПОСОБСТВУЕТ** росту нормальной микрофлоры [1]
- **ПОДАВЛЯЕТ** избыточный рост условно-патогенной флоры [1]
- **УСТРАНЯЕТ** симптомы у пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ* [2]
- **ДЕЙСТВУЕТ** быстро у пациентов с ОКИ** [3]

АЛЬФА НОРМИКС®
Рифаксимин-α 200 мг

На правах рекламы

рост некоторых бактерий (кишечной палочки, *Salmonella* spp.) при одновременном росте численности бифидобактерий и отсутствии побочных эффектов [61–65].

Таким образом, компоненты, входящие в состав БАД к пище Фибраксин, обладают положительным воздействием на патологические процессы, которые играют роль в развитии дивертикулита и других осложнений дивертикулярной болезни толстой кишки. Преимуществами препарата является отсутствие необходимости соблюдать интервал между приемами лекарственных препаратов, поскольку Фибраксин не образует гель. Может применяться у больных с лактазной недостаточностью и сахарным диабетом.

Из этого следует, что можно рекомендовать циклический прием рифаксимины-α в дозе 800 мг/сут по 7–10

дней каждого месяца в сочетании с Фибраксином в дозе 1 пакетик (6 г) (разведенным в 1 стакане воды или сока) в сутки месячным курсом с перерывом 2 месяца (до 3–4 курсов в год). При сочетанном циклическом приеме рифаксимины-α и Фибраксина на фоне диеты с высоким содержанием клетчатки имеется возможность безопасно и эффективно контролировать симптомы при симптоматически выраженной неосложненной ДБТК, снизить частоту возникновения рецидивов дивертикулита, а также профилактировать развитие более грозных осложнений (инфильтрата, перфорации, кишечной непроходимости, кровотечения) и в целом увеличить продолжительность и качество жизни больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки.



Поступила/Received 28.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cuomo R., Barbara G., Annibale B. Rifaximin and Diverticular disease: Position Paper of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Digestive and Liver Disease*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2017.01.164>
- Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Лебедева Е.Г., Баева Т.А. Дивертикулярная болезнь толстой кишки. М., 2015. 22 с. [Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N., Lebedeva E.G., Baeva T.A. Colonic diverticular disease. М., 2015. 22 p.] (In Russ).
- Валенкевич Л.Н., Яхонтов О.И. Болезни органов пищеварения. Руководство по гастроэнтерологии для врачей. СПб.: Изд-во ДЕАН, 2006. 656 с. [Valenkevich L.N., Yakhontov O.I. Diseases of the digestive system. A gastroenterology guide for doctors. SPb.: DEAN Publishing House, 2006. 656 p.] (In Russ).
- Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника. М., 2000:507–512. [Loginov A.S., Parfenov A.I. Bowel diseases. М., 2000:507–512.] (In Russ).
- Основы колопроктологии. Под ред. Г.И. Воробьева. М.: Мед.информ. агенство, 2006. 432 с. [Basics of coloproctology. Under the editorship of G.I. Vorobyov. М.: Med.inform. agency, 2006. 432 p.] (In Russ).
- Шептулин А.А. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: клинические формы, диагностика, лечение. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол., колопроктол.* 2006;5:44–49. [Sheptulin A.A. Colonic diverticular disease: clinical forms, diagnosis, treatment. *Ros. Zhurn. Gastroenterol. Hepatol., Koloproktol.* 2006;5:44–49.] (In Russ).
- Parra-Blanco A. Colonic diverticular disease: Pathophysiology and clinical picture. *Digestion.* 2006;73(Suppl 1):47–57.
- Sandler R.S., Everhart J.E., Donowitz M., et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology.* 2002;122:1500–11.
- Jeyarajah S., Faiz O., Bottle A., et al. Diverticular disease hospital admissions are increasing, with poor outcomes in the elderly and emergency admissions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:1171–82.
- Tursi A., Papa A. & Danese S. Review article: the pathophysiology and medical management of diverticulosis and diverticular disease of the colon. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:664–684.
- Strate L.L., Modi R., Cohen E., et al. Diverticular disease as a chronic illness evolving epidemiologic and clinical insights. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1486–1493.
- Shahedi K., Fuller G., Bolus R., et al. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;12:1609–13.
- Комаров Ф.И., Осадчук М.А., Осадчук А.М. Практическая гастроэнтерология. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. 480 с. [Komarov F.I., Osadchuk M.A., Osadchuk A.M. Practical gastroenterology. М.: Medical Information Agency, 2010. 480 p.] (In Russ).
- Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ-ОМГЕ). Дивертикулярная болезнь. 2007.42 с. [Practical guidance of the World Organization of Gastroenterology (VOG-OMGE). Diverticular disease. 2007.42 p.] (In Russ).
- Семионкин Е.И. Колопроктология. М.: Медпрактика, 2004. [Semionkin E.I. Coloproctology. М.: Medpraktika, 2004.] (In Russ).
- Stollman N., Raskin J.B. Diverticular disease of the colon. *Lancet.* 2004;363:631–39.
- Klarenbeek B.R., De Korte N., Van der Peet D.L. et al. Review of current classifications for diverticular disease and a translation into clinical practice. *Int. J. Colorectal Dis.* 2012;27:207–14.
- Jung H.K., Choung R.S., Locke G.R. 3rd, et al. Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome is associated with diverticular disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:652–61.
- Salemi T.A., Molloy R.G., O'Dwyer P.J. Prospective, five-year follow-up study of patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:1460–64.
- Floch M.H. Symptom severity and disease activity indices for diverticulitis. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:135–36.
- Pfutzer R.H., Kruis W. Management of diverticular disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Nov;12(11):629–38.
- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки. *РЖГТК.* 2016;1:65–80. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., et al. Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of adult patients with diverticular colon disease. *RJGGK.* 2016;1:65–80.] (In Russ).
- Резолюция Всероссийского съезда колопроктологов [Resolution of the All-Russian Congress of Coloproctologists <http://akr-congress2016.ru/upload/files/astakhan-2016-resolution.pdf>.] (In Russ).
- Ridgway P.F., Latif A., Shabbir J. et al. Randomized controlled trial of oral vs intravenous therapy for the clinically diagnosed acute uncomplicated diverticulitis. *Colorectal Dis.* 2008;11:941–6.
- Chabok A., Pahlman L., Hjern F. et al. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg.* 2012;30. doi:10.1002/bjs.8688.
- Hjern F., Josephson T., Altman D. et al. Conservative treatment of acute diverticulitis: are antibiotics always mandatory? *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(1):41–7.
- Tursi A., Papa A. & Danese S. Review article: the pathophysiology and medical management of diverticulosis and diverticular disease of the colon. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:664–684.
- Cuomo R., Barbara G., Pace F., Annese V., Bassotti G., Binda G.A., Casetti T., Colecchia A., Festi D., Fiocca R., Laghi A., Maconi G., Nascimbeni R., Scarpignato C., Villanacci V. and Annibale B. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease. *United European Gastroenterology Journal.* 2014;2(5):413–442.
- Trespi E., Colla C., Panizza P., Polino M.G., Venturini A., Bottani G., et al. Therapeutic and prophylactic role of mesalazine (5-ASA) in symptomatic diverticular disease of the colon: 4-year follow-up results. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 1999;45:245–52.
- Jiang Z.D., Ke S., Palazzini E., Riopel L., Dupont H. In vitro activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:2205–2206. PMID: 10898704.
- Marzo et al. *Dig. Liv. Dis.* 2010;42S:S61–s192. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm448328>.
- Ponziani F.R., Zocco M.A., D'Aversa F., Pompili M., Gasbarrini A. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol.* 2017;23(25):4491–4499. Available from: URL: <http://www.wjnet.com/1007-9327/full/v23/i25/4491.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i25.4491>.
- Brigidi P., Swennen E., Rizzello F., Bozzolascio M., Matteuzzi D. Effects of rifaximin administration on the intestinal microbiota in patients

- with ulcerative colitis. *J Chemother*. 2002;14:290-295. PMID: 12120885. doi: 10.1179/joc.2002.14.3.290.
34. Maccaferri S., Vitali B., Klinger A., Kolida S., Ndagijimana M., Laghi L., Calanni F., Brigidi P., Gibson G.R., Costabile A. Rifaximin modulates the colonic microbiota of patients with Crohn's disease: an in vitro approach using a continuous culture colonic model system. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:2556-2565. doi: 10.1093/jac/dkq345. PMID: 20852272.
 35. Xu D., Gao J., Gilliland M. 3rd, Wu X., Song L., Kao J.Y., Owyang C. Rifaximin alters intestinal bacteria and prevents stress-induced gut inflammation and visceral hyperalgesia in rats. *Gastroenterology*. 2014;146:484-496.e4. PMID: 24161699. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.026.
 36. Soldi S., Vasileiadis S., Uggeri F., Campanale M., Morelli L., Fogli M.V., Calanni F., Grimaldi M., Gasbarrini A. Modulation of the gut microbiota composition by rifaximin in non-constipated irritable bowel syndrome patients: a molecular approach. *Clin Exp Gastroenterol*. 2015;8:309-325. doi: 10.2147/CEG.S89999. PMID: 26673000.
 37. Ponziani F.R., Scaldaferri F., Petito V., Paroni Sterbini F., Pecere S., Lopetuso LR, Palladini A., Gerardi V, Masucci L, Pompili M, Cammarota G, Sanguinetti M, Gasbarrini A. The Role of Antibiotics in Gut Microbiota Modulation: The Eubiotic Effects of Rifaximin. *Dig Dis*. 2016;34:269-278. doi: 10.1159/000443361. PMID: 27027301.
 38. Ma X., Shah Y.M., Guo G.L., et al. Rifaximin is a gut-specific human pregnane X receptor activator. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;322:391-8.
 39. Esposito G., Nobile N., Gigli S., et al. Rifaximin Improves Clostridium difficile Toxin A-Induced Toxicity in Caco-2 Cells by the PXR-Dependent TLR4/MyD88/NF- κ B Pathway. *Front Pharmacol*. 2016;9:120.
 40. Terc J., Hansen A., Alston L., et al. Pregnane X receptor agonists enhance intestinal epithelial wound healing and repair of the intestinal barrier following the induction of experimental colitis. *Eur J Pharm Sci*. 2014;55:121-9.
 41. Bianchi M., et al. Meta-analysis: longterm therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:902-910.
 42. Cuomo R., Barbara G., Pace F., Annesse V., Bassotti G., Binda G.A., Casetti T., Colecchia A., Festi D., Fiocca R., Laghi A., Maconi G., Nascimbeni R., Scarpignato C., Villanacci V. and Annibale B. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease. *United European Gastroenterology Journal*. 2014;2(5):413-442.
 43. Mullen K.D. et al. Rifaximin is Safe and Well Tolerated for Long-term Maintenance of Remission From Overt hepatic Encephalopathy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12.
 44. Colecchia A. et al. Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic Rifaximin in symptomatic, uncomplicated colonic diverticular disease. *World J Gastroenterology*. 2007 January 14;13(2):264-269.
 45. Adamberg K., Kolk K., Jaagura M., Vilu R. and Adamberg S. The composition and metabolism of faecal microbiota is specifically modulated by different dietary polysaccharides and mucin: an isothermal microcalorimetry study. 2017 Wageningen Academic Publishers. Doi: 10.3920/BM2016.0198.
 46. Lanas A. et al. One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs. fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: A proof-of-concept study. *Digestive and Liver Disease*. 2013;45(2):104-109.
 47. Binder H.J., Mehta P. Short-chain fatty acids stimulate active sodium and chloride absorption in vitro in the rat distal colon. *Gastroenterology*. 1989;96:989-996.
 48. Sakata T. Effects of sort chain fatty acids on epithelial cell proliferation and mucus release in the intestine. Proc. 10th Ross conf. on medical research «Short-chain fatty acids, metabolism and clinical importance». Miami, Florida, USA. 1991:63-67.
 49. Kruh J., Tichonicky L., Defer N. Effect of butyrate on gene expression. In: Short chain fatty acids. Ed. H.J. Binder, J.H. Cummings. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (NL). 1994:135-147.
 50. Robinson R.R., Causey J., Slavin J.L. Nutritional benefits of larch arabinogalactan // Advanced Dietary Fiber Technology. Ed. McCleary B.V., Prosky L. Blackwell Science Ltd.: Oxford, UK. 2001:443-451.
 51. Mayeur S., Spahis Sch., Pouliot Y., and Levy E. Lactoferrin, a Pleiotropic Protein in Health and Disease. *Antioxidants & Redox. Signaling*. 2016;24(14):813-836. doi: 10.1089/ars.2015.6458.
 52. Actor J.K., Hwang S-A., Kruzel M.L. Lactoferrin as a natural immune modulator. *Curr Pharm Des*. 2009;15:1956-1973.
 53. Artym J., Zimecki M., Paprocka M., Kruzel M.L. Orally administered lactoferrin restores humoral immune response in immunocompromised mice. *Immunol Lett*. 2003;89:9-15.
 54. Kanyshkova T.G., Buneva V.N., and Nevinsky G.A. Lactoferrin and its biological functions. *Biochemistry*. 2001;66:1-7.
 55. Blake D.R., Gallagher P.J., Potter A.R., Bell M.J., and Bacon P.A. The effect of synovial iron on the progression of rheumatoid disease. A histologic assessment of patients with early rheumatoid synovitis. *Arthritis Rheum*. 1984;27:495-501.
 56. Latorre D., Berlutti F., Valenti P., Gessani S., and Puddu P. LF immunomodulatory strategies: mastering bacterial endotoxin. *Biochem Cell Biol*. 2012;90:269-278.
 57. Baveye S., Ellass E., Fernig D.G., Blanquart C., Mazurier J., and Legrand D. Human lactoferrin interacts with soluble CD14 and inhibits expression of endothelial adhesion molecules, E-selectin and ICAM-1, induced by the CD14-lipopolysaccharide complex. *Infect Immun*. 2000;68:6519-6525.
 58. Majka G. et al. The impact of lactoferrin with different levels of metal saturation on the intestinal epithelial barrier function and mucosal inflammation. *Biometals*. 2016;29:1019-1033.
 59. Adlerova L. et al., Lactoferrin: a review. *Veterinarni Medicina*. 2008;53(9):457-468.
 60. Hirofani Y. et al. Protective Effects of Lactoferrin against Intestinal Mucosal Damage Induced by Lipopolysaccharide in Human Intestinal Caco-2 Cells. *Yakugaku Zasshi*. 2008;128(9):1363-1368.
 61. Hu W., Zhao J., Wang J., Yu T., Wang J., and Li N. Transgenic milk containing recombinant human lactoferrin modulates the intestinal flora in piglets. *Biochem Cell Biol*. 2012;90:485-496.
 62. Mastromarino P., Capobianco D., Campagna G., Laforgia N., Drimaco P., Dileone A., and Baldassarre M.E. Correlation between lactoferrin and beneficial microbiota in breast milk and infant's feces. *Biometals*. 2014;27:1077-1086.
 63. Oda H., Wakabayashi H., Yamauchi K., and Abe F. Lactoferrin and bifidobacteria. *Biometals*. 2014;27:915-922.
 64. Suzuki N., Murakoshi M., Ono T., Morishita S., Koide M., Bae M.J., Totsuka M., Shimizu M., Sugiyama K., Nishino H., and Iida N. Effects of Enteric-coated Lactoferrin Tablets Containing Lactobacillus brevis subsp. Coagulans on Fecal Properties, Defecation Frequency and Intestinal Microbiota of Japanese Women with a Tendency for Constipation: a Randomized Placebo-controlled Crossover Study. *Biosci Microbiota Food Health*. 2013;32:13-21.
 65. Ochoa T.J., Pezo A., Cruz K., Chea-Woo E., and Cleary T.G. Clinical studies of lactoferrin in children. *Biochem Cell Biol*. 2012;90:457-467.

Случай 13-летнего наблюдения пациента, страдающего болезнью Уиппла

Е.В. ЖИЛЯЕВ¹, Д.Т. ДИЧЕВА², Д.Н. АНДРЕЕВ², О.Е. БЕРЕЗУТСКАЯ³, Н.Л. ГОЛОВКИНА³, Е.И. КУЗНЕЦОВА², Е.Г. ПРОХОРОВА³

¹ Акционерное общество «Европейский Медицинский Центр»: 129090, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 35

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия,

г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

³ Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации»: 123060, Россия, г. Москва, ул. Народного Ополчения, д. 35

Информация об авторах:

Жияев Евгений Валерьевич – д.м.н., профессор, главный врач акционерного общества «Европейский Медицинский Центр»; главный ревматолог Москвы, врач высшей категории; тел.: +7 (495) 933-66-55

Дичева Диана Тодоровна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-гастроэнтеролог акционерного общества «Европейский Медицинский Центр»; тел.: +7 (495) 609-67-00

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государ-

ственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Березутская Ольга Евгеньевна – полковник внутренней службы, начальник гастроэнтерологического отделения «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации»; тел.: +7 (499) 192-06-16

Головкина Наталья Леонидовна – майор внутренней службы, заместитель начальника гастроэнтерологического отделения Федерального казенного учреждения

здравоохранения «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации»; тел.: +7 (499) 192-06-16

Кузнецова Елена Ивановна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00

Прохорова Елена Геннадьевна – полковник внутренней службы, начальник отделения радиоизотопной диагностики Федерального казенного учреждения здравоохранения «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации»; +7 (499) 192-06-16

РЕЗЮМЕ

В настоящей статье авторами представлен подробный материал о 13-летнем наблюдении пациента с таким редким заболеванием, как болезнь Уиппла. Также подробно изложены патофизиологические аспекты, в особенности изменения иммунитета в рамках данной нозологии, клиническая картина, расставлены акценты на взаимосвязи тех или иных симптомов, их усилении и регрессе. С учетом отсутствия четких рекомендаций по ведению таких пациентов в статье рассмотрены различные варианты терапевтических схем, а также отражены собственные результаты лечения.

Ключевые слова: болезнь Уиппла, *Tropheryma whipplei*, лечение болезни Уиппла, патогенез болезни Уиппла

Для цитирования: Жияев Е.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Березутская О.Е., Головкина Н.Л., Кузнецова Е.И., Прохорова Е.Г. Случай 13-летнего наблюдения пациента, страдающего болезнью Уиппла. *Медицинский совет*. 2019; 3: 108-117. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-108-117>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A case of a 13-year-old patient WITH WHIPPLE DISEASE

Evgeny V. ZHILYAEV¹, Diana T. DICHEVA², Dmitry N. ANDREEV², Olga E. BEREZUTSKAYA³, Natalya L. GOLOVKINA³, Elena I. KUZNETSOVA², Elena G. PROKHOROVA³

¹ European Medical Center Joint Stock Company: 129090, Russia, Moscow, Shchepkina St., 35

² Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, b. 1, Delegateskaya St.

³ Federal Public Health Institution «Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation»: 123060, Russia, Moscow, 35, Narodnogo Opolocheniya St.

Author credentials:

Zhilyaev Evgeny Valerievich – Dr. of Sci. (Med), Professor, chief physician of the European Medical Center joint-stock com-

pany; chief rheumatologist of Moscow, doctor of the highest category; tel.: +7 (495) 933-66-55

Dicheva Diana Todorovna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal

Diseases and Gastroenterology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, gastroenterologist of «European Medical Center» JSC; tel.: +7 (495) 609-67-00

Andreev Dmitry Nikolaevich – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Researcher of the Laboratory of Functional Research Methods in

Gastroenterology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Berezutskaya Olga Evgenyevna – Colonel of Internal Service, Head of Gastroenterology Department of the Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation; tel.: +7 (499) 192-06-16

Golovkina Natalya Leonidovna – Major of Internal Service, Deputy Head of the Gastroenterology Department of the Federal Public Health Institution «Main Clinical Hospital of the Ministry of

Internal Affairs of the Russian Federation»; tel.: +7 (499) 192-06-16

Kuznetsova Elena Ivanovna – Postgraduate Student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 609-67-00

Prokhorova Elena Gennadyevna – Colonel of internal service, head of the radioisotope diagnostics department of the Federal Public Health Institution «Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation»; tel.: +7 (499) 192-06-16

ABSTRACT

In the present article, the authors provide detailed material on the 13-year observation of a patient with such a rare disease as Whipple's disease. Pathophysiological aspects, in particular changes in immunity within the framework of this nosology, clinical picture are also described in detail, and the emphasis is placed on the interrelation of certain symptoms, their intensification and regression. Taking into account the absence of clear recommendations for the management of such patients, the article considers various options of therapeutic schemes, and also reflects the own results of treatment.

Keywords: Whipple disease, *Tropheryma whipplei*, Whipple disease treatment, Whipple disease pathogenesis

For citing: Zhilyaev E.V., Dicheva D.T., Andreev D.N., Berezutskaya O.E., Golovkina N.L., Kuznetsova E.I., Prokhorova E.G. A case of a 13-year-old patient with Whipple disease. *Meditinsky Sovet*. 2019; 3: 108-117. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-108-117>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Согласно современным представлениям болезнь Уиппла (БУ) – это хроническое инфекционное заболевание, вызванное грамположительной бактерией *Tropheryma whipplei*. Наиболее частой локализацией поражения является тонкая кишка, однако не исключено также вовлечение в патологический процесс других органов и систем, включая опорно-двигательный аппарат, нервную систему и сердце. В силу редкости данного заболевания безусловный интерес для практикующих врачей представляют результаты длительного проспективного наблюдения, позволяющие анализировать течение данного заболевания.

Впервые БУ была описана в 1907 г. американским патологоанатомом Hoyt Whipple под названием «интерстициальная липодистрофия». Первый прижизненный диагноз БУ был поставлен в 1947 г. (Oliver-Pascual E. et al.). В 1949 г. В. Black-Shaffer была предложена PAS-реакция для диагностики заболевания. В 1991 г. К.Н. Wilson et al. была получена частичная последовательность р-РНК 16S-субъединицы рибосомы неизвестного микроорганизма. В 1992 г. D.A. Relman et al. полностью расшифровали последовательность р-РНК 16S-субъединицы [2, 5, 6]. С этого момента микроорганизм впервые получил наименование *Tropheryma whippelii* (в дальнейшем переименован в *T. whipplei*). Получение нуклеотидной последовательности дало возможность применения полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обнаружения присутствия *T. whipplei* в

тканях и средах организма. В 2000 г. D. Raoult et al. впервые удалось культивировать бактерию.

Заболевание встречается относительно редко. В Европе заболеваемость составляет 0,4 случая на 1 млн населения в год. К настоящему моменту в мировой литературе описано около 1000 случаев [1]. Болезнь поражает преимущественно мужчин, которые составляют 80% от числа заболевших, чаще дебютирует в возрасте 40–50 лет [2, 3]. Тем не менее в последние годы регистрируется увеличение числа заболевших женщин, а средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет 56 лет. Это заболевание представляет собой хронически текущую генерализованную инфекцию, вызываемую микроорганизмом *T. whipplei*. Таксономическое положение этого микроба является дискуссионным вопросом. В частности, считается, что *T. whipplei* представляет собой новый род актиномицетов [2, 4]. Также полагают, что она является комменсальным микроорганизмом людей. В нескольких исследованиях ДНК обнаруживалась в слюне, желудочном соке, кале у здоровых лиц. Манифестное заболевание развивается лишь у малого количества бактерионосителей. Факторы, провоцирующие развитие заболевания, на настоящий момент неизвестны.

По данным А.И. Парфенова (2000), патогенез заболевания обусловлен блокадой лимфатического аппарата слизистой оболочки, лимфатических сосудов брыжейки и

лимфатических узлов тонкой кишки PAS-положительными макрофагами [2]. Системность заболевания обусловлена тем, что помимо клеток тонкой кишки в других органах и тканях обнаруживаются гликозаминогликановые комплексы, природа которых до конца не расшифрована. Они рассматриваются частью авторов как бактерии, другими – как продукты фагоцитарной деятельности, имеющие бактериальное происхождение.

Ранние исследования продемонстрировали доминирование гаплотипа HLA-B27 у пациентов с БУ. Однако в дальнейших работах эти результаты не подтвердились [7, 8]. Отмечено, что в активную фазу заболевания снижается соотношение CD4/CD8 лимфоцитов как в периферической крови, так и в собственной пластинке слизистой оболочки. Также выявили спад стимулирующих пролиферацию Т-лимфоцитов веществ: конкавалина А (обладает выраженной митогенной активностью в отношении Т-лимфоцитов) и фитогемагглютина (обладает схожими с конкавалином функциями) и, наконец, развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа при скарификационных тестах [8]. После терапии отмечено сохранение иммунной дисфункции – сохраняется снижение числа моноцитов в периферической крови, которые, в свою очередь, синтезируют комплементарную последовательность рецептора 3/CD 11b [8]. Также происходит дисрегуляция иммунологического ответа по Th1-типу, в то время как по Th2-типу он повышается.

По данным B. Desnues et al. [9], в макрофагах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК) наблюдаются транскрипционные паттерны M2, ассоциированные с Th2-иммунным ответом. Интересно, что у бессимптомных носителей отмечено повышение титра IgG. Согласно результатам M. Benoit et al. [10], у пациентов с БУ повышен уровень IL16 и нуклеосом (маркера апоптоза) в сравнении с реконвалесцентами и здоровыми людьми. Также у данных пациентов отмечена связь БУ и роста оппортунистических инфекций, в т. ч. лямблиоза, *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptosporidium parvum*, *Candida*.

БУ дебютирует обычно внекишечными симптомами. У 60–90% пациентов артралгия или артрит предшествует кишечным проявлениям (на 3–18 лет) [5, 6]. Вовлекаться могут любые суставы: несколько чаще – коленные и голеностопные, реже – суставы кистей, локтевые и лучезапястные, плечевые (в форме моно- или олигоартрита). Артралгия/артрит протекают обычно в виде отдельных атак продолжительностью от нескольких часов до нескольких дней, в 54% случаев сопровождаются повышением температуры вплоть до фебрильных цифр и нередко квалифицируются как палиндромный ревматизм. Хроническое течение артрита является скорее исключением. Сакроилеит и/или спондилит встречаются у 10–25% пациентов, чаще у носителей HLA-B27 (33% пациентов).

Анализ синовиальной жидкости показывает присутствие воспалительного экссудата с содержанием лейкоцитов 5000–10 000 клеток/мкл, преимущественно представленных гранулоцитами со значительной долей макрофагов. В синовиальной жидкости может быть выявлена РНК

16S-субъединицы рибосомы *T. whipplei* методом ПЦР, также имеются сообщения о визуализации микроба с помощью электронной микроскопии [5–8]. Эти данные позволяют связывать развитие поражения суставов с непосредственной инвазией в них возбудителя заболевания.

Для артрита при БУ нехарактерны деструктивные изменения. Формирование эрозий и субхондральных кист отмечалось относительно редко даже при длительном течении артрита. В небольшом количестве случаев описана клиническая и рентгенологическая картина, сходная с анкилозирующим спондилитом.

Согласно данным других авторов, частым клиническим проявлением БУ является гиперпигментация кожи (на открытых участках), проявляющаяся в 17–66% случаев.

Широкое использование ПЦР в различных клинических ситуациях позволило выявить атипичные клинические формы инфекции *T. whipplei*. Так, с 1997 по 2007 г. описано 17 случаев культуронегативного инфекционного эндокардита, вызванного этим микробом. Также к 2007 г. описано 32 случая нейроинфекции без гистологических признаков вовлечения кишечника. При обеих этих формах также в большинстве случаев встречались артралгии и/или артриты [6]. Более того, подтверждена этиологическая роль *T. whipplei* в ряде случаев изолированных артритов, спондилодисцитов и увеитов [1, 3, 6, 9].

Синдром мальабсорбции с диареей, стеатореей, похуданием, изменениями кожи и ее придатков (гиперпигментация, сухость, шелушение, ломкость ногтей и выпадение волос) появляются в период развернутой клинической картины. Больные жалуются на учащенный стул до 5–10 раз в сутки, светлый, пенистый, трудно смывающийся с унитаза, иногда с примесью крови. Наблюдаются тошнота, вздутие живота, схваткообразные боли в брюшной полости. Характерна лимфоаденопатия забрюшинных лимфоузлов.

Как результат мальабсорбции снижается в крови уровень белка, холестерина, жирных кислот, электролитов, уровень гемоглобина, появляются признаки гиповитаминоза, гипохромной анемии, значительно повышено СОЭ, увеличено количество лейкоцитов и тромбоцитов. Характерна выраженная стеаторея: потеря жира с каловыми массами достигает 50 г/сут. Развивается анорексия, уменьшение массы тела вплоть до развития кахексии. Часто у пациентов возникает ситобоязнь – они боятся есть, т. к. после еды возникают боли в животе, усиливается диарея. В редких случаях у пациентов появляются полифагия и полидипсия как проявление эндокринных нарушений.

В некоторых случаях заболевание сопровождается поражением центральной нервной системы (ЦНС). Отмечается резкое снижение памяти, нарушается поведение, иногда возникают нистагм, парез лицевого нерва, глазодвигательных мышц. Нарастают атаксия, нистагм, тремор конечностей. В ряде случаев развивается деменция.

У трети больных развиваются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде поражения сердца по типу миокардита с расширением его полостей. Частота

эндокардита составляет около 5%, может формироваться и перикардит [2].

Нередкими проявлениями болезни являются серозиты с формированием экссудата в брюшной, плевральной и перикардиальной полостях. Нередки сухие плевриты, проявляющиеся хроническим непродуктивным кашлем, который наблюдается у 50% пациентов [7].

Диагностика БУ значительно затруднена в связи с тем, что у большинства больных в начальной стадии заболевания внекишечные проявления предшествуют кишечным симптомам, а в развернутой стадии внекишечные проявления могут доминировать в клинической картине. Так, по данным профессора А.И. Парфенова (2000), длительно наблюдавшего 7 больных с БУ, окончательный диагноз был установлен в среднем спустя 6 лет после первых проявлений заболевания [2, 3, 5].

Специфические рентгенологические проявления БУ отсутствуют. При компьютерной томографии могут обнаруживаться увеличенные забрюшинные, медиастинальные лимфатические узлы, асцит, плевральный и перикардиальный выпот.

Далеко не всегда эндоскопическое исследование позволяет выявить отечность, гиперемию, утолщение складок слизистой ДПК. Описанные изменения обусловлены лимфостазом. Рельеф слизистой оболочки неровный из-за многочисленных слегка возвышающихся образований светло-желтого цвета.

Решающим в диагностике БУ является гистологическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки, позволяющее выявить специфические для болезни крупные макрофаги с пенистой цитоплазмой, содержащие большое количество PAS-положительных гликопротеиновых гранул. Следует отметить, что гистологические изме-

нения в биоптатах тонкой кишки отсутствуют по крайней мере у 30% больных. С другой стороны, биопсия слизистой оболочки, как правило, проводится лишь при появлении кишечных симптомов. С учетом того, что последние развиваются через несколько лет после возникновения артрита, такую диагностику нельзя считать достаточно своевременной. В последние годы появилась возможность верификации БУ до появления признаков поражения кишечника путем выявления ДНК *T. whipplei* в синовиальной жидкости пораженного сустава [6]. Для диагностики БУ помимо гистологического исследования проводится ПЦР-анализ слизистой оболочки тонкой кишки для выявления ДНК *T. whipplei*. Однако необходимо принимать во внимание, что гистологический метод является главенствующим, т. к. ПЦР может выявлять ДНК *T. whipplei* у здоровых носителей. Проведение ПЦР представляется целесообразным при отсутствии типичной гистологической картины и при вероятности БУ согласно клиническим проявлениям.

Заболевание имеет прогрессирующее течение. Наблюдается постепенное нарастание мальабсорбции, истощения. При отсутствии этиотропной терапии больные умирают через 1–2 года с момента появления кишечных симптомов. Смерть часто наступает в результате надпочечниковой недостаточности или поражения миокарда.

Мнения о принципах лечения заболевания разнообразны. С 1952 г. в лечении БУ используются антибиотики [4, 6]. Применялись пенициллины, тетрациклины, стрептомицин, цефтриаксон, фторхинолоны, ко-тримоксазол. Согласно многочисленным исследованиям, проведенным в 1970-х гг., получены различные результаты, касающиеся эффективности тех или иных антибиотиков в отношении *T. whipplei* (табл.). Отмечено, что комбинация тримето-

● **Таблица.** Лекарственные средства для лечения болезни Уиппла [8]

● **Table.** Medicines for Whipple's disease [8]

Лекарственное средство	Доза	Комментарий
Цефтриаксон	2 г 1 или 2 р/сут	Индукционная терапия (первые 10–14 дней) или спасательная терапия
Меропенем	1 г 3 р/сут	Индукционная терапия (первые 10–14 дней)
Бензилпенициллин + Стрептомицин	6–24 млн ЕД/сут (дробно) + 1 г IM 1 р/сут	Индукционная терапия (первые 10–14 дней)
Триметоприм/Сульфаметоксазол	160 мг/800 мг перорально 2 р/сут	Длительная терапия; терапия первой линии; проходим через ГЭБ, но возможен рецидив неврологической симптоматики
Сульфадиазин	1–1,5 г перорально 4 р/сут	Единственный сульфаниламид для приема на длительный срок; опыт применения ограничен
Пенициллин VK	500 мг перорально 4 р/сут	Альтернативная длительная терапия; опыт применения ограничен
Доксициклин (или тетрациклин)	100 мг перорально 2 р/сут (500 мг перорально 4 р/сут)	Длительная терапия, но возможны рецидивы; возможна комбинация с гидроксихлорохином
Миноциклин	100 мг перорально 2 р/сут	Является альтернативным лечением доксициклином, лучше проникает в ЦНС; возможна комбинация с гидроксихлорохином
Цефиксим	400 мг перорально 2 р/сут	Альтернативная длительная терапия; опыт применения ограничен
Рифампицин	600 мг перорально 1 р/сут	Терапия второй линии, хорошо проникает в ЦНС
Хлорамфеникол	500 мг перорально 4 р/сут	Терапия второй линии, вызывает побочные эффекты

прим + сульфаметоксазол относится к классу сульфаниламидов, вызывая более стойкую ремиссию в сравнении с тетрациклином. Однако, несмотря на это, были неоднократно зафиксированы случаи резистентности *T. whipplei* к данной комбинации. Таким пациентам рекомендован прием цефалоспоринов III–IV поколения [8]. Доказанной бактерицидной активностью в отношении *T. whipplei* обладает комбинация доксициклина и гидроксихлорохина. Однако в связи с плохой пенетрацией через ГЭБ при наличии неврологической симптоматики показано добавление к терапии сульфаниламидов. В ряде исследований вместо доксициклина используется моноциклин в связи с более выраженным проникновением последнего через ГЭБ.

Однако, вопреки распространенному ранее мнению о благоприятном прогнозе у пациентов, леченных антимикробными препаратами, длительные наблюдения показали высокую частоту (около 28%) рецидивов заболевания в виде нейроинфекции с высокой летальностью (более 25% в течение 4 лет) и инвалидизацией [6]. Кроме того, в наиболее крупной описанной в литературе серии наблюдений неблагоприятные клинические исходы уже после начальной терапии наблюдались у 5 из 52 пациентов (смерть – у 2, деменция – у 1, неэффективность лечения – у 2) [10].

Согласно данным зарубежных авторов, рекомендуемой схемой является применение ко-тримоксазола 960 мг 2 р/сут в течение 1–2 лет [11]. Перед началом этого курса рекомендуется использование стрептомицина 1,0 г/сут в сочетании с бензилпенициллином 1,2 млн ЕД/сут или цефтриаксона 2,0 г/сут в течение 2 нед. В последнее время на основании изучения культур *T. whipplei* разработана комбинация, которая *in vitro* обеспечивает бактерицидный эффект (остальные препараты оказывают лишь бактериостатическое действие) в результате защелачивания содержимого фагосом макрофагов, где живет и размножается *T. whipplei*. Использование комбинации доксициклина 200 мг/сут и гидроксихлорохина 200 мг 3 р/сут в течение 12–18 мес. предлагается у пациентов без признаков вовлечения ЦНС [6]. В качестве терапии второй линии предлагается назначение рифампицина, проникающего через ГЭБ, что позволяет использовать этот препарат при недостаточной эффективности ко-тримоксазола у пациентов с поражением ЦНС. Другие антибактериальные средства представлены в таблице.

В качестве клинического примера БУ предлагаем собственное 13-летнее наблюдение.

Больной Г., 56 лет, поступил в Главный клинический госпиталь МВД России (ГКГ МВД России) 21.01.2005 г. с жалобами на выраженную общую слабость, повышенную утомляемость, снижение аппетита, стул до 3 раз в сутки, обильный, водянистый, пенистый, реже кашицеобразный, без патологических примесей, периодическое повышение температуры тела до субфебрильных цифр, снижение массы тела на 13 кг в течение года.

Из анамнеза известно, что около 10 лет отмечалась утренняя скованность и периодически возникающие

боли в межфаланговых, лучезапястных, правом ключично-акромиальном, коленных и голеностопных суставах. Длительность суставных атак составляла 2–3 дня: отмечались моно-, олиго- и полиартралгии, проходившие самостоятельно. С 2000 г. появились кратковременные (в течение нескольких часов) эпизоды боли в области шейного отдела позвоночника, которые купировались самостоятельно утром.

С 2003 г. боли в плюсне-фаланговых и пястно-фаланговых суставах стали сопровождаться их отеком, в дальнейшем периодически отмечалась отечность правого лучезапястного сустава и подкожные локтевые бурситы. Проводилось самостоятельное лечение финалгоном, без эффекта. Интенсивность атак возрастала, в момент приступа отмечалась потеря способности самообслуживания. В межприступный период симптоматика регрессировала, однако сохранялась припухлость пястно-фаланговых суставов обеих кистей.

С мая 2004 г. присоединилась и постепенно нарастала диарея: стул стал жидким, периодически водянистым, до 3 раз в сутки, без патологических примесей. По мере нарастания диареи больной отмечал уменьшение артралгий. В декабре 2004 г. явления полиартрита полностью регрессировали, однако выросла слабость и снизилась работоспособность, за последние 12 мес. похудел на 13,0 кг. Для обследования пациент был госпитализирован в ГКГ МВД России в январе 2005 г. По лабораторным данным отмечалась железодефицитная анемия (гемоглобин – 104 г/л; цветной показатель – 0,73; сывороточное железо – до 3,0 ммоль/л (при норме 10–27 ммоль/л)), лейкоцитоз – $8,7 \times 10^6$; тромбоцитоз – 465×10^9 , СОЭ – 43 мм/ч. В копрограмме единичные переваренные и непереваренные мышечные волокна. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), колоноскопии, УЗИ органов брюшной полости (ОБП), мочеполовой системы и щитовидной железы, рентгенографии органов грудной клетки, сцинтиграфии с Tc-99m-пирфотехом диагностически значимых находок не получено.

С учетом стойкой диареи, нарастающего похудения, с целью исключения лимфомы желудочно-кишечного тракта была проведена рентгенография желудка и ДПК с пассажем бария по тонкому кишечнику. По данным проведенного исследования: пищевод, желудок и ДПК без видимой патологии. В одной из петель тощей кишки выявлен дефект наполнения с нечетким контуром, расцененный как опухоль тонкой кишки. Проведена зондовая энтерография, при которой в проекции подвздошной кишки выявлен дефект наполнения за счет сдавления заполнения указанного участка контрастом не получено.

По данным КТ обнаружено объемное образование с полициклическими контурами, прилегающее к брюшине и распространяющееся забрюшинно, позади и книзу от поджелудочной железы и обрастающее брыжеечные сосуды и корень брыжейки. Выявлено поражение ретрокруральных и забрюшинных лимфоузлов. Обращала на себя внимание низкая рентгеновская плотность образования и пораженных лимфоузлов (рис. 2а).

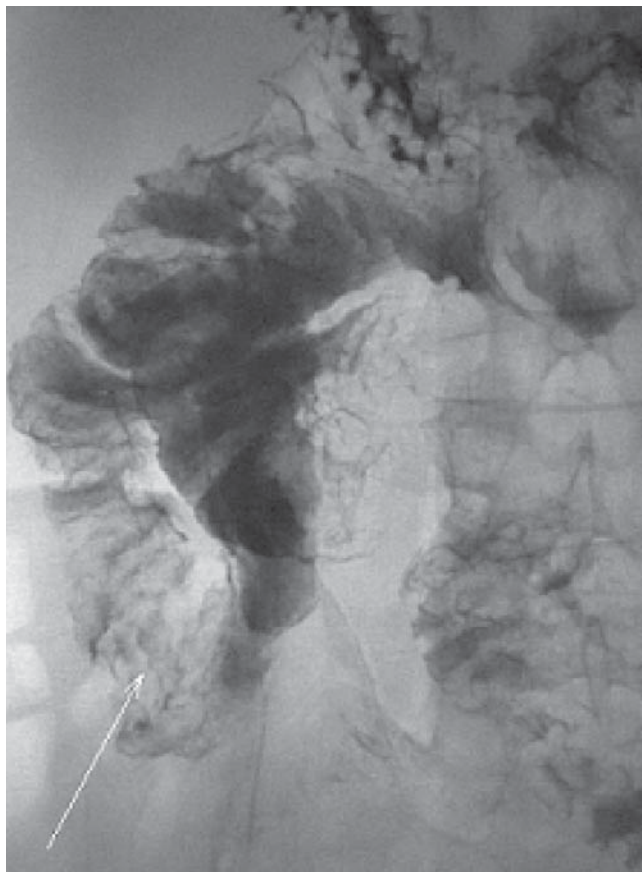
Выполнена лапароскопическая биопсия лимфоузла брыжейки тонкой кишки. Гистологически: структура лимфатических узлов стерта за счет диффузной инфильтрации гистиоцитами, частью многоядерными, с присутствием эозинофилов и лимфоцитов. В связи с недостаточным объемом биоптата больному была проведена лапаротомия с биопсией брыжейки тонкой кишки. При иммуногистохимическом исследовании признаков моноклональной пролиферации не обнаружено. В гистологических препаратах обращало на себя внимание присутствие необычного материала в цитоплазме фагоцитов.

Больному выполнена множественная биопсия слизистой оболочки залуковичных отделов ДПК. В значительно увеличенных по объему ворсинках обнаружены скопления PAS-положительных макрофагов (рис. 3а), что с учетом клинической и рентгенологической картины позволило диагностировать БУ. Принято решение о проведении антибактериальной терапии цiproфлоксацином по 1 г/сут. На 2-е сут лечения отмечена значительная положительная динамика: урежение кратности дефекации до 1–2 раз в сутки, нормализация консистенции стула, уменьшение слабости, к концу недели – прибавка в весе на 3 кг.

В последующие 6 мес. наблюдался амбулаторно, проводилась антибактериальная терапия с чередованием: бисептол по 960 мг/сут в течение 2 нед., эритромицин 1,0 г/сут в течение 1 нед. При контрольном обследовании в декабре 2005 г. пациент отмечал улучшение самочувствия, все жалобы регрессировали, прибавил в весе около 20 кг. При осмотре живот мягкий, безболезненный во всех отделах, стул обычной окраски, оформленный, без патологических примесей, 1 раз в сутки. Лабораторные показатели – в пределах нормы. При контрольной КТ отмечалась выраженная положительная

● **Рисунок 1.** Зондовая энтерография в проекции подвздошной кишки

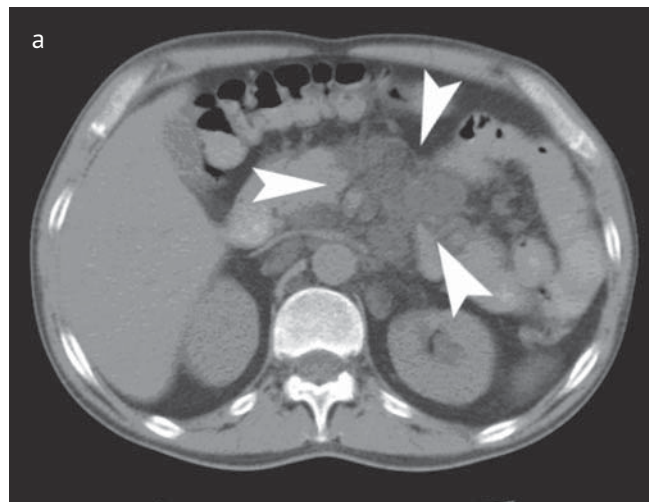
● **Figure 1.** Probe enterography in the iliac projection



По данным исследования в проекции подвздошной кишки имеется дефект наполнения за счет сдавления извне (указан стрелкой). При компрессии и функциональных пробах заполнения указанного участка контрастом не получено.

● **Рисунок 2.** Компьютерная томография брюшной полости

● **Figure 2.** Computer tomography of the abdomen



а. КТ от 02.05 г. Объемное образование с полициклическими контурами, прилегающее к брюшине и распространяющееся забрюшинно, позади и книзу от поджелудочной железы и обрастающее брыжеечные сосуды и корень брыжейки (стрелки). Выявлено поражение ретрокуральных и забрюшинных лимфоузлов. Обращает на себя внимание низкая рентгеновская плотность образования и вовлеченных лимфоузлов.

б. КТ от 12.05 г. После проведенной антибактериальной терапии отмечается выраженная положительная динамика: объемное образование не определяется. Значительно уменьшились в количестве и размерах желудочно-сальниковые и ретрокуральные лимфатические узлы. Забрюшинные лимфатические узлы не определяются.

динамика – объемное образование не определялось. Значительно уменьшились в количестве и размерах желудочно-сальниковые и ретрокуральные лимфатические узлы. Забрюшинные лимфатические узлы не определялись (рис. 2б). При ЭГДС с осмотром залуковичных отделов патологии не отмечено. При гистологическом исследовании слизистой залуковичных отделов: ворсинки уменьшились в объеме, покровный эпителий обычной структуры, в строме ворсинок количество макрофагов значительно уменьшилось, PAS-реакция отрицательная. Просвет капилляров в собственной пластинке и подслизистой оболочке визуализировался. Гистологическая картина кишечной липодистрофии в стадии ремиссии (рис. 3б).

Было принято решение о продолжении антибактериальной терапии в течение последующих 6 мес.: бисептол 960 мг/сут на протяжении 4 мес., затем чередуя эритромицин 1 г/сут и бисептол 960 мг/сут по 2 нед. каждый. Прием антибиотиков прекратил самостоятельно в мае 2006 г.

Также в 2005 и 2006 гг. выполнялась скintiграфия костей скелета. Исходно отмечалось усиление захвата радиофармпрепарата (РФП) в крестцово-подвздошных сочленениях, VII–IX реберно-хрящевых сочленениях слева. В динамике: значительное повышение накопления в нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника, правом локтевом, обоих лучезапястных суставах (рис. 4).

При плановом поступлении для обследования 21.11.2007 г. пациент предъявлял жалобы на неоформленный стул 1–2 раза в сутки, изжогу натощак, периодически отрыжку воздухом, вздутие живота, урчание, учащение кратности стула до 4–5 раз после употребления молочных продуктов; возникающие то справа, то слева боли в лучезапястных суставах с появлением отека, но без гиперемии периартикулярных тканей, боли в голеностопных, мелких суставах кистей, стоп без отека, гипер-

мии периартикулярных тканей при перемене погоды, боли в шейном и поясничном отделах позвоночника.

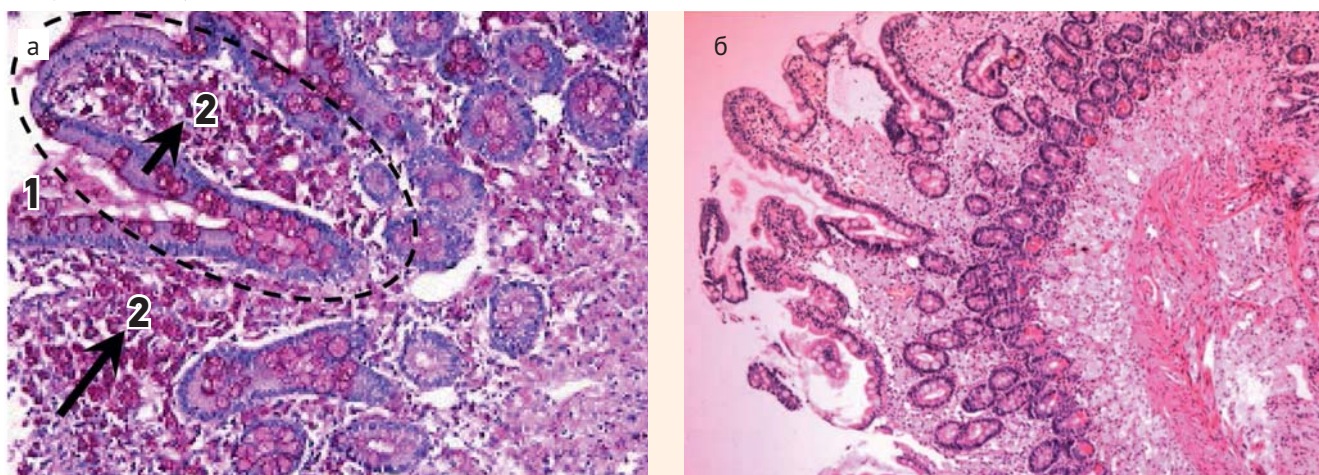
В общем анализе крови (ОАК) обращали на себя внимание лишь небольшой лейкоцитоз – $10,13 \times 10^9/\text{л}$ (при норме $4,0\text{--}9,0 \times 10^9/\text{л}$), увеличение количества нейтрофилов – 88,0% при норме 40–74%. При ЭГДС с осмотром залуковичных отделов патологии не выявлено. Для гистологической верификации БУ взята биопсия 5 фрагментов слизистой с различных уровней постбульбарных отделов. Гистологическая картина свидетельствовала об умеренно выраженной атрофии ворсин, наличии в подслизистом слое отдельных групп PAS-положительных макрофагов.

Выполнена КТ ОБП с болюсным усилением, не выявившая динамики в сравнении с предыдущим исследованием от 12.12.2005 г.: определялись множественные желудочно-сальниковые лимфатические узлы максимальным размером 10–11 мм.

При контрольной скintiграфии костей скелета отмечалась положительная динамика: отсутствовало повышенное накопление РФП в левом голеностопном суставе, резко уменьшилось накопление РФП в правом голеностопном, левом лучезапястном суставах и мелких суставах кисти. В то же время умеренно увеличилось накопление РФП в правом лучезапястном суставе. Уменьшилось накопление РФП в средне- и нижнегрудном отделе позвоночника и обоих крестцово-подвздошных сочленениях (рис. 5). Пальпаторно: сохранялась небольшая болезненность (1 балл по Ричи) в левом плечевом и правом голеностопном суставах, правом грудинно-ключичном сочленении.

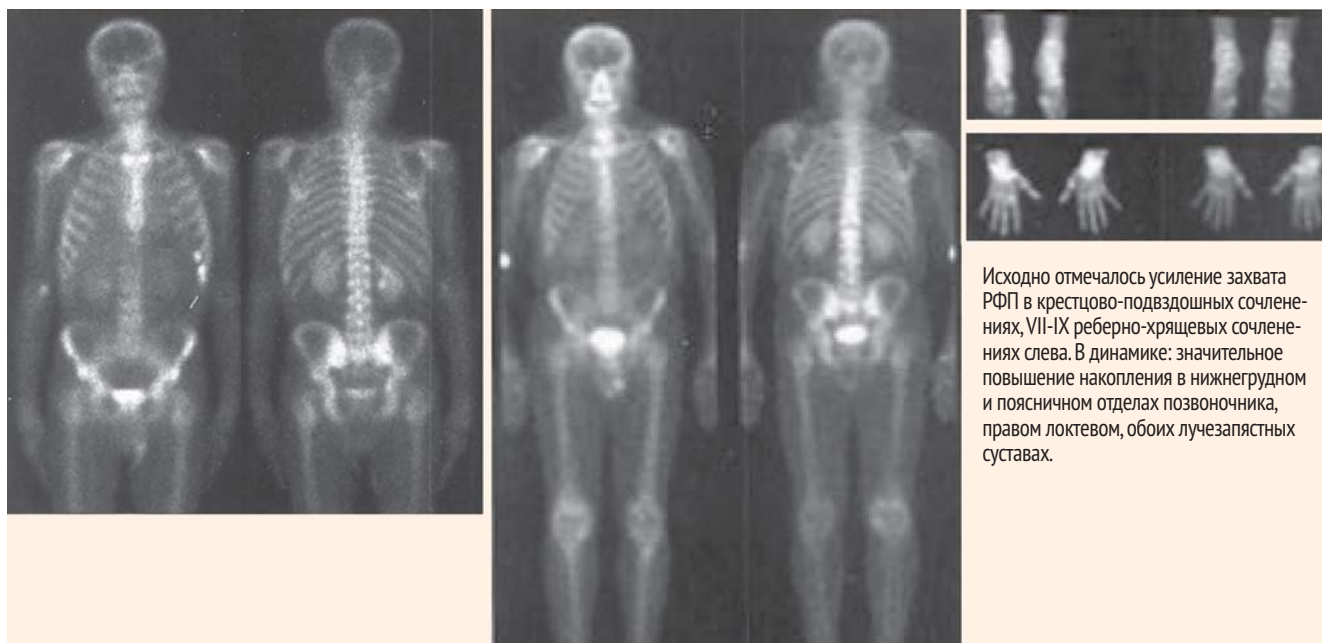
В последующие годы пациент не обращался за медицинской помощью. Состояние отмечал как удовлетворительное на фоне курсов антибиотикотерапии, проводившейся 2 раза в год по описанной выше схеме. Ухудшение самочувствия отметил на фоне пропуска курса лечения в октябре 2017 г.: возобновилась кишечная диспепсия,

● **Рисунок 3.** Биопсия слизистой оболочки залуковичных отделов двенадцатиперстной кишки
● **Figure 3.** Biopsy of the mucous membrane of the postbulbar duodenum



а. Скопления PAS-положительных макрофагов. Пунктирной линией показана утолщенная ворсинка; 1 – покровный эпителий, 2 – в строме ворсинки видно большое скопление PAS-положительных макрофагов; б. Гистологическая картина кишечной липодистрофии в стадии ремиссии.

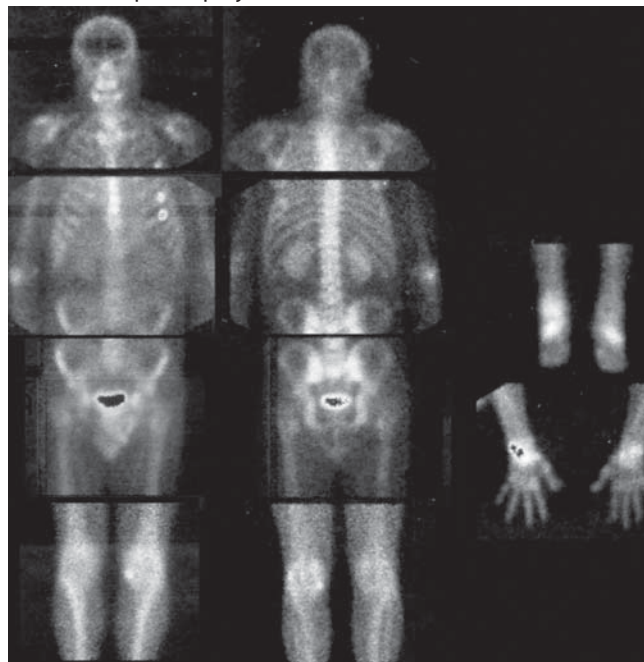
- **Рисунок 4.** Сцинтиграфия костей скелета. Сцинтиграммы от января 2005 г. и февраля 2006 г.
- **Figure 4.** Skeletal bone scintigraphy. Scintigrams from January 2005 and February 2006



Исходно отмечалось усиление захвата РФП в крестцово-подвздошных сочленениях, VII-IX реберно-хрящевых сочленениях слева. В динамике: значительное повышение накопления в нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника, правом локтевом, обоих лучезапястных суставах.

суставной синдром. В ОАК: лейкоцитоз – $11,8-10,8 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз – $395-469 \times 10^9/\text{л}$, незначительный нейтрофилез, умеренная лимфоцитопения – 14–16%, повышение СОЭ до 30 мм/ч, гемоглобин в норме. В октябре 2017 г. возобновил курс приема бисептола, затем эритромицина, на фоне лечения отметил регресс болезненных симптомов, увеличение веса тела на 3 кг, уменьшение астении. Сохранялась изжога по ночам, эпизоды дискомфорта в эпигастрии. При ЭГДС от 13.10.2017 г.: ГЭРБ, катаральный эзофагит. Была назначена терапия амбулаторно: ИПП 20 мг препарат висмута – с положительным эффектом, изжога прекратилась, боль в эпигастрии уменьшилась. При стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении ГКГ МВД с 07.11.2017 г. по 29.11.2017 г.: ЭГДС от 21.11.2017 г. поверхностный гастрит. Гистологически: морфологических данных за БУ не получено (на фоне повторных курсов антибиотикотерапии). УЗИ ОБП от 10.11.2017 г.: признаки умеренных диффузных изменений печени, поджелудочной железы, хронического холецистита (вероятно, «отключенный желчный пузырь»), выраженного билиарного сладжа, деформации желчного пузыря, атеросклероза аорты. КТ ОБП (болюс), забрюшинного пространства и малого таза от 13.11.2017 г.: картина ЖКБ. Признаки панникулита. Был выписан с рекомендацией повторно госпитализироваться через 6 мес. Амбулаторно было выполнено УЗИ ОБП от 06.12.2018 г.: эхопризнаки диффузных изменений печени, поджелудочной железы. Желчный пузырь не визуализируется. Стационарное лечение в 1 хирургическом отделении ГКГ МВД с 14.02.2018 г. по 26.02.2018 г. по поводу левосторонней вправимой паховой грыжи. 20.02.2018 г. выполнена операция: грыжесечение паховой грыжи слева по Лихтенштейну. Послеоперационный период гладкий.

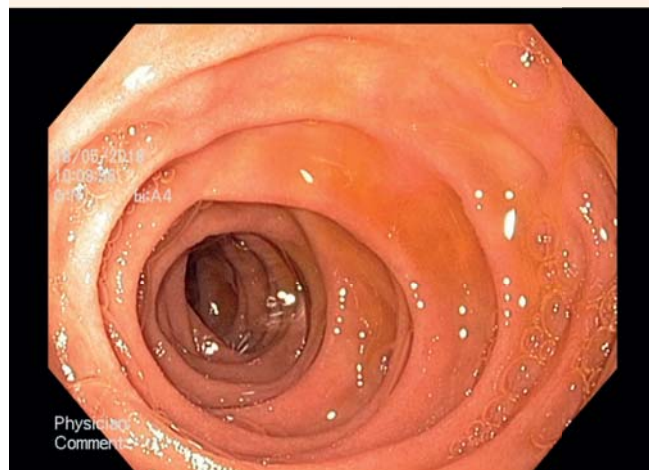
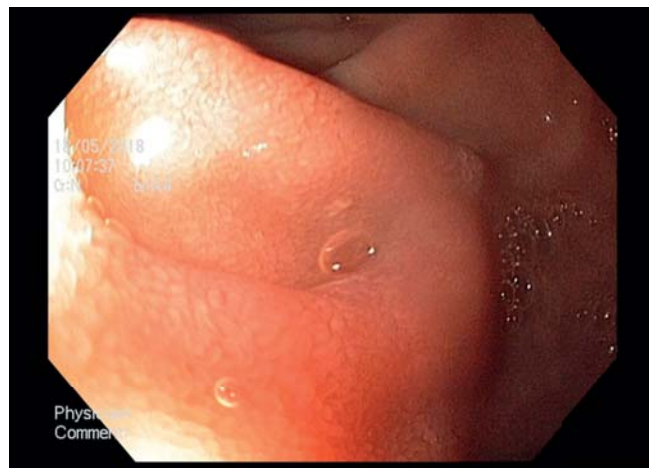
- **Рисунок 5.** Сцинтиграфия костей скелета. Сцинтиграммы от 27.11.2007 г. (планарные проекции)
- **Figure 5.** Skeletal bone scintigraphy. Scintigrams from 27.11.2007. (planar projections)



В сравнении с предыдущим исследованием отсутствует повышенное накопление РФП в левом голеностопном суставе, значительно уменьшилось накопление РФП в правом голеностопном, левом лучезапястном суставе и в мелких суставах кисти. В то же время умеренно увеличилось накопление РФП в правом лучезапястном суставе. Уменьшилось накопление РФП в средне- и нижнегрудном отделе позвоночника и в обоих крестцово-подвздошных сочленениях.

● **Рисунок 6.** Эндоскопическое исследование двенадцатиперстной кишки

● **Figure 6.** Endoscopic examination of the duodenum



При эндоскопическом исследовании залуковичных отделов двенадцатиперстной кишки макроскопических изменений не обнаружено.

В мае 2018 г. пациент был вновь госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение в связи с тем, что 1,5–2 мес. назад изменился характер стула – первые порции оформленные, в дальнейшем с разжижением до кашицеобразного состояния, возникло вздутие живота, отмечал появление болевого синдрома в области лучезапястных суставов при изменении погоды, чувство изжоги, возникающее по ночам.

Самостоятельно антибактериальную терапию не возобновлял.

В ОАК: лейкоцитоз до $10,3 \times 10^9/\text{л}$, в биохимическом анализе крови: повышение ЩФ до 285 ЕД/л, рентгенокопия желудка + энтерография: органической патологии со стороны пищевода, желудка, тонкой кишки не определено. Пассаж по тонкой кишке не нарушен. При ЭГДС (рис. 6а, б) была выполнена биопсия 5 фрагментов с визуально не измененной слизистой. Заключение: эндоскопические признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Очаговый гастрит. При гистологическом исследовании микро: кусочки слизистой оболочки

ДПК. Ворсинки тонкие, эпителий без особенностей, межэпителиальные лимфоциты не определяются. Крипты однородные. Бруннеровы железы атрофичны, в подслизистом слое картина склероза и липоматоза. В одном кусочке в подслизистом слое расположена лимфоидная бляшка. Данных за БУ в пределах исследованного материала не обнаружено. При КТ ОБП (болюс), забрюшинного пространства и малого таза: КТ-картина уплотнения клетчатки брыжейки тонкой кишки, умеренно выраженная положительная динамика. ЖКБ, конкременты желчного пузыря (10 x 6,5 мм), пузырного протока. Киста правой почки. При остеосцинтиграфии (рис. 7а, б): скинтиграфические признаки поражения плечевых, локтевых, лучезапястных суставов, левого межберцового сустава, грудино-ключичных сочленений сохраняются. При МР-холангиографии МР-картина «отключенного желчного пузыря», конкрементов желчного пузыря и пузырного протока, регионарной лимфаденопатии.

В результате проведенного обследования у больного определены признаки активности БУ (КТ ОБП, скинтиграфия костей скелета), что подтвердило необходимость продолжения терапии. Была рекомендована антибиотикотерапия по схеме 1 раз в 6 мес. (бисептол 480 мг 2 р/сут, затем эритромицин 1 г/сут, чередуя по 2 нед. каждый).

Особенностью описанного выше случая является длительность наблюдения редкой в клинической практике патологии. Как и в дебюте заболевания, так и при рецидиве клинической симптоматики отмечалась артралгия, а кишечные проявления возникали позже. Согласно доступным нам литературным данным, длительность антибактериальной терапии (повторные курсы) не ограничена. В нашем случае клинические проявления БУ возобновились и нарастали после того, как пациент не провел очередной курс антибиотикотерапии, что подтверждает мнение некоторых авторов о том, что это заболевание требует пожизненного лечения. В медицинской литературе нами обнаружено относительно мало упоминаний о соотношении течения суставного синдрома и кишечных проявлений БУ. Регресс артропатии при прогрессировании заболевания ранее описывался, хотя известны и наблюдения обострения артрита при появлении кишечных симптомов [4]. Можно предположить, что в процессе прогрессирования заболевания и увеличения массы микробов происходит подавление воспалительного ответа. Так, возможно, способность макрофагов к продукции провоспалительных лимфокинов подавляется при значительном накоплении в их цитоплазме размножающихся *T. whipplei*, которые визуализируются как PAS-положительные гранулы. При значительном снижении микробной нагрузки можно ожидать деблокирования макрофагов и восстановления их способности к индукции воспалительного ответа.

В нашем случае после полугодового лечения PAS-положительные макрофаги, согласно гистологическому заключению, отсутствовали, однако сохранялся неярко

● **Рисунок 7.** Сцинтиграфия костей скелета
 ● **Figure 7.** Skeletal bone scintigraphy



Сцинтиграфические признаки поражения плечевых, локтевых, лучезапястных суставов, левого межберцового сустава, грудино-ключичных сочленений сохраняются.

выраженный суставной синдром, что послужило поводом для продолжения антибиотикотерапии. Отказ пациента от рекомендованной терапии привел к рецидивированию заболевания через 2 года, о чем свидетельствует появление PAS-положительных макрофагов в слизистой тонкой кишки при настоящем исследовании. Все это время у пациента сохранялся неярко выраженный суставной синдром. В настоящее время известно, что жизнеспособность возбудителя заболевания в суставных структурах сохраняется на протяжении многих месяцев с момента начала эффективной антибактериальной терапии, поэтому нами выбиралась тактика продолжения антибиотикотерапии вплоть до исчезновения суставного синдрома. Нами вновь начата терапия по ранее описанной схеме, проводится динамическое наблюдение пациента.

В силу редкости заболевания до сих пор нет стандартизированных подходов к его лечению. Если круг

антибиотиков и дозы, в которых они применяются, определен, то длительность терапии остается спорной. Предлагается использовать препараты в течение 2–5 мес. ежедневно в среднетерапевтических дозах, а затем проводить интермиттирующую терапию до 9 мес. с приемом препарата через 1 или 3 дня в неделю [2]. Другие авторы считают целесообразным непрерывный прием антибиотиков сроком 1–2 года [9]. Третьи считают критерием прекращения антибиотикотерапии исчезновение PAS-положительных макрофагов в слизистой тонкой кишки.

Однако в нашем клиническом случае симптоматика артропатии, а затем и диареи нарастала, несмотря на то, что мы не выявили положительные макрофаги. Однако назначение антибактериальной терапии привело к быстрому регрессу симптоматики. По нашему мнению, исчезновение PAS-положительных макрофагов в слизистой тонкой кишки может быть критерием прекращения антибиотикотерапии. MC

Поступила/Received 24.12.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология. М.: МИА, 2001:435–437. [Grigoriev P.Y., Yakovenko A.V. Clinical gastroenterology. M: MIA, 2001:435–437.] (In Russ.)
2. Парфенов А.И. Болезни кишечника: Пук-во для врачей. М.: Медицина, 2000. 613 с. [Parfenov A.I. Intestinal Disease: A Guide for Doctors. M: Medicine, 2000. 613 s.] (In Russ.)
3. Ткаченко Е.И., Лисовский В.А. Ошибки в гастроэнтерологии. М.: Бино, 2002:342–364. [Tkachenko E.I., Lisovsky V.A. Errors in gastroenterology. M.: Binom, 2002:342–364.] (In Russ.)
4. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: Литтерра, 2003:474–477. [Rational pharmacotherapy of digestive diseases. Under the editorship of V.T. Ivashkina. M.: Litterra, 2003:474–477.] (In Russ.)
5. Irving E.J., Hunt R.H. Evidence-based gastroenterology. Ontario, 2001. 350 p.
6. Lange U., Teichman J. Whipple arthritis diagnosis by molecular analysis of synovial fluid – current status of diagnosis and therapy. *Rheumatology*. 2003;42:473–480.
7. Feurle G., Dorken B., Shopf E. et al. HLA-B27 and defects in the T-cell system in Whipple's disease. *Eur J Clin Invest*. 1979;9:385–389.
8. Torres D.M., Harrison S.A. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Edited by M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. 10th ed. 2015.
9. Desnues B., Lepidi H., Raoult D. et al. Whipple's disease: intestinal infiltrating cells exhibit a transpositional pattern of M2/alternatively activated macrophages. *J Infect Dis*. 2005;192:1642–1646.
10. Benoit M., Fenollar F., Raoult D. et al. Increased levels of circulating IL-16 and in Whipple's disease. *J Immunol*. 2005;175:4575–4582.

Оптимизация лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника:

ФОКУС НА ПОВЫШЕНИЕ КОМПЛАЕНТНОСТИ

Д.Н. АНДРЕЕВ¹, Д.Т. ДИЧЕВА^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Акционерное общество «Европейский Медицинский Центр»: 129090, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 35

Информация об авторах:

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный сотрудник лаборатории функциональных мето-

дов исследования в гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru
Дичева Диана Тодоровна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних

болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-гастроэнтеролог акционерного общества «Европейский Медицинский Центр»; тел.: +7 (495) 609-67-00

РЕЗЮМЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – это функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, проявляющееся периодической болью в животе, связанной с изменением кратности дефекаций и/или изменением консистенции стула. Хроническое течение заболевания с чередованием периодов обострения и ремиссии обуславливает необходимость длительного применения немедикаментозных и фармакологических методов лечения СРК, что крайне негативно сказывается на комплаентности пациента. Стратегия повышения комплаентности пациента с СРК является краеугольным камнем, позволяющим обеспечить оптимальный уровень эффективности назначенной терапии и минимизировать риски рецидива заболевания.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, Римские критерии IV, лечение, комплаентность

Для цитирования: Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Оптимизация лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника: фокус на повышение комплаентности. *Медицинский совет*. 2019; 3: 118-124. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-118-124>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Optimizing the treatment of patients with irritable bowel syndrome:

FOCUS ON INCREASED COMPLIANCE

Dmitry N. ANDREEV¹, Diana T. DICHEVA^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegateskaya St.

² European Medical Center Joint Stock Company: 35, Shchepkina St., Moscow, Russia, 129090

Author credentials:

Andreev Dmitry Nikolaevich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Researcher of the Laboratory of Functional

Research Methods in Gastroenterology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Dicheva Diana Todorovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of

the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, gastroenterologist of «European Medical Center» JSC; tel.: +7 (495) 609-67-00

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional gastrointestinal disorder that is characterized by periodic abdominal pain associated with altered bowel habits and/or changes in stool consistency. The chronic course of the disease marked by alternating periods of exacerbation and remission necessitates the long-term use of non-drug and pharmacological methods for the treatment of IBS, which is extremely negative for the patient's compliance. A strategy for improving compliance of a patient with IBS is the cornerstone that allows a physician to ensure the optimal level of effectiveness of the prescribed therapy and minimize the risk of disease recurrence.

Keywords: irritable bowel syndrome, Rome IV criteria, treatment, compliance

For citing: Andreev D.N., Dicheva D.T. Optimizing the treatment of patients with irritable bowel syndrome: focus on increased compliance. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 3: 118-124. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-118-124>.

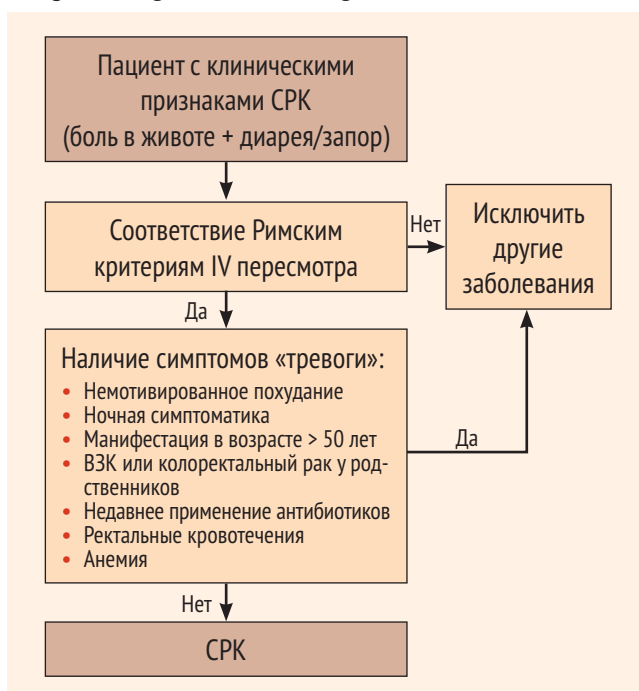
Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

На настоящий момент функциональные заболевания ЖКТ занимают передовое место в структуре патологий гастроэнтерологического профиля, что обусловлено их широкой распространенностью, достигающей 15–25%, и существенным негативным влиянием на качество жизни больных [1]. Классическим примером одного из самых изучаемых функциональных заболеваний ЖКТ является синдром раздраженного кишечника (СРК), который представляет собой функциональное расстройство нижних отделов ЖКТ, проявляющееся периодической болью в животе, связанной с изменением кратности дефекаций и/или изменением консистенции стула [2, 3]. В соответствии с Римскими критериями IV пересмотра (2016), для постановки диагноза СРК требуется наличие у пациента рецидивирующих болей в животе, по крайней мере 1 день в неделю в течение последних 3-х мес., ассоциированных с двумя и более нижеприведенными критериями: с дефекацией, изменением частоты стула, изменением формы стула [2]. Актуальность СРК в структуре заболеваний гастроэнтерологического профиля подчеркивается не только отчетливым снижением качества жизни больных, но и прямыми и косвенными расходами на диагностические мероприятия, направленные на исключение причин органической патологии [4, 5].

Согласно последнему метаанализу, объединившему результаты 80 исследований, СРК страдает 11,2% популяции [6]. При этом в мире отмечается варьирование распространенности СРК от 7 до 21% в зависимости от географического региона, достигая максимальных значений в странах Северной Европы и Северной Америки [6, 7]. В России официальных эпидемиологических данных федерального уровня о распространенности СРК до сих пор нет, однако, опираясь на некоторые региональные данные, можно сделать заключение, что эта цифра находится на уровне примерно 15% [4, 8]. Важно отметить, что в преобладающем большинстве случаев СРК развивается у лиц трудоспособного возраста [4, 9]. Средний возраст пациента на момент постановки диагноза составляет 25–40 лет [9]. При этом в последнее время отмечается рост заболеваемости СРК у детей и подростков. Так, на текущий момент в данных возрастных групп распространенность СРК составляет 2,8–4% [10, 11].

Диагностика СРК базируется на внимательном подходе к сбору анамнеза пациента и выстраивании последующей дифференциально-диагностической концепции [12, 13]. Наличие симптомов «тревоги» у больного требует более детального обследования с целью исключения органической патологии даже при выявлении диагностических критериев СРК (рис. 1) [14]. Обязательным признаком СРК является абдоминальная боль. Отсутствие боли в животе исключает диагноз СРК. Боль может локализоваться в любой области живота, однако чаще отмечается в нижних отделах [2, 4, 14]. Нарушение стула отмечается у каждого второго пациента с СРК и выражается в появлении диареи или запора. Для диареи наиболее характерно возникновение после еды, чаще в первой половине дня; частота дефекаций колеблется от 2 до 4 раз за короткий период времени [3]. Достаточно характерными являются императивные позывы к дефекации, существенно снижающие качество жизни пациентов и ограничивающие их

● **Рисунок 1.** Алгоритм диагностики СРК
● **Figure 1.** Algorithm for the diagnosis of IBS



социальную активность [4, 12, 14]. Нередко императивные позывы к дефекации становятся причиной формирования у пациента невротических расстройств различной тяжести из-за страха возникновения позыва к дефекации вне дома (например, в транспорте, на работе и др.) [3, 14]. В случае СРК с преобладанием запоров возможен «овечий» кал, стул в виде карандаша, а также пробкообразный стул (выделение плотных оформленных каловых масс в начале дефекации, а затем кашицеобразный или в ряде случаев водянистый стул). Нередко пациенты испытывают чувство неполного опорожнения кишечника [3]. Повышенное газообразование (метеоризм) в животе присутствует у большинства пациентов с СРК. Этому симптому может сопутствовать ощущение распирания в животе, которое тем не менее не является необходимым условием для постановки диагноза СРК [2, 4, 12].

СРК подразделяется на 3 основных подтипа в соответствии с преобладающим видом расстройства функции толстой кишки: СРК с запором (СРК-З), СРК с диареей (СРК-Д) и смешанный подтип СРК (СРК-С) (табл. 1) [2, 3]. Пациенты, которые соответствуют диагностическим критериям СРК, но точное определение у которых одного из трех типов вызывает сложности, должны быть отнесены к категории неклассифицированного СРК. Трудности выбора 1 из 3-х основных подгрупп, к которой относится пациент, могут возникнуть в результате частых изменений диеты и применения различных лекарственных препаратов, влияющих на транзит по ЖКТ [3]. Выбор подтипа должен быть основан на преобладающем виде нарушения сократительной активности кишечника. Для оценки консистенции кала следует пользоваться Бристольской шкалой формы стула [15]. В рамках этой системы следует использовать 1-й и 2-й типы формы стула для определения запора и 6-й и 7-й типы формы стула – для определения диареи. Для более точной классификации нарушения сократительной активности кишечника оценка должна происходить на фоне полного отказа от слабительных и противодиарейных препаратов [3, 16].

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

● **Table 1.** Diagnostic criteria for IBS subtypes (Rome IV criteria, 2016)

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

К основным целям терапии пациентов с СРК относят достижение клинической ремиссии, восстановление социальной активности, а также улучшение или нормализацию качества жизни больного [3, 4, 14, 18, 19]. При этом фундаментальная роль в рамках терапии СРК принадлежит установлению доверительных взаимоотношений между врачом и пациентом [3, 19, 20]. Хроническое течение заболевания с чередованием периодов обострения и ремиссии обуславливает необходимость длительного применения немедикаментозных и фармакологических методов лечения СРК, что крайне негативно сказывается на комплаентности пациента [4]. Так, в недавнем исследовании, в котором оценивалась комплаентность пациентов с СРК при помощи универсального валидизированного опросника Мориски – Грин, было показано, что более половины (50,9%) больных оказались некомплаентными и лишь 19,3% пациентов строго придерживались терапии [21].

Таким образом, стратегия повышения комплаентности пациента с СРК является краеугольным камнем, позволяющим обеспечить оптимальный уровень эффективности назначенной терапии и минимизировать риски рецидива заболевания. На сегодняшний день для использования в клинической практике существуют следующие возможности повышения комплаентности пациентов с СРК:

- оптимизация модели взаимоотношений «пациент – врач»;
- минимизация потенциальной полипрагмазии:
 - использование препаратов только с доказанной эффективностью;
 - избегание одновременного применения двух препаратов, направленных на купирование одного симптома СРК;
- снижение кратности приема лекарственных препаратов:
 - индивидуальный подбор препаратов с учетом кратности приема;
 - использование лекарственных форм препарата с большей дозой действующего вещества.

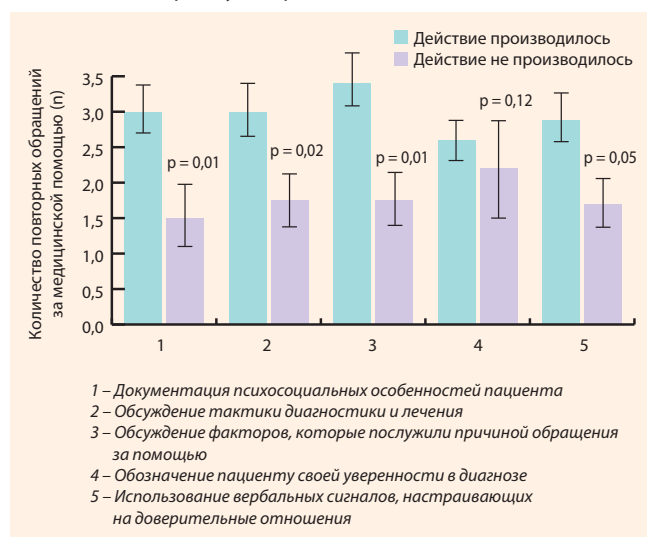
При этом именно оптимизация взаимоотношений «пациент – врач» является наиболее успешной тактикой. Так, в одном из крупных ретроспективных исследований было продемонстрировано, что построение доверительных отношений между пациентом и врачом с первого визита повышает комплаентность пациентов с СРК и снижает частоту повторных обращений за медицинской помощью (рис. 2) [19]. Формирование доверительных отношений требует от врача не только анализа психотипа больного, но и применения ряда элементов коммуникации для расположения больного к себе [22–24]. По мнению медицинских психологов, пациентов с СРК, как правило, характеризуют три общих черты [25, 26]:

- ощущение фрустрации из-за невозможности контролировать возникновение симптомов (время возникновения);
- ощущение изоляции;
- неудовлетворенность доступными методами лечения, получаемой информацией и, как следствие, общим состоянием здравоохранения.

В рутинной практике пациенты с СРК часто испытывают неудобство при необходимости описать свои жалобы,

● **Рисунок 2.** Влияние модели взаимоотношений «пациент – врач» на частоту повторных обращений за медицинской помощью [19]

● **Figure 2.** The impact of the patient – physician relationship model on the frequency of repeated medical resource utilization [19]



например, при наличии императивных позывов к дефекации и имевших место эпизодов неудержания кала [23]. Более того, нередко эти пациенты отличаются мнительностью, малейшее невнимание или озабоченность врача могут принимать на свой счет, считая, что их обвиняют в фантазировании (придумывании симптомов) или, напротив, скрывают от них серьезность реального положения дел [4]. В то же время и сами врачи могут испытывать фрустрацию, сталкиваясь с постоянными жалобами пациента на сохраняющиеся на фоне лечения симптомы, кажущуюся бесперспективность лечения, негативизм пациента по отношению к предлагаемым терапевтическим схемам [24].

Согласно данным литературы, более 50% пациентов скрывают от родственников и друзей свой диагноз, стыдясь кишечных симптомов [27]. В нашей собственной клинической практике был пример молодой девушки, разорвавшей отношения с любимым человеком из-за стыда, возникавшего при возникновении шумного урчания в животе и императивных позывов к дефекации. Пациентка крайне болезненно переживала разрыв отношений, что усиливало ее ненависть к симптомам заболевания и приводило к мыслям о невозможности излечения. При этом нарастающая замкнутость, ощущение одиночества, неизбежная тревожность гипертрофировали восприятие даже минимальных проявлений, например, неустойчивость дефекации и задержку стула на 1 сутки или, напротив, дефекацию 2 раза в день.

Отдельно стоит отметить, что далеко не все пациенты с СРК обращаются за медицинской помощью. Нередко пациенты крайне фрустрированы, воспринимая симптомы СРК с ненавистью, сообщая о своей несвободе, смущении, стыде, и всячески скрывают свое состояние [25, 26]. Помимо этого, часто пациенты, уже обратившиеся за медицинской помощью, крайне неудовлетворены лечением из-за персистирующей клинической симптоматики [23]. Так, согласно

проведенному в США онлайн-опросу, лишь треть пациентов с СРК была удовлетворена оказанной медицинской помощью, при этом около 40% респондентов констатировали свое крайнее неудовлетворение [28].

С учетом вышеупомянутых психоэмоциональных особенностей пациентов с СРК оптимизация взаимоотношений «пациент – врач» требует применения ряда коммуникационных элементов для построения доверительных отношений, включая активное выслушивание пациента, использование эмпатии, определение эмоционального состояния пациента, обучение пациента, совместную с пациентом выработку плана терапии и последующую оценку ее эффективности (табл. 2).

Таким образом, первоочередная и фундаментальная роль в рамках терапии СРК принадлежит установлению доверительных взаимоотношений врача с пациентом, позволяющих рассчитывать на достижение оптимальной приверженности больного назначенному лечению [19, 20, 23]. Дальнейшая терапевтическая тактика состоит из назначения немедикаментозного лечения и фармакотерапии.

Данные доказательной медицины о роли модификации образа жизни у пациентов с СРК немногочисленны. В целом пациентам следует рекомендовать умеренные физические упражнения, снижение психоэмоционального напряжения, сон не менее 7–8 ч в сутки. Такие рекомендации рассматриваются некоторыми специалистами в качестве факторов, способных уменьшить симптомы СРК [29–31].

Диетотерапия является важным элементом лечения пациентов с СРК. Ограничение глютена в рационе питания может привести к улучшению состояния некоторых пациентов с СРК. Это было показано в двух небольших проспективных исследованиях у пациентов, страдающих СРК, с исключением диагноза целиакии на предварительном этапе [32, 33]. Помимо этого, в ряде работ была продемонстрирована эффективность диеты со сниженным содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (FODMAP) у пациентов с СРК [34–36].

Фармакотерапия СРК должна носить дифференцированный характер в зависимости от подтипа заболевания [2, 17, 18, 37]. В силу наибольшей значимости в клинической картине СРК болевого абдоминального синдрома ведущее место в фармакотерапии отводится спазмолитикам. Согласно результатам метаанализа 23 рандомизированных контролируемых исследований (1888 пациентов), спазмолитики оказались эффективнее плацебо при улучшении общего состояния пациента с ОШ 2,13 (95% ДИ: 1,77–2,58). При этом наиболее эффективным оказался тримебутин (ОШ 3,45, 95% ДИ: 2,03–5,86) [38]. В другом метаанализе было показано, что спазмолитики значительно эффективнее плацебо в разрешении абдоминальной боли у пациентов с СРК (ОШ 1,52, 95% ДИ: 1,28–1,80) [39].

Важно отметить, что с современных позиций тримебутин рассматривается не просто как спазмолитик, а как средство, регулирующее моторику ЖКТ. Тримебутин является агонистом периферических μ -, δ -, κ -опиатных рецепторов, действуя на всем протяжении ЖКТ [40]. Результатом этого является двойственное действие тримебутина на моторику ЖКТ, которое зависит от преобладания ингиби-

торных или возбуждающих влияний. Таким образом, модуляция пропульсивной моторики ЖКТ при применении тримебутина проявляется в нормализующих эффектах как при гипо-, так и при гиперкинетических нарушениях моторной функции [41, 41]. Антиспастический эффект тримебутина реализуется через блокаду Na^+ -каналов, а также Ca^{2+} -каналов L-типа [42, 43]. Также в ряде экспериментальных исследований было показано снижение токов K^+ в гладких миоцитах, индуцируемое тримебутином, что также может способствовать антиспастическому эффекту препарата [44, 45]. Анальгетический эффект тримебутина осуществляется путем воздействия на периферические окончания чувствительных нейронов, связанных с висцеральными афферентными C-волоками [42].

Эффективность тримебутина в рамках купирования боли при лечении функциональных расстройств ЖКТ

(СРК, функциональная диспепсия и их сочетания) в сравнении с другими спазмолитиками была продемонстрирована в исследовании В.Т. Ивашкина и соавт. (2015). Данная работа показала, что схемы лечения, в которые был включен тримебутин, продемонстрировали большую эффективность по сравнению со схемами, в которые включали спазмолитики [46]. Согласно рекомендациям РГА и АКР по диагностике и лечению СРК (2017), тримебутин безопасен при длительном применении, эффективен для лечения сочетанной функциональной патологии (в частности, при сочетании функциональной диспепсии и СРК), а также эффективно уменьшает частоту и выраженность абдоминальной боли [47]. Важно отметить, что использование тримебутина позволяет пролонгировать медикаментозную ремиссию СРК по сравнению с классическими спазмолитиками. Так, согласно результатам

● **Таблица 2.** Элементы коммуникации для оптимизации взаимоотношений «пациент – врач»

● **Table 2.** Communication elements for optimizing patient – physician relationship model

Элементы коммуникации	Как достичь?	Пример(ы)
Построение взаимоотношений на первом приеме	Теплое приветствие пациента	Улыбаясь, врач знакомится с пациентом, отложив бумаги и глядя ему в глаза
Активное слушание пациента	Задавать вопросы, которые подразумевают пространственный подробный ответ	«Расскажите, пожалуйста, подробно об особенностях боли в животе»
	Выслушивать пациента, не перебивая и демонстрируя элементы невербальной заинтересованности	Поддерживать контакт глазами, слегка наклоняться вперед (к пациенту), кивать головой в знак согласия
	Уточнение деталей в рассказе пациента	«Вы лечитесь несколько лет по поводу СРК, какие курсы терапии Вам назначались и были наиболее эффективны?»
Использование эмпатии	Эмоциональное сочувствие пациенту	«Я понимаю, что часто рецидивирующая боль снижает Вашу возможность сконцентрироваться на работе, реализовать себя»
Определение эмоционального состояния пациента	Выявить причину тревожности пациента и возможных ожиданий, связанных с болезнью	«Как СРК влияет на Вашу жизнь?»; «Как члены Вашей семьи и друзья относятся к Вашей болезни?»; «Какие симптомы заболевания наиболее ограничивают Вас в повседневной жизни?»
Обучение пациента	Очертить круг вопросов, интересующих пациента	«Что бы Вы хотели узнать о своем заболевании?»
	Коррекция неправильных представлений пациента о заболевании	«Согласно современным исследованиям СРК не увеличивает риск развития жизнеугрожающих состояний, таких как язвенный колит, болезнь Крона и рак толстой кишки»
	Обучение вариантам поведения при возникновении симптомов	«Если боль в животе возникает на работе, что Вы можете предпринять?»
	Проверка понимания пациентом сказанного	«Итак, какими будут Ваши действия, если боль в животе возникнет на работе? По дороге, в транспорте?»
Совместная с пациентом выработка плана терапии и оценки ее эффективности	Постановка достижимых целей	«На фоне назначенной терапии отмечайте, пожалуйста, динамику каждого из симптомов. Симптомы не исчезнут в первый день от начала терапии. Необходимая длительность приема препаратов в Вашем случае составляет...»; «При усилении симптома я прошу Вас проанализировать, что могло стать причиной (нарушение диеты – какие продукты, съеденные накануне, нагрузки на работе, психоэмоциональные стрессовые ситуации могли спровоцировать их)»
	Объяснение показаний для применения каждого из препаратов	«Назначение спазмолитика направлено на уменьшение выраженности боли в животе как основного симптома Вашего заболевания»
	Анализ препятствий к эффективной терапии	«Сможете ли Вы принимать назначенные препараты за 30 минут до еды?»

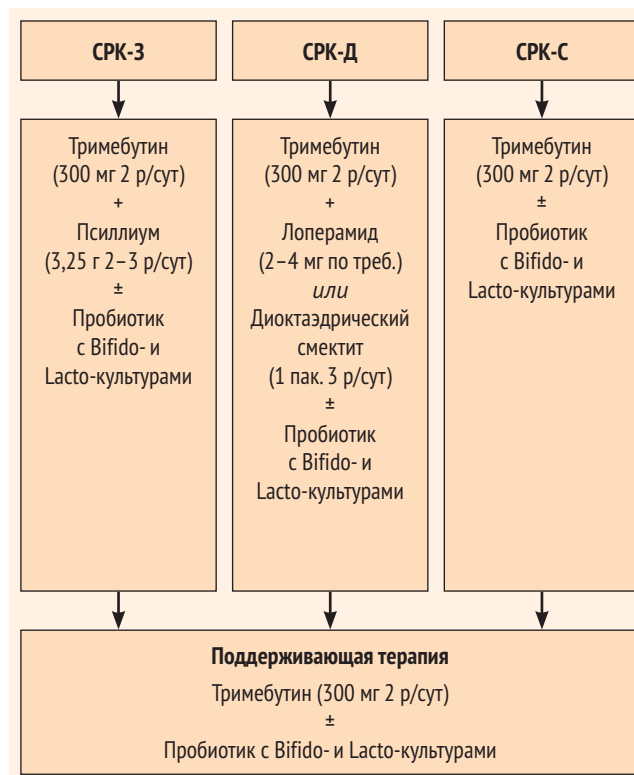
исследования А.И. Ульянина и соавт. (2018 г.), спустя 45 дней хорошее самочувствие сохранялось у 58% пациентов, принимавших тримебутин, и у 47% пациентов после терапии спазмолитиками, а среди пациентов с СРК-3 через 1,5 мес. жалоб не предъявляли 46,3% больных, принимавших тримебутин, и 33,3% пациентов, у которых ремиссия была достигнута после проведения терапии спазмолитиками [48].

Как уже говорилось выше, фармакотерапевтическое влияние на конкретный паттерн нарушения кишечного транзита при СРК (диарея или запор) должно носить дифференцированный характер. В случае СРК-3 помимо традиционных рекомендаций по модификации образа жизни и диеты важную роль отводят препаратам водорастворимой клетчатки – псиллиуму (по 1 саше 1–3 р/сут, растворяя в 1 стакане воды) [4, 18]. Назначение этой группы препаратов имеет цель уменьшить плотность каловых масс и мягко стимулировать пропульсивную активность толстой кишки. Псиллиум может применяться как натощак, так и после еды. В одном из последних метаанализов было продемонстрировано, что из всех пищевых волокон только псиллиум оказывает положительное действие при СРК-3 [49]. Также при СРК-3 эффективны осмотические слабительные: лактулоза и лактитол [50, 51]. При использовании этих препаратов важен индивидуальный подбор дозы: с 10–15 г с постепенным ее увеличением на 5 г каждые 2–3 сут [52]. При СРК-Д может применяться лоперамид (2–4 мг по требованию) как препарат, угнетающий пропульсивную перистальтику кишечника и обладающий антисекреторным эффектом [53, 54]. Однако пациент должен быть предупрежден, что в случае возможного присоединения кишечной инфекции применение лоперамида не показано и предпочтение должно отдаваться другим препаратам, включая диоктаэдрический смектит [18].

Применение пробиотиков (бифидо- и лактосодержащие препараты) в рамках комплексной терапии оправданно при СРК, особенно при подтипе СРК-Д [55]. Недавний метаанализ 21 рандомизированного контролируемого исследования продемонстрировал, что терапия с применением пробиотиков значительно эффективнее плацебо в купировании симптоматики СРК (ОШ 1,82, 95% ДИ: 1,27–2,60), а также способствует улучшению качества жизни пациентов (стандартизированная разница средних: 0,29, 95% ДИ: 0,08–0,50) [56].

● **Рисунок 3.** Дифференцированная тактика фармакотерапии СРК в зависимости от подтипа заболевания с включением регулятора моторики (тримебутина)

● **Figure 3.** Differentiated approach to the IBS pharmacotherapy depending on the disease subtype using a motility regulator (trimebutin)



Таким образом, фармакотерапия СРК должна носить комплексный характер и быть дифференцированной в зависимости от подтипа заболевания. Важным составляющим данного лечения является препарат, регулирующий моторику (тримебутин), пробиотики с бифидо- и лакто-культурами, а также средства, способствующие симптоматическому разрешению запора или диареи (рис. 3). С учетом хронического характера течения заболевания во многом эффективность лечения будет зависеть от комплаентности больного, добиться которой возможно только при построении доверительных отношений между врачом и пациентом.



Поступила/Received 18.12.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *РЖГГК*. 2017;1:4–11. [Andreev D.N., Zaborovsky A.V., Trukhmanov A.S., et al. Evolution of ideas about functional gastrointestinal diseases through the lens of the Rome IV criteria (2016). *RJGGK*. 2017;1:4–11.] (In Russ).
2. Lacy B.E., Mearin F., Chang L. et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393–1407.
3. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Щегланова М.П., Парцвания-Виноградова Е.В. Синдром раздраженного кишечника в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Медицинский совет*. 2018;3:60–66. [Dicheva D.T., Andreev D.N., Shcheglanova M.P., Partsvania-Vinogradova E.V. Irritable bowel syndrome in the light of the Rome IV criteria (2016). *Meditsinsky Sovet*. 2018;3:60–66.] (In Russ).
4. Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. *Фарматека*. 2014;18:7–14. [Samsonov A.A., Andreev D.N., Dicheva D.T. Irritable bowel syndrome from the perspective of modern gastroenterology. *Pharmateka*. 2014;18:7–14.] (In Russ).
5. Canavan C., West J., Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(9):1023–34.
6. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:712–721.
7. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:71–80.
8. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Сенина Ю.С. Синдром раздраженного кишечника в практике гастроэнтеролога. В сб.: Актуальные вопросы ведомственной медицины. М., 2012:83–8. [Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N., Senina Yu.S. Irritable bowel syndrome in the gastroenterology practice. In the book: Current issues of departmental medicine. M., 2012:83–8.] (In Russ).
9. Ford A.C., Talley N.J. Irritable bowel syndrome. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and

- Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management/edited by Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Laurence J. Brandt. 10th ed. 2015.
10. Lewis M.L., Palsson O.S., Whitehead W.E., van Tilburg M.A.L. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents. *J Pediatr*. 2016 Oct;177:39-43.e3.
 11. Scarpato E., Kolacek S., Jojkic-Pavkov D. et al. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents in the Mediterranean Region of Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;16(6):870-876.
 12. Lacy B.E., Patel N.K. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med*. 2017;6(11). pii: E99.
 13. Begtrup L.M., Engsbjerg A.L., Kjeldsen J. et al. A positive diagnostic strategy is noninferior to a strategy of exclusion for patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:956-962.
 14. Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Черемушкин С.В. Синдром раздраженного кишечника: критерии диагностики и подходы к терапии. *Фарматека*. 2014;14:6-11. [Andreev D.N., Samsonov A.A., Cheremushkin S.V. Irritable bowel syndrome: diagnostic criteria and approaches to therapy. *Pharmateca*. 2014;14:6-11.] (In Russ).
 15. Riegler G., Esposito I. Bristol scale stool form. A still valid help in medical practice and clinical research. *Tech Coloproctol*. 2001;5(3):163-4.
 16. Engsbjerg A.L., Simren M., Bytzer P. Short-term stability of subtypes in the irritable bowel syndrome: prospective evaluation using the Rome III classification. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:350-359.
 17. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. *Consilium Medicum*. 2016;8:79-85. [Maev I.V., Cheryomushkin S.V., Kucheryavyy Yu.A., Cheremushkina N.V. Irritable bowel syndrome. Rome IV criteria. *Consilium Medicum*. 2016;8:79-85.] (In Russ).
 18. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные немедикаментозные и фармакотерапевтические подходы к лечению синдрома раздраженного кишечника. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2014;2:47-52. [Andreev D.N., Dicheva D.T. Modern non-pharmacological and pharmacotherapeutic approaches to the treatment of irritable bowel syndrome. *Gastroenterologia. Prilozhenie k Zhurnalu Consilium Medicum*. 2014;2:47-52.] (In Russ).
 19. Owens D.M., Nelson D.K., Talley N.J. The irritable bowel syndrome: long-term prognosis and the physician-patient interaction. *Ann. Intern. Med*. 1995;122:107.
 20. Drossman D.A. Do psychosocial factors define symptom severity and patient status in irritable bowel syndrome? *Am J Med*. 1999;107:415-505.
 21. Алексеева О.П., Касимова Л.Н., Горячева Е.Е. Приверженность к терапии у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2016; 26(1): 20-28. [Alekseeva O.P., Kasimov L.N., Goryacheva E.E. Adherence to therapy in patients with gastrointestinal tract pathology. *Ros Zhurn Gastroenterol. Hepatol. Koloproktol* 2016;26(1):20-28.] (In Russ).
 22. Rønnevig M., Vandvik P.O., Bergbom I. Patients' experiences of living with irritable bowel syndrome. *J Adv Nurs*. 2009 Aug;65(8):1676-85.
 23. Halpert A. Irritable Bowel Syndrome: Patient-Provider Interaction and Patient Education. *J Clin Med*. 2018 Jan 2;7(1). pii: E3.
 24. Ben-Ezra M., Hamama-Raz Y., Palgi S., Palgi Y. Cognitive appraisal and psychological distress among patients with irritable bowel syndrome. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2015;52(1):54-9.
 25. Bertram S., Kurland M., Lydick E., Locke G.R. 3rd, Yawn B.P. The patient's perspective of irritable bowel syndrome. *J Fam Pract*. 2001 Jun;50(6):521-5.
 26. Drossman D.A., Chang L., Schneck S., Blackman C., Norton W.F., Norton J.A. A focus group assessment of patient perspectives on irritable bowel syndrome and illness severity. *Dig Dis Sci*. 2009 Jul;54(7):1532-41.
 27. Hungin A.P., Chang L., Locke G.R., Dennis E.H., Barghout V. Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Jun 1;21(11):1365-75.
 28. Drossman D.A., Morris C.B., Schneck S. et al. International survey of patients with IBS: symptom features and their severity, health status, treatments, and risk taking to achieve clinical benefit. *J Clin Gastroenterol*. 2009 Jul;43(6):541-50.
 29. Johannesson E., Simrén M., Strid H. et al. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:915-922.
 30. Ford A.C., Moayyedi P., Lacy B.E. et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(Suppl 1):S2-S26; quiz S27.
 31. Hirshkowitz M., Whitton K., Albert S.M. et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*. 2015 Mar;1(1):40-43.
 32. Biesiekierski J.R., Newnham E.D., Irving P.M. et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:508-514.
 33. Vazquez-Roque M.I., Camilleri M., Smyrk T. et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology*. 2013;144:903-911.
 34. Казюлин А.Н., Дичева Д.Т., Русс И.С., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.В. Диетотерапия со сниженным содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (fodmap) при синдроме раздраженного кишечника. *Consilium Medicum*. 2016;18(8): 75-78. [Kazyulin A.N., Dicheva D.T., Russ I.S., Andreev D.N., Partsvania-Vinogradova E.V. Diet therapy with a reduced content of fermented oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (fodmap) in irritable bowel syndrome. *Consilium Medicum*. 2016;18(8):75-78.] (In Russ).
 35. Staudacher H.M., Lomer M.C., Anderson J.L. et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr*. 2012;142(8):1510-8.
 36. Halmos E.P., Power V.A., Shepherd S.J. et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146:67.
 37. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII. М.: Видокс, 2017. [Federal guidelines for the use of drugs (formulary system). Issue XVIII. M.: Vidox, 2017.] (In Russ).
 38. Poinard T., Regimbeau C., Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 Mar;15(3):355-61.
 39. Martínez-Vázquez M.A., Vázquez-Elizondo G., González-González J.A. et al. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012 Apr-Jun;77(2):82-90.
 40. Roman F.J., Lanet S., Hamon J. et al. Pharmacological properties of trimebutine and M-monomethyltrimebutine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289(3):1391-7.
 41. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res*. 1997;25(5):225-46.
 42. Lee H.T., Kim B.J. Trimebutine as a modulator of gastrointestinal motility. *Arch Pharm Res*. 2011 Jun;34(6):861-4.
 43. Nagasaki M., Kobayashi T., Tamaki H. Effects of trimebutine on cytosolic Ca²⁺ and force transitions in intestinal smooth muscle. *Eur J Pharmacol*. 1991;195:317-321.
 44. Morisawa T., Hasegawa J., Tanabe K., Watanabe A., Kitano M., Kishimoto Y. Effects of trimebutine maleate on delayed rectifier K⁺ currents in guinea-pig ventricular myocytes. *J Pharm. Pharmacol*. 2000;52:403-408.
 45. Nagasaki M., Komori S., Tamaki H., Ohashi H. Effect of trimebutine on K⁺ current in rabbit ileal smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol*. 1993;235:197-203.
 46. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В. и др. Эффективность наиболее часто назначае-

мых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника) (Результаты наблюдательного исследования). *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):7-14. [Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Reykhart D.V., et al. The effectiveness of the most frequently prescribed groups of drugs in patients with functional of the gastrointestinal disorders (functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome) (Results of an observational study). *Grew up Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):7-14.

47. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2017;27(5):76-93. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K. et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. *Ges Journal Gastroenterol Hepatol Koloproktol*. 2017;27(5):76-93.] (In Russ).
48. Ульянин А.И., Полуэктов Ю.М., Полуэктова Е.А., Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Отдаленные результаты лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2018;28(1):26-32. [Ulyanin A.I., Poluektov Yu.M., Poluektova E.A., Pavlov Ch.S., Ivashkin V.T. Long-term results of treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Ges Journal Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018;28(1):26-32.] (In Russ).
49. Ford A.C., Talley N.J., Spiegel B.M., Foxx-Orenstein A.E., Schiller L., Quigley E.M., Moayyedi P. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008 Nov 13;337:a2313.
50. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Современный алгоритм ведения пациентов с синдромом хронического запора с позиций внедрения новых фармакологических препаратов. *Фарматека*. 2012;13:37-43. [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Modern algorithm for the management of patients with chronic constipation syndrome from the perspective of introduction of new pharmacological drugs. *Pharmateca*. 2012;13:37-43.] (In Russ).
51. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черемушкин С.В. Хронический запор: актуальность, проблемы и современные возможности лечения. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):116-120. [Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Cheremushkin S.V. Chronic constipation: relevance, problems and current treatment options. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):116-120.] (In Russ).
52. Маев И., Дичева Д., Андреев Д. Новые возможности лечения хронического запора. *Врач*. 2012;3:45-8. [Maev I., Dicheva D., Andreev D. New treatment options for chronic constipation. *Vrach*. 2012;3:45-8.] (In Russ).
53. Lavo B., Stenstam M., Nielsen A.L. et al. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome – a double-blind placebo controlled study. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1987;130:77-80.
54. Юшук Н.Д., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Острая диарея у взрослых: актуальность проблемы и новые возможности терапии. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017;4(21):99-107. [Yushchuk N.D., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Acute diarrhea in adults: the relevance of the problem and the new possibilities of therapy. *Infektsionnye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obucheniye*. 2017;4(21):99-107.] (In Russ).
55. Sebastián Domingo J.J. Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(6):417-429.
56. Zhang Y., Li L., Guo C. et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):62.

Лансопризол в терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

В.В. СКВОРЦОВ¹, О.В. ФАТЕЕВА¹, Е.М. СКВОРЦОВА²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1

² Клиника «Медси», волгоградский филиал: 400131, Россия, г. Волгоград, пр. Ленина, д. 92

Информация об авторах:

Скворцов Всеволод Владимирович – д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (8442) 38-15-16

Фатеева Олеся Владимировна – студентка 5-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский госу-

дарственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(919) 980-81-95

Скворцова Екатерина Михайловна – врач общей практики клиники «Медси», волгоградский филиал; тел.: +7(988) 973-52-68

РЕЗЮМЕ

Язвенная болезнь (ЯБ) двенадцатиперстной кишки имеет высокий удельный вес среди патологий желудочно-кишечного тракта, влияя на трудоспособность и качество жизни больных. В настоящее время для России характерна тенденция увеличения смертности и осложнений ЯБ на фоне снижения заболеваемости.

С целью выявления пациентов, инфицированных *H. pylori*, а также назначения им наиболее эффективной антихеликобактерной терапии приняты рекомендации, разработанные V Маастрихтским консенсусом.

Помимо антихеликобактерной терапии, пациентам также назначаются препараты, способствующие поддержанию внутрижелудочного pH > 3 не менее 18–20 ч/сут. Таким эффектом обладают ИПП, антациды и H₂-блокаторы. ИПП характеризуются более выраженным антисекреторным эффектом и не вызывают тахифилаксии, чем выгодно отличаются от блокаторов H₂-рецепторов гистамина.

Препарат из группы ИПП лансопризол показан к применению для лечения ЯБ и для эрадикации *H. pylori* у инфицированных больных с эрозивно-язвенными поражениями двенадцатиперстной кишки (в качестве комплексной терапии). Лансопризол способствует более быстрому заживлению язвенных дефектов и снижению клинически выраженной симптоматики в сравнении с омепразолом и пантопризолом.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ингибиторы протонной помпы, лансопризол

Для цитирования: Скворцов В.В., Фатеева О.В., Скворцова Е.М. Лансопризол в терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Медицинский совет. 2019; 3: 125-129. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-125-129>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lansoprazole in treatment of duodenal ulcer disease

Vsevolod V. SKVORTSOV¹, Olesya V. FATEEVA¹, Ekaterina M. SKVORTSOVA²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 400131, Russia, Volgograd, pl. Pavshikh Bortsov, 1

² Medsi Clinic, Volgograd Branch: 400131, Russia, Volgograd, Lenina St., 92

Author credentials:

Skvortsov Vsevolod Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Chair for Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of

the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (8442) 38-15-16

Fateeva Olesya Vladimirovna – a 5th year student, General Medicine Faculty Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical

University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(919) 980-81-95

Skvortsova Ekaterina Mikhailovna – a general practitioner of Medsi Clinic, Volgograd Branch; Tel.: +7(988) 973-52-68

ABSTRACT

The duodenum ulcer disease (DUD) has high specific weight among digestive tract pathologies, influencing working capacity and quality of life of patients. Now the tendency of increase in mortality and complications of DUD against the background of decrease in incidence is characteristic of Russia.

For the purpose of identification of the patients infected with *H. pylori* and also purposes of the most effective *H. pylori* therapy by him are accepted the recommendations developed by the V Maastricht consensus (Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus report).

Besides *H. pylori* therapy to patients the medicines promoting maintenance intragastric pH > 3 not less than 18–20 hours a day are also appointed. Such effect PPI, antacids and H₂-receptor antagonists have. PPI are characterized by more expressed antisecretory action and do not cause a tachyphylaxis, than favourably differ from histamine H₂-receptor antagonists.

Lancid (lansoprazole) – medicine from the PPI group. It is shown to application for treatment of DUD and for an eradication of *H. pylori* at the infected patients with erosive and ulcer damages of a stomach and duodenum (as a part of complex therapy). Lansoprazole as a part of Lancid promotes faster healing of ulcer defects and decrease in clinically expressed symptomatology in comparison with omeprazole and pantoprazole.

Keywords: duodenum ulcer disease, proton pump inhibitors, lansoprazole

For citing: Skvortsov V.V., Fateeva O.V., Skvortsova E.M. Lansoprazole in treatment of duodenal ulcer disease. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 3: 125-129. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-125-129>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Многие заболевания различных органов и систем организма человека были известны задолго до настоящего времени, частота встречаемости некоторых из них увеличивалась особенно быстро с XX столетия и продолжает увеличиваться до сих пор. Причиной тому служат не только изменение образа жизни людей, интенсивный труд и хронические дистрессы, но и огромный скачок в развитии медицинского оборудования, в кумуляции знаний практикующих специалистов и ученых со всего мира, в совершенствовании систем здравоохранения. Такая тенденция не обошла стороной и язвенную болезнь (ЯБ) двенадцатиперстной кишки.

ЯБ характеризуется хроническим рецидивирующим течением с чередующимися периодами обострения и ремиссии, основным проявлением нозологии является язвенный дефект, локализованный в стенке двенадцатиперстной кишки [1].

Заболевание имеет высокий удельный вес среди патологий желудочно-кишечного тракта, существенно влияющее на трудоспособность и качество жизни больных. При этом выявление недуга приходится на трудоспособный возраст, а смертность – на население старше трудоспособного [2]. В настоящее время для РФ и США характерна тенденция увеличения смертности от ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне снижения заболеваемости [2]. Закономерность последнего связана с увеличением осведомленности врачей и населения об этиологии и патогенезе данной нозологии [3].

Однако, несмотря на большие успехи в фармакологии, совершенствование диагностических мероприятий и лечебных тактик, ЯБ по-прежнему актуальна и опасна не только высокой смертностью, но и развитием целого ряда осложнений, особенно опасных у носителей бессимптомных язв [4]. Частота осложнений также увеличивается на фоне общего снижения заболеваемости [1].

Важно учитывать и значительную экономическую нагрузку на государство и социальную значимость патологии, поскольку осложнения ЯБ могут привести к временной и длительной утрате трудоспособности, инвалидизации и смерти активного, трудоспособного населения [4, 5].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Двенадцатиперстная кишка является важным органом желудочно-кишечного тракта, функциональная полно-

ценность которой влияет на деятельность остальных отделов кишечника, обуславливает слаженную работу органов, ответственных за выработку и выделение пищеварительных соков и ферментов.

Организм относительно здорового человека способен поддерживать равновесие между факторами защиты, реализуемыми слизистыми оболочками желудка и двенадцатиперстной кишки, и факторами агрессии содержимого желудка; нарушение равновесия, согласно настоящим представлениям, считается одним из основных моментов в патогенезе ЯБ: если первые по какой-то причине начинают уступать или работают недостаточно эффективно, это неизбежно ведет к постепенному формированию язвенного дефекта и прогрессированию ЯБ.

К факторам агрессии относят обсеменение слизистой оболочки *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), нарушение моторики желудка (как ускорение, так и задержка эвакуации желудочного содержимого), увеличение количества обкладочных клеток, повышение выработки гастрина, нарушение продукции пепсина и пепсиногена, расстройство нервной и гуморальной регуляции продукции соляной кислоты.

О нарушении функции защитных факторов свидетельствуют снижение количества простагландинов в стенке желудка, количественное и качественное изменение желудочной слизи, уменьшение выделения бикарбонатов, нарушения восстановления эпителия и кровоснабжения слизистой оболочки желудка [1].

Существенная роль в вопросах причин и механизмов развития ЯБ принадлежит микроорганизмам *H. pylori*, впервые открытым в 1983 г. Дж. Уорреном (J. Warren) и Б. Маршаллом (B. Marshall). Это позволило пересмотреть существовавшие ранее и разработать новые методы выявления, профилактики и терапии хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [6], установить механизмы взаимоотношений микро- и макроорганизма [7]. Первоочередная роль этого микроба как этиологического фактора ЯБ и сейчас: *H. pylori* обнаруживается в 70–80% случаев язв двенадцатиперстной кишки и в 50–60% – при язвах желудка [1, 8].

Примечательно, что у большей части лиц, инфицированных *H. pylori*, на протяжении всей жизни может не наблюдаться никакой клинической симптоматики [9].

Микроорганизм колонизирует эпителий желудочного типа, и обсеменение двенадцатиперстной кишки с вероятным последующим формированием язвенного дефекта происходит при появлении в ее слизистой островков желудочной метаплазии, возникающих вследствие нару-

шения равновесия между факторами агрессии и защиты, инициированного хеликобактерной инфекцией.

При этом самого факта инфицирования *H. pylori* для формирования хронической язвы недостаточно, поскольку это также определяется наличием в первую очередь генетических факторов, в сочетании с хеликобактериозом создающих предпосылки для формирования дефекта [10].

Необходимо помнить, что ЯБ является полиэтиологическим заболеванием, в развитии которого немаловажное значение следует отдать также таким предрасполагающим факторам, как курение, злоупотребление алкоголем, длительные психоэмоциональные стрессы, нерациональное питание, принадлежность к «несекреторному» фенотипу антигенов групп крови, качественно и количественно неполноценный сон, приводящий к нарушению выработки мелатонина [11–14].

ДИАГНОСТИКА ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ В СООТВЕТСТВИИ С РЕКОМЕНДАЦИЯМИ МААСТРИХТ V

В связи с последним пересмотром подходов к выявлению *H. pylori* актуальными рекомендациями для диагностики микроорганизма, принятыми V Маастрихтским консенсусом [15], являются:

- Применение уреазного дыхательного теста как информативного, специфического и удобного метода исследования.

- Перед диагностикой на инфицирование *H. pylori* существует необходимость отмены ряда препаратов – за 2 недели до планируемого исследования прекращают прием ингибиторов протонной помпы (ИПП), за 4 недели – антибактериальные средства и препараты солей висмута, поскольку они обладают антагонистическим действием в отношении активности бактерий, могут снизить их уреазную активность, и результаты уреазного дыхательного теста могут быть ложноотрицательными; ложноотрицательные результаты можно получить также после недавнего желудочно-кишечного кровотечения у пациента.

- Важно учитывать, что ложноотрицательные результаты не должны давать врачу представления об отсутствии *H. pylori* в организме пациента, а ложноположительные – о наличии именно этой инфекции, поскольку в редких случаях это может говорить о существовании других микроорганизмов, например *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae* и др.

- Контроль для определения элиминации *H. pylori* из организма пациента должен осуществляться не менее чем через 4 недели после завершения курса антихеликобактерной терапии; эффективны при этом будут уреазный дыхательный тест или анализ кала пациента на моноклональные антитела в качестве альтернативного варианта.

- На чувствительность уреазного дыхательного теста в малой степени влияют антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов и не влияют антацидные препараты, поэтому их отмена не является необходимым условием в диагностике инфекции.

- При получении по итогам уреазного дыхательного теста положительного результата сразу же назначается ле-

чение – стратегия «выявляй-и-лечи» («test-and-treatment strategy»).

- Многие случаи инфекции *H. pylori* могут быть диагностированы при единственном окрашивании биопсийного материала. При неудачной попытке выявить инфекцию гистохимическим исследованием в качестве вспомогательного теста возможно проведение иммуногистохимического исследования.

АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНАЯ ТЕРАПИЯ СОГЛАСНО V МААСТРИХТСКОМУ КОНСЕНСУСУ:

- Последние исследования показывают, что *H. pylori* постепенно становятся более резистентными к действию применяемых в настоящее время антибактериальных препаратов, поэтому перед назначением терапии необходимо определить чувствительность *H. pylori* к кларитромицину, когда стандартная схема с кларитромицином рассматривается в качестве терапии первого ряда, и, если уровень резистентности превышает 15%, следует отказаться от назначения трехкомпонентной схемы лечения, содержащей данный антибиотик.

- В регионах с высокой устойчивостью к кларитромицину (более 15%) рекомендовано назначение четырехкомпонентной схемы, включающей препарат солей висмута или без него.

- У пациентов, ранее принимавших антибиотики, входящие в трех- или четырехкомпонентную схему, устойчивость *H. pylori* к ним также увеличивается в сравнении со средними показателями резистентности в популяции.

- При неэффективности в конкретном регионе 10-дневного лечения четырехкомпонентной схемой, включающей в себя препарат солей висмута, курс терапии увеличивается до 14 суток.

- В настоящее время установлено, что наиболее эффективная борьба с антибиотикорезистентностью отмечается при назначении четырехкомпонентной схемы (ИПП + амоксициллин + кларитромицин + нитроимидазол), не содержащей солей висмута, причем при неэффективности 10-дневного курса терапия также продолжается 14 дней.

- В областях с низкой резистентностью к кларитромицину предпочтительно назначение трехкомпонентной схемы, квадротерапия с препаратом солей висмута является альтернативным ее вариантом.

- Эффективность трехкомпонентной схемы увеличивается при назначении больших доз ИПП 2 раза в сутки.

- Наиболее успешным при лечении ЯБ является назначение 40 мг эзомепразола или 20 мг рабепразола 2 раза в сутки, поскольку они обеспечивают уничтожение большего количества *H. pylori* в сравнении с омепразолом и лансопразолом.

Помимо антихеликобактерной терапии, пациентам также назначаются и другие лекарственные средства. В качестве базисной противоязвенной терапии рассматриваются препараты, способствующие поддержанию внутрижелудочного pH > 3 не менее 18–20 ч/сут, поскольку именно за счет этого фактора происходит рубцевание большинства язвенных дефектов [4]. Таким эффектом обладают ИПП, антациды и H_2 -блокаторы.

■ Антациды. Эффективны при необходимости быстрого купирования болей, однако не рекомендуются в качестве монотерапии, поскольку в сравнении с H_2 -блокаторами и ИПП поддерживают оптимальный уровень рН недолго – около 4–6 ч/сут.

■ H_2 -блокаторы. Снижают секрецию соляной кислоты в желудке за счет конкуренции с гистамином за гистаминовые рецепторы париетальных клеток и обеспечивают поддержание необходимого показателя внутрижелудочного рН до 10 ч/сут. Из-за более эффективного действия ИПП в настоящее время применяются редко, чаще – в комбинации с последними [4].

■ ИПП. Наиболее эффективным среди препаратов данной группы является рабепразол. Он имеет большее сродство к аденозинтрифосфорной кислоте (H^+/K^+ -АТФазе) и активируется в значительно меньшие сроки в сравнении с омепразолом, пантопразолом и лансопразолом [16]. ИПП, кроме того, не вызывают тахифилаксии, чем выгодно отличаются от блокаторов H_2 -рецепторов гистамина [17].

Одним из важнейших этапов лечения является диета. Предпочтителен диетический стол №1, включающий в себя дробное питание и принципы химического, термического и механического щажения слизистой оболочки. Диета подразумевает исключение продуктов, длительно задерживающихся в желудке, повышающих секрецию желудочного сока и раздражающих слизистую: копченых, жареных, пряных блюд, маринадов, наваристых бульонов, грибов, газированных напитков, некоторых овощей (например, белокочанной капусты, огурцов, щавеля). Пациенты могут пить чай или какао с молоком и сливками, есть крупы и протертые супы, нежирные сорта мяса и рыбы, термически обработанные сладкие фрукты и ягоды, в том числе в виде напитков, из овощей – цветную капусту, свеклу, картофель [4].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИПП ЛАНСОПРАЗОЛА В ТЕРАПИИ ЯБ

ИПП, по своей химической структуре являющиеся производными бензимидазола натрия, различаются между собой радикалами, придающими каждому ингибитору индивидуальные характеристики: время активации, достигаемая величина рН и длительность ее поддержания и т. д. Однако они имеют и целый ряд общих признаков: механизм действия, низкую устойчивость к кислым значениям рН, относительно медленное развитие антисекреторного эффекта за счет короткого периода полураспада, дозозависимое подавление секреции соляной кислоты, эффект которого достигается на протяжении 4 суток и стабилизируется к 5-му дню. В некоторых случаях достижение желаемого эффекта вызывает сложность вследствие генетически обусловленной сниженной скорости метаболизма ИПП, пожилого возраста пациентов, резистентности (первичной или вторичной) [18]. Восстановление прежней секреторной активности происходит через 3–4 дня после завершения приема ИПП.

В России для лечения ЯБ применяются ИПП лансопразол, омепразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол [19].

Стоит отметить современный ИПП 1-го поколения, отличающийся высокой липофильностью, лансопразол. Как и прочие ИПП, лансопразол после перорального приема всасывается в тонкой кишке, и липофильные молекулы препарата с кровотоком доставляются к париетальным клеткам слизистой оболочки желудка и, диффундируя, накапливаются в просвете секреторных канальцев (рН $\approx$ 1,0).

Механизм действия препарата заключается в необратимом связывании молекул-ингибиторов с протонной помпой в канальцах париетальных клеток слизистой оболочки желудка. В кислой среде секреторных канальцев производное бензимидазола после реакции протонирования преобразуется в тетрациклический сульфаниламид – активную форму лансопразола, приобретая способность образовывать ковалентные связи с SH-группами молекул протонных помп. Значение рН должно быть ниже значения рКа азота пиридинового кольца; для лансопразола оно составляет 4,01. Фермент H^+/K^+ -АТФаза, таким образом, утрачивает способность транспортировать ионы для производства соляной кислоты, и ИПП реализует свою антисекреторную функцию. Секреция кислоты восстанавливается постепенно лишь при синтезе новых молекул протонных помп [18, 19].

Лансопразол обладает самой высокой биодоступностью (81–91%) – большей, чем у всех остальных ИПП (у омепразола – 40–60%, у пантопразола – 77%, у рабепразола – 51,8%), на 97–98% связывается с белками плазмы, наибольшая концентрация в плазме крови отмечается через 1,5–2,2 ч после приема, период полураспада достигает 1 ч, метаболизм активируется уже при первичном прохождении через печень системой цитохрома P450, после чего метаболиты экскретируются с мочой и калом [18, 19]. Одновременный прием лансопразола с антацидами дает антагонистическое действие препаратов, что приводит к снижению абсорбции и биодоступности ИПП на 30% [20].

Лансопразол показан к применению в терапии ЯБ и для эрадикации *H. pylori* у инфицированных больных с эрозивно-язвенными поражениями двенадцатиперстной кишки (в качестве комплексной терапии).

Дозировка и длительность применения лансопразола зависят от целей назначения, динамики терапии у конкретного пациента:

- при обострении ЯБ двенадцатиперстной кишки препарат назначается в дозе по 30 мг/сут на протяжении 2–4 нед.; в резистентных случаях доза увеличивается до 60 мг/сут;
- в качестве поддерживающей терапии для профилактики обострений он назначается в дозировке 30 мг/сут;
- в комплексной терапии для эрадикации *H. pylori* – по 30 мг 2 раза в сутки на протяжении 10–14 дней в зависимости от схемы назначенного лечения [20].

Для лансопразола, как и для прочих ИПП, допустимая однократная дозировка препарата обычно совпадает с его стандартной терапевтической дозой. Эти дозировки должны отвечать таким требованиям, как безопасность и эффективность действия, подтверждаемые рядом клинических исследований. Для препарата лансопразол таковая максимальная доза составляет 30 мг. К 5-му дню приема

препарат позволяет поддерживать уровень внутрижелудочного pH > 4 на протяжении 11,5 ч, что способствует более быстрому заживлению язвенных дефектов и снижению клинически выраженной симптоматики заболевания относительно омепразола и пантопразола [21–23].

Лансопразол в дозировке 30 мг/сут показывает, в сравнении с 20 мг/сут омепразола и 40 мг пантопразола, более быстрое наступление антисекреторного эффекта [21].

Пациенты, страдающие почечной недостаточностью, пожилые не нуждаются в изменении дозировки. Пациентам с выраженной печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд – Пью) показано снижение суточной дозы в 2 раза. Это обусловлено снижением активности субъединицы CYP2C19 в системе цитохрома P450, приводящим к увеличению периода полувыведения метаболитов до 4–8 ч [21].

При ЯБ принимать препарат рекомендуется 2 раза в сутки (утром и вечером) перед едой – это обеспечит, с одной стороны, наиболее эффективное ингибирующее действие на протонные помпы, поскольку к моменту приема пищи в крови будет отмечаться наибольшая концентрация лансопразола, с другой стороны, относительно равномерное подавление желудочной секреции в течение

дня, уменьшая возникновение симптомов у страдающих ЯБ в ночное время суток и повышая эффективность действия антибактериальных препаратов в составе трехкомпонентной схемы, предотвращая их инактивацию [21].

Кроме того, однократный прием 30 мг лансопразола в сутки обеспечивает заживление язв двенадцатиперстной кишки через 2 недели у 75–80% пациентов, через 4 недели – у 93–95%, оказавшееся более быстрым, чем при 2-недельном приеме омепразола (53%); при ЯБ препарат также быстрее устранял болевой синдром [17].

Таким образом, была изучена клиническая эффективность лансопразола в терапии ЯБ, исследованы вопросы ее этиологии и патогенеза, диагностики и лечения. Было установлено, что лансопразол обладает некоторыми преимуществами относительно других ИПП: наивысшими показателями биодоступности, меньшими сроками и большей частотой заживления язв сравнительно с омепразолом, более скорым развитием антисекреторного эффекта, в отличие от омепразола и пантопразола, а сам препарат можно назначать с учетом индивидуальных особенностей развития болезни и состояния пациентов, учитывая изменение его эффективности при сочетании с антацидными средствами.



Получила/Received 10.09.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(6):40–54. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Maev I.V., Baranskaya E.K., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of peptic ulcer. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*. 2016;26(6):40–54.] (In Russ).
- Ширинская Н.В. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в Российской Федерации. Заболеваемость и смертность. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2016;3:105–109. [Shirinskaya N.V. Gastroduodenal ulcer in the Russian Federation. Morbidity and mortality. *Dal'nevostochny Meditsinskiy Zhurnal*. 2016;3:105–109.] (In Russ).
- Kanotra R., Ahmed M., Patel N., Thakkar B., Solanki S., Tareen S. et al. Seasonal Variations and Trends in Hospitalization for Peptic Ulcer Disease in the United States: A 12-Year Analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Cureus*. 2016 Oct 30;8(10):e854.
- Cryer B., Mahaffey K.W. Gastrointestinal ulcers, role of aspirin, and clinical outcomes: pathobiology, diagnosis, and treatment. *J. Multidiscip. Healthc.* 2014;7:137–146.
- Нартаева А.Е., Иминджанов Р.А. Морфологическая характеристика язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки на аутопсийном материале. *Вестник КазНМУ*. 2013;2:259–261. [Nartaeva A.E., Iminjanov R.A. The morphological characteristics of gastroduodenal ulcer based on autopsy material. *Vestnik KazNMU*. 2013;2:259–261.] (In Russ).
- Periti P., Tonelli F., Capurso L., Nicoletti P. Managing Helicobacter pylori infection in the new millennium: a review. *J. Chemotherapy*. 1999;11(Suppl 4):3–55.
- Ernst P.B., Gold B.D. The Disease Spectrum of Helicobacter pylori: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Ann Rev Microbiol.* 2000;615–40.
- Blaser M.J. Clinical review. Science, medicine, and the future. Helicobacter pylori and gastric diseases. *BMJ*. 1998;316:1507–10.
- Шкитин В.А., Шпирна Г.Н., Старовойтов Г.Н. Роль Helicobacter pylori в патологии человека. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2002;4(2):128–145. [Shkitin V.A., Shpirna G.N., Starovoytov G.N. The role of Helicobacter pylori in human pathology. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2002;4(2):128–145.] (In Russ).
- Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Трида-Х, 1998. [Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morphological diagnosis of gastrointestinal diseases. М.: Triada-X, 1998.] (In Russ).
- Raiha I., Kempainen H., Kaprio J., Koskenvuo M., Sourander L. Lifestyle, stress, and genes in peptic ulcer disease: a Nationwide Twin Cohort Study. *Arch Intern Med*. 1998;158:698–704.
- Henriksson A.E., Edman A.C., Nilsson I., Bergquist D., Wadstrom T. Helicobacter pylori and the relation to other risk factors in patients with acute bleeding peptic ulcer. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33:1030–3.
- Levenstein S. Stress and peptic ulcer: life beyond helicobacter. *BMJ*. 1998;316:538–41.
- Brzozowska I., Ptak-Belowska A., Pawlik M., Pajdo R., Drozdowicz D., Konturek S.J. et al. Mucosal strengthening activity of central and peripheral melatonin in the mechanism of gastric defense. *J Physiol Pharmacol.* 2009 Dec;60(Suppl 7):47–56.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66:6–30.
- Ивашкин В.Т. и соавт. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. М.: МЕДпресс-информ, 2014:39–59. [Ivashkin V.T., et al. Prevention and treatment of chronic diseases of the upper gastrointestinal tract. М.: MEDpress-inform, 2014:39–59.] (In Russ).
- Katashima M., Yamamoto K., Tokuma Y., Hata T., Sawada Y., Iga T. Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans. *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* 1998;23:19–26.
- Лапина Т.Л. Ингибиторы протонной помпы: от фармакологических свойств к клинической практике. *Фарматека*. 2002;9:11–16. [Lapina T.L. Proton pump inhibitors: from pharmacological properties to clinical practice. *Pharmateca*. 2002;9:11–16.] (In Russ).
- Васильев Ю.В. Ингибиторы протонного насоса. *Лечащий врач*. 2007;1:16. [Vasilyev Yu.V. Proton pump inhibitors. *Lechaschy Vrach*. 2007;1:16.] (In Russ).
- Фарбер А.В., Никонов Е.Л. Ингибиторы протонного насоса: ситуации off label. *Ремедиум*. 2010;2:26–31. [Farber A.V., Nikonov E.L. Proton pump inhibitors: off label situations. *Remedium*. 2010;2:26–31.] (In Russ).
- Исаков В.А. Терапия кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонного насоса в вопросах и ответах. *Consilium Medicum*. 2006;7:3–7. [Isakov V.A. Therapy of acid-related diseases with proton pump inhibitors in questions and answers. *Consilium Medicum*. 2006;7:3–7.] (In Russ).
- Florent C., Forestier S. Twenty-four-hour monitoring of intragastric acidity: comparison between lansoprazole 30 mg and pantoprazole 40 mg. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 1997 Feb 01;9(2):195–200.
- Olmos J., Rios H. et al. Lansoprazole is faster than omeprazole in duodenal ulcer healing. *Ibid*. 1997;41(suppl.3):A98.

СРК-подобные проявления ПРИ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

В.М. МАХОВ¹, Л.В. РОМАСЕНКО², А.С. ПАНФЕРОВ¹, Ю.А. ДОРЕНИНА¹, А.А. БАЛАХОНОВ¹, М.В. ЮРАЖ¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119034, Россия, г. Москва, Кропоткинский пер., д. 23

Информация об авторах:

Махов Валерий Михайлович – д.м.н., профессор, научный руководитель гастроэнтерологического отделения Клиники факультетской терапии имени В.Н. Виноградова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), профессор кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (499) 245-43-02

Ромасенко Любовь Владимировна – д.м.н., профессор, руководитель отделения психосоматических расстройств Федерального государственного бюджетного учреждения

«Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(499) 248-75-96; e-mail: lromasenko@mail.ru

Панферов Александр Сергеевич – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии №1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(916) 612-68-65; e-mail: a_panferov@mail.ru

Доренина Юлия Андреевна – аспирант кафедры факультетской терапии №1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здра-

воохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(916) 084-81-64

Балахонов Александр Алексеевич – аспирант кафедры факультетской терапии №1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(926) 706-60-18

Юраж Марта Валерьевна – врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения Клиники факультетской терапии имени В.Н. Виноградова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(916) 178-18-49

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена дивертикулярной болезни толстой кишки, ее неосложненной форме, связи с возрастом. Освещены симптомы, позволяющие определить наличие при этой форме болезни СРК-подобных проявлений – болей и нарушений психоэмоционального статуса. Представлены результаты психометрического исследования и консультации психиатра 102 больных. Освещена роль ожирения в генезе дивертикулярной болезни. Представлено значение спазмолитической терапии, в частности мебеверина.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь толстой кишки, СРК-подобные проявления, психический статус, спазмолитики, мебеверин

Для цитирования: Махов В.М., Ромасенко Л.В., Панферов А.С., Доренина Ю.А., Балахонов А.А., Юраж М.В. СРК-подобные проявления при дивертикулярной болезни толстой кишки. *Медицинский совет*. 2019; 3: 130-135. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-130-135>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

IBS-like manifestations IN LARGE INTESTINE DIVERTICULAR DISEASE

Valery M. MAKHOV¹, Lyubov V. ROMASENKO², Alexander S. PANFEROV¹, Yulia A. DORONINA¹, Alexander A. BALAKHONOV¹, Marta V. YURAZH¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya Street, 8, bldg. 2

² Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 119034, Russia, Moscow, Kropotkinskiy lane, 23

Author credentials:

Makhov Valery Mikhailovich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Scientific Director of the Gastroenterology Department of the Department of Faculty Therapy of

Vinogradov Clinic of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M.

Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1 of the Faculty of Medicine of

the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel: +7 (499) 245-43-02

Romasenko Lyubov Vladimirovna – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Psychosomatic Disorders Department of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky». tel: +7(499) 248-75-96; e-mail: lromasenko@mail.ru

Panferov Alexander Sergeevich – Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy No.1 of the Federal State

Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel: +7(916) 612-68-65; e-mail: a.panferov@mail.ru

Doronina Yulia Andreevna – Postgraduate Student of the Department of Faculty Therapy No.1 of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel: +7(916) 084-81-64

Balakhonov Alexander Alekseevich – Postgraduate student of the Department of

Faculty Therapy No.1 of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel: +7(926) 706-60-18

Yurazh Marta Valeryevna – Gastroenterologist of the Department of Gastroenterology of Vinogradov Clinic of the Faculty Therapy of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel: +7(916) 178-18-49

ABSTRACT

The article is devoted to the diverticular colon disease, its uncomplicated form, the connection with age. Symptoms allowing to define presence at this form of disease of IBS-like symptoms – pains and infringements of the psycho-emotional status are highlighted. The results of psychometric research and psychiatrist's consultation of 102 patients are presented. The role of obesity in the genesis of diverticular disease is highlighted. The significance of spasmolytic therapy, in particular mebeverine, is presented.

Keywords: colon diverticular disease, IBS-like manifestations, mental status, spasmolytics, mebeverine

For citing: Makhov V.M., Romasenko H.V., Panferov A.S., Doronina Yu.A., Balakhonov A.A., Yurazh M.V. IBS-like manifestations in large intestine diverticular disease. *Meditinsky Sovet*. 2019; 3: 130-135. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-130-135>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Дивертикулы – грыжевые выпячивания стенки толстой кишки – самые частые дефекты, выявляемые при ирригоскопии и колоноскопии. Состояние, при котором в толстой кишке имеется хотя бы один дивертикул, определяется как дивертикулез ободочной кишки (ДОК). При ДОК дивертикулы по происхождению приобретенные, по строению – ложные, так как в их стенке отсутствуют мышечные волокна и подслизистый слой, по морфофункциональным особенностям – пульсионные, то есть возникшие вследствие продолжительного внутрикишечного давления на стенку кишки. Преобладающая локализация дивертикулеза у европеоидов – левая часть ободочной кишки.

Точных данных о распространенности ДОК нет, что в значительной мере связано со сложностью и высокой стоимостью инструментальной диагностики. Бесспорно нарастание выявляемости ДОК с увеличением возраста: ДОК выявляют у 5–10% в возрасте 40–50 лет, до 30% – в группе старше 60 лет и у 64–65% обследованных старше 80 лет [1].

Среди факторов, предполагаемых как «факторы риска» ДОК, на первом месте рассматривается пищевой рацион с низким содержанием растительной клетчатки (пищевых волокон), их недостаток приводит к уменьшению объема кала, повышению его плотности, что в сочетании с возникающим вслед за этим запором и другой дисмоторикой приводит к повышению давления в полости толстой кишки. В зонах повышенного внутриполостного давления и происходит пролабирование слизистой оболочки в «слабых» местах прохождения через нее сосудов. Недостаток пищевых волокон (клетчатки) приводит также к избыточному бактериальному росту, изменению эластического состояния кишки, негативно влия-

ет на рецепторный аппарат и интрамуральные ганглии, что ведет к хаотизации моторики и повышению внутрикишечного давления. Доказательством роли питания служат наблюдения за лицами, соблюдающими вегетарианство, у которых и дивертикулез, и осложненную ДОК наблюдают гораздо реже. Обсуждается роль ожирения, главным образом абдоминального, висцерального в генезе ДОК.

Употребление красного мяса и курение оказывают на генез ДОК незначительное влияние, негативная роль алкоголя, кофеина, орехов не доказана.

В отличие от ДОК – понятия скорее анатомического, дивертикулярную болезнь толстой кишки (ДБТК) определяют как заболевание, характеризующееся клиническими проявлениями воспалительного процесса и его возможными осложнениями [1]. В таком случае остается большая группа пациентов, у которых нет клинически значимого воспаления, но существуют различные нарушения функции. Примерно у 80% пациентов ДОК протекает без осложнений [2].

В сферу внимания врачей-терапевтов, и главным образом хирургов, прежде всего попадают пациенты ДОК с воспалением дивертикула и последующими осложнениями: перидивертикулитом, абсцессом, перфорацией, свищем, перитонитом [3].

Если понимать дивертикулярную болезнь (дивертикулез) толстой кишки как морфофункциональный патологический процесс, характерным отличительным признаком которого является наличие мешковидных выпячиваний стенки ободочной кишки (дивертикулов) [4], то любые клинические проявления, не только осложнения, должны быть оценены как обоснование терапии и профилактики осложнений.

● **Таблица 1.** Классификационные признаки состояний, связанных с дивертикулами ободочной кишки

● **Table 1.** Classification of states associated with colon diverticulas

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

Ряд позиций классификации ДБТК до настоящего времени обсуждаются. Так, предложено выделить следующие формы ДБТК [3]:

- а) бессимптомную форму ДБ (дивертикулез) – это дивертикулы толстой кишки без клинических проявлений;
- б) неосложненную форму с клиническими проявлениями (клинически выраженный дивертикулез);
- в) осложненную форму ДБ с воспалением и другими осложнениями, обусловленными дивертикулами.

В 2016 г. предложена следующая классификация (табл. 1) [1].

Часть лиц с ДОК жалоб не предъявляют, чаще всего адаптированы к регулированию стула, и, учитывая возраст, при их полиморбидности ДОК их не беспокоит. Другая часть становится пациентами с жалобами на боли, обычно левосторонние, чаще спастического характера по ходу толстой кишки, нарушение стула, чаще – запоры, вздутие.

Оценивая клиническую картину неосложненной формы ДБТК, можно отметить сходство таких проявлений, как боли, связанные с дефекацией и ассоциированные с изменением частоты и формы стула, вздутие с аналогичными клиническими проявлениями синдрома раздраженного кишечника (СРК) [3, 5]. Следует подчеркнуть, что речь идет о пациентах, у которых отсутствуют эндоскопические признаки дивертикулита и сегментарного колита. Если сравнить наблюдаемое при ДБТК с диагностическими критериями СРК («Рим IV»), то вывод о схожести симптомов однозначен.

Сравнение болей при СРК и ДБТК представлено в таблице 2.

При неосложненной форме ДБ (НФДБ), так же как и при СРК, в возникновении клинических симптомов большую роль играет висцеральная гиперчувствительность толстой кишки [6]. Существует даже мнение, что НФДБ – это СРК на фоне дивертикулеза.

Ситуацию, когда при органической патологии толстой кишки возникают симптомы, схожие с СРК, обозначают как СРК-подобный синдром, или СРК-подобные проявления, или синдромом перекреста. При этом помимо аналогич-

ных с СРК характеристик болей обращают внимание на схожесть в психовегетативном и эмоциональном статусе.

Признано, что СРК – биопсихосоциальное функциональное кишечное расстройство, в основе которого лежит сочетание психосоциального воздействия и сенсомоторной дисфункции. Отмечено, что сенсомоторные нарушения также играют роль в появлении и прогрессировании ДБТК.

Тщательный анализ клинической картины, сопоставление морфологического исследования с результатами ирригоскопии и колоноскопии у пациентов с ДБТК позволили авторам [7] выделить два клинко-морфологических варианта неосложненной ДБТК, влияющих на качество жизни: СРК-подобный вариант и ишемический вариант. Исследования продемонстрировали, что показатели психического здоровья при СРК-подобном варианте достоверно ниже средних значений, а в слизистой оболочке выявлено неспецифическое микроскопическое воспаление. При ишемическом варианте биопсия слизистой определила дистрофические процессы.

К факторам, которые можно рассматривать как способствующие СРК-подобным проявлениям при ДБТК, можно отнести: висцеральную гиперчувствительность, дискинезию толстой кишки, воспаление малой интенсивности, повышение провоспалительных цитокинов, расстройство взаимодействия «ЖКТ – мозг» (disorders of gut-brain interaction).

У части пациентов ДБТК возможно выявление лабораторных признаков, характерных для постинфекционного СРК: в анамнезе – ОКИ, антитела к возбудителю ОКИ в крови в низких титрах, маркеры ОКИ в кале, изменения фекальной микрофлоры, высокий бактериальный рост в тонкой кишке, снижение показателей иммунитета, положительный эффект антибактериальной терапии.

Мы исследовали некоторые факторы, которые могли позволить оценить СРК-подобные проявления при ДБТК.

Обследованы 102 пациента с ДБТК (28,5% мужчин и 71,5% женщин) в возрасте: от 40 до 50 лет – 8 человек (7,8%), от 51 до 60 лет – 45 человек (44,1%), от 61 до 70 лет – 30 человек (29,4%), старше 70 лет – 19 человек (18,6%).

Важнейшим моментом, во многом влияющим на общее состояние больного, а также на результаты лечения и прогноз, на качество жизни, является психический статус пациента. Особо важно своевременное выявление

● **Таблица 2.** Болевой синдром при СРК и ДБТК

● **Table 2.** Pain syndrome in IBS and DCD

Схожие проявления	
• Усиление перед позывом на дефекацию • Облегчение после дефекации • Отсутствие боли ночью	
Различия	
СРК	Неосложненная форма ДБТК
Боль в животе без четкой локализации	Четкая локализация, чаще в левой подвздошной области
Боль кратковременная	Боль длительная (более суток)

депрессивных расстройств. Депрессия может увеличивать риск негативного прогноза прежде всего через изменение поведения, включая отказ от инвазивных вмешательств, пренебрежение медикаментами и диетой. Депрессия сопровождается повышением в крови провоспалительного цитокина ФНО- α , что может влиять на состояние слизистой оболочки толстой кишки.

Результаты психометрического исследования и консультации психиатра представлены в *таблице 3*.

Как видно из таблицы, только у 12 пациентов (11,7%) отклонений в психическом статусе не выявлено. Преобладают тревожно-депрессивные, ипохондрические и тревожно-фобические расстройства. На консультацию психиатра пациенты были направлены в связи с тревожными расстройствами и ипохондрическими страхами возможности запоров, «тяжелой интоксикации» в связи с запорами, а также канцерофобическими переживаниями, некупирующимися болями по ходу кишечника. При ДБТК пациенты имели гастроэнтерологический анамнез длительностью от 2 до 10 лет; их лечили по поводу синдрома раздраженного кишечника с различными клиническими вариантами. Все пациенты относились к старшей возрастной группе, преобладали больные старше 65 лет. У части пациентов имели место анатомические особенности строения кишечника в виде долихосигмы.

Расстройства в большинстве наблюдений выявлялись значительно раньше соматического заболевания – в юношеском и молодом возрасте (рекуррентные депрессивные расстройства, циклотимия, личностная патология), соматогенные и психогенные психические расстройства носили симптоматический характер на фоне обострения соматического заболевания либо представляли собой соматогенные проявления психической дезадаптации, кроме того, дополнялись психическими расстройствами в рамках реакций личности на болезнь. Во всех этих случаях задачей консультанта-психиатра было оказание психотерапевтической поддержки и медикаментозной помощи для адекватной адаптации пациента к ситуации, связанной с болезнью. В ряде случаев врач-психиатр являлся связующим звеном между пациентом и врачом-гастроэнтерологом в связи с двойным влиянием соматической болезни на психику человека: соматогенным и психогенным.

В случаях клинически завершенных тревожно-депрессивных, тревожно-фобических синдромов применяли малые дозы антидепрессантов, преимущественно из группы СИОЗС, нейрелептики в малых дозах: Сульпирид 100 мг/сут, Сонапакс 10–15 мг/сут, Этаперазин 2–3 мг/сут, а также транквилизаторы: Феназепам 1 мг/сут, этифоксин (Стрезам) 100 мг/сут.

Похожая структура психических отклонений была выявлена при СРК [8].

Мы обратили внимание на то, что более чем у $\frac{3}{4}$ обследованных больных была повышена масса тела: нормальная масса тела наблюдалась у 28 пациентов (27,4%), избыточная масса тела – у 57 больных (55,8%), ожирение 1-й степени – у 14 человек (13,7%), ожирение 2-й степени – у 3 (2,9%). По мере нарастания ИМТ отмечено усиление болевого синдрома, усугубление запора, нарастание

● **Таблица 3.** Результаты психометрического исследования и консультации психиатра (n = 102)

● **Table 3.** Results of psychometric study and psychiatrist consultation (n = 102)

Выявленные расстройства	Количество пациентов	%
признаков психической дезадаптации не выявлено	12	11,7
тревожно-депрессивное и ипохондрическое расстройства	34	33,3
тревожно-фобическое расстройство	27	26,4
депрессивное расстройство	14	13,7
генерализованное тревожное расстройство	8	7,8
невротические расстройства	5	4,9
Инсомническое расстройство	2	1,9

тяжести психических девиаций. Связь избыточной массы тела, ожирения и ДОК отслежена в ряде исследований.

Метаанализ 6 проспективных исследований, включавших в себя более полутора миллионов участников, среди которых зарегистрировано 28915 случаев дивертикулеза, продемонстрировал линейную зависимость между индексом массы тела и риском возникновения ДБТК. Увеличение индекса массы тела с 20 кг/м² на каждые 5 единиц сопровождается ростом относительного риска развития ДБТК на 28%, достигая 2–3-кратного увеличения у лиц с ожирением. Также продемонстрировано, что физическая активность снижает риск дивертикулеза и дивертикулита на 24 и 26% соответственно [9].

Среди пациентов с ДБТК отмечается повышенное содержание общего, висцерального и подкожного жира по сравнению с контрольной группой, при этом соотношение висцерального и подкожного жира между группами не различается [10].

Продemonстрировано увеличение площади висцерального жира у пациентов с левосторонним дивертикулитом по сравнению с группой пациентов с дивертикулезом [11]. Среди пациентов, подвергшихся экстренному хирургическому вмешательству по поводу дивертикулита, достоверно выше соотношение висцерального и подкожного жира по данным КТ. Вероятно, более напряженный провоспалительный фон у пациентов с висцеральным ожирением может способствовать более тяжелому течению ДБТК [12].

Ведущей жалобой пациентов, обратившихся в клинику, были боли, локализующиеся в левой половине живота, чаще в левой подвздошной области. Боли имели спастический, сжимающий характер, не иррадиировали, сопровождалась вздутием.

Только 6 человек из 102 обследованных не предъявляли жалоб на боли. У 72 (72,5%) боли были связаны с запорами или поносами, протекали по типу кишечных колик, у 22 боль облегчалась после дефекации. Таким образом, можно отметить, что, как и при СРК, в генезе было нарушение моторной функции кишечника – гипер-

моторная спастическая дискинезия, предполагающая назначение спазмолитиков.

Можно считать, что применение селективных спазмолитиков при ДБТК патогенетически обосновано, так как включает следующие механизмы:

- Уменьшает/ликвидирует сегментарный спазм мускулатуры толстой кишки и облегчает/ликвидирует болевой синдром.
- Снижает внутрипросветное давление.
- Уменьшает транслокацию микроорганизмов в слизистой толстой кишки.
- Уменьшает возможность клапанного попадания и уплотнения кишечного содержимого в дивертикул.
- Снижает тонус «шейки» дивертикула.

Рекомендации РГА и АК России (2016) декларируют: лечение пациентов с данной формой заболевания (клинически выраженным дивертикулезом) не отличается от лечения синдрома раздраженного кишечника, проводится в течение длительного времени с обязательным учетом индивидуальных особенностей и включает коррекцию диеты и назначение селективных спазмолитиков.

Используемые в гастроэнтерологии спазмолитики относят к нейротропным и миотропным.

1. К первым относят препараты, влияющие на проведение нервного импульса (нейротропные спазмолитики): холинолитические средства (атропин, гиосцинабутилбромид и др.); нейротропные спазмолитики с множественным механизмом действия (тримебутина малеат).
2. Вторую группу составляют препараты, влияющие прямо на гладкомышечную клетку (миотропные спазмолитики): блокаторы натриевых каналов (мебеверин гидрохлорид); блокаторы кальциевых каналов (пинаверия бромид, отилония бромид); ингибиторы фосфодиэстеразы ФДЭ4 (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид); донаторы оксида азота (нитраты).

Спазмолитик мебеверин на протяжении многих лет успешно используют при дискинетических, спастических расстройствах кишечника и билиарного тракта. Мебеверин блокирует работу быстрых натриевых каналов клеточной мембраны миоцита, что нарушает процессы поступления натрия в клетку, замедляет процессы деполяризации и прекращает вход кальция в клетку через медленные каналы. В результате снимается спазм мышечного волокна. Снижение пополнения внутриклеточных кальциевых депо на фоне применения мебеверина приводит к кратковременному выходу ионов калия из клетки и ее гиперполяризации, что предупреждает развитие гипотонии мышечной стенки. Мебеверин устраняет спазм, не влияя на нормальную перистальтику кишечника, ЖП и сфинктера Одди, не оказывает антихолинергического эффекта. Препарат зарекомендовал себя как высокоэффективный спазмолитик и безопасное лекарственное средство.

Прием мебеверина в дозах, достигавших 800 мг/сут, курсами до 12 недель продемонстрировал высокую переносимость и безопасность [13, 14]. Метаанализ исследований препаратов, используемых при СРК, показал, что мебеверин вызывает наименьшее количество побочных

эффектов, отмечены только редкие кожные аллергические проявления и редкие явления слабости [15, 16].

Результаты терапии мебеверин в течение 4 недель, как показало многоцентровое исследование 218 больных с постхолецистэктомическими спазмами, позволяют рассматривать мебеверин как эффективное средство при абдоминальной боли, симптомах диспепсии и нарушении стула. Более выраженное улучшение отмечено при 6-недельном приеме препарата [17].

Позитивный эффект при ПХЭС достигается и благодаря воздействию мебеверина и на толстую кишку.

Мебеверин – селективный миотропный спазмолитик, препарат выбора при спазмах, связанных с билиарной или панкреатической патологией. Эффективно устраняет клинические проявления: боль и тяжесть в правом подреберье, тошноту, горечь во рту, обладает высокой тропностью к сфинктеру Одди, нормализует моторику двенадцатиперстной кишки, снижает дуоденальную гипертензию, дуоденогастральные и дуоденопанкреатические рефлюксы, нормализует отток желчи. Препарат действует избирательно на гладкомышечные клетки желудочно-кишечного тракта, устраняет спазмы без влияния на нормальную перистальтику кишечника. Препарат обладает двойным механизмом действия: блокирует Na⁺-каналы и препятствует развитию спазма, блокирует Ca⁺⁺-депо, ограничивая выход K⁺ из клетки, препятствуя развитию гипотонии [18].

Достоинством мебеверина является очень высокая релаксирующая активность в отношении сфинктера Одди, в 20–40 раз превышающая таковую папаверина. При этом мебеверин оказывает нормализующее влияние на мускулатуру кишечника, устраняя функциональный дуоденостаз, гиперперистальтику, спазмофилию, не вызывая при этом нежелательной гипотонии [19].

При хроническом панкреатите, как правило, диагностируется функциональный спазм сфинктера Одди, дуоденальная гипертензия. В этом случае ключевую роль в лечении играют селективные спазмолитики, например мебеверин [20].

При беременности допускается использование мебеверина при положительном соотношении риска для плода и пользы для матери. Препарат избирательно действует на гладкую мускулатуру органов пищеварения, не влияя на тонус матки и сосуды [21, 22].

Кроме того, мебеверин расслабляет сфинктер Одди, который регулирует поступление желчи и поджелудочного сока в двенадцатиперстную кишку. Поскольку у беременных сфинктер Одди часто спазмирован, возникает спастическая боль. Препарат принимают по 200 мг 2 раза в сутки – за 20 мин до завтрака и до ужина [23].

Действие мебеверина развивается быстро (через 20–30 мин) и продолжается в пределах 12 часов, что делает возможным его двукратный прием в сутки (пролонгированная форма) [24].

Проведенные исследования позволили выявить ряд чрезвычайно важных отличительных особенностей действия мебеверина, позволяющих считать его препаратом первого выбора в терапии заболеваний с симптомами, обусловленными спастической или гипермоторной дис-

кинезией гладкой мускулатуры пищеварительного тракта:

- быстрое наступление терапевтического эффекта (препарат начинает действовать уже через 20–30 мин после приема);
- действие однократного приема препарата сохраняется на протяжении 12 ч;
- сохранение достигнутой клинической ремиссии заболеваний в течение длительного времени после прекращения лечения (так, после окончания 8-недельного курса лечения мебеверином синдрома раздраженного кишечника (СРК) и функциональных расстройств билиарной системы положительный терапевтический эффект сохраняется 6 мес. и более);

- хорошая переносимость, отсутствие системных действий и побочных эффектов, требующих отмены препарата [25].
- Таким образом, в задачи лечения неосложненной формы ДБТК и профилактики осложнений входят:
- Облегчение болевого синдрома – спазмолитики (мебеверин).
- Изменение рациона питания (увеличение количества пищевых волокон до 25–26 г в день – пшеничные отруби 20–37 г/сут).
- Коррекция микрофлоры кишечника (рифаксимин, метасалазин).
- Уменьшение избыточной массы тела.
- Нормализация психического статуса.



Поступила/Received 17.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И. [и др.]. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных diverticularной болезнью ободочной кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(1):65–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-1-65-80>. [Ivashkin V.T., Shelygin Y.A., Achkasov S.I. [et al.]. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia on diagnosis and treatment of adult patients with colon diverticular disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology [Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii]*. 2016;26(1):65–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-1-65-80>] (In Russ.)
- Carabotti M., Annibale B. Treatment of diverticular disease: an update on latest evidence and clinical implications. *Drugs Context*. 2018;7:ID212526
- Сабельникова Е.А. Актуальные вопросы лечения и профилактики diverticularной болезни. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;16:38–43. [Sabelnikova E.A. Topical issues of treatment and prevention of diverticular disease. *Effective pharmacotherapy [Effektivnaya farmakoterapiya]*. 2018;16:38–43.] (In Russ.)
- Орлова Л.П., Трубаева Ю.Л. Возможности современной ультразвуковой диагностики diverticulosis ободочной кишки. *Медицинская визуализация*. 2010;1:128–129. [Orlova L.P., Trubacheva Y.L. Possibilities of modern ultrasonic diagnostics of colon diverticulosis. *Medical imaging [Meditsinskaya vizualizatsiya]*. 2010;1:128–129.] (In Russ.)
- Cremon C., Bellacosa L., Barbaro M.R. et al. Diagnostic challenges of symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2017;63(2):119–129.
- Кукес В.Г. и др. Проблемы современной спазмолитической терапии в гастроэнтерологии. *Медицинский алфавит*. 2016;3(24):5–12. [Kukes V.G. et al. Problems of modern spasmolytic therapy in gastroenterology. *Medical alphabet [Meditsinskij alfavit]*. 2016;3(24):5–12.] (In Russ.)
- Левченко С.В. и др. Клинико-морфологические варианты diverticularной болезни толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;3. [Levchenko S.V. et al. Clinical and morphological variants of colon diverticular disease. *Experimental and clinical gastroenterology [Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya]*. 2013;3.] (In Russ.)
- Махов В.М. и др. Синдром раздраженного кишечника – коморбидное соматопсихическое заболевание. *РМЖ. Прил. к матер. конгр. Человек и лекарство*. 2012;2. [Makhov V.M. et al. Irritated bowel syndrome – comorbid somatopsychological disease. *RMJ. Attach. to the mater. of the Congress Human and Drugs [RMJ. Pril. k mater. kongr. Chelovek i lekarstvo]*. 2012;2. (In Russ.)] (In Russ.)
- Aune D., Sen A., Leitzmann M.F., Norat T., Tonstad S., Vatten L.J. Body mass index and physical activity and the risk of diverticular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr.* 2017;56:2423–2438. doi: 10.1007/s00394-017-1443-x.
- Lee S.P., Ahn Y.W., Lee K.N., Sohn W., Lee H.L., Jun D.W., Yoon B. Ch., Choi H.S. The relationship between colonic diverticulosis and abdominal visceral and subcutaneous fat accumulation measured by abdominal CT scan. *Turk J Gastroenterol.* 2014;25:192–7. doi: 10.5152/tjg.2014.4581.
- Yamada E., Ohkubo H., Higurashi T., et al. Visceral obesity as a risk factor for left-sided diverticulitis in Japan: a multicenter retrospective study. *Gut Liver*. 2013;7:532–538.
- Docimo S.J., Lee Y., Chatani P., et al. Visceral to subcutaneous fat ratio predicts acuity of diverticulitis. *Surg Endosc.* 2017;31:2808–2812.
- Kastein Eth. A double blind cross-over study of Serc (betahistine dihydrochloride), 36 mg daily, versus placebo in outpatients with vertigo. Duphar report H108.5009, 1983.
- Van Outryve M., Mayeur S., Meeus M.A., Rosillon D., Hendrick B., Ceuppens M.J. *Clin. Pharm. Ther.* 1995;20:277–282.
- Агафонова Н.А. и др. Эффективность мебеверина гидрохлорида в коррекции моторных нарушений кишечника. *РМЖ. Болезни органов пищеварения*. 2005;7(2):101. [Agafonova N.A. et al. Effectiveness of mebeverine hydrochloride in the correction of intestinal motor disorders. *RMJ. Diseases of the digestive system [RMZh. Bolezni organov pishchevareniya]*. 2005;7(2):101.] (In Russ.)
- Poynard T., Naveau S., Mory B., Chaput J.C. Metaanalysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1994;8:499–510.
- Маев И.В. и др. Результаты проспективной наблюдательной программы «Одиссей»: эффективность мебеверина у пациентов с постхолецистэктомическими спазмами. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):40–47. [Maev I.V. et al. Results of the prospective observation programme «Odyssey»: effectiveness of mebeverine in patients with postcholecystectomy spasms. *Therapeutic archive [Terapevticheskij arhiv]*. 2018;90(8):40–47.] (In Russ.)
- Ливзан М.А., Лялюкова Е.А. Патоморфоз хронического панкреатита: новое в привычном (по материалам Европейского консенсуса 2013). *Лечащий врач*. [Lechashchij vrach.] 2014;8:1–9. (In Russ.)
- Ардатская М.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта: проблемы диагностики и лечения. *Фармака*. 2012;2:71–77. [Ardatskaya M.D. Functional disorders of the biliary tract: problems of diagnosis and treatment. *Pharmacy [Farmateka]*. 2012;2:71–77.] (In Russ.)
- Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Актуальные аспекты патогенетической фармакотерапии хронического билиарнозависимого панкреатита. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;26:12–17. [Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Actual aspects of pathogenetic pharmacotherapy of chronic biliary pancreatitis. *Effective pharmacotherapy [Effektivnaya farmakoterapiya]*. 2012;26:12–17.] (In Russ.)
- Кирущенко А.П. Влияние вредных факторов на плод. М.: Медицина, 1978. [Kiryushchenkov A.P. Influence of harmful factors on the fetus. M.: Medicine, 1978.] (In Russ.)
- Еремина Е.Ю. Заболевания органов пищеварительной системы у беременных. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2011;4:2–6. [Eremina E.Yu. Diseases of the digestive system in pregnant women. *Gastroenterology of St. Petersburg [Gastroenterologiya Sankt-Peterburga]*. 2011;4:2–6.] (In Russ.)
- Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Возможности фармакотерапии при лечении гастроэнтерологических заболеваний в период беременности. *Клиническая медицина*. 2015;93:8. [Zimmerman Y.S., Mikhaleva E.N. Possibilities of pharmacotherapy in the treatment of gastroenterological diseases during pregnancy. *Clinical medicine [Klinicheskaya medicina]*. 2015;93:8.] (In Russ.)
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г. Болевой абдоминальный синдром и место спазмолитиков в его коррекции. *Фармака*. 2012;11. [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev N.G. Abdominal pain syndrome and the place of spasmolytics in its correction. *Pharmacy [Farmateka]*. 2012;11.] (In Russ.)
- Селиверстов П. и др. Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение. *Врач*. 2012;3:9–9. [Seliverstov P. et al. Functional disorders of the biliary tract and their treatment. *Doctor [Vrach]*. 2012;3:9–9.] (In Russ.)

Предрасполагающие факторы развития инвагинации кишечника

У ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

И.Х. ШИДАКОВ

Республиканское государственное бюджетное лечебно-профилактическое учреждение «Республиканская детская многопрофильная больница»: 369010, Россия, Карачаево-Черкесская Республика, г. Черкесск, ул. Грибоедова, д. 77а

Информация об авторе:

Шидakov Ислам Хусеинович – врач – детский хирург детского хирургического отделения Республиканского государственного бюджетного лечебно-профилактического учреждения «Республиканская детская многопрофильная больница»; тел.: +7 (928) 393-32-55; e-mail: islam_shidakov@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье приводится краткая характеристика причин и механизмов развития кишечной инвагинации и описание двух случаев инвагинации у детей старше 7 лет. Возникновение инвагинации кишечника у детей старше 1 года нередко имеет «ведущую точку» (от английского «lead point») – заболевание или патологическое состояние, в результате течения или осложнения которого возможно внедрение одного участка кишки в другой. Два ребенка 8 и 7 лет поступили в нашу клинику с признаками острой хирургической патологии в брюшной полости, были прооперированы в экстренном порядке. В обоих случаях был обнаружен некроз участка кишечника в результате инвагинации, выполнена резекция и анастомоз. Ведущими точками в данных случаях выступили болезнь Шенлейна – Геноха и полипоз Пейтца – Егерса. Инвагинация кишечника при данных заболеваниях протекает с нетипичной клинической симптоматикой, что затрудняет своевременную диагностику и ведет к более частому развитию ишемии и некроза кишечной стенки.

Ключевые слова: инвагинация кишечника, детская хирургия, полипоз, болезнь Шенлейна – Геноха

Для цитирования: Шидakov И.Х. Предрасполагающие факторы развития инвагинации кишечника у детей старшего возраста. *Медицинский совет*. 2019; 3: 136-140. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-136-140>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Predisposing factors of intestinal intussusception

IN OLDER CHILDREN

Islam Kh. SHIDAKOV

The Republican State Budgetary Medical and Preventive Institution «Republican Children's Multidisciplinary Hospital»: 369010, Russia, Karachay-Cherkessia Republic, Cherkessk, 77a Griboyedova Street

Author credentials:

Shidakov Islam Khuseinovich – doctor – children's surgeon of the children's surgical department of the Republican State Budgetary Medical and Preventive Institution «Republican Children's Multidisciplinary Hospital»; tel: +7 (928) 393-32-55; e-mail: islam_shidakov@mail.ru

ABSTRACT

The article provides a brief description of the causes and mechanisms of intestinal intussusception and a description of two cases of invagination in children over 7 years. The occurrence of intestinal intussusception in children older than 1 year often has a pathological leading point – a disease or pathological condition, as a result, of the course or complication of which it is possible to introduce one section of the intestine into another. Two children, 8 and 7 years old, were hospitalized at our clinic with signs of acute surgical pathology in the abdominal cavity, were operated on in an emergency order. In both cases, necrosis of the intestinal area, as a result, of invagination was detected, resection and anastomosis were performed. The leading points in these cases were Schönlein-Genoch purpura and Peutz-Jeghers polyps. Invagination of the intestines in these diseases occurs with atypical clinical symptoms, making it difficult to diagnose in time and leads to more frequent development of ischemia and necrosis of the intestinal wall.

Keywords: intestinal intussusception, pediatric surgery, polyps, Schönlein-Genoch purpura

For citing: Shidakov I.H. Predisposing factors of intestinal intussusception in older children. *Meditinsky Sovet*. 2019; 3: 136-140. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-136-140>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Инвагинация кишечника – это наиболее частый вид приобретенной кишечной непроходимости, которая может встречаться у детей любого возраста (85–90%). Наиболее часто инвагинации подвержены дети грудного возраста: крайне редко наблюдаются в первый месяц жизни, наибольший пик заболеваемости приходится на возраст от 4 до 12 месяцев. Этот своеобразный вариант кишечной непроходимости относится к смешанному, или комбинированному, виду механической непроходимости, поскольку в нем сочетаются элементы странгуляции (ущемление брыжейки внедренной кишки) и обтурации (закрытие просвета кишки инвагинатом). Мальчики подвержены заболеванию в 2 раза чаще, чем девочки [1, 2].

Непосредственной причиной, вызывающей инвагинацию у детей первого года жизни, многие авторы считают расстройство правильного ритма перистальтики, заключающееся в нарушении координации сокращения продольных и круговых мышц с преобладанием сократительной способности последних. К некоординированному сокращению мышечных слоев могут привести изменение режима питания, характерного для этого возраста, введение прикорма на фоне возрастной физиологической незрелости ферментативного аппарата кишечника [3–5].

Иначе обстоит ситуация у детей более старшего возраста, где инвагинация часто имеет органическую природу развития либо развивается на фоне сопутствующей патологии. По сводным данным, дети от 3 до 7 лет составляют 6–27% всех детей с инвагинацией кишечника, после 7 лет – заболевание встречается крайне редко. В целом анатомические причины встречаются у 3,7–9% детей с инвагинацией. Органическими факторами, являющимися причиной заболевания, могут быть: дивертикулы, полипы, опухоли, удвоения отделов кишечной трубки, гетеротопия слизистой оболочки желудка. А в качестве соматической патологии, осложняющейся кишечной инвагинацией, могут выступать энтеро- и ротавирусные инфекции, болезнь Шенлейна – Геноха [3, 5–12].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1.

Ребенок С., 7 лет, заболел 06.04., когда появились признаки острой респираторной инфекции. Лечился амбулаторно, наблюдалась положительная динамика, симптомы болезни регрессировали. 15.04. мать заметила появление на коже у ребенка высыпаний красного цвета, спустя 4 дня появилось увеличение в размерах коленных суставов, периодические боли в животе. 20.04. мать с ребенком обратилась в приемное отделение детской больницы. После осмотра дежурным педиатром ребенок был госпитализирован с диагнозом *геморрагический васкулит: кожная, суставная, абдоминальная форма*. 27.04. на фоне проводимой терапии состояние больного ухудшилось, появилась рвота, выраженная слабость, был переведен в реанимационное отделение. 28.04. отмечались выраженные боли в животе периодического характера, сохранялся кожный и суставной син-

дром. На следующий день болевой синдром усилился, сохранялся постоянно, был вызван для консультации детский хирург. На момент осмотра состояние больного было тяжелое, положение вынужденное – на правом боку. На коже области живота, спины, верхних и нижних конечностей визуализировались элементы сыпи папулезно-геморрагического характера. Контур коленных суставов были сглаженные, отечные, активные движения ограничены, пассивные движения вызывают болевую реакцию. Язык сухой, обложенный белым налетом. По назогастральному зонду скудное застойное отделяемое. Отечности, гиперемии передней брюшной стенки не определяется. Живот не вздут, асимметричный за счет визуализируемого образования по правому флангу. При пальпации живота отмечается резкая болезненность в правом мезо- и гипогастрии, где определяется опухолевидное образование плотноэластической консистенции размерами 10 x 8 см, малоподвижное. Печень и селезенка не пальпируются. Симптомы раздражения брюшины положительные. Стула не было в течение 3 суток, газы не отходят. Ребенок был в экстренном порядке переведен в детское хирургическое отделение.

После проведения предоперационной подготовки, 29.04., спустя 9 суток от начала заболевания, ребенок был оперирован под эндотрахеальным наркозом. При лапаротомии выделилось умеренное количество серозно-геморрагического выпота, при ревизии в правом боковом канале обнаружена кишечная инвагинация в виде большого конгломерата. Выполнена ручная дезинвагинация с техническими трудностями, после которой установлено, что в состав инвагината входил терминальный отдел подвздошной кишки около 30 см, слепая кишка с червеобразным отростком, внедренные в восходящую ободочную кишку. Также на брыжейке тонкой кишки визуализируются множественные петехии. После расправления кишечных петель был выявлен некроз слепой и подвздошной кишки на протяжении 30 см от илеоцекального угла. Попытка согревания, введения раствора новокаина безуспешная. Произведена резекция подвздошной кишки, резекция слепой кишки с червеобразным отростком и начального отдела восходящей ободочной кишки. Целостность кишечной трубки восстановлена наложением илеоасцендоанастомоза «конец – в – бок» двухрядным швом. Брюшная полость и полость малого таза санированы и дренированы резиновым выпускником через отдельный разрез в правой подвздошной области. Контроль на гемостаз, инородные тела. Послойный глухой шов на рану. Асептическая повязка (рис. 1).

В раннем послеоперационном периоде состояние больного оставалось тяжелым, ребенок находился в реанимационном отделении, где проводилась комплексное консервативное лечение. Перистальтика кишечника и пассаж кишечного содержимого восстановились на 4-е послеоперационные сутки. На 8-е послеоперационные сутки ребенок был переведен в хирургическое отделение, продолжал получать антиагрегантную терапию. В результате проведенного лечения состояние больного улучшилось, послеоперационная рана зажила на 8-е сутки, кож-

ный и суставной синдром нивелировались. Больной был выписан на 17-е послеоперационные сутки в удовлетворительном состоянии.

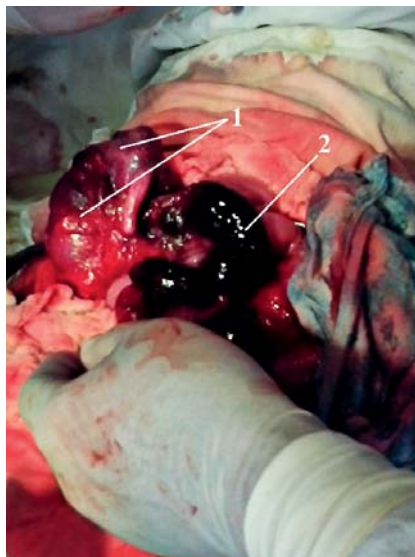
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2.

Мальчик Д., 8 лет, заболел в полдень 29.10., когда начал отмечать боли в животе, к вечеру присоединилась рвота. За ночь болевой синдром усилился, состояние больного ухудшилось. Утром 30.10. возобновилась рвота, мать обратилась к детскому хирургу. Ребенок от 2-й беременности матери, 2 срочных родов. При осмотре хирургом в приемном отделении: состояние больного было средней степени тяжести, на осмотр реагирует адекватно, ребенок активный. Температура тела – 37,4 °С. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски. В легких дыхание везикулярное, проводится без хрипов с обеих сторон. Хрипов нет. ЧД – 19 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс удовлетворительного наполнения, напряжения. ЧСС – 100 в минуту. Обложенность языка у корня белым налетом. Передняя брюшная стенка без гиперемии и отека, участвует в дыхании всеми отделами. Живот не вздут, симметричен, правильной формы, при пальпации мягкий, отмечается болезненность в правой подвздошной области, где определяется объемное образование мягкоэластической консистенции, без четких границ, с защитным напряжением мышц брюшного пресса. Симптомы Раздольского, Менделя, Щёткина – Блюмберга положительные. Стул самостоятельный, накануне. Ранее перенес острые респираторные инфекции; хроническую патологию, наследственные заболевания в семье, оперативные вмешательства мать отрицает.

После осмотра хирургом больной был госпитализирован в ДХО с диагнозом *острый аппендицит*. После проведения кратковременной предоперационной подготовки ребенок был оперирован. Доступом МакБурнея вскрыта брюшная полость: при ревизии выявлен конгломерат в области слепой кишки, предположительно, вследствие инвагинации кишечника, с небольшим количеством мутного выпота. Конверсия на срединную лапаротомию: ревизия брюшной полости выявила наличие илеоцекальной инвагинации. С техническими трудностями выполнена дезинвагинация кишечника, после которой выявлен некроз подвздошной кишки длиной около 35 см, на расстоянии примерно 30 см от баугиниевой заслонки. Визуально органических причин инвагинации не обнаружено. Произведена резекция тонкой кишки с анастомозом «конец – в – конец». Выполнена аппендэктомия лигатурным способом из-за воспаления отростка, находившегося в инвагinate. Операция закончена тщательной санацией и дренированием брюшной полости (рис. 2).

● **Рисунок 1.** Этап частичной дезинвагинации у больного с васкулитом Шенлейна – Геноха

● **Figure 1.** Partial Disinfagination Stage in Patient with Henoch-Schönlein purpura



1 – нерасправленная часть инвагината
2 – некротизированная петля подвздошной кишки

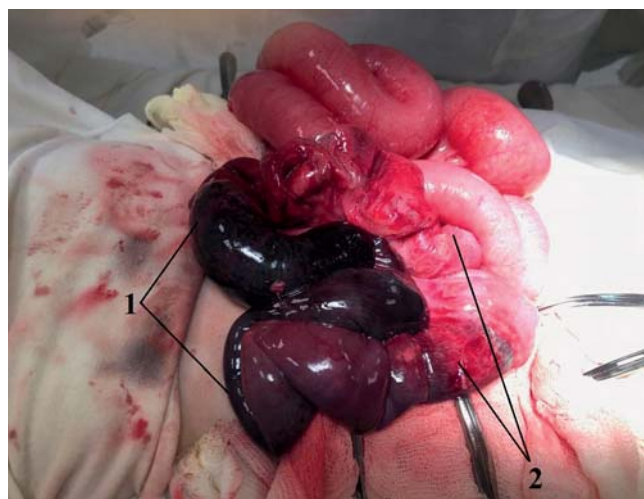
Послеоперационный период протекал без наличия осложнений. Ребенок получал комплексное консервативное лечение: антибактериальную (цефтриаксон, амикацин, метрогил), патогенетическую, симптоматическую терапию, полное парентеральное питание в течение 3 суток. Состояние больного улучшалось, перистальтика кишечника восстановилась к 3-м суткам после операции, стул – на 4-е сутки.

Заключение гистологического исследования выявило следующее: гангрена тонкой кишки при инвагинации на фоне полипов Пейтца – Егерса, гнойный периилеит, периаппендицит, геморрагический некроз брыжеечных лимфатических узлов.

Ребенок был выписан из детского хирургического отделения в удовлетворительном состоянии на 8-е сутки после операции для дальнейшего обследования у онколога и гастроэнтеролога.

● **Рисунок 2.** Фото после полного расправления инвагината у больного с синдромом Пейтца – Егерса

● **Figure 2.** Photo after the complete spread of invagination in a patient with Peutz-Jeghehrs syndrome



1 – некротизированные петли подвздошной кишки
2 – участок дезинвагинированного жизнеспособного кишечника

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из заболеваний у детей старшего возраста, которое может привести к кишечной инвагинации, является болезнь Шенлейна – Геноха. Трудности дифференциальной диагностики связаны с существованием абдоминального синдрома этого заболевания без развития осложнения. Так, при болезни Шенлейна – Геноха харак-

терно непостоянство и нестойкость симптомов, тогда как при развитии инвагинации они держатся стойко и нарастают. У детей может быть рвота с примесью крови, что нехарактерно для инвагинации. Кишечное кровотечение при болезни Шенлейна – Геноха бывает вместе с каловым стулом, а при инвагинации присутствует кровь со слизью. В патогенезе этого состояния играют роль повышение проницаемости и повреждение стенки сосудов, гиперкоагуляция и микротромбозы, ведущие в желудочно-кишечном тракте к отеку, подслизистым геморрагиям и эрозивно-язвенным повреждениям слизистой оболочки. В результате почти у 70% больных геморрагическим васкулитом встречается абдоминальный синдром, обусловленный отеком и кровоизлияниями в стенку кишки, брыжейку или брюшину. В целом прогноз при этом заболевании намного ухудшается при развитии таких грозных осложнений, как аппендицит, кишечная инвагинация, некроз кишечной стенки с развитием перитонита [1, 13, 14].

Синдром Пейтца – Егерса (СПЕ) – это наследственное полиэтиологическое заболевание, характеризующееся наличием множества полипов в желудочно-кишечном тракте и формированием меланиновой гиперпигментации кожи и слизистых оболочек (лентиги). У трети больных СПЕ проявляется до 10 лет и зачастую – признаками острой кишечной непроходимости. Отсутствие специфических признаков инвагинации кишечника, присущих

грудным детям, зачастую вводит в заблуждение педиатров и хирургов. Вследствие запоздалой диагностики больные поступают в специализированные отделения уже при развитии осложнений в виде некроза и перфорации кишечника, перитонита. Это обуславливает и высокую частоту оперативных пособий у таких детей: около 30% всех больных с СПЕ лапаротомия выполняется в возрасте до 10 лет, а к 18 годам 68% всех больных с СПЕ переносят лапаротомию. А в структуре вмешательств этим детям преобладают резекции участка кишечника с наложением анастомоза [15–19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кишечная инвагинация является одним из частых заболеваний в urgentной хирургии грудного возраста, но с возрастом встречаемость данной патологии уменьшается. Анатомические причины непроходимости кишечника являются редким звеном в этиологии заболевания, но отмечается более высокая их частота у детей более старшего возраста. Анализируя данные литературы и наши случаи, можно прийти к выводу, что развитие инвагинации на фоне органической патологии или геморрагического васкулита создает немалые проблемы при дифференциальной диагностике. А больший процент развития некроза и перфорации кишечника усугубляет состояние и усложняет лечение таких больных [20–23].



Поступила/Received 14.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Розин В.М., Морозов Д.А., Гордков С.Ю. Федеральные клинические рекомендации «Инвагинация кишечника у детей». М.: Российская ассоциация детских хирургов, 2016. [Rosinov V.M., Morozov D.A., Gordkov S. Yu. Federal clinical guidelines «Intussusception of the intestine in children». Moscow: Russian Association of Pediatric Surgeons, 2016.] (In Russ.)
2. Киреева Н.Б., Капкаева О.Е., Плохарский Н.А., Рожденкин Е.А., Смирнов А.Н. Тактика лечения детей с инвагинацией кишечника. *Медицинский альманах*. 2018;3(54):35–40. [Kireeva N.B., Kapkaeva O.E., Plokharskiy N.A., Rozhdenkin E.A., Smirnov A.N. Tactics of treatment of children with intestinal intussusception. *Medical Almanac [Medicinskij al'manah]*. 2018;3(54):35–40.] (In Russ.)
3. Барская М.А., Варламов А.В., Завьялкин В.А., Зеброва Т.А. и соавт. Наш опыт диагностики и лечения инвагинации кишечника у детей. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;2:14. [Barskaya M.A., Varlamov A.V., Zavyalkin V.A., Zebrova T.A. et al. Our experience of diagnostics and treatment of intestinal intussusception in children. *Modern problems of science and education*. 2018;2:14.] (In Russ.)
4. Бондаренко Н.С., Каган А.В., Немилова Т.К., Котин А.Н. Инвагинация кишечника у детей: клинико-лабораторные критерии некроза кишки. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2016;6(3):31–34. [Bondarenko N.S., Kagan A.V., Nemilova T.K., Kotin A.N. Intussusception in children: clinical and laboratory criteria found in intestinal necrosis. *Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2016;6(3):31–34.] (In Russ.)
5. Румянцева Г.Н., Юсуфов А.А., Казаков А.Н., Бревдо Ю.Ф. Компьютерная томография в диагностике семейного ювенильного полипоза, осложненного инвагинацией кишечника (клиническое наблюдение). *Медицинская визуализация*. 2015;2:31–35. [Rumyantseva G.N., Yusufov A.A., Kazakov A.N., Brevdo Yu.F. Computed tomography in the diagnosis of juvenile polyposis complicated family intussusception (clinical case). *Medicinskaja vizualizaciya*. 2015;2:31–35.] (In Russ.)
6. Бондаренко Н.С., Каган А.В., Немилова Т.К., Котин А.Н. Анатомические причины инвагинации кишечника у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2017;5:37–38. [Bondarenko N.S., Kagan A.V., Nemilova T.K., Kotin A.N. Anatomical causes of intestinal intussusception in children. *Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2017;5:37–38.] (In Russ.)
7. Момынкулов А.О., Турсункулов Б.Ш., Рузуддинов Д.Б., Карталова Д.Ф., Крючков В.А. Современная диагностика и лечение инвагинации кишечника у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2014;4(1):51–54. [Momynkulov A.O., Tursunkulov B.Sh., Ruzuddinov D.B., Kartalova D.F., Kryuchkov V.A. Contemporary diagnosis and management of intussusception children. *Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2014;4(1):51–54.] (In Russ.)
8. Петров Е.М., Новожилов В.А., Степанова И.М., Шарапов И.С. Результаты лечения инвагинации кишечника у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2016;6(3):31–34. [Petrov E.M., Novozhilov V.A., Stepanova I.M., Sharapov I.S. The results of the treatment of intestinal intussusception in children. *Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2016;6(3):31–34.] (In Russ.)
9. Машков А.Е., Слесарев В.В., Пыхтеев Д.А., Полянская З.И. Гетеротопия слизистой оболочки желудка в стенку слепой кишки, осложненная рецидивирующей илеоцекальной инвагинацией. Лечение и профилактика. 2016;17(1):57–58. [Mashkov A.E., Slesarev V.V., Pykhteev D.A., Polyanskaya Z.I. The heterotopia of mucous coat of stomach into wall of blind-gut complicated by residual ileocecal invagination. *The journal of disease treatment and prevention*. 2016;17(1):57–58.] (In Russ.)
10. Разин М.П., Сырчин Э.Ф., Кузнецов С.Ю., Лобастов Д.К. Редкая форма инвагинации кишечника. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2015;5(2):79–82. [Razin M.P., Syrchin E.F., Kuznetsov S.Y., Lobastov D.K. Rare forms of intussusception. *Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2015;5(2):79–82.] (In Russ.)
11. Тараканов В.А., Луныка А.Н., Стрюковский А.Е., Анохина М.А. Вопросы лечебной тактики при инвагинации кишечника у детей. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013;142(7):117–118. [Tarakanov V.A., Lunyaka A.N., Strukovsky A.E., Anokhina M.A. Questions of treatment tactics of intestinal invagination in children. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2013;142(7):117–118.] (In Russ.)

12. Карасева О.В., Голиков Д.Е., Горелик А.Л., Тимофеева А.В. Рецидивирующие инвагинации кишок у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2017;S:202–203. [Karaseva O.V., Golikov D.E., Gorelik A.L., Timofeeva A.V. Recurrent invaginations of the intestines in children. *Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2017;S:202–203.] (In Russ.)
13. Дьяконова Е.Ю., Поддубный И.В., Петров В.Ю., Исмаилов М.У., Федорова Е.В., Наковкин О.Н. и соавт. Хирургические осложнения геморрагического васкулита у ребенка. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(6):668–671. DOI: 10.15690/pf.v12i6.1490. [Dyakonova E.Y., Poddubny I.V., Petrov V.Y., Ismayilov M.U., Fyodorova E.V., Nakovkin O.N. et al. Surgical Complications of Hemorrhagic Vasculitis in a Child. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2015; 12(6): 668–671. doi: 10.15690/pf.v12i6.1490.] (In Russ.)
14. Shim J.O., Han K., Park S., Kim G.H., Ko J.S., Chung J.Y. Ten-year nationwide population-based survey on the characteristics of children with Henoch-Schönlein purpura in Korea. *J Korean Med Sci*. 2018 May;33(25):174. doi:10.3346/jkms.2018.33.e174.
15. Beggs A.D., Latchford A.R., Vasen H.F., Moslein G. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010 Jul;59(7):975–86. doi:10.1136/gut.2009.198499.
16. Овчинников В.А., Дезорцев И.Л., Ванцинова Е.В. Успешное лечение синдрома Пейтца – Егерса, осложненного тонкокишечной инвагинацией. *Современные технологии в медицине*. 2011;4:188–191. [Ovchinnikov V.A., Vantsinova Y.V., Dezortsev I.L. Successful treatment of Peutz-Jeghers syndrome complicated by small bowel intussusception. *Modern technologies in medicine*. 2011;4:188–191.] (In Russ.)
17. Iglesias I.M., Fernandez A., Smith-Singares E., Soyemi K. et al. Case 3: Abdominal pain, nausea, and vomiting in a 12-year-old girl. *Pediatr Rev*. 2016 Feb;37(2):83–4. doi: 10.1542/pir.2015-0106.
18. Kılıç S., Atıcı A., Soyköse-Açıklan Ö. Peutz-Jeghers syndrome: an unusual cause of recurrent intussusception in a 7-year-old boy. *Türk J Pediatr*. 2016;58(5):535–537. doi: 10.24953/turkped.2016.05.012.
19. Schmelter C.M., Sarropoulos A., Conrad R., Vorwerk D. Long segment intussusception in solitary Peutz-Jeghers polyp in a pediatric patient. *Rofa*. 2015 May;187(5):385–6. doi: 10.1055/s-0034-1385456. (in German).
20. Zacharias S.A., Prasad R., Kazmi F., Pall H. Side-to-side bowel anastomosis mimicking intussusception in a 2-year-old child with Peutz-Jeghers syndrome. *Radiol Case Rep*. 2018 Jun;13(4):839–842. doi: 10.1016/j.radcr.2018.05.012.
21. Lin X.K., Xia Q.Z., Huang X.Z., Han Y.J., He G.R., Zheng N. Clinical characteristics of intussusception secondary to pathologic lead points in children: a single-center experience with 65 cases. *Pediatr Surg Int*. 2017 Jul;33(7):793–797. doi:10.1007/s00383-017-4101-8.
22. Davidson J., Wright N.J., Kufeji D. Differential diagnosis of double site intussusception in childhood: a 15-year-old girl presenting with bowel obstruction. *BMJ Case Rep*. 2015 Nov;18:1–3. doi:10.1136/bcr-2015-212337.
23. Keenswijk W., Van Renterghem K., Vande Walle J. A Case Report of a child with purpura, severe abdominal pain, and hematochezia. *Gastroenterology*. 2017 Sep;153(3):10–11. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.059.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

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

www.remedium.ru

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

Анализ качества жизни реципиентов печени

Е.Д. КОСМАЧЕВА^{1,2}, А.Э. БАБИЧ^{1,2}, С.Ю. МАЛЫШЕВА¹

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края: 350086, Россия, г. Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4

Информация об авторах:

Космачева Елена Дмитриевна – д.м.н., профессор, завкафедрой терапии №1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зам. главного врача по мед. части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, главный кардиолог Краснодарского края; тел.: +7 (861) 252-73-02

Бабич Анна Эдуардовна – врач-гастроэнтеролог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, аспирант кафедры терапии №1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: +7 (964) 938-03-26; e-mail: anna-babich1@yandex.ru

Малышева Светлана Юрьевна – врач-гастроэнтеролог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: +7 (905) 494-27-14

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценить качество жизни пациентов после трансплантации печени.

Материалы и методы. Исследовано качество жизни пациентов после проведения трансплантации печени с помощью опросника «SF-36 Health Status Survey» и проведен корреляционный анализ всех шкал опросника с показателями MELD, Child-Pugh до трансплантации, SCORE до и после трансплантации, индексом массы тела, иммуносупрессантами, наличием опухоли, энцефалопатии, гепатита трансплантата.

Результаты. В обследованной группе по сравнению со здоровыми снижены средние показатели по шкалам «физическое функционирование» – на 31,3%, «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» – на 60,8%, «интенсивность боли» – на 13,2%, «общее состояние здоровья» – на 33,4%, «жизненная активность» – на 19,9%, «социальное функционирование» – на 19,8%, «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» – на 52,9%, «психическое здоровье» – на 11,7%, «физический компонент здоровья» – на 24,5%, «психологический компонент здоровья» – на 15,6%. Между гепатитами трансплантатов и психологическим здоровьем, а также между наличием опухолей и интенсивностью боли коэффициент корреляции сопряженности больше чем 0,25, а уровни значимости обоих критериев Хи-квадрат меньше чем 0,05.

Выводы. Реципиенты печени в сравнении со здоровыми обладают наиболее низким уровнем качества жизни по шкале ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием. Выявлена умеренная статистически значимая взаимосвязь между гепатитами трансплантатов и психологическим здоровьем, а также наличием опухолей и интенсивностью боли. Гендерных отличий по всем компонентам КЖ в группе реципиентов печени нет.

Ключевые слова: трансплантация печени, качество жизни, пол, опросник SF-36.

Для цитирования: Космачева Е.Д., Бабич А.Э., Малышева С.Ю. Анализ качества жизни реципиентов печени. *Медицинский совет*. 2019; 3: 141-147. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-141-147>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Liver recipient quality of life analysis

Elena D. KOSMACHEVA^{1,2}, Anna E. BABICH^{1,2}, Svetlana Y. MALYSHEVA¹

¹ State budgetary institution of public health «Research Institute - Regional Clinical Hospital No.1 named after Professor S.V. Ochapovsky» of the Ministry of Health of the Krasnodar Region: 350086, Russia, Krasnodar, Maya st. 1, 167, Krasnodar

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 350063, Russia, Krasnodar, Sedina St., 4

Author credentials:

Kosmacheva Elena Dmitrievna – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Therapy Department No.1 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the

Russian Federation, deputy Chief Medical Officer for the medical part of the State Budget Healthcare Institution «Research Institute - Ochapovsky Regional Clinical Hospital No.1» of the Ministry of Health of the Krasnodar Region, Chief Cardiologist of the Krasnodar Region; tel.: +7 (861) 252-73-02

Babich Anna Eduardovna – Gastroenterologist at the Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 of the Krasnodar Region Ministry of Health, Postgraduate student of the Therapy Department No.1 of the Skills Development and Professional Retraining Faculty of the

State Budgeted Healthcare Institution
«Research Institute - Regional Clinical
Hospital No.1 named after Professor S.V.
Ochapovsky» of the Ministry of Health of the

Krasnodar Region; tel.: +7(964) 938-03-26;
e-mail: anna-babich1@yandex.ru
Malysheva Svetlana Yurievna –
Gastroenterologist of the State Budget

Healthcare Institution «Research Institute -
Ochapovsky Regional Clinical Hospital No.1»
of the Ministry of Health of the Krasnodar
Region; tel.: +7 (905) 494-27-14

ABSTRACT

The aim of the study – to evaluate the quality of life of patients after liver transplantation.

Patients and methods. The quality of life of patients after liver transplantation was studied with the help of «SF-36 Health Status Survey» questionnaire and correlation analysis of all scales of the questionnaire with the MELD indices, Child-Pugh before transplantation, SCORE before and after transplantation, body mass index, immunosuppressants, presence of tumor, encephalopathy, hepatitis transplant was performed.

The results. In the surveyed group, the average indicators on the scales «physical functioning» were reduced by 31.3%, «role functioning due to physical condition» - by 60.8%, «pain intensity» - by 13.2%, «general health condition» - by 33.4%, «Life activity» by 19.9%, «social functioning» by 19.8%, «emotional role functioning» by 52.9%, «mental health» by 11.7%, «physical component of health» by 24.5% and «psychological component of health» by 15.6%. Between hepatitis grafts and psychological health, as well as between the presence of tumors and pain intensity, the correlation coefficient is greater than 0.25, and the significance levels of both chi-square criteria are less than 0.05.

Conclusions. Liver recipients have the lowest quality of life on the role-playing scale due to their physical condition compared to healthy liver recipients. A moderate statistically significant relationship between hepatitis grafts and psychological health, as well as the presence of tumors and pain intensity, has been revealed. There are no gender differences in all components of QL in the group of liver recipients.

Keywords: liver transplantation, quality of life, sex, SF-36 questionnaire

For citing: Kosmacheva E.D., Babich A.E., Malysheva S.Y. Liver recipient quality of life analysis. *Meditinsky Sovet*. 2019; 3: 141-147. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-141-147>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Трансплантация печени – высокотехнологическое оперативное вмешательство, направленное не только на спасение пациентов с терминальными заболеваниями печени, но и улучшение качества жизни (КЖ). В 1992 г. ВОЗ инициировала крупномасштабный проект «Качество жизни» и рекомендовала рассматривать КЖ как индивидуальную оценку человеком своего положения в жизни общества в контексте культуры и систем ценностей этого общества, с точки зрения целей данного индивидуума, его планов, возможностей, стандартов, интересов [1]. Это определение КЖ согласуется с более поздней дефиницией авторитетных отечественных специалистов, определяющих КЖ как интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанного на его субъективном восприятии [2].

У пациентов с терминальной печеночной недостаточностью трансплантация печени позволяет достичь оптимальной медицинской реабилитации в сравнении с фармакологическим лечением. Совершенствование хирургических методов последних лет, внедрение в повседневную клиническую практику эффективных иммуносуппрессантов позволило обеспечить увеличение продолжительности жизни реципиентов внутренних органов [3]. В данных обстоятельствах, наряду с объективными показателями здоровья, определенный интерес приобретает субъективная оценка качества жизни реципиентов. В зарубежных исследованиях КЖ реципиентов

печени авторами подчеркивается значимость улучшения КЖ как важного итогового результата (major outcome) для оценки успеха трансплантации в отдаленном послеоперационном периоде [4, 5].

Цель исследования – оценить качество жизни пациентов после трансплантации печени, амбулаторно наблюдаемых в ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» г. Краснодара.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение основных характеристик КЖ проводилось у реципиентов трансплантата печени посредством анкетирования с использованием русскоязычной версии опросника «The Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey» (SF-36). Подсчет баллов проводился исследователем. SF-36 позволяет измерять как общее здоровье, так и компоненты КЖ: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), психическое здоровье (MH). Все шкалы опросника объединены в два суммарных измерения – первые 4 шкалы (PF, RP, BP, GH) характеризуют оценку пациентами своего физического здоровья, последующие 4 шкалы (VT, SF, RE, MH) отражают основные параметры психологического здоровья.

● **Таблица 1.** Компоненты качества жизни в группе здоровых и реципиентов печени

● **Table 1.** Components of quality of life in the group of healthy and recipient liver

Компонент качества жизни	ОТП	здоровые
Физическое функционирование (Physical Functioning – PF)	66,86 ± 23,4	97,35 ± 3,99
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP)	33,47 ± 40,37	85,29 ± 28,03
Интенсивность боли (Bodily pain – BP)	69,07 ± 29,41	79,58 ± 22,43
Общее состояние здоровья (General Health – GH)	54,15 ± 18,24	81,29 ± 13,49
Жизненная активность (Vitality – VT)	56,27 ± 18,35	70,29 ± 13,04
Социальное функционирование (Social Functioning – SF)	71,4 ± 21,66	89 ± 13,89
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE)	40,68 ± 44,23	86,31 ± 28,98
Психическое здоровье (Mental Health – MH)	64,2 ± 15,94	72,7 ± 17,44
Физический компонент здоровья	42,31 ± 9,36	56,05 ± 4,66
Психологический компонент здоровья	43,71 ± 9,74	51,77 ± 7,32

Сбор данных осуществлялся путем анкетирования респондентов прямым опросом. После разъяснения респондентам целей проводимого опроса давалась информация о том, как планируется использовать результаты исследования, и объяснялись правила заполнения опросника SF-36, затем опросник однократно заполнялся респондентами самостоятельно. Перед подсчетом баллов показателей шкал проводилась перекодировка ответов (процедура пересчета необработанных баллов опросника в баллы КЖ). Методика предполагает, что для всех шкал максимальное значение равно 100. Чем выше показатель по каждой шкале, тем лучше КЖ по этому параметру. Выполнен корреляционный анализ для ряда клинических характеристик и составляющих шкал опросника КЖ. Проводилось дополнительное сравнение КЖ реципиентов с учетом пола, а также возраста (младше и старше 50 лет). Данные КЖ контрольной группы (здоровые) для сравнения с КЖ реципиентов были получены посредством выкопировки из литературных источников [6].

При выполнении статистической обработки результатов рассчитывали среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (σ). Достоверность различий между двумя группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и теста Манна – Уитни. Выполнен корреляционный анализ для ряда клинических характеристик и составляющих шкал опросника КЖ. Критерием статистической достоверности полученных выводов считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 59 реципиентов печени (55,9% мужчин и 44,1% женщин), средний возраст 53,8 ± 9,3 года, которым проведена ортотопическая трансплантация печени (ОТП) в ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» г. Краснодара. Средняя продолжительность функционирования трансплантата печени в исследуемой когорте на момент анкетирования составила 4,1 ± 2,1 года. Показанием к трансплантации печени явились вирусный гепатит (54,2%), первичный билиарный цирроз печени (11,9%), аутоиммунный (6,8%) и токсический гепатит (8,5%), неуточненного генеза (6,8%), вирусный + токсический (5,1%), вирусный + опухоли печени (3,4%), билиарный + аутоиммунный (1,7%), опухоли печени (1,7%).

Результаты анкетирования и группы здоровых и группы респондентов – реципиентов печени по всем компонентам качества жизни, согласно опроснику SF-36, обобщены в *таблице 1*. В обследованной группе по сравнению со здоровыми снижены средние показатели по шкалам «физическое функционирование» на 31,3%, «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» – на 60,8%, «интенсивность боли» – на 13,2%, «общее состояние здоровья» – на 33,4%, «жизненная активность» – на 20,0%, «социальное функционирование» – на 19,8%, «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» – на 52,9%, «психическое здоровье» – на 11,7%, «физический компонент здоровья» – на 24,5%, «психологический компонент здоровья» – на 15,6%.

Анализ гендерного распределения между женщинами и мужчинами представлен в *таблице 2*. Интересно отметить, что как у женщин, так и у мужчин наибольшее отличие реципиентов и здоровых отмечалось по шкалам физического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, общего состояния здоровья и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием.

Проведен дополнительный анализ КЖ реципиентов печени в подгруппах женщин и мужчин: физическое функционирование составило, соответственно, 64,4 ± 3,6 и 68,8 ± 4,7 ($p = 0,20$), ролевое функционирование – 27,9 ± 38,3 и 37,9 ± 42,0 ($p = 0,38$), интенсивность боли – 67,9 ± 28,9 и 70,0 ± 30,2 ($p = 0,88$), общее состояние здоровья – 55,2 ± 16,6 и 53,3 ± 19,6 ($p = 0,78$), жизненная активность – 52,1 ± 15,8 и 59,5 ± 19,7 ($p = 0,15$), социальное функционирование – 70,2 ± 17,0 и 72,4 ± 25,0 ($p = 0,54$), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, – 37,2 ± 42,5 и 43,4 ± 46,0 ($p = 0,71$), психическое здоровье – 62,6 ± 15,4 и 65,5 ± 16,5 ($p = 0,55$), физический компонент здоровья – 41,6 ± 7,5 и 42,9 ± 10,7 ($p = 0,47$), психологический компонент здоровья – 42,7 ± 9,4 и 44,5 ± 10,1 ($p = 0,44$).

В группе реципиентов анализировалась сопряженность с рядом клинических состояний пациентов, предполагаемо влияющих на отдельные составляющие качества жизни, в частности шкалы MELD, Child-Pugh, SCORE

до ОТП, SCORE после ОТП, ИМТ, энцефалопатия, гепатит трансплантата, цирроз вирусного генеза, цирроз токсического генеза, опухоли, применение микофенолата мофетила, ингибиторов кальциневрина, метилпреднизолона. Коэффициенты корреляции в большинстве предполагаемых взаимосвязей принимали преимущественно малые статистически незначимые значения, менее 0,25, что говорит об отсутствии сопряженности изучаемых показателей с компонентами качества жизни в данной когорте пациентов. В двух случаях, а именно между гепатитами трансплантатов и психологическим здоровьем (МН), а также между наличием опухолей и интенсивностью боли (ВР), коэффициент корреляции сопряженности больше чем 0,25, а уровни значимости обоих критериев Хи-квадрат меньше чем 0,05, что свидетельствует о наличии умеренной статистически значимой взаимосвязи.

Анализ КЖ реципиентов печени показал более высокие показатели в возрастной группе до 50 лет в сравнении с группой после 50 лет по ряду компонентов КЖ: «физическое функционирование» – на 20,5% ($p = 0,03$), «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» – на 90,7% ($p = 0,03$), «общее состояние здоровья» – на 20,4% ($p = 0,03$), «жизненная активность» – на 24% ($p = 0,02$), «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» – на 92,7% ($p = 0,04$). Тенденция к увеличению в возрастной группе до 50 лет в сравнении с группой после 50 лет наблюдалась по следующим компонентам КЖ: «интенсивность боли» – на 6% ($p = 0,64$), «социальное функционирование» – на 6% ($p = 0,48$), «психическое здоровье» – на 7,2% ($p = 0,34$); физический компонент здоровья выше в возрастной группе до 50 лет на 11,2% ($p = 0,08$), психологический компонент здоровья – на 10,8% ($p = 0,11$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие современной медицины ставит задачу приближения качества жизни реципиентов внутренних органов к таковой в популяции здоровых лиц. Изучению этого вопроса посвящены многочисленные зарубежные исследования [5, 7–12]. При анализе литературы последних 15 лет о качестве жизни реципиентов печени в базе Medline и крупнейшей отечественной электронной библиотеки научных публикаций (e-library) нами найдены единичные исследования в трансплантационных центрах России [13, 14] и большое количество зарубежных работ, посвященных этому вопросу [10, 11, 15–17].

На сегодняшний день имеется более 50 методов для оценки качества жизни, обладающих как сильными сторонами, так и недостатками. Прежде всего, опросники качества жизни подразделяются на общие и специфические. Немногие исследования КЖ реципиентов включали целевые, специфичные для заболевания печени методы, в частности анкеты по хроническим заболеваниям печени. Специализированные опросники для реципиентов печени в России отсутствуют. Преимущество общих опросников в том, что их валидность установлена для различных нозологий, что позволяет проводить сравнительную оценку влияния разнообразных медицинских программ на качество жизни как отдельных субъектов, так и всей популяции. Недостатком общих опросников является их относительно низкая чувствительность к изменениям состояния здоровья в рамках отдельно взятого заболевания. Специальные опросники предназначены для измерения качества жизни больных с определенной группой заболеваний, что позволяет исследователю сфокусироваться на конкретной нозологии и ее лечении, например AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) и

● **Таблица 2.** Сравнительный гендерный анализ компонентов качества жизни у здоровых и реципиентов печени

● **Table 2.** Comparative gender analysis of quality of life components in healthy and recipient liver

Компонент качества жизни	Женщины			Мужчины		
	Здоровые	После ОТП	Отличие	Здоровые	После ОТП	Отличие
Физическое функционирование (Physical Functioning – PF)	96,66 ± 4,43	64,42 ± 18,29	-33,35%	99 ± 2,23	68,79 ± 26,87	-30,52%
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP)	81,25 ± 32,2	27,88 ± 38,29	-65,68%	95 ± 11,18	37,88 ± 41,98	-60,13%
Интенсивность боли (Bodily pain – BP)	75,91 ± 20,91	67,85 ± 28,9	-10,62%	88,4 ± 25,93	70,03 ± 30,22	-20,78%
Общее состояние здоровья (General Health – GH)	79,41 ± 11,5	55,19 ± 16,62	-30,50%	85,8 ± 18,13	53,33 ± 19,63	-37,84%
Жизненная активность (Vitality – VT)	66,25 ± 9,32	52,12 ± 15,82	-21,34%	80 ± 16,58	59,55 ± 19,74	-25,57%
Социальное функционирование (Social Functioning – SF)	85,45 ± 14,92	70,19 ± 16,98	-17,86%	97,5 ± 5,59	72,35 ± 24,95	-25,80%
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE)	80,6 ± 33,18	37,18 ± 42,51	-53,87%	100 ± 0	43,43 ± 46,01	-56,57%
Психическое здоровье (Mental Health – MH)	68,33 ± 17,84	62,62 ± 15,39	-8,36%	83,2 ± 12,13	65,45 ± 16,49	-21,33%
Физический компонент здоровья	54,98 ± 3,72	41,59 ± 7,52	-24,36%	58,61 ± 6,09	42,88 ± 10,68	-26,84%
Психологический компонент здоровья	49,27 ± 6,95	42,7 ± 9,39	-13,34%	57,8 ± 4,16	44,51 ± 10,09	-23,00%

AQ-20 (20-Item Asthma Questionnaire) для бронхиальной астмы, QLMi (Quality of Life after Myocardial Infarction Questionnaire) для больных острым инфарктом миокарда, Geissen Subjective Complaints List (GBB), Medication Experience Scale for Immunosuppressants (MESI), General Health Questionnaire (GHQ, итальянская версия) и т.д. Специальные опросники применяют для оценки эффективности схем лечения конкретного заболевания, в частности их используют при клинических испытаниях фармакологических препаратов. Они позволяют уловить изменения в качестве жизни пациентов, произошедшие за относительно короткий промежуток времени [2, 18]. Наиболее распространенными методами оценки общего состояния здоровья реципиентов как в нашей стране, так и в зарубежных трансплантационных центрах оказались The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), SIP (Sickness Impact Profile), Nottingham Health Profile (NHP), госпитальная шкала тревожности и депрессии (HADS), опросник депрессии Бека (BDI) [5, 13, 19, 20]. В нашем исследовании мы также остановились на неспецифическом опроснике, т.е. опроснике, независимом от конкретной нозологии, SF-36, являющемся общепризнанным и используемым в подавляющем большинстве научных исследований по изучению качества жизни при различных заболеваниях [7, 21–24]. SF-36 был утвержден первоначально для здоровых групп населения в Соединенных Штатах, Великобритании и Швеции [25–29], в дальнейшем активно использовался во многих медицинских дисциплинах [27, 28].

Впервые для оценки КЖ у реципиентов печени SF-36 использован в 1993 г., в настоящее время остается самым востребованным инструментом оценки КЖ у реципиентов. С целью оптимальной сопоставимости в нашей работе мы сравнивали данные опросника SF-36 реципиентов, оперированных в Краснодарском крае, с данными здоровых лиц, интервьюированных также в нашем регионе. В целом общее восприятие качества жизни увеличивается после трансплантации печени, но остается ниже, чем у здоровых людей [30]. Обращает на себя внимание тот факт, что по ряду критериев показатели реципиентов печени почти соответствовали показателям, характерным для практически здоровых лиц. В частности, наименьшее различие (менее 20%) в сравнении со здоровыми отмечено по шкале социального функционирования, характеризующей степень, в которой ограничены уровень общения и социальные контакты, шкалам интенсивность боли (13,2%), жизненной активности (20,0%), психического здоровья (11,7%), психологического компонента здоровья (15,6%). В отличие от ряда наблюдений, показавших, что мужчины лучше женщин воспринимают их качество жизни, имеют меньше связанных со здоровьем ограничений в их нормальном ежедневном функционировании с тенденцией к большему диапазону физической активности [31–35], в данном исследовании не выявлено достоверных гендерных отличий, что согласуется с результатами Saaba S. и соавт. [36], Zahn A. и соавт. [37], Beyer N. и соавт. [38]. В 2018 г. Dąbrowska – Bender M. и соавт. [16] опубликовали исследование КЖ у реципиентов печени,

в котором аналогично нашему исследованию ни одна из подшкал качества жизни SF-36 не коррелировала с полом.

Среди более 10 использованных в данном исследовании клинических характеристик реципиентов только две достоверно сопряжены с компонентами КЖ. Показатели шкалы боли (BP) свидетельствуют о болевых ощущениях, ограничивающих активность пациента. Между шкалой интенсивности боли (BP) и наличием у пациента опухоли выявлена умеренная статистически значимая взаимосвязь. Кроме того, в группе реципиентов выявлена умеренная взаимосвязь между верифицированным у больного гепатита трансплантата и четырехшкальным интегральным показателем эмоционального фона пациента – психическим здоровьем (MH). Низкие значения MH свидетельствуют о возможном наличии депрессии, тревожных переживаний, психическом неблагополучии, что на фоне гепатита трансплантированного органа закономерно с учетом нередкой необходимости усиления иммуносупрессивной терапии и понимания пациентом повышения возможных рисков повторной трансплантации. Несомненно, адекватное обезболивание в первом случае и психотерапевтическая поддержка с решением вопроса о назначении анксиолитиков во второй клинической ситуации позволят улучшить качество жизни пациентов с выявленной опухолью и гепатитом трансплантата.

В целом в изученной когорте пациентов существенно ниже, чем у здоровых, качество жизни реципиентов по таким параметрам, как общее состояние здоровья (на 33,4%), физическое функционирование (на 31,3%), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (на 60,8%), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (на 52,9%). Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности, например затраты времени, уменьшение объема и качества работы. Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния. Общее состояние здоровья (GH) отражает оценку больным своего самочувствия в данный момент времени и дальнейшие перспективы его улучшения или ухудшения. Чем ниже значения этого показателя, тем хуже оценивает больной состояние своего здоровья и перспективы выздоровления. В наибольшей степени в сравнении со здоровыми у реципиентов снижены показатели по шкале «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» (PF), что свидетельствует о низкой двигательной активности в процессе выполнения не только работы, но и повседневных обязанностей.

Основной целью оценки КЖ является изучение возможности воздействия на его параметры [39]. Возможность улучшения КЖ-параметра «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» (PF) доказана в ряде исследований. Значимое повышение данного показателя на фоне регулярных дозированных нагрузок дока-

зано у реципиентов сердца [40], почки [23, 24]. Krasnoff J.B. и соавт. [41], помимо анкетирования реципиентов печени по SF-36, проводили тестирование физической нагрузки (пик VO₂), мышечной силы четырехглавой мышцы, состава тела, участия в физической активности и функционирования, о котором сообщалось самостоятельно в опроснике SF-36. Через 24 месяца 50% пациентов, сообщивших об участии в регулярных физических нагрузках, увеличивали пик VO₂, силу четырехглавой мышцы, кроме того, все физические измерения SF-36, кроме общего состояния здоровья, достоверно улучшились. Авторы пришли к заключению, что коррекция образа жизни, в частности диета и физические упражнения, являются оправданными усилиями для улучшения большинства показателей КЖ. Интерес к этой проблеме нарастает: в 2018 г. Шелеховой Т.Ю. и соавт. представлен анализ литературы, посвященной проблеме занятий спортом и физкультурой лицами после трансплантации органов. Авторы подчеркивают, что данная категория пациентов может заниматься физкультурно-спортивной деятельностью даже на профессиональном уровне, и приводят статистику их рекордов в сравнении со здоровыми спортсменами. В отношении реципиентов печени приводится ряд клинических наблюдений [40]. Kelly Young в возрасте 7,5 месяца перенесла трансплантацию печени по поводу атрезии желчных протоков. Впервые в возрасте 12 лет Келли выступила на Всемирных играх в 2007 г. и выиграла 7 золотых медалей по плаванию. Затем в 2009 г. – 5 золотых и 1 серебряную медаль; в 2011 г. – 6 золотых и 1 серебряную медаль; в 2017 г. в Испании – 4 золотые и 3 бронзовые медали по

плаванию. Она признана выдающейся спортсменкой в младших возрастных категориях с 2007 по 2015 г. В июне 2017 г. во Всемирных спортивных играх лиц с трансплантированными органами принял участие российский реципиент Савельев Юрий, который находился на 8-м месяце после трансплантации печени. В возрасте 63 лет он участвовал в турнире по настольному теннису и занял 6-е место из 20. Сейчас продолжает заниматься в среднем 2 раза в неделю настольным теннисом, и в планах – участие в Европейских играх для лиц с трансплантированными органами. Авторы обзора спортивных достижений реципиентов приходят к выводу о том, что занятия физкультурой и спортом могут значительно повысить качество жизни пациентов после трансплантации органов [40]. Важны дополнительные методы исследования для решения вопроса о допуске и интенсивности занятий, необходимо индивидуализировать дозирование физической нагрузки, незаменимо участие лечащего врача-трансплантолога в формировании программы лечебной физической культуры. С учетом полученных нами данных об отсутствии гендерных различий КЖ, в том числе по параметрам физического функционирования, вовлечение пациентов в занятия, как минимум лечебной физкультурой, актуально как для мужчин, так и для женщин. Ведущие отечественные трансплантологи подчеркивают рост числа заболеваний, требующих трансплантации органа и увеличения количества трансплантаций, а также роль физической реабилитации в повышении адаптационных резервов организма и улучшении качества жизни как до, так и после трансплантации [42].



Поступила/Received 10.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Дзюева С.С., Ахубекова З.А., Жамборова Ф.А., Арамисова Р.М. Оценка качества жизни при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Трудный пациент*. 2018;10(16):6-9. [Dzueva S.S., Akhubekova Z.A., Zhamborova F.A., Aramisova R.M. Assessment of quality of life in cardiovascular diseases. *Difficult patient [Trudnyj pacient]*. 2018;10(16):6-9. (In Russ.)]
- Новик А.А., Ионова Т.И., Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Под ред. Шевченко Ю.Л. 2-е изд. М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. [Novik A.A., Ionova T.I., Guidelines for Quality of Life Research in Medicine. Edited by Y.L. Shevchenko, 2nd ed. M.: OLMA Media Group, 2007.] (In Russ.)]
- Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году. Сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018;XX(2):6-28. [Gautier S.V., Khomyakov S.M. Donorship and organ transplantation in the Russian Federation in 2017. Report from the register of the Russian Transplant Society. *Herald of transplantology and artificial organs [Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov]*. 2018;XX(2):6-28.] (In Russ.)]
- Onghena L., Develtere W., Poppe C. et al. Quality of life after liver transplantation: State of the art. *World J Hepatol*. 2016;8(18):749-756.
- Solak O., Yaman F., Ulasli A.M. et al. Improvement in Quality of Life, Functional Capacity, and Depression Level after Cardiac Rehabilitation. *Turkish Journal of Medical Rehabilitation*. 2015;61:130-136.
- Тихомирова Н.Ю., Елисеева Л.Н., Федорова Н.П. и др. Оценка качества жизни у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и артралгиями по опроснику SF-36. *Медицинские науки. Фундаментальные исследования*. 2014;10:1191-1194. [Tikhomirova N.Y., Eliseeva L.N., Fedorova N.P., etc. Assessment of quality of life in young people with undifferentiated connective tissue dysplasia and arthralgia according to the SF-36 questionnaire. *Medical sciences. Fundamental research [Medicinskie nauki. Fundamental'nye issledovaniya]*. 2014;10:1191-1194.] (In Russ.)]
- Шевченко А.О., Халилулин Т.А., Миронков Б.Л. и др. Оценка качества жизни пациентов с трансплантированным сердцем. *Трансплантация органов*. 2014;16(4):45-50. [Shevchenko A.O., Khalilulin T.A., Mironkov B.L. and others. Assessment of the quality of life of patients with transplanted heart. *Organ transplantation [Transplantaciya organov]*. 2014;16(4):45-50.] (In Russ.)]
- Kostro J.Z., Hellmann A., Kobiela J. et al. Quality of Life After Kidney Transplantation: A Prospective Study. *Transplant Proc*. 2016;48(1):50-4.
- Lønning K., Heldal K., Bernklev T. et al. Improved Health-Related Quality of Life in Older Kidney Recipients 1 Year After Transplantation. *Transplantation Direct*. 2018 April;4(4):351.
- Burra P., Ferrarese A., Feltrin G. Quality of life and adherence in liver transplant recipients. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017.
- Martín-Rodríguez A., Pérez-San-Gregorio M.A., Domínguez-Cabello E., et al. Biopsychosocial functioning among cirrhotic patients in various stages of transplant process in comparison to liver transplant recipients. *Ann Psicol-Spain*. 2014;30:83-92.
- Phillips A.L., Walker E.L., Martin J.E. et al. Quality of Life as a Predictor of Morbidity, Mortality, and Resource Utilization After Solid Organ Transplant. *Transplantation Proceedings*. 1922;2001:33.
- Готье С.В., Климушева Н.Ф. Психологическая адаптация и реабилитация реципиентов донорских органов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016;18(2):37-45. [Gauthier S.V., Klimusheva N.F. Psychological adaptation and rehabilitation of recipients of donor organs. *Herald of transplantology and artificial organs [Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov]*. 2016;18(2):37-45.] (In Russ.)]
- Кухарев Д.Ю., Вечера Е.А., Сверхинская А.А. и др. Трансплантация печени как способ улучшения качества жизни детей с билиарной атрезией. *Молодой ученый*. 2018;14(200):128-130. [Kukharev D.Y., Vechera E.A., Sverchinskaya

- A.A. and others. Liver transplantation as a way to improve the quality of life of children with biliary atresia. *Young scientist [Molodoy uchenyy]*. 2018;14(200):128-130. (In Russ.)
15. Lobo E., Stiefel F., Söllner W. et al. Care complexity, mood, and quality of life in liver pre-transplant patients. *Clin Transplant*. 2013;27:417-425.
 16. Dąbrowska-Bender M., Kozaczuk A., Pączek L., Milkiewicz P., Stoniewski R., Staniszevska A. Patient Quality of Life After Liver Transplantation in Terms of Emotional Problems and the Impact of Sociodemographic Factors. *Transplant Proc*. 2018;50(7):2031-2038.
 17. Louis O., Wouter D., Carine P., Anja G., Roberto T., Aude V. Quality of life after liver transplantation: State of the art. *World J Hepatol*. 2016;8(18):749-756.
 18. Орлов В.А., Гиляревский С.Р. Проблемы изучения качества жизни в современной медицине: обзорная информация. М., 1992. [Orlov V.A., Gilyarevsky S.R. Problems of studying the quality of life in modern medicine: overview information. M., 1992.] (In Russ.)
 19. Petrucci L., Ricotti S., Michelini I. et al. Return to work after thoracic organ transplantation in a clinically-stable population. *The European Heart Journal of Heart Failure*. 2007;9:1112-1119.
 20. Albert W., Hudalla A., Traue K., Hetzer R. Impact of heart transplantation in infancy and adolescence on quality of life and compliance. *HSR Proceedings in Intensive Care and Cardiovascular Anesthesia*. 2012;4(2):125-128.
 21. Величко Н.А., Некрасов А.Ю., Арапов В.К., Сергеев А.В. Оценка качества жизни пациентов пожилого и старческого возраста после различных видов холецистэктомии по поводу острого деструктивного холецистита. *Вестник Ивановской академии*. 2015;4(20):28-3. [Velichko N.A., Nekrasov A.Y., Agapov V.K., Sergeev A.V. Assessment of the quality of life of elderly and senile patients after various types of cholecystectomy for acute destructive cholecystitis. *Herald of the Ivanovo Academy [Vestnik Ivanovskoy akademii]*. 2015;4(20):28-3.] (In Russ.)
 22. Щербakov Д.В., Власенко Н.Ю., Бельский В.В. и др. Изучение качества жизни пациентов с болезнями системы кровообращения на этапе реабилитации. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;4:12-16. [Scherbakov D.V., Vlasenko N.Y., Belsky V.V., etc. Study of the quality of life of patients with circulatory system diseases at the stage of rehabilitation. *Modern problems of science and education [Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya]*. 2015;4:12-16.] (In Russ.)
 23. Шелехова Т.Ю., Ачкасов Е.Е., Цирульников О.М., Володина К.А. Дозированная ходьба как метод повышения физической активности и улучшения качества жизни реципиентов донорской почки. *Клиническая медицина*. 2017;12(95):1122-1126. [Shelekhova T.Y., Achkasov E.E., Tsiurlnikova O.M., Volodina K.A. Dosed walking as a method of increasing physical activity and improving the quality of life of kidney recipients. *Clinical medicine [Klinicheskaya medicina]*. 2017;12(95):1122-1126.] (In Russ.)
 24. Жирнова Т.Ю., Ачкасов Е.Е., Цирульникова О.М. и др. Влияние физической реабилитации на качество жизни после трансплантации почки. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014;3-4(69):65-70. [Zhirnova T.Y., Achkasov E.E., Tsiurlnikova O.M., etc. Influence of physical rehabilitation on the quality of life after kidney transplantation. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences [Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk]*. 2014;3-4(69):65-70.] (In Russ.)
 25. Brazier J.E., Harper R., Jones N.M. et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*. 1992;305:160-164.
 26. Hellgren A., Berglund B., Gunnarsson U. et al. Health-related quality of life after liver transplantation. *Liver Transplant Surg*. 1998;4:215-221.
 27. McHorney C.A., Ware Jr J.E., Lu J.F., Sherbourne C.D. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care*. 1994;32:40-66.
 28. McHorney C.A., Ware Jr J.E., Raczek A.E. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*. 1993;31:247-263.
 29. Stewart A.L., Hays R.D., Ware Jr J.E. The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. *Med Care*. 1988;26:724-735.
 30. Cannesson A., Boleslawski E., Declerck N. et al. Daily life, pregnancy, and quality of life after liver transplantation. *Presse Med*. 2009;38:1319-1324.
 31. Bianco T., Cillo U., Amodio P. et al. Gender Differences in the Quality of Life of Patients with Liver Cirrhosis Related to Hepatitis C after Liver Transplantation. *Blood Purification*. 2013;36:231-236.
 32. Cowling T., Jennings L.W., Goldstein M.R. Liver Transplantation and health – related quality of life; scoring differences between men and women. *Liver Transplantation*. 2004;10:88-96.
 33. Blanch J., Sureda B., Flavia M. et al. Psychosocial adjustment to orthotopic liver in 266 recipients. *Liver Transplantation*. 2004;10:228-234.
 34. Desai R., Jamieson N.V., Gimson A.E. et al. Quality of Life up to 30 years Following Liver Transplantation. *Liver Transplantation*. 2008;14:1473-1479.
 35. Kotarska K., Wunsch E., Kempínska – Podhordecka A. et al. Factors Affecting Health-Related Quality of Life and Physical Activity after Liver Transplantation for Autoimmune and Nonautoimmune Liver Diseases: A Prospective, Single Centre Study. *Journal of Immunology Research*. 2014;9.
 36. Saab S., Bownik H., Ayoub N. et al. Differences in Health-Related Quality of Life Scores After Orthotopic Liver Transplantation With Respect to Selected Socioeconomic Factors. *Liver Transplantation*. 2011;17(5):580-590.
 37. Zahn A., Seubert L., Jünger J. et al. Factors influencing long-term quality of life and depression in German liver transplant recipients: A single-centre cross-sectional study. *Annals of Transplantation*. 2013;18:327-335.
 38. Beyer N., Aadahl M., Strange B. et al. Improved physical performance after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1999;5:301.
 39. Комелягина Е.Ю., Уварова О.М., Анциферов М.Б. Русскоязычная версия опросника для оценки качества жизни больных с периферической полинейропатией: валидация и перспективы применения. *Сахарный диабет*. 2014;(2):56-65. [Komeliagina E.Y., Uvarova O.M., Antsiferov M.B. Russian version of the questionnaire for assessment of the quality of life of patients with peripheral polyneuropathy: validation and prospects of application. *Diabetes mellitus [Saharnyy diabet]*. 2014;(2):56-65.] (In Russ.)
 40. Шелехова Т.Ю., Ачкасов Е.Е., Цирульникова О.М. и др. Спорт для пациентов с трансплантированными органами. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018;3(20):6-12. [Shelekhova T.Y., Achkasov E.E., Tsiurlnikova O.M., etc. Sports for patients with transplanted organs. *Herald of transplantology and artificial organs [Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov]*. 2018;3(20):6-12.] (In Russ.)
 41. Krasnoff J.B., Vintro A.Q., Ascher N.I. et al. Objectives measures of health – related quality of life over 24 months post – liver transplantation. *Clinical Transplantation*. 2005;19(1):1-9.
 42. Готье С.В., Ачкасов Е.Е., Шилов Е.М. и др. Физическая реабилитация в трансплантологии (обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2013;3(15):200-208. [Gauthier S.V., Achkasov E.E., Shilov E.M., etc. Physical rehabilitation in transplantology (literature review). *Nephrology and dialysis [Nefrologiya i dializ]*. 2013;3(15):200-208.] (In Russ.)

Фармакоэкономический анализ классических и альтернативных схем эрадикационной терапии инфекции *HELICOBACTER PYLORI*

А.М. ВЕЛИЕВ, Д.Н. АНДРЕЕВ, Е.В. ПАРЦВАНИА-ВИНОГРАДОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Информация об авторах:

Велиев Артур Мамедович – соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Парцвания-Виноградова Екатерина Владимировна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00

РЕЗЮМЕ

В статье приведены результаты фармакоэкономического анализа классических и альтернативных схем первой линии эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*, используемых в российской практике. Наиболее выгодными с экономической точки зрения оказались последовательная терапия, квадротерапия с препаратом висмута и гибридная терапия. В свою очередь, с точки зрения клинико-экономического баланса наиболее оптимальными оказались такие схемы, как тройная терапия с добавлением препарата висмута, а также квадротерапия без препарата висмута.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, фармакоэкономика

Для цитирования: Велиев А.М., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.В. Фармакоэкономический анализ классических и альтернативных схем эрадикационной терапии инфекции *helicobacter pylori*. *Медицинский совет*. 2019; 3: 148-151. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-148-151>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacoeconomic analysis of classic and alternative ERADICATION THERAPY REGIMENS FOR *HELICOBACTER PYLORI*

Artur M. VELIYEV, Dmitry N. ANDREYEV, Ekaterina V. PARTSVANIA-VINOGRADOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Evdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegateskaya St., Moscow, Russia. 1

Author credentials:

Veliyev Artur Mamedovich – Applicant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Evdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 609-67-00

Andreyev Dmitry Nikolaevich – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Evdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Partsvania-Vinogradova Ekaterina Vladimirovna – Postgraduate student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Evdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 609-67-00

ABSTRACT

The article presents the results of pharmacoeconomic analysis of classical and alternative schemes of the first line of *Helicobacter pylori* eradication therapy used in Russian practice. The most profitable from the economic point of view were sequential therapy, quadrototherapy with bismuth drug and hybrid therapy. In turn, from the point of view of clinical and economic balance, such schemes as triple therapy with addition of bismuth drug, as well as quadrototherapy without bismuth drug were the most optimal.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication therapy, pharmacoeconomics

For citing: Veliyev A.M., Andreyev D.N., Partsvania-Vinogradova E.V. Pharmacoeconomic analysis of classic and alternative eradication therapy regimens for *Helicobacter pylori*. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 3: 148-151. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-148-151>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На настоящий момент лечение *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний представляется актуальной проблемой для мирового гастроэнтерологического сообщества [1, 2]. Во многом это определено высокой распространенностью данной инфекции, особенно в популяциях развивающихся стран, а также субоптимальной эффективностью широко применяемых схем эрадикационной терапии (ЭТ) [3, 4]. Помимо этого, в условиях постоянного роста стоимости фармацевтических препаратов экономический аспект лечения приобретает особое значение для современной медицины. Как для врача, так и для пациента важным моментом является оправданность экономических затрат на лечение заболевания, которая должна учитывать не только стоимость приоритетных и альтернативных лекарственных препаратов, но и актуальные данные о клинической эффективности их применения в конкретной ситуации [5, 6]. При лечении *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний на сегодняшний день используется целый ряд различных протоколов ЭТ первой линии, однако их клинико-экономическая эффективность в рамках практического здравоохранения в России малоизучена [1, 5, 7].

Целью настоящей работы явилось проведение фармакоэкономического анализа классических и альтернативных схем первой линии эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в российской практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Учитывая аналитический характер работы, на первом этапе нами была произведена оценка средней стоимости упаковки каждого назначаемого препарата в рамках ЭТ, количества таблеток (капсул) в упаковке, а также режима дозирования. Расчет стоимости лечения проводился только с учетом прямых затрат на медикаментозное обеспечение.

Первоначально мы выполнили расчет стоимости одной таблетки/капсулы лекарственного препарата, входящего в схемы ЭТ, а затем произвели расчет стоимости каждой схемы ЭТ в отдельности. Во всех случаях рассматривалась 10-дневная длительность курса ЭТ. Рыночная розничная стоимость препаратов оценивалась по состоянию на декабрь 2018 г. в Московском регионе.

Следующим этапом анализа нами были систематизированы последние данные о клинической эффективности

каждой оцениваемой схемы ЭТ в Московском регионе. Мы использовали собственные данные об эффективности тройной терапии, квадротерапии с препаратом висмута, а также квадротерапии без препарата висмута, полученные в этом году в рамках проспективного рандомизированного исследования в г. Москве (210 пациентов с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки) [8]. Для осуществления комплексного фармакоэкономического анализа нашим коллективом также были использованы данные об эффективности других схем ЭТ первой линии, опубликованные ранее нами или нашими коллегами в общедоступной литературе за последние несколько лет [9–12]. Это позволило расширить диапазон анализируемых схем ЭТ до 7 (табл. 1), включив такие протоколы, как тройная терапия с добавлением препарата висмута, тройная терапия с добавлением ребамипида, последовательная терапия, а также гибридная терапия. Для унифицирования получаемых результатов мы отбирали исследования, где в качестве ИПП в схемах ЭТ использовался только омепразол.

Финальным этапом нашего исследования стал непосредственно фармакоэкономический анализ методом

● **Таблица 1.** Схемы ЭТ, включенные в фармакоэкономический анализ

● **Table 1.** ET schemes included in pharmacoeconomic analysis

Название протокола ЭТ	Содержание протокола ЭТ
Тройная терапия	ИПП + амоксициллин + кларитромицин
Квадротерапия с препаратом висмута	ИПП + метронидазол + тетрациклин + препарат висмута
Тройная терапия с добавлением препарата висмута	ИПП + амоксициллин + кларитромицин + препарат висмута
Квадротерапия без препаратов висмута («одновременная терапия»)	ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол
Тройная терапия с добавлением ребамипида	ИПП + амоксициллин + кларитромицин + ребамипид
Последовательная терапия	ИПП + амоксициллин (первые 5 дней) и ИПП + кларитромицин + метронидазол (последующие 5 дней)
Гибридная терапия	ИПП + амоксициллин (первые 5) и ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол (последующие 5)

● **Таблица 2.** Расчет стоимости одной таблетки/капсулы лекарственных препаратов, входящих в схемы ЭТ

● **Table 2.** Calculation of the cost of one tablet/capsule of medicinal products included in ET regimens

Препарат	Средняя стоимость упаковки (на конец 2018 года), руб.	Содержание препарата в 1 табл/капс, мг	Число табл/капс в упаковке	Стоимость 1 табл/капс, руб.
Омепразол	659	20	28	23,5
Амоксициллин	366	500	20	18,3
Кларитромицин	858	500	14	61,3
Метронидазол	97	250	20	4,85
Тетрациклин	57	100	20	2,85
Висмута трикалия дицитрат	523	120	56	9,3
Ребамипид	774	100	30	25,8

● **Таблица 3.** Расчет стоимости курса различных схем ЭТ

● **Table 3.** Calculation of the cost of different ET schemes

Схема лечения	Длительность приема, день	Средняя стоимость 1 дня лечения, руб.	Суммарная стоимость курса, руб.
Тройная терапия	10	242,8	2428
Квадротерапия с препаратом висмута	10	170,3	1703
Квадротерапия без препарата висмута	10	262,2	2622
Тройная терапия с добавлением препарата висмута	10	280	2800
Тройная терапия с добавлением ребамипида	10	320,2	3202
Последовательная терапия	10	120,2 (первые 5 дней)/ следующие 5 дней 189	1546
Гибридная терапия	10	120,2 (первые 5 дней)/ следующие 5 дней 262,2	1912

«затраты – эффективность» для всех оцениваемых схем ЭТ. Расчет коэффициента «затраты – эффективность» производился по формуле: $CER = Cost/Ef$, где CER – показатель «затраты – эффективность», Cost – затраты на курс лечения одного пациента, Ef – эффективность.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Расчеты стоимости одной таблетки/капсулы лекарственного препарата, входящего в схемы ЭТ, а также стоимости каждой схемы ЭТ в отдельности приведены в

таблицах 2 и 3. Согласно результатам нашего анализа наиболее высокие суммарные стоимости курсового применения отмечены для таких схем ЭТ, как тройная терапия с добавлением ребамипида (3202 руб.), тройная терапия с добавлением препарата висмута (2800 руб.) и квадротерапия без препарата висмута (2622 руб.).

Систематизация данных о клинической эффективности классических и альтернативных схем первой линии ЭТ инфекции *Helicobacter pylori* продемонстрировала, что наиболее эффективными протоколами лечения является тройная терапия с добавлением препарата висмута (93,3%), квадротерапия без препарата висмута (92,2%), а также гибридная терапия (91%) (табл. 4). Проведенный фармакоэкономический анализ методом «затраты – эффективность» показал, что наиболее выгодными с экономической точки зрения оказались последовательная терапия (CER = 17,91), квадротерапия с препаратом висмута (CER = 20,08) и гибридная терапия (CER = 21,01). Наиболее сбалансированными с точки зрения как клинической, так и экономической эффективности можно назвать тройную терапию с добавлением препарата висмута (CER = 30,01), а также квадротерапию без препарата висмута (CER = 28,44) (рис.).

Безусловно, стоит отметить, что мы анализировали в том числе и альтернативные схемы ЭТ первой линии, которые в настоящий момент используются в рамках практического здравоохранения в России нечасто (последовательная терапия, квадротерапия без препарата висмута, гибридная терапия, тройная терапия с добавлением ребамипида). В связи с чем их клиническая эффективность требует дальнейшей валидации в рамках проспективных контролируемых исследований в нашей стране.

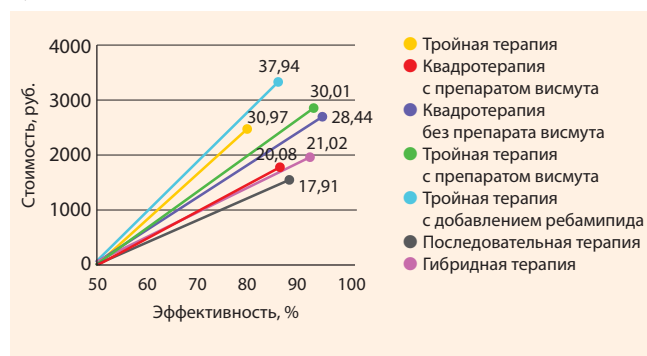
● **Таблица 4.** Расчет коэффициента затратной эффективности для схем ЭТ

● **Table 4.** Calculation of cost-effectiveness factor for ET schemes

Схема лечения	Суммарная стоимость курса (10 дней), руб.	Эффективность лечения по РР (%)	Коэффициент затратной эффективности (CER=Cost/Ef)
Тройная терапия	2428	78,4 [8]	30,97
Квадротерапия с препаратом висмута	1703	84,8 [8]	20,08
Квадротерапия без препарата висмута	2622	92,2 [8]	28,44
Тройная терапия с добавлением препарата висмута	2800	93,3 [9]	30,01
Тройная терапия с добавлением ребамипида	3202	84,4 [10]	37,94
Последовательная терапия	1546	86,3 [11]	17,91
Гибридная терапия	1912	91 [12]	21,01

● **Рисунок.** Фармакоэкономический анализ методом «затраты – эффективность» для 7 схем эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*

● **Figure.** Pharmacoeconomic analysis by «cost-benefit» method for 7 schemes of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection



Именно новые данные в этом аспекте позволят в дальнейшем актуализировать результаты текущего фармакоэкономического анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, настоящий фармакоэкономический анализ классических и альтернативных схем первой линии ЭТ инфекции *Helicobacter pylori* в российской практике продемонстрировал, что наиболее выгодными с экономической точки зрения оказались последовательная терапия, квадротерапия с препаратом висмута и гибридная терапия. В свою очередь, с точки зрения клинико-экономического баланса наиболее оптимальными представляются такие схемы, как тройная терапия с добавлением препарата висмута, а также квадротерапия без препарата висмута.



Поступила/Received 25.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori* и ассоциированные заболевания. М.: Ремедиум, 2018. [Maev I.V., Andreev D.N. *Helicobacter pylori* infection and associated diseases. M.: Remedium. 2018.] (In Russ.)
2. Malfertheiner P, Venerito M, Schulz C. *Helicobacter pylori* Infection: New Facts in Clinical Management. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018 Dec;16(4):605-615.
3. O'Morain N.R., Dore M.P., O'Connor A.J.P., Gisbert J.P., O'Morain C.A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in 2018. *Helicobacter.* 2018 Sep;23(Suppl 1):e12519.
4. Andreev D. *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Current Regimens. *Adv. Res. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;7(2):555710. doi: 10.19080/ARGH.2017.07.555710.
5. Самсонов А.А., Гречушников В.Б., Андреев Д.Н., Юренев Г.Л., Коровина Т.И., Лежнева Ю.А., Маев И.В. Оценка фармакоэкономических показателей лечения пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив.* 2014;8:57-61. [Samsonov A.A., Grechushnikov V.B., Andreev D.N., Yurenev G.L., Korovina T.I., Lezhneva Y.A., Maev I.V. Evaluation of pharmacoeconomic indicators of treatment of patients with diseases associated with *Helicobacter pylori*. *Therapeutic archive [Terapevticheskij arhiv].* 2014;8:57-61.] (In Russ.)
6. Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ. Издание 3-е. М.: «НьюДиамед», 2008.: 778 с. [Vorobiev P.A. Clinical and economic analysis. 3-rd edition. M.: «Newdiamed», 2008.: 778 p.] (In Russ.)
7. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Терапевтический архив.* 2017;2:76-83. [Andreev D.N., Dicheva D.T., Maev I.V. Possibilities of optimization of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice. *Therapeutic archive [Terapevticheskij arhiv].* 2017;2:76-83.] (In Russ.)
8. Велиев А.М., Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Лобанова Е.Г., Бектемирова Л.Г. Эффективность и безопасность квадротерапии без препаратов висмута при лечении пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Терапевтический архив.* 2019;8: принято к печати. [Veliyev A.M., Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Lobanova E.G., Bektemirova L.G. Efficacy and safety of quadruple therapy without bismuth drugs in treatment of patients with *Helicobacter pylori*-associated stomach and duodenal ulcer. *Therapeutic archive [Terapevticheskij arhiv].* 2019;8: accepted for publishing.] (In Russ.)
9. Бордин Д.С., Машарова А.А., Хомерики С.Г. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему. *Эксперимент. и клин. гастроэнтерол.* 2012;5:99-106. [Bordin D.S., Masharova A.A., Homeriki S.G. Chronic gastritis: a modern view of the old problem. *Experimental. and clin. gastroenterol [Eksperiment. i klin. Gastroenterol.].* 2012;5:99-106.] (In Russ.)
10. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Самсонов А.А., Парцвания-Виноградова Е.В. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив.* 2018;90(8):27-32. [Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T., Samsonov A.A., Partsvania-Vinogradova E.V. Efficacy and safety of rebamipid application in the scheme of triple eradication therapy of infection *Helicobacter pylori*: prospective randomized comparative study. *Therapeutic archive [Terapevticheskij arhiv].* 2018;90(8):27-32.] (In Russ.)
11. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. Эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии у пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив.* 2016;88(4):75-81. [Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavy Y.A., Dicheva D.T., Partsvania-Vinogradova E.V. Efficacy and safety of anti-*Helicobacter* therapy in patients with concomitant chronic hepatitis C. *Therapeutic archive [Terapevticheskij arhiv].* 2016;88(4):75-81.] (In Russ.)
12. Юренев Г.Л., Парцвания-Виноградова Е.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Оценка эффективности и безопасности гибридной схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив.* 2018;90(8):33-39. [Yurenev G.L., Partsvania-Vinogradova E.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Maev I.V. Efficacy and safety assessment of the hybrid scheme of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Therapeutic archive [Terapevticheskij arhiv].* 2018;90(8):33-39.] (In Russ.)

Современные представления ОБ ЭТИОЛОГИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Г.М. САХАУТДИНОВА¹, Р.Р. НАГАЕВА², К.Э. АСАНБАЕВА¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 450000, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

² Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть МВД РФ по Республике Башкортостан»: 450015, Россия, Уфа, ул. Карла Маркса, д. 59

Информация об авторах:

Сахаутдинова Гюльнар Муратовна – д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(963) 137-69-61; e-mail: suhoy91@mail.ru, ORCID 0000-0002-9071-8184

Асанбаева Карина Эриковна – студентка 6-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(917) 387-42-92; e-mail: liciadesu@gmail.com, ORCID 0000-0001-5965-2108

Нагаева Резеда Рафиковна – врач-психотерапевт высшей категории отделения реабилитации Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть МВД РФ по Республике Башкортостан»; тел.: +7(917) 448-02-60; e-mail: koudzumi_chan@mail.ru, ORCID 0000-0002-1126-3792

РЕЗЮМЕ

Данная статья посвящена теме этиологии синдрома раздраженного кишечника. Освещена такая тема, как сравнение Римских диагностических критериев III и IV пересмотра. Рассматривается: теория нарушенного взаимодействия внутри оси «головной мозг – кишечник» и вызванная таким образом висцеральная гиперчувствительность, а также возможный механизм ее осуществления; связь симптомов СРК с психическим состоянием пациентов: тревожностью, депрессией, расстройствами сна. Рассматривается связь СРК с микробиотой кишечника, генетическая опосредованность СРК, приводятся примеры генов – кандидатов в биомаркеры, а также описываются механизмы работы данных генов; освещается вопрос непереносимости определенных пищевых продуктов (FODMAPs; IgE-опосредованная гиперчувствительность) у пациентов с СРК; иммунологические аспекты, в том числе теория субклинического воспаления (low-grade inflammation) или постинфекционного СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, СРК, висцеральная гиперчувствительность, FODMAP, субклиническое воспаление

Для цитирования: Сахаутдинова Г.М., Нагаева, Р.Р. Асанбаева К.Э. Современные представления об этиологии синдрома раздраженного кишечника. *Медицинский совет*. 2019; 3: 152-155. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-152-155>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The modern ideas ABOUT THE ETIOLOGY OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Gulnar M. SAKHAUTDINOVA¹, Rezeda R. NAGAEVA², Karina E. ASANBAEVA¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 450000, Russia, Ufa, Lenina St., 3

² Federal Government Healthcare Institution «Industrial Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for the Republic of Bashkortostan»: 450015, Russia, Ufa, Karl Marx St., 59

Author credentials:

Sakhautdinova Gulnar Muratovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Polyclinic Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(963) 137-69-61; e-mail: suhoy91@mail.ru, ORCID 0000-0002-9071-8184

Asanbaeva Karina Erikovna – a 6th year student of General Medicine Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(917) 387-42-92; e-mail: liciadesu@gmail.com, ORCID 0000-0001-5965-2108

Nagaeva Rezeda Rafikovna – a psychotherapist of the highest qualification grade, Rehabilitation Unit of the Federal Government Healthcare Institution «Industrial Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for the Republic of Bashkortostan»; tel. +7(917) 448-02-60; e-mail: koudzumi_chan@mail.ru, ORCID 0000-0002-1126-3792

ABSTRACT

This article is devoted to the theme of the etiology of irritable bowel syndrome. This topic is highlighted in comparison with the Roman diagnostic criteria of III and IV revision. The following is considered: the theory of disturbed interaction within the «brain-gut» axis and visceral hypersensitivity induced in this way, as well as a possible mechanism for its implementation; also, the relationship

of symptoms of IBS with patients' mental state: anxiety, depression, sleep disorders. The relationship of IBS with microbiota of the intestine, the genetic mediation of IBS, the examples of candidate genes in biomarkers; the mechanisms of work of these genes are also described; the issue of intolerance to certain foods (FODMAPs, IgE-mediated hypersensitivity) in patients with IBS is highlighted as well; immunological aspects, including the theory of subclinical inflammation (low-grade inflammation) or post-infection IBS.

Keywords: Irritable bowel syndrome, IBS, visceral hypersensitivity, FODMAP, subclinical inflammation

For citing: Sakhautdinova G.M., Nagaeva R.R., Asanbaeva K.E. The modern ideas about the etiology of irritable bowel syndrome. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 3: 152-155. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-152-155>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

В современном диагностическом поле клинической медицины все чаще звучит такой диагноз, как синдром раздраженного кишечника (далее – СРК). Распространенность данной патологии в популяции, по данным современной литературы, составляет 10–20%, из них только 12–15% обращаются за медицинской помощью. Так, в Юго-Восточной Азии его частота составляет 7%, в Европе – 20%, в Южной Америке – 21% [1]. Пик распространенности данного заболевания приходится на третье и четвертое десятилетие с преобладанием женщин [2].

Синдром раздраженного кишечника определяется Римскими критериями IV пересмотра как функциональное заболевание, характеризующееся повторяющимися не менее 1 раза в неделю болями в животе и имеющее следующие признаки (два или более):

1. Связано с дефекацией.
2. Связано с изменением частоты последней.
3. Связано с изменением формы (внешнего вида) стула.

В качестве дополнительного критерия указывается, что данные признаки у пациента должны отмечаться как минимум 3 последних месяца, причем не менее 6 месяцев [3].

Римские критерии IV, в отличие от критериев III пересмотра, исключают понятие «дискомфорт», т. к. данное слово не обладает необходимой точностью и, соответственно, заменив это слово, исключается необходимость поиска наиболее точного определения для описания субъективных ощущений при переводе на различные языки мира.

Характеристика боли, а именно «боль уменьшается после дефекации», заменена на «боли связаны с дефекацией». По мнению авторов новых критериев, необходимость такой замены связана с тем, что у части больных с СРК боли не уменьшаются после акта дефекации, а, наоборот, усиливаются. Частота возникновения болей в животе, необходимая для постановки диагноза СРК и определявшаяся Римскими критериями III как «не менее 3 дней в месяц», заменена на «не менее 1 раза в неделю» [4].

Однако варианты течения СРК: СРК-Д (диарея), СРК-З (запор), СРК-С (смешанный) – соответствуют определениям Римских критериев III, а именно изменение у пациентов консистенции стула, что определяется по Бристольской шкале оценки формы стула (Bristol Stool Form Scale) следующим образом: СРК-Д соответствует 6-му и 7-му типу стула, СРК-З – 1-му и 2-му, причем изменение формы стула наблюдается больше чем в 25% случаев актов дефекации [3].

Симптомы СРК не только влияют на качество жизни пациентов, но и повышают затраты в здравоохранении вследствие назначения ненужных, иногда дорогостоящих исследований, что обусловлено в первую очередь недостаточностью знаний врачей-терапевтов о причинах и механизмах расстройств, возникающих у пациентов с СРК [5]. В свою очередь, представленные для данного функционального заболевания Римские критерии неспецифичны и могут быть проявлением многих других заболеваний, что требует детального обследования пациента, фактически переводя диагноз СРК в разряд диагнозов-исключений [6]. Однако в научном мире нет единого мнения касательно этиологии и патогенеза. Цель данного литературного обзора осветить наиболее актуальные и значимые теории этиологии СРК.

Данное функциональное расстройство фактически находится на стыке психологии, психиатрии, гастроэнтерологии, колопроктологии. Об этом свидетельствует множество научных работ из различных сфер клинической медицины, которые стараются найти и объяснить первопричины СРК.

Одна из последних теорий современности – теория нарушенного взаимодействия внутри так называемой оси «головной мозг – кишечник» – определяет изменения двигательной способности и секреции пищеварения, вызывающие висцеральную гиперчувствительность и приводящие к клеточной и молекулярной аномалиям в энтероэндокринной и иммунной системах [7]. Данный процесс реализуется через нарушение обмена нейротрансмиттеров и регуляторных пептидов – серотонина, норадреналина, нейротензина, мотилина, холецистокинина и опиатов – энкефалинов, эндорфинов [8]. Висцеральная гиперчувствительность может развиваться на нескольких уровнях оси «головной мозг – кишка»: ЦНС, спинном мозге и супраспинальных путях – и играет ключевую роль в патогенезе СРК, когда основные патофизиологические изменения представлены на фоне низкого порога болевой чувствительности к растяжению толстого кишечника [9].

Ряд авторов считают, что в возникновении СРК большое значение имеет психическое состояние пациентов, в подтверждение данной теории говорит то, что у пациентов с клиническими проявлениями СРК установлены выраженные коморбидные депрессивные и тревожные симптомы, в 3,6 раза выше риск развития психических расстройств, присутствуют расстройства сна [10–12].

На данном этапе развития знаний об СРК все большую популярность набирает теория взаимосвязи этиологии СРК с микробиотой кишечника. Так, было обнаружено, что у пациентов с СРК – более высокое содержание *Bacteroides* и более низкое количество *Faecalibacterium*, выделенных в образцах стула путем секвенирования [13]. Более трети пациентов, страдающих от СРК, показали положительный результат водородного дыхательного теста на предмет SIBO (Small Intestinal Bacterial Overgrowth – синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке), или СИБР-синдром избыточного бактериального роста: вероятность развития СИБР у пациентов с СРК выше почти в пять раз по сравнению с контрольной группой [14]. Распространенность СИБР у пациентов с СРК при микробиологическом исследовании аспирата из тонкой кишки с посевом на культуральные среды составляла от 4 до 78%, а среди контроля – от 1 до 40% [9, 15].

В свою очередь, это дает широкие возможности для применения новых способов лечения, в частности по манипулированию микрофлорой кишечника, путем увеличения числа полезных представителей микробиоты (*Lactobacilli* и *Bifidobacteria*) и сокращения патогенных бактерий (*Clostridium*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella* и *Pseudomonas*), что, в свою очередь, должно облегчать течение заболевания и повысить качество жизни пациентов [16]. Отсюда появляется метод фекальной трансплантации микробиоты (FMT), который возвращает утраченный нормобиоз, уменьшает симптомы СРК примерно у 70% пациентов и не имеет опасных побочных эффектов [15].

С другой стороны, свой вклад в этиологию и патогенез вносят генетические аспекты данного заболевания. Так, Ryo Katsumata и соавт. обнаружили у пациентов с вариантом СРК с диареей (СРК-Д) ген – кандидат в биомаркер TRN1 rs211105 T, кодирующий фермент, ограничивающий скорость биосинтеза 5-HT рецепторов серотонина [16]. Серотонин играет важную роль в моторике кишечника, стимулируя афферентные окончания, ведущие к рефлекторной перистальтике ЖКТ [8]. Также предполагается, что пациенты, страдающие СРК-Д, имеют более высокий уровень SNP в митохондриальной D-петле по сравнению с контролем. В то же время генотип 199C может быть связан с меньшим риском СРК-Д, а варианты в локусе 9q32.1 – ассоциированы с риском СРК у женщин [17, 18].

Четвертым значимым фактором в этиологии СРК является непереносимость определенных пищевых продуктов, в частности короткоцепочечных углеводов, которые плохо или медленно всасываются в тонком кишечнике, но способны к быстрой бактериальной ферментации. Они получили групповое название FODMAPs (Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols) (FODMAP) – ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы [4]. Высокое содержание в диете плохо усваиваемых углеводов способствует появлению симптомов СРК благодаря осмотическим эффектам. Кроме того, они непосредственно влияют на моторику ЖКТ и способствуют газообразованию вследствие ферментации бактериями толстого кишечника [19]. Соблюдение low-

FODMAP-диеты позволяет облегчить симптомы СРК: уменьшить вздутие, а также боль [21–25]. Так, непереносимость фруктозы может отвечать за желудочно-кишечные симптомы, по крайней мере у половины пациентов с СРК, особенно в группе пациентов с СРК-Д [24].

Katsumata R. и др. обнаружили у трети пациентов с СРК-Д (60 человек) IgE-опосредованную серологическую гиперчувствительность к пище, причем преобладающим аллергеном (10%) являлась пшеница, тем самым авторы предлагают выделить отдельный кластер СРК-Д с IgE-опосредованной серологической гиперчувствительностью и, соответственно, в качестве терапии применять противоаллергическую (антитела к IgE) [25].

Данные ИФА с ферментом ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay – ферментсвязанный иммуносорбент) образцов крови и материала биопсии слизистой оболочки кишечника показали снижение уровня ГАМК у пациентов с СРК-Д по сравнению с контролем, тем самым, по мнению авторов, ГАМК регулирует воспалительные процессы в кишечнике [26].

В нескольких исследованиях показана связь между СРК и предшествующими желудочно-кишечными инфекциями бактериального, вирусного или другого происхождения, развивается так называемое low-grade inflammation-субклиническое воспаление толстой кишки или постинфекционный СРК (ПИ-СРК) [4, 27, 28]. Также было обнаружено, что у пациентов с СРК-Д sTREM-1 (растворимая форма TREM-1) в сыворотке значительно выше и положительно коррелирует с абдоминальной болью. sTREM-1 является потенциальным маркером субклинического воспаления [29]. Одним из механизмов перехода TREM-1 в sTREM-1 является стимуляция специфическим лигандом sTREM-1. Считается, что одним из таких специфических лигандов могут быть липолисахариды клеточной стенки бактерий [30]. В свою очередь, TREM-1 – рецепторы, экспрессируемые на нейтрофилах, активация которых стимулирует продукцию интерлейкина 8 (ИЛ-8), что индуцирует дегрануляцию полиморфноядерных клеток, приводящую к респираторному взрыву и активизации фагоцитоза, что указывает на существование субклинического воспаления в СРК-Д [31]. Имеются существенные доказательства в поддержку теории врожденной дисфункции иммунной системы в нескольких фенотипах СРК. Так, повышенный уровень слизистого лептина может взаимодействовать с тучными клетками и нервной системой, что способствует патогенезу СРК-Д [30]. Также выявлены инфильтрация слизистой оболочки иммунными клетками и повышенный уровень провоспалительных цитокинов, интерлейкинов (ИЛ) 6, 8, 1β, фактора некроза опухолей α – в крови и слизистой оболочке толстой кишки, снижение уровня противовоспалительных цитокинов [32].

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования из различных сфер клинической медицины, тема этиологии синдрома раздраженного кишечника остается по-прежнему открытой, при этом новые теории дают возможность новой патогенетической терапии синдрома раздраженного кишечника.



1. Погромов А.П., Мнацаканян М.Г., Ташян О.В. Распространенность синдрома раздраженного кишечника. *Клиническая медицина*. 2016;94(11):869-874. [Pogromov A.P., Mnatsakanyan M.G., Tashyan O.V. The prevalence of irritable bowel syndrome. *Clinical Medicine*. 2016;94(11):869-874.] (In Russ.)
2. Spiller R., Aziz Q., Creed F. et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical. *Gut*. 2007 Dec;56(12):1770-98.
3. Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(5):99-103. [Sheptulin A.A., Wiese-Hripunova M.A. Roman criteria for irritable bowel syndrome IV revision: are there any fundamental changes? *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(5):99-103.] (In Russ.)
4. Ардатская М.Д., Топчий Т.Б. Абдоминальная боль и висцеральная гиперчувствительность у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Римские критерии IV и клиническая практика. М.: Прима-Принт, 2017. 63 с.: ил. ISBN 978-5-9907557-9-6. [Ardatskaya M.D., Topchiiy T.B. Abdominal pain and visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. Rome IV criteria and clinical practice. M.: Prima-Print, 2017. 63 pp., Ill. ISBN 978-5-9907557-9-6.] (In Russ.)
5. Poulsen C.H., Eplow L.F., Hjorthøj C. et al. Irritable bowel symptoms, use of healthcare, costs, sickness and disability pension benefits: A long-term population-based study. *Scand J. Public Health*. 2018 May 1;1403494818776168. doi: 10.1177/1403494818776168.
6. Визе-Хрипунова М.А., Гноевых Е.В. Оценка современного уровня знаний врачей терапевтического профиля вопросов диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2015;1(33):54-64. [Wiese-Hripunova M.A., Gnoevykh E.V. Assessment of the current level of knowledge of physicians of the therapeutic profile of the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. *Proceedings of higher educational institutions. Volga region. Medical Sciences*. 2015;1(33):54-64.] (In Russ.)
7. Bellini M., Gambaccini D., Stasi C. et al. Irritable bowel syndrome: A disease still searching for pathogenesis, diagnosis and therapy. *World J. Gastroenterol*. 2014 Jul 21;20(27):8807-8820.
8. Бубнова Е.А., Фоменко О.Ю., Халиф И.Л. и др. Виды нарушений двигательной функции толстой кишки и висцеральной гиперчувствительности при различных клинических вариантах синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(6):32-39. [Bubnova E.A., Fomenko O.Yu., Khalif I.L. and others. Types of disorders of the motor function of the colon and visceral hypersensitivity in various clinical variants of irritable bowel syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(6):32-39.] (In Russ.)
9. Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В., Сухих А.С. и др. Синдром раздраженного кишечника и его связь с кишечной микрофлорой. *Медицинский совет*. 2017;5:85-92. [Plotnikova E.Yu., Zakharova Yu.V., Sukhikh A.S. et al. Irritable bowel syndrome and its relationship with intestinal microflora. *Medical Council*. 2017;5:85-92.] (In Russ.)
10. Dantzer C., Gauchez A., Emotional overactivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2018 Oct;30(10): Epub 2018 Jun 1.
11. Yeh H.W., Chien W.C., Chung C.H. Risk of psychiatric disorders in irritable bowel syndrome-A nationwide, population-based, cohort study. *Int. J. Clin. Pract*. 2018 Jul;72(7).
12. Wang B., Duan R., Duan L. Prevalence of sleep disorder in irritable bowel syndrome: A systematic review with meta-analysis. *Saudi J. Gastroenterol*. 2018 May-Jun;24(3):141-150.
13. Krogsgaard L.R., Andersen L.O., Johannesen T.B. et al. Characteristics of the bacterial microbiome in association with common intestinal parasites in irritable bowel syndrome. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018 Jun 19;9(6):161.
14. Chen B., Kim J.J., Zhang Y. et al. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol*. 2018 May 14.
15. El-Salhy M., Mazzawi T. Fecal microbiota transplantation for managing irritable bowel syndrome Expert Rev. *Gastroenterol Hepatol*. 2018 May;12(5):439-445.
16. Katsumata R., Shiotani A., Murao T. et al. The TP11 rs211105 gene polymorphism affects abdominal symptoms and quality of life of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J. Clin. Biochem. Nutr*. 2018 May;62(3):270-276.
17. Liu Z.Y., Gua X.X., Zhang R.G. et al. Association of mitochondrial displacement loop polymorphisms with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A preliminary study. *J. Dig. Dis*. 2018 May;19(5):295-300.
18. Bonfiglio F., Zheng T., Garcia-Etxebarria K. et al. Female-Specific Association Between Variants on Chromosome 9 and Self-Reported Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome. *J. Gastroenterology*. 2018 Jul;155(1):168-179.
19. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. и др. Синдром раздраженного кишечника: патофизиологическая роль дисбиоза кишечника и возможности его модуляции. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;1(1):114-119. [Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V. and others. Irritable bowel syndrome: the pathophysiological role of intestinal dysbiosis and the possibility of its modulation. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2018;1(1):114-119.] (In Russ.)
20. Maagaard L., Ankersen D.V., Vêgh Z. et al. Follow-up of patients with functional bowel symptoms treated with a low FODMAP diet. *World J. Gastroenterol*. 2016 Apr 21;22(15):4009-4019.
21. Wathsala S., Nanayakkara, Paula M.L. et al. Efficacy of the low FODMAP diet for treating irritable bowel syndrome: the evidence to date. *Clin. Exp. Gastroenterol*. 2016;9:131-142.
22. Altobelli E., Negro V., Matteo Angeletti P., et al. Low-FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017 Sep;9(9):9401.
23. Wei Mon Wong, MBBS, Mmed, Restriction of FODMAP in the management of bloating in irritable bowel syndrome. *Singapore Med J*. 2016 Sep;57(9):476-484.
24. Reyes-Huerta J.U., de la Cruz-Patiño E., Ramírez-Gutiérrez de Velasco A. et al. Fructose intolerance in patients with irritable bowel syndrome: a case-control study. *Rev. Gastroenterol Mex*. 2010 Oct-Dec;75(4):405-11.
25. Katsumata R., Ishii M., Lee S., et al. Cytokine Profile and Immunoglobulin E-mediated Serological Food Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. *J. Neurogastroenterol Motil*. 2018 Jul 30;24(3):415-421.
26. Aggarwal S., Ahuja V., Paul J. Dysregulation of GABAergic Signalling Contributes in the Pathogenesis of Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome. *J. Neurogastroenterol Motil*. 2018 Jul 30;24(3):422-430.
27. Schwille-Kiuntke J., Frick J.S., Zanger P. et al. Post-infectious irritable bowel syndrome – a review of the literature. *Z. Gastroenterol*. 2011;49:997-1003.
28. Schwille-Kiuntke J., Mazurak N., Enck P. Systematic review with meta-analysis: post-infectious irritable bowel syndrome after travellers' diarrhoea. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2015;41:1029-1037.
29. Du C., Peng L., Kou G. Assessment of Serum sTREM-1 as a Marker of Subclinical Inflammation in Diarrhea-Predominant Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci*. 2018 May;63(5):1182-1191.
30. Wang F., Liu S., Wu S. et al. Blocking TREM-1 signaling prolongs survival of mice with *Pseudomonas aeruginosa* induced sepsis. *Cell. Immun*. 2012;272(2):251-258.
31. Хугорная М.В., Понасенко А.В., Головкин А.С. Триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках (tremg1): генетический полиморфизм и роль в реализации иммунного ответа. *Медицина в Кузбассе*. 2013;4(12):14-18. [Khutornaya M.V., Ponasenko A.V., Golovkin A.S. Trigger receptor expressed on myeloid cells (tremg1): genetic polymorphism and role in the implementation of the immune response. *Medicine in Kuzbass*. 2013;4(12):14-18.] (In Russ.)
32. Liu D.R., Xu X.J., Yao S.K. et al. Increased intestinal mucosal leptin levels in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol*. 2018 Jan 7;24(1):46-57.
33. Germanidis G. Current insights into the innate immune system dysfunction in irritable bowel syndrome. *Ann Gastroenterol*. 2018 Mar-Apr;31(2):171-187.

Динамика уровня витамина D у больных хроническим панкреатитом

НА ФОНЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ

Т.В. БИДЕЕВА, Д.Н. АНДРЕЕВ, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, И.В. МАЕВ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Информация об авторах:

Бидеева Татьяна Викторовна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения выс-

шего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Кучерявый Юрий Александрович – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения

Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00

Маев Игорь Вениаминович – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ; тел.: +7 (495) 609-67-00

РЕЗЮМЕ

Согласно последним литературным данным, риск дефицита витамина D у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) и ассоциированной внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (ВНПЖ) выше, чем в общей популяции. Целью настоящего исследования явилась оценка динамики уровня витамина D у больных ХП с ВНПЖ на фоне длительной заместительной ферментной терапии (ЗФТ) с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина. В исследование было включено 58 больных ХП, которые были разделены на две группы в зависимости от результатов лабораторной оценки показателей нутритивного статуса. 1-ю группу составили пациенты, имеющие признаки ВНПЖ (по данным низких значений эластазного теста) без отклонений в нутритивном статусе. 2-ю группу составили больные ХП с ВНПЖ и низкими значениями эластазы-1 кала и аномальным нутритивным статусом. Согласно результатам исследования, сывороточный уровень витамина D в 1-й группе составил 36,05 (95% ДИ 32,8397–38,9603) нг/мл, а во 2-й – 10,6 (95% ДИ 32,8397–38,9603) нг/мл. Была выявлена достоверная обратная корреляция между длительностью анамнеза и уровнем витамина D ($r = -0,5644$; 95% ДИ $-0,8162 - -0,1324$, $p = 0,0147$), а также достоверная прямая корреляция между уровнями эластазы и витамина D во 2-й группе ($r = 0,8296$; 95% ДИ $0,592 - 0,9345$, $p < 0,0001$). Долгосрочная ЗФТ (8–12 мес.) привела к достоверному повышению уровня витамина D во 2-й группе пациентов с 10,6 (95% ДИ 32,8397–38,9603) нг/мл до 17,1 (95% ДИ 12,0166–23,6232) нг/мл ($p < 0,0003$).

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, витамин D, заместительная ферментная терапия, панкреатин

Для цитирования: Бидеева Т.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Динамика уровня витамина D у больных хроническим панкреатитом на фоне заместительной ферментной терапии. *Медицинский совет*. 2019; 3: 156–160. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-156-160>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dynamics of vitamin D level in patients with chronic pancreatitis

ON THE BACKGROUND OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY

Tatyana V. BIDEYEVA, Dmitry N. ANDREYEV, Yuri A. KUCHERYAVY, Igor V. MAEV

Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegateskaya St.

Author credentials:

Bideeva Tatyana Viktorovna – postgraduate student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Educational Institution of

Higher Education «Evdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (495) 609-67-00

Andreyev Dmitry Nikolaevich – Cand. of Sci (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State

Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (495) 609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru
Kucheryavy Yuri Alexandrovich – Cand. of Sci (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the

Federal State Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (495) 609-67-00
Maev Igor Veniaminovich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal

Diseases and Gastroenterology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Honored Scientist of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 609-67-00

ABSTRACT

According to the latest data, the risk of vitamin D deficiency in patients with chronic pancreatitis (CP) and associated exocrine pancreatic insufficiency (EPI) is higher than in the general population. The aim of the present study was to evaluate the dynamics of vitamin D level in patients with CP with EPI against the background of long-term enzyme replacement therapy (ERT) with the use of microencapsulated pancreatin preparations. The study included 58 CP patients, who were divided into two groups depending on the results of laboratory assessment of nutrient status parameters. The 1st group consisted of the patients with the signs of EPI (according to the data of low values of the elastase test) without deviations in the nutritive status. The 2nd group consisted of CP patients with EPI and low values of stool elastase-1 and abnormal nutrient status. According to the results of the study, the serum level of vitamin D in the 1st group was 36.05 (95% CI 32.8397–38.9603) ng/ml, and in the 2nd group - 10.6 (95% CI 32.8397–38.9603) ng/ml. A reliable inverse correlation between the past history duration and vitamin D level ($r = -0.5644$; 95% CI $-0.8162 - -0.1324$, $p = 0.0147$) was revealed, as well as a reliable direct correlation between elastase and vitamin D levels in the 2nd group ($r = 0.8296$; 95% CI $0.592 - 0.9345$, $p < 0.0001$). Long-term ERT (8-12 months) resulted in a significant increase of vitamin D level in the 2nd group of patients from 10.6 (95% CI 32.8397–38.9603) ng/ml to 17.1 (95% CI 12.0166–23.6232) ng/ml ($p < 0.0003$).

Keywords: chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, vitamin D, enzyme replacement therapy, pancreatin

For citing: Bideyeva T.V., Andreyev D.N., Kucheryavy Y.A., Maev I.V. Dynamics of vitamin d level in patients with chronic pancreatitis on the background of enzyme replacement therapy. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 3: 156-160. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-156-160>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический панкреатит (ХП) – это прогрессирующее воспалительное заболевание, приводящее к структурным и фиброзным изменениям поджелудочной железы [1, 2]. В среднем распространенность ХП составляет около 50 случаев на 100 тыс. населения [3]. Классическим осложнением длительно текущего ХП является внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ), характеризующаяся развитием синдромов мальдигестии и мальабсорбции [4, 5].

На фоне ВНПЖ нарушается абсорбция алиментарных жиров и жирорастворимых соединений, включая витамины А, D, Е и К, что приводит к усугублению синдрома мальнутриции у пациентов с ХП [6, 7]. Согласно систематическому обзору E. Martínez-Moneo et al. (2016) у пациентов с ХП распространенность дефицита витамина А составляет 16,8% (95% ДИ 6,9–35,7), витамина Е – 29,2% (95% ДИ 8,6–64,5), а витамина D – 57,6% (95% ДИ 43,9–70,4) [8]. Последние метаанализы демонстрируют, что риск дефицита витамина D у пациентов с ХП выше, чем в общей популяции, с ОШ 1,14 (95% ДИ 0,70–1,85) [9] и 1,17 (95% ДИ 0,77–1,78) [8]. Вместе с тем достоверно известно, что дефицит витамина D является фактором риска различных патологических состояний, включая остеопороз [10, 11], мышечную слабость [12], депрессию [13], заболевания инфекционного генеза [14–16] и

болезни сердечно-сосудистой системы [17, 18]. Формирование данных состояний отягощает коморбидный/полиморбидный фон пациентов с ХП, что существенно негативно влияет на качество жизни больных [19, 20]. Раннее выявление и корригирование дефицита витамина D у пациентов с ХП способствует профилактике вышеуказанных патологических кондиций, что должно обязательно учитываться врачом при планировании тактики комплексного лечения пациента с ХП [5, 19, 21, 22]. Существуют работы, демонстрирующие, что пероральный прием витамина D способствует достоверной нормализации сывороточного уровня этого витамина у лиц с заболеваниями поджелудочной железы [23, 24]. Согласно последним панъевропейским и российским рекомендациям, пациентам с ХП и ВНПЖ при наличии клинических симптомов или лабораторных признаков мальабсорбции показана заместительная ферментная терапия (ЗФТ) с применением препаратов панкреатина [25–28]. Данная тактика показала свою эффективность в разрешении признаков ВНПЖ и нивелировании синдрома мальабсорбции у пациентов с ХП, что подтверждено недавним метаанализом, обобщившим результаты 17 исследований [29]. Вместе с тем изолированное влияние ЗФТ на динамику уровня витамина D у больных ХП с ВНПЖ без дополнительного перорального корригирования моно/поликомпонентными витаминными препаратами малоизучено.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить динамику уровня витамина D у больных ХП с ВНПЖ на фоне длительной ЗФТ с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На клинической базе кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России в НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» нами было проведено проспективное сравнительное наблюдательное исследование, в которое было включено 58 больных ХП с признаками ВНПЖ по клинко-лабораторным данным.

В исследование включались взрослые пациенты от 18 лет, имеющие клинический диагноз ХП, установленный на основании анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации [25]:

- типичная для ХП абдоминальная боль при отсутствии другой причины ее возникновения;
- сочетанное повышение в анализах крови уровня амилазы и липазы (исключая внепанкреатические источники гипермилаземии и гипермилазурии);
- признаки недостаточности ВНПЖ: стеаторея (клинически, по данным копрологического исследования), диспепсический симптомокомплекс (диарейный синдром, метеоризм, дискомфорт в животе), низкие значения эластазы-1 кала;
- данные лучевых методов исследования (ультразвуковые и томографические признаки ХП);
- перенесенный острый панкреатит в анамнезе;
- доказанный факт злоупотребления алкоголем в панкреатоксических дозах (более 50 мл/сут в перерасчете на чистый этанол в течение периода не менее 1 года);
- доказанная органическая патология билиарного тракта.

Все пациенты, включенные в исследование, имели клинические маркеры ВНПЖ и показатели эластазы-1 кала менее 200 мкг/г. Они были разделены на две группы в зависимости от результатов лабораторной оценки показателей нутритивного статуса. Последняя включала в себя анализ следующих маркеров: общий белок, альбумин, витамины D и B₁₂, трансферрин, железо и магний. 1-ю группу составили пациенты с ХП, имеющие признаки ВНПЖ (по данным низких значений эластазного теста) без отклонений в нутритивном статусе. 2-ю группу составили больные ХП с ВНПЖ и низкими значениями эластазы-1 кала и аномальным нутритивным статусом.

В обеих группах пациенты в течение всего времени наблюдения (8–12 мес.) получали ЗФТ с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина (микросферы панкреатина – Креон, «Эбботт»), имеющих энтеросолюбильную оболочку, в дозе, скорректированной с учетом степени тяжести ВНПЖ. Так, пациенты с умеренно выраженной экзокринной недостаточностью (эластаза-1 кала 100–200 мкг/г) получали 75–100 тыс. ЕД липазы в сутки, разделенных на несколько приемов; пациенты с

выраженной недостаточностью (эластаза-1 кала менее 100 мкг/г) – не менее 150 тыс. ЕД липазы в сутки.

Уровень витамина D и его динамика до и после ЗФТ оценивались по его основному метаболиту – 25-гидроксивитамину D (25(OH)D) методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах. Взятие крови у всех пациентов проводилось утром натощак, после как минимум 8 ч ночного периода голодания. Интерпретация результатов проводилась согласно последним рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых (2016 г.) [30].

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

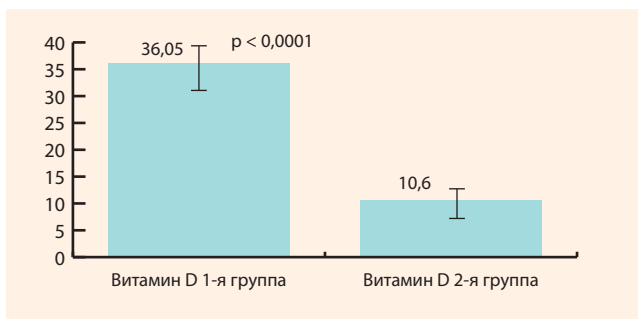
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам комплексного обследования в 1-ю группу вошли 30 пациентов с ХП, из них 11 (36,7%) женщин и 19 (63,3%) мужчин. Средний возраст больных составил 59,0 (53,0–64,0) лет. Средний показатель ИМТ в группе составил 21,455 (19,7000–25,1200) кг/м², а длительность анамнеза ХП – 9,1000 (7,1000–15,0000) года. 2-ю группу составили 28 человек, из них 13 (46,4%) женщин и 15 (53,6%) мужчин. Средний возраст этих больных составил 60,5 (52,0–68,0) года. В свою очередь, средний показатель ИМТ во 2-й группе представлен 19,22 (18,3000–23,8350) кг/м², а длительность анамнеза ХП – 9,6000 (7,0000–13,4000) года. Уровень эластазы достоверно не отличался между группами, однако в общей выборке больных была продемонстрирована достоверная обратная корреляция между длительностью анамнеза и уровнем эластазы ($r = -0,5626$; 95% ДИ $-0,7167 - -0,3560$, $p < 0,0001$).

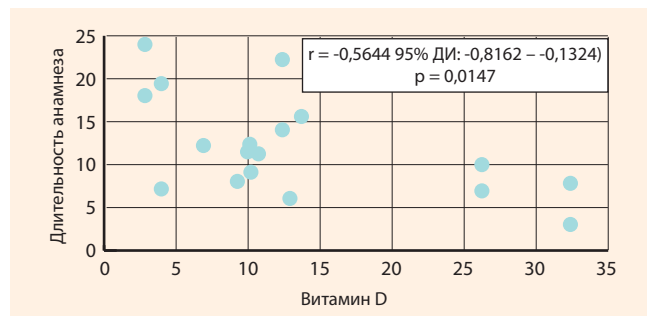
У пациентов 2-й группы (больные с аномальным нутритивным статусом) уровень витамина D оказался достоверно ниже по сравнению с таковым в 1-й группе (больные без отклонений в нутритивном статусе). Так, сывороточный уровень витамина D в 1-й группе составил 36,05 (95% ДИ 32,8397–38,9603) нг/мл, а во 2-й – 10,6 (95% ДИ 32,8397–38,9603) нг/мл (рис. 1). При статистиче-

● **Рисунок 1.** Уровень витамина D в обследуемых группах до назначения ЗФТ

● **Figure 1.** Vitamin D levels in the target groups prior to ERT



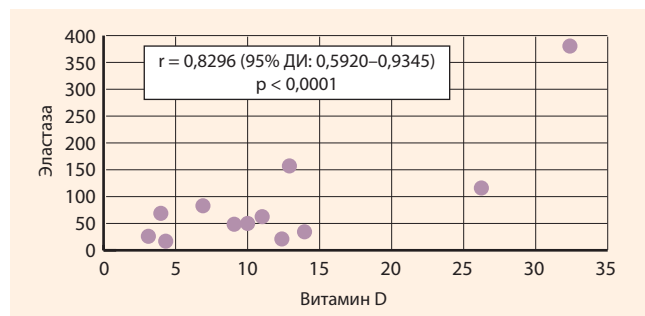
- **Рисунок 2.** Корреляция между длительностью анамнеза и уровнем витамина D во 2-й группе (с аномальным нутритивным статусом)
- **Figure 2.** Correlation between the duration of the present history and vitamin D levels in Group 2 (with abnormal nutritional status)



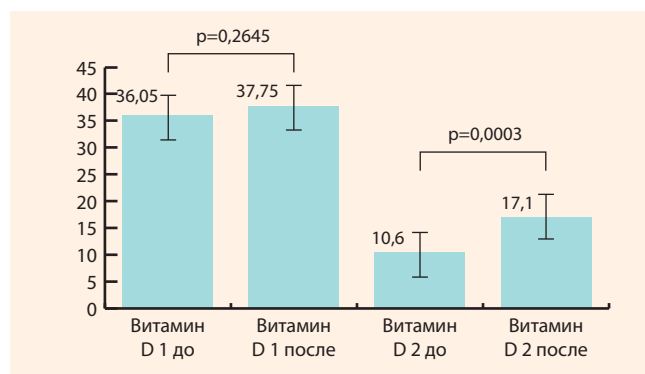
ском анализе взаимосвязей нами была выявлена достоверная обратная корреляция между длительностью анамнеза и уровнем витамина D в группе с аномальным нутритивным статусом ($r = -0,5644$; 95% ДИ $-0,8162 - -0,1324$, $p = 0,0147$) (рис. 2), а также достоверная прямая корреляция между уровнями эластазы и витамина D в группе с аномальным нутритивным статусом ($r = 0,8296$; 95% ДИ $0,592-0,9345$, $p < 0,0001$) (рис. 3). Таким образом, чем более выраженной и длительной является ВНПЖ у пациентов с ХП, тем выше риск формирования дефицита витамина D.

Согласно полученным результатам, долгосрочная ЗФТ (8–12 мес.) привела к достоверному повышению уровня витамина D в группе пациентов с аномальным нутритивным статусом с 10,6 (95% ДИ 32,8397–38,9603) нг/мл до 17,1 (95% ДИ 12,0166–23,6232) нг/мл ($p < 0,0003$). Статистически значимой динамики уровня витамина D в 1-й группе пациентов выявлено не было ($p < 0,2645$) (рис. 4). Несмотря на положительную динамику, продемонстрированную во 2-й группе, медиана уровня витамина D осталась в референтном интервале, характерном для дефицита, хоть и приблизилась к нижней границе недостаточности (согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, 2016 г.) [30]. Таким образом, ЗФТ за счет компенсации синдромов мальдигестии и мальабсорбции способствует положительной коррективке уровня витамина D у пациентов с изначальными признаками его дефицита, однако для оптимального корригирования данного состояния в регионах с низкой инсоляцией требуется дополнительный прием пероральных витаминных комплексов.

- **Рисунок 3.** Корреляция между уровнями эластазы и витамина D во 2-й группе (с аномальным нутритивным статусом)
- **Figure 3.** Correlation between elastase and vitamin D levels in group 2 (with abnormal nutrient status)



- **Рисунок 4.** Динамика уровня витамина D у больных ХП на фоне ЗФТ в обследуемых группах
- **Figure 4.** Dynamics of vitamin D level in CP patients against the background of ERT in the studied groups



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, синдром ВНПЖ, помимо низкой инсоляции, можно отнести к одним из основных факторов риска дефицита витамина D в российской популяции пациентов. Раннее выявление и корригирование дефицита витамина D у пациентов с ХП способствует профилактике целого ряда заболеваний, что должно обязательно учитываться врачом при долгосрочном планировании тактики комплексного ведения пациента с ХП. Настоящее исследование показало, что ЗФТ за счет компенсации синдромов мальдигестии и мальабсорбции у пациентов с ХП и ВНПЖ способствует положительной коррективке уровня витамина D у пациентов с изначальными признаками его дефицита.



Поступила/Received 04.04.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гуртовенко И.Ю., Баева Т.А. Хронический панкреатит: новые подходы к диагностике и терапии. Учебно-методическое пособие для врачей. М.: ФКУЗ «ГКГ МВД России», 2014. [Maev I.V., Kucheryavyy Y.A., Andreev D.N., Dicheva D.T., Gurtovenko I.Y., Baeva T.A. Chronic pancreatitis: new approaches to diagnosis and therapy. Guidance manual for physicians. Moscow: CCH of the MIA of Russia, 2014.] (In Russ.)
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. М.: ОАО «Издательство «Медицина», издательство «Шико», 2008. Том 2. [Maev I.V., Kucheryavyy Y.A. Pancreatic diseases. Moscow: OJSC Publishing House «Medicine», «Shiko» Publishing House, 2008. Volume 2.] (In Russ.)
3. Yadav D., Lowenfels A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013;144:1252-1261.
4. Forsmark C.E. Chronic Pancreatitis. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Edited by M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. 10th ed. 2015.

5. Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Nutritional Status in Patients with Chronic Pancreatitis. *Journal of Nutritional Therapeutics*. 2014;3(3):122-132. doi: 10.6000/1929-5634.2014.03.03.3.
6. Afghani E., Sinha A., Singh V.K. An overview of the diagnosis and management of nutrition in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract*. 2014;29:295-311.
7. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Бидеева Т.В. Статус питания больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):81-89. doi: 10.17116/terarkh201688281-89. [Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Bideeva T.V. Status of nutrition of patients with chronic pancreatitis. *Therapeutic archive [Terapevticheskij arhiv]*. 2016;88(2):81-89. doi: 10.17116/terarkh201688281-89.] (In Russ.)
8. Martinez-Moneo E., Stigliano S., Hedström A. et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*. 2016 Nov - Dec;16(6):988-994. doi: 10.1016/j.pan.2016.09.008.
9. Hoogenboom S.A., Lekkerkerker S.J., Fockens P., Boermeester M.A., van Hooft J.E. Systematic review and meta-analysis on the prevalence of vitamin D deficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2016 Sep - Oct;16(5):800-806. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.010.
10. National Osteoporosis Foundation. Physicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, D.C: NOF; 2014.
11. Winzenberg T., Jones G. Vitamin D and bone health in childhood and adolescence. *Calcif Tissue Int*. 2013 Feb;92(2):140-150. doi: 10.1007/s00223-012-9615-4.
12. Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008 Apr;87(4):1080S-1086S.
13. Anglin R.E., Samaan Z., Walter S.D., McDonald S.D. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2013 Feb;202:100-107. doi: 10.1192/bjp.bp.111.106666.
14. Jat K.R. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Trop Doct*. 2017 Jan;47(1):77-84.
15. Deng Q.F., Chu H., Wen Z., Cao Y.S. Vitamin D and Urinary Tract Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Clin Lab Sci*. 2019 Jan;49(1):134-142.
16. Huang S.J., Wang X.H., Liu Z.D. et al. Vitamin D deficiency and the risk of tuberculosis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Dec 28;11:91-102. doi: 10.2147/DDDT.S79870.
17. Iannuzzo G., Forte F., Lupoli R., Di Minno M.N.D. Association of Vitamin D deficiency with peripheral arterial disease: a meta-analysis of literature studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Mar 23. doi: 10.1210/jc.2018-00136.
18. Milazzo V., De Metrio M., Cosentino N., Marenzi G., Tremoli E. Vitamin D and acute myocardial infarction. *World J Cardiol*. 2017 Jan 26;9(1):14-20. doi: 10.4330/wjcv.9.1.14.
19. Min M., Patel B., Han S., Bocelli L., Kheder J., Vaze A., Wassef W. Exocrine Pancreatic Insufficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis: Identification, Treatment, and Consequences. *Pancreas*. 2018 Sep;47(8):1015-1018. doi: 10.1097/MPA.0000000000001137.
20. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Трудности и ошибки в тактике ведения больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив*. 2013;85(2):65-72. [Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Samsonov A.A., Andreev D.N. Difficulties and mistakes in tactics of chronic pancreatitis patients management. *Therapeutic archive [Terapevticheskij arhiv]*. 2013;85(2):65-72.] (In Russ.)
21. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.В. Лечебное питание больных хроническим панкреатитом. Учебно-методическое пособие. М., 2018. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Partsvania-Vinogradova E.V. Medical nutrition for patients with chronic pancreatitis. Educational-methodical manual. M., 2018.] (In Russ.)
22. Forsmark C.E. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1282e91.
23. Klapdor S., Dencke A., Klapdor R. Untersuchungen zur adäquaten oralen Substitutionstherapie eines Vitamin-D-Mangels bei Patienten mit Pankreaserkrankung. *Proc Germ Nutr Soc (Abstract)*. 2011;15:99.
24. Klapdor S., Richter E., Klapdor R. Vitamin D status and per-oral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease. *Anticancer Res*. 2012 May;32(5):1991-8.
25. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Лапина Т.Л., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Хлынов И.Б., Алексеенко С.А., Алексеева О.П., Чикунова М.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол*. 2014;4(24):70-97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Okhlobystin A.V., Kucheryavyy Yu.A., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Lapina T.L., Osipenko M.F., Simanenko V.I., Khllynov I.B., Alekseenko S.A., Alekseeva O.P., Chikunova M.V. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on Diagnostics and Treatment of Chronic Pancreatitis. *Russ. Journ. of gastroenterol., hepatol., koloproktol*. 2014;4(24):70-97.] (In Russ.)
26. Хатков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А., Абдулхаков С.Р., Алексеенко С.А., Алиева Э.И., Алиханов Р.Б., Бакулин И.Г., Барановский А.Ю., Белобородова Е.В., Белоусова Е.А., Буриев И.М., Быстровская Е.В., Вертянкин С.В., Винокурова Л.В., Гальперин Э.И., Горелов А.В., Гриневич В.Б., Данилов М.В. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: заместительная ферментная терапия. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):80-87. [Khatkov I.E., Maev I.V., Bordin D.S., Kucheryavyy Yu.A., Abdulkhakov S.R., Alekseenko S.A., Alieva E.I., Alikhanov R.B., Bakulin I.G., Baranovsky A.Yu., Beloborodova E.V., Belousova E.A., Buriev I.M., Bystrovskaya E.V., Vertyankin S.V., Vinokurova L.V., Galperin E.I., Gorelov A.V., Grinevich V.B., Danilov M.V. and others. Russian Consensus on Diagnostics and Treatment of Chronic Pancreatitis: Enzyme Substitution Therapy. *Therapeutic archive [Terapevticheskij arhiv]*. 2017;89(8):80-87.] (In Russ.)
27. Маев И.В., Бидеева Т.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Бугаев А.О. Фармакотерапия хронического панкреатита с позиций современных клинических рекомендаций. *Терапевтический архив*. 2018; 90(8):81-85. [Maev I.V., Bideeva T.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Buyeverov A.O. Pharmacotherapy of chronic pancreatitis from the point of view of modern clinical recommendations. *Therapeutic archive [Terapevticheskij arhiv]*. 2018; 90(8):81-85.] (In Russ.)
28. HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017 Mar;5(2):153-199.
29. De la Iglesia-García D., Huang W., Szatmary P. et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017 Aug;66(8):1354-1355. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312529.
30. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Беляя Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016; 62(4):60-84. [Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Belaya Zh.E., et al. Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists on diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Endocrinology problems [Problemy endokrinologii]*. 2016;62(4):60-84.] (In Russ.)