

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

№ 11, 2016

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДКА

Диагностика и лечение функциональной диспепсии. Эрадикационная терапия *H. pylori*: показания, схемы, показатели эффективности и критерии неэффективности. Тактика ведения пациента с ГЭРБ с учетом возрастных патогенетических особенностей

ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Место биологической терапии, системных и топических кортикостероидов в лечении язвенного колита. Этиология и патогенез запоров, алгоритм обследования и лечения с приведением клинических примеров.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Влияние микрофлоры кишечника на состояние печени, неврологические нарушения при вирусном гепатите С, диагностика и лечение лекарственных поражений печени.



4 602009 279522



НОВИНКА

РАБЕПРАЗОЛ

РАЗО®



Рег. №ЛП-002666 от 20.10.2014

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

№1 ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ИПП В РОССИИ²



ИПП – ингибитор протонной помпы.

ДОСТАТОЧНО ОДНОГО РАЗО®*

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

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

2. Компания Dr.Reddy's согласно данным ООО «Ай Эм Эс Хелс» в сегменте розничных продаж, госпитальных закупок и льготного лекарственного обеспечения за период январь-декабрь 2015 года.

Для медицинских работников. Реклама.

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

Главный редактор

Каприн А.Д., член-корр. РАН, д.м.н., профессор

Редакционная коллегия

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

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

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

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, кафедра педиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, Москва

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

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской хирургии, урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

Логутова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора ГБУЗ МО «МОНИИАГ» по научной работе, Москва

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

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

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Редакционный совет

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

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

Арутюнов Г.П., д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Барбараш О.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ

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

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

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

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

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

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

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

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

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

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва



свежий подход

сайт для практикующих
врачей

www.RMJ.ru

Полные тексты статей по заболеваниям
пищеварительной системы в разделе
«Гастроэнтерология».

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

РМЖ

№ 11, 2016
105066, г. Москва,
Спартакoвская ул., д. 16, стр. 1
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55
Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: http://www.rmj.ru
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399

директор

К.Н. Понкратова

исполнительный директор

А.М. Шутая

директор по развитию

Е.В. Семенова

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

редактор-корректор

Т.В. Дека

медицинский редактор

А.С. Симбирцева

коммерческий директор

О.В. Филатова

директор по рекламе

Е.Л. Соснина

отдел рекламы

С.А. Борткевича
Ю.В. Будыльникова

дизайн

Ю.В. Перевисла
В.П. Смирнов
Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков
П.А. Пучкова
Е.В. Федорова
Е.А. Шиняпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Периодика»

Адрес: 105005, Москва,

Гарднерoвский пер., д. 3, стр. 4

Тираж 50000 экз. Заказ № 21405

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства

массовой информации

ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции
не допускается

Бесплатно для медицинских учреждений
с условием обязательного ознакомления
с размещенной рекламой

Журнал включен в Российский индекс научного
цитирования (РИНЦ)

Импакт фактор – 0,584

▲ – на правах рекламы

Содержание:

ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖКТ

*Современный взгляд на терапию ГЭРБ: возможности
патогенетической и симптоматической терапии*

И.Г. Пахомова, Н.В. Барышникова

660

*Лечение функциональной диспепсии стандартными
и модифицированными фитопрепаратами:
результаты двойного слепого*

плацебо-контролируемого исследования

А. Мадиш, Х. Мелдерис, Г. Майр, И. Сассин, Д. Хотц

666

*Эрадикация H. pylori: современный взгляд
на старую проблему*

Ю.В. Евсютина

673

ЗАБОЛЕВАНИЯ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ ЖКТ

*Хронический запор: от симптома к диагнозу
и эффективной терапии. Алгоритм наших действий*

М.А. Ливзан, М.Ф. Осипенко

678

Оптимизация биологической терапии

язвенного колита препаратом голимумаб

О.В. Князев, А.В. Каграманова, Н.А. Фадеева,
П.Л. Щербаков, М.В. Кирова, А.И. Парфенов

682

Грибковые поражения желудочно-кишечного тракта

Т.Р. Омаров, Л.А. Омарова

687

*Новые горизонты в терапии пациентов
с синдромом раздраженного кишечника*

В.А. Ахмедов

693

*Роль системных и топических кортикостероидов
в терапии язвенного колита*

О.В. Князев, А.В. Каграманова, Н.А. Фадеева

697

*Функциональный запор: рекомендации
по диагностике и лечению*

О.Н. Минушкин

703

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Неврологические нарушения при вирусном гепатите С

И.В. Дамулин, Ч.С. Павлов

707

*Роль кишечной микробиоты в развитии
заболеваний печени и желчевыводящих путей*

О.И. Костюкевич, Н.А. Былова, А.С. Симбирцева

713

Лекарственные поражения печени:

диагностика, лечение

А.Ф. Логинов, Л.И. Буторова, В.А. Логинов

721

*Правила оформления статей, представляемых
к публикации в РМЖ «Гастроэнтерология»*

728

Современный взгляд на терапию ГЭРБ: возможности патогенетической и симптоматической терапии

К.М.Н. И.Г. Пахомова¹, К.М.Н. Н.В. Барышникова²

¹Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

²Первый Санкт-Петербургский ГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

В настоящее время проблема гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) занимает одну из лидирующих позиций в гастроэнтерологии. Несмотря на тот факт, что разработаны различные подходы к терапии и профилактике рецидивов данного заболевания, число пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ лишь увеличивается. На сегодняшний день хорошо изучены и описаны возможные звенья патогенеза данного заболевания, которые определяют те или иные подходы к лечению различных вариантов ГЭРБ. «Золотым стандартом» терапии ГЭРБ является назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП). При этом важно назначать как эффективные, так и безопасные средства коррекции симптомов ГЭРБ, а также учитывать возможность длительного поддержания ремиссии при их применении. Данным требованиям отвечают ИПП, созданные в варианте энантиомеров, обладающие улучшенным фармакокинетическим профилем. Интерес представляет появившийся относительно недавно на российском фармацевтическом рынке праворастворимый моноизомер лансопразола препарат Декслансопразол с технологией двойного высвобождения и возможностью длительно поддерживать антисекреторный эффект. Также в статье рассматриваются различные причины и подходы к терапии рефрактерных форм ГЭРБ с применением прокинетики, антацидов, альгинатов, ИПП ускоренного высвобождения.

Ключевые слова: ГЭРБ, рефрактерность, эффективность терапии, ИПП, Дексилант.

Для цитирования: Пахомова И.Г., Барышникова Н.В. Современный взгляд на терапию ГЭРБ: возможности патогенетической и симптоматической терапии // РМЖ. Гастроэнтерология. 2016. № 11. С. 660–665.

Current trends in GERD treatment: new potentialities of pathogenic and symptomatic therapy

Pakhomova I.G.¹, Baryshnikova N.V.²

¹I.I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russia

²I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia

ABSTRACT

Currently, gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the major issues in gastroenterology. Despite various treatment and preventive approaches, the number of patients with refractory GERD continues to grow. Potential pathogenic mechanisms of this disease (which are well-known and well-characterized) determine therapeutic strategies for GERD. Proton pump inhibitors (PPIs) are considered as the gold standard GERD treatment. The drugs for GERD should be both effective and safe and provide long-term remission. Enantiomers of PPIs with improved pharmacokinetic profile meet these requirements. Recently, dexlansoprazole, the dextrorotatory isomer of lansoprazole with dual release and long-term antisecretory effect, was approved in Russia. The paper discusses the causes of refractory GERD and algorithms of its treatment using prokinetic agents, antacids, and immediate-release PPIs.

Key words: GERD, refractory, efficacy of therapy, PPIs, Dexilant.

For citation: Pakhomova I.G., Baryshnikova N.V. Current trends in GERD treatment: new potentialities of pathogenic and symptomatic therapy // RMJ. Gastroenterology. 2016. № 11. P. 660–665.

Понимание патогенетических механизмов развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в последние годы существенно углубилось, что привело к разработке различных подходов к профилактике рецидивов заболевания (в т. ч. и осложнений ГЭРБ) и лечению разных категорий пациентов, страдающих ГЭРБ. Наиболее рациональным подходом, безусловно, будут считаться целенаправленная эндоскопическая диагностика и первичная профилактика эзофагита с учетом возможных факторов риска, что в большинстве случаев должно уменьшить частоту развития осложнений ГЭРБ, таких как эрозивный эзофагит, пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода.

Этиология и патогенез

Известно, что в основе патогенеза ГЭРБ лежит **патологический гастроэзофагеальный рефлюкс** (ГЭР), которому

способствует несостоятельность запирающего механизма кардии [1]. Снижение функции антирефлюксного барьера является основным патогенетическим механизмом развития ГЭРБ и обусловлено первичным снижением давления в нижнем пищеводном сфинктере (НПС), увеличением числа эпизодов спонтанного расслабления НПС (преходящих его расслаблений, частота которых максимальна в ночные часы), полной или частичной деструктуризацией НПС, что отмечается при грыже пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). Кроме того, в патогенезе ГЭРБ важное значение имеют:

- снижение клиренса пищевода (как химического – вследствие уменьшения нейтрализующего действия слюны и бикарбонатов пищеводной слизи, так и объемного – из-за угнетения вторичной перистальтики и снижения тонуса стенки грудного отдела пищевода);
- повреждающие свойства рефлюктата (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, лизолецитин и др.);

- снижение резистентности слизистой оболочки пищевода (неспособность противостоять повреждающему действию);
- нарушения опорожнения желудка;
- повышение внутрибрюшного (например, при ожирении, беременности, запоре) и внутрижелудочного давления (желудочный стаз, дуоденостаз функциональной или органической природы).

Важно отметить, что у части пациентов вследствие нарушений моторной функции желудка пища плохо перемешивается с его содержимым и формируется так называемый «кислотный карман» вблизи кардии [2]. Этот механизм играет роль в возникновении постпрандиальных рефлюксов и изжоги, появляющейся нередко через 30–60 мин после приема пищи.

Следует подчеркнуть, что при эрозивной форме ГЭРБ наблюдаются высокая кислотная экспозиция пищевода и **нарушение противорефлюксных механизмов**. У больных с эндоскопически негативным вариантом ГЭРБ заболевание может возникнуть даже при низкой желудочной секреции. Нередко у пациентов отмечается желчный компонент рефлюктата (желчные кислоты, лизолецитин и др.) в рамках дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР). Данные патогенетические особенности необходимо учитывать при выборе тактики ведения пациента с ГЭРБ.

Кроме того, при выборе тактики ведения пациента необходимо учитывать **возрастные патогенетические особенности**. Так, по мере старения человека уменьшается количество слюнных желез и тем самым снижается

продукция слюны; из-за уменьшения количества нервных узлов в сплетении Ауэрбаха возникает частичная денервация; нарушаются нормальная микроциркуляция в слизистой оболочке, продукция бикарбонатов и муцина железками подслизистого слоя; происходит снижение перистальтики и тонуса нижнего отдела пищевода, чаще возникает ГПОД и дивертикулы ввиду возрастных изменений соединительной ткани [3] (рис. 1).

Существенная роль в развитии ГЭРБ отводится ожирению. В ряде популяционных европейских исследований продемонстрирована корреляционная связь между избыточной массой тела и появлением симптомов ГЭРБ. В метаанализе 9 эпидемиологических исследований выявлена прямая зависимость между выраженностью клинической симптоматики ГЭРБ, поражением пищевода и значением индекса массы тела (ИМТ), особенно для ИМТ > 30 кг/м² [4]. При этом у пациентов с ожирением достоверно чаще диагностируются ГПОД, пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода [5].

Нередкой и серьезной проблемой, с которой приходится сталкиваться практикующим врачам, являются **лекарственные поражения пищевода**. ГЭРБ может возникать вследствие прямого раздражающего действия некоторых препаратов, снижения эффективности антирефлюксных механизмов и устойчивости слизистой к повреждающему действию экзо- и эндогенных факторов агрессии (табл. 1).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в качестве эффективного и доступного средства для патогенетической терапии боли и воспаления, а также аспирин (хорошо известен антиагрегантный эффект его низких доз) достаточно широко используются в клинической практике, что нередко предопределяет развитие серьезных поражений пищевода (пептического эзофагита, стриктур пищевода и др.) [6]. Следовательно, прием НПВП может быть независимым фактором риска развития ГЭРБ.

Также к возможным факторам риска развития или рецидива ГЭРБ можно отнести мужской пол, возраст >50 лет, указания на наличие в анамнезе эрозивного эзофагита, избыточную массу тела или ожирение, ГПОД.

Лечение

Основными факторами, которые обуславливают (практически наполовину) успех терапии ГЭРБ, являются [7]:

- изменение образа жизни и пищевых привычек (обязательная предпосылка эффективного антирефлюксного лечения пациентов с ГЭРБ);
- сон с приподнятым головным концом кровати (не менее чем на 15 см);
- снижение массы тела при необходимости;
- отказ от курения, приема спиртных напитков;
- частое дробное питание;
- не ложиться после еды в течение первого часа, не есть на ночь (последний прием пищи – за 2–3 ч до сна);
- ограничение в рационе жиров, продуктов, содержащих кофеин (кофе, крепкий чай), газированных напитков, шоколада, томатов (в т. ч. кетчупа), горячей, острой пищи;
- обогащение рациона продуктами, которые богаты пищевыми волокнами;
- отказ от тесной одежды, тугих поясов;
- подбор альтернативных лекарственных препаратов, не влияющих на слизистую пищевода и НПС (если возможно).

Основное терапевтическое направление лечения ГЭРБ – использование антисекреторной терапии, «золотым стан-



Рис. 1. Патогенез ГЭРБ у пожилых пациентов

Таблица 1. Лекарственные препараты, влияющие на появление симптомов ГЭРБ

Препараты с прямым повреждающим действием на слизистую пищевода	Препараты, снижающие тонус НПС
Ацетилсалициловая кислота НПВП Соли калия Соли железа Тетрациклины Кортикостероиды Бисфосфонаты (алендроновая кислота)	НПВП Нитраты Теофиллин Блокаторы кальциевых каналов Бета-блокаторы Антихолинергические препараты Допаминергические препараты Бензодиазепины Трициклические антидепрессанты

дартом» которой, согласно Генвальскому консенсусу, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) (назначаются в стандартных дозах). Если же к 7-му дню терапии нет должного эффекта (купирование изжоги, регургитации), необходимо провести дополнительное исследование причин неэффективности терапии, среди них могут быть недостаточная суточная доза ИПП либо низкий уровень комплаентности больного. В этой связи пациенту необходимо разъяснить правила лечения и сообщить о возможном развитии осложнений заболевания. Если же пациент соблюдает режим и выполняет назначения, но эффект недостаточен, установить причину неэффективности терапии позволяет суточный рН-мониторинг. Если он демонстрирует, что ИПП не обеспечил достаточного подавления кислотопродукции желудка, необходимо увеличить дозу препарата или заменить его [8].

При лечении ГЭРБ (в первую очередь эндоскопически позитивной формы) использование ИПП в стандартных терапевтических или, если это необходимо, удвоенных дозах позволяет добиваться заживления эрозий и язв в пищеводе практически у всех пациентов в течение 4–8 (реже – 12) нед. При этом поддерживающая терапия в дальнейшем с ежедневным приемом стандартной (или половинной) дозы ИПП обеспечивает ремиссию более чем у 80% пациентов в течение 1 года независимо от исходной тяжести эзофагита.

Важно подчеркнуть, что у больных с пищеводом Барретта ИПП принимаются длительно (с целью как терапии, так и профилактики аденокарциномы пищевода), в результате чего отмечается снижение уровня маркеров пролиферации, отсутствующее у тех пациентов, у которых сохраняется стойкий патологический кислотный рефлюкс ($\text{pH} < 4$). Длительное применение ИПП может приводить к частичной регрессии ограниченного участка цилиндрической метаплазии.

Ввиду широкого представительства препаратов данной группы на фармацевтическом рынке врач зачастую стоит перед выбором того или иного ИПП для лечения, и в большинстве случаев при этом учитываются не только клиническая эффективность препарата и рентабельность, но и лекарственные взаимодействия и степень безопасности для пациента.

В настоящее время в клинической практике используются ИПП с несколько различающимися химической структурой и механизмом действия: омепразол (исторически первый, «эталонный» ИПП), лансопразол, пантопразол, рабепразол, а также эзомепразол. Достаточно большой опыт применения (более 20 лет) ИПП показал, что назначение данных лекарственных препаратов не ассоциировано с риском развития серьезных нежелательных явлений. Вместе с тем побочные эффекты приема ИПП все же встречаются и могут проявляться головной болью, диспептическими явлениями, абдоминальной болью, повышением уровня печеночных трансаминаз, кожными реакциями. Данные о возможности повышения риска переломов, развитии остеопороза, бактериальных кишечных инфекций, внебольничной пневмонии при длительном приеме ИПП противоречивы [9]. Следовательно, пациенты могут получать ИПП по показаниям настолько длительно, насколько требует клиническая ситуация. При достижении клинико-эндоскопической ремиссии и сохраняющейся необходимости дальнейшего приема ИПП рекомендуется уменьшать дозу до минимально эффективной.

Известно, что ИПП являются производными бензимидазола. Они отличаются друг от друга структурой радика-

лов на пиридиновом и бензимидазольных кольцах. Механизм действия различных представителей этого класса одинаков, различия относятся в основном к фармакокинетике и фармакодинамике [10]. В последние годы особый интерес представляют препараты, являющиеся моноизомерами. Многие молекулы существуют в двух формах, являясь зеркальным отражением друг друга, подобно правой и левой руке. Такие молекулы называются оптическими, изомерами или энантиомерами. Однако, как правило, только одна из форм доминирует, подходя к различным рецепторам клеток, как «перчатка к руке», что позволяет улучшить фармакокинетический профиль лекарственного препарата, повысить его эффективность и безопасность. Большинство ИПП представляет собой рацемическую смесь лево- и правовращающих моноизомеров (50/50 S- и R-энантиомеров). Первым ИПП, созданным как моноизомер, был S-энантиомер омепразола эзомепразол, который уже имеет заслуженную клиническую репутацию. В 2014 г. на российском фармацевтическом рынке появился еще один энантиомер – правовращающий энантиомер лансопразола декслансопразол (Дексилант®). R-энантиомер имеет более медленный клиренс, что обеспечивает более высокую концентрацию в плазме крови по сравнению с S-энантиомером лансопразола [11]. Декслансопразол хорошо всасывается при приеме внутрь, его биодоступность составляет $\geq 76\%$. Важно подчеркнуть, что препарат благодаря технологии двойного высвобождения имеет 2 пика концентрации в плазме крови: через 1–2 ч и через 4–5 ч после приема, что позволяет длительно поддерживать антисекреторный эффект. Капсула Дексилант® содержит 2 типа гранул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Гранулы 1-го типа начинают высвобождать активное вещество в течение 1 ч после приема препарата, гранулы 2-го типа обеспечивают второе высвобождение активного вещества через 4–5 ч после приема, что позволяет сохранять рН желудочного содержимого > 4 в течение 17 ч и принимать препарат 1 р./сут. В исследовании M. Kukulka et al. было показано, что декслансопразол в дозе 60 мг обеспечивает достоверно лучший контроль показателя рН на протяжении 24 ч по сравнению с эзомепразолом 40 мг/сут [12]. Так, средний уровень внутрижелудочного рН для декслансопразола составил 4,3, а для эзомепразола – 3,7. Различие было статистически значимым ($p < 0,001$).

Дексилант® может применяться в любое время дня вне зависимости от приема пищи [13]. Для лечения эрозивного эзофагита любой степени тяжести рекомендованной дозой является 60 мг 1 р./сут, курс лечения – 8 нед. Поддерживающая терапия после лечения проводится в течение не менее 6 мес. в дозе 30 мг 1 р./сут. При необходимости (пациентам с эрозивным эзофагитом средней и тяжелой степени) поддерживающая доза может быть увеличена вдвое. Отмена декслансопразола после излечения эрозивного эзофагита не приводит к нарастанию симптоматики и не сопровождается усилением гипергастринемии. Рекомендованной дозой для лечения неэрозивной ГЭРБ является 30 мг 1 р./сут, курс лечения – 4 нед.

Важно подчеркнуть и преимущество использования препарата Дексилант® в лечении ГЭРБ у пациентов с избыточной массой тела или ожирением. Известно, что для полного купирования симптоматики требуется более продолжительная терапия ИПП, поскольку длительность лечения прямо пропорционально зависит от веса пациента: если у лиц с нормальной массой тела купирование изжоги

ИННОВАЦИОННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ДВОЙНОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ — ДЛИТЕЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ СИМПТОМОВ ГЭРБ¹⁻⁴


ДЕКСИЛАНТ®
декслансопразол



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



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



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

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

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

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

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

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Дексилант®.

Торговое название: Дексилант®. **Активное действующее вещество:** декслансопразол. **Лекарственная форма и дозировка:** капсулы с модифицированным высвобождением 30 мг, 60 мг. **Показания к применению:** лечение эрозивного эзофагита любой степени тяжести; поддерживающая терапия после лечения эрозивного эзофагита и облегчение проявлений изжоги; симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). **Способ применения и дозы:** внутрь, капсулу принимают целиком вне зависимости от приёма пищи. Также можно капсулу открыть, высыпать из неё гранулы в столовую ложку и смешать их с яблочным пюре; затем немедленно, не разжёвывая, проглотить. **Лечение эрозивного эзофагита любой степени тяжести.** Рекомендованной дозой является 60 мг 1 раз в сутки. Курс лечения — 8 недель. **Поддерживающая терапия после лечения эрозивного эзофагита и облегчение проявлений изжоги.** Рекомендованной дозой является 30 мг 1 раз в сутки. Пациентам с эрозивным эзофагитом средней и тяжёлой степени рекомендованной дозой является 60 мг 1 раз в сутки. В проведённых исследованиях курс лечения составлял до 6 месяцев. **Симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) (т.е. НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь).** Рекомендованной дозой является 30 мг 1 раз в сутки. Курс лечения — 4 недели. **Полная информация по способу применения и дозам представлена в инструкции по медицинскому применению. Противопоказания к применению:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, совместное применение с ингибиторами протеза ВИЧ (атазанавир, нефинавир), возраст до 18 лет, беременность, период лактации. **Побочное действие:** наиболее частыми нежелательными побочными реакциями являются диарея, метеоризм, боли в животе, тошнота, рвота, инфекции верхних дыхательных путей. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания:** перед началом лечения декслансопразолом следует исключить возможность злокачественного новообразования, поскольку препарат может маскировать симптомы и отсрочить правильную постановку диагноза. **Перечень всех особых указаний представлен в инструкции по медицинскому применению. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Дата выхода рекламного материала: апрель, 2016.

6150736 RU/DEXDR/0216/0005

Реклама

происходит на 3-й день от начала терапии, то у лиц с избыточной массой тела – лишь к 9-му дню. Эффективность декслансопрозола не зависит от ИМТ [14].

Препарат метаболизируется в печени при участии CYP2C19 и CYP3A4. Дексилант® может быть назначен без риска лекарственного взаимодействия пациентам, принимающим клопидогрел. В случае совместного приема корректировки дозы клопидогрела не требуется.

У определенной части пациентов с эндоскопически негативной формой ГЭРБ не отмечается должного ответа на терапию стандартными или даже удвоенными дозами ИПП. Данное обстоятельство часто связано с отсутствием кислых рефлюксов, наличием нормальных показателей закисления дистального отдела пищевода у значительной части данной категории пациентов. Кроме того, ИПП не способны купировать изжогу или регургитацию быстро.

Средствами скорой помощи при изжоге являются антациды и препараты альгиновой кислоты (альгинаты) [15]. При этом важно отметить, что их фармакокинетика принципиально различается. В основе действия антацидов лежит химическая нейтрализация соляной кислоты, участие в адсорбции пепсина и желчных кислот, цитопротективное действие, которое связано с повышением содержания простагландинов в слизистой оболочке желудка, стимуляцией секреции бикарбонатов, увеличением выработки гликопротеинов желудочной слизи. Они способны предохранять эндотелий капилляров подслизистого слоя от повреждения ulcerогенными веществами, улучшать процессы регенерации эпителиальных клеток. Разнообразие антацидов создает определенные трудности при выборе оптимального антацидного препарата в клинической практике. Наилучшими свойствами обладают катионные, невсасывающиеся антациды местного действия – алюминий- и магнийсодержащие. Важно отметить, что антацидные препараты принимаются через 30–40 мин после еды. Вместе с тем необходимо помнить, что, как и все препараты, невсасывающиеся антациды при длительном применении способны обуславливать ряд нежелательных эффектов. Наиболее частым побочным эффектом алюминийсодержащих антацидов является запор, связанный с угнетением моторики кишечника, реже – нарушение минерального костного обмена, развитие нефро- и энцефалопатии, недомогание и мышечная слабость, остеомалация и остеопороз и др.

Альгинаты при приеме внутрь быстро реагируют с кислотой в просвете желудка, образуя альгинатный гелевый барьер на поверхности содержимого желудка, физически препятствующий возникновению ГЭР, по сути, являясь в первую очередь антирефлюксным препаратом (как известно, в патогенезе ГЭРБ важную роль играет не только кислотно-пептический фактор, но и двигательная дисфункция пищевода, что проявляется частыми и длительными ГЭР). Это приводит к значительному ослаблению диспептических (изжога, регургитация) и болевых ощущений. Альгинатам присущи также сорбционные свойства в отношении желчных кислот и лизолецитина, что уменьшает риск развития и прогрессирования атрального рефлюкс-гастрита и обеспечивает протекцию щелочного рефлюкса желудочного содержимого в пищевод. Отсутствие системного действия у данного лекарственного средства, механизм которого имеет физическую природу, особенно актуально при использовании у лиц пожилого возраста и беременных.

Как было отмечено выше, нарушение моторной активности верхних отделов ЖКТ в патогенезе ГЭРБ является значимым фактором, который создает условия для контакта агрессивного содержимого желудка со слизистой оболочкой пищевода, возникновения морфологических изменений и клинических проявлений болезни. В ряде случаев ИПП не устраняют некоторые симптомы, чаще всего ассоциируемые с нарушением моторики пищевода и желудка, гиперчувствительностью желудка к растяжению. В подобных случаях при лечении больных ГЭРБ дополнительно показано использование прокинетиков, среди которых ограниченное применение имеет метоклопрамид (проникает через гематоэнцефалический барьер и вызывает экстрапирамидные нарушения (мышечный гипертонус, спазм лицевой мускулатуры, гиперкинезы)). При назначении домперидона необходимо учитывать его влияние на сердечно-сосудистую систему в виде удлинения интервала QT и аритмий и ограничить применение у пациентов с соответствующими нарушениями. Длительность применения домперидона составляет в среднем 10–14 дней. Итоприда гидрохлорид имеет комбинированный механизм действия, являясь антагонистом дофаминовых D2-рецепторов и блокоматором ацетилхолинэстеразы, лишен вышеперечисленных побочных эффектов и может применяться (при необходимости) свыше 14 дней.

Следует отметить, что практикующие врачи нередко сталкиваются с проблемой неэффективности применения ИПП у пациентов с ГЭРБ или с так называемой рефрактерной (резистентной) формой ГЭРБ. Резистентными к терапии ИПП предложено считать пациентов с отсутствием полного заживления слизистой оболочки пищевода или удовлетворительного купирования симптомов после проведения полного курса лечения стандартной (1 р./сут) дозой ИПП [8,16]. Причины неэффективности терапии ИПП могут быть связаны не только с патогенетическими особенностями ГЭРБ и терапией, но и с самим пациентом (табл. 2).

Наиболее частыми причинами резистентной ГЭРБ являются несоблюдение рекомендаций врача (низкая степень комплаентности), неправильный прием ИПП, ДГЭР. В этой связи важно еще раз подчеркнуть, что в отличие от большинства ИПП, прием которых должен осуществляться за 30 мин до еды, Дексилант® можно принимать в любое время дня вне зависимости от приема пищи, что не отражается на эффективности препарата. Если же в течение 4-х нед. терапия неэффективна, следует оценить наличие собственно ГЭР и адекватность назначенной терапии с помощью объективного метода исследования – 24-часовой рН-импедансометрии.

Таблица 2. Причины резистентности к терапии ИПП у пациентов с ГЭРБ

Причины рефрактерности, связанные:	
с пациентами	с терапией
Отсутствие приверженности терапии	Метаболизм ИПП
Несоблюдение времени и кратности приема препарата	Наличие ночного кислотного прорыва
ГПОД	Состояние желудочной секреции
Состав рефлюктата и ДГЭР	Симптомы ГЭРБ в отсутствие рефлюксов в просвет пищевода, гиперчувствительность пищевода к нормальному содержанию кислоты в его просвете
Замедленная моторно-эвакуаторная функция желудка	Прием дженериков неудовлетворительного качества
Мутации протонной помпы	

При ДГЭР помимо ИПП необходимо дополнительно назначение в различных комбинациях прокинетиков, урсодезоксихолевой кислоты (цитопротективный эффект), антацидов или препаратов альгиновой кислоты (в качестве адсорбентов желчных кислот и лизолецитина и цитопротекторов).

Ночной кислотный прорыв (НКП) не является полноценным проявлением резистентности к ИПП, однако при его наличии на фоне антисекреторной терапии сохраняются проявления ГЭРБ. НКП называют периоды снижения pH в пищеводе < 4 ночью длительностью более 1 ч и с повторяющейся у ряда пациентов изжогой. НКП присутствуют у 10% больных ГЭРБ, принимающих ИПП 1–2 р./сут [17]. В случае однократного приема ИПП перед завтраком НКП развивается в вечернее время (обычно около 23 ч) и длится в течение нескольких часов. Если ИПП применяются 2 р./сут, провал pH < 4 отмечается через 6–7 ч после приема вечерней дозы. Для снижения частоты возникновения НКП предлагаются разные подходы – назначение из числа ИПП препаратов с более выраженным антисекреторным эффектом и длительностью действия. В этой связи важно отметить, что Дексилант® за счет пролонгированного антисекреторного эффекта и возможности однократного приема вне зависимости от времени суток также может эффективно купировать НКП. Среди дополнительных вариантов коррекции НКП предлагается добавление к ИПП блокатора H_2 -гистаминовых рецепторов III поколения или прокинетиков, антацидов, альгинатов. Последние рекомендуется назначать на ночь. В последние годы свою эффективность в терапии НКП показали ИПП ускоренного высвобождения (омепразол инста) [18].

При наличии у пациента нормального времени экспозиции соляной кислоты и отсутствии корреляции рефлюксов с возникновением симптомов необходимо исключать гиперсенситивный пищевод либо функциональную изжогу и рассмотреть возможность назначения антидепрессантов.

Возможный алгоритм ведения пациента с ГЭРБ при неэффективности назначения ИПП представлен на рисунке 2.

Таким образом, подход к терапии ГЭРБ должен учитывать как наличие факторов риска повреждения слизистой пищевода, так и патогенетические особенности заболевания, особенно при наличии целого комплекса причин и механизмов развития ГЭРБ у каждого конкретного пациента. ИПП в настоящее время являются, несомненно, препара-

тами выбора для лечения ГЭРБ. Вместе с тем для достижения наибольшей эффективности лечения и сохранения ремиссии заболевания необходимы комплексный подход с рекомендациями по изменению образа жизни и пищевых привычек, а также использование комбинации ИПП и препаратов, обладающих антирефлюксным и цитопротективным действием.

Литература

1. Dent J. Pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and novel options for its therapy // *Neurogastroenterol Motil.* 2008. Vol. 20 (Suppl 1). P. 91–102.
2. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Терапевтический архив.* 2014. № 2. С. 76–81 [Bordin D.S. «Kislotnyj karman» kak patogeneticheskaja osnova i terapevticheskaja mishen' pri gastroezofageal'noj refluksnoj bolezni // *Terapevticheskij arhiv.* 2014. № 2. С. 76–81 (in Russian)].
3. Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Калиновская Е.Г. Гериатрия в терапевтической практике. Киев: Здоровье, 1993. 840 с. [Korkushko O.V., Chebotarev D.F., Kalinovskaja E.G. Geriatrija v terapevticheskoj praktike. Kiev: Zdorov'e, 1993. 840 s. (in Russian)].
4. Hampel H., Abraham N.S., El Serag H.B. et al. Metaanalysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications // *Ann.Intern. Med.* 2005. Vol. 143. P. 199–211.
5. Ai Fujimoto, Shu Hoteya, Toshiro Iizuka et al. Obesity and Gastrointestinal Diseases // *Gastroenterol Res Pract.* 2013. Vol. 2013. P. 760574.
6. Каратаев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. и др. Прием НПВП и патология пищевода: связь с основными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), частота развития и факторы риска эрозивного эзофагита // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2008. № 3. С. 11–16 [Karateev A.E., Uspenskij Ju.P., Pakhomova I.G. i dr. Priem NPVP i patologija pishheвода: svjaz' s osnovnymi simptomami gastroezofageal'noj refluksnoj bolezni (GJeRB), chastota razvitiya i faktory riska jerozivnogo jezofagita // *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastroenterologija.* 2008. № 3. С. 11–16 (in Russian)].
7. Бордин Д.С. Алгоритм диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2011. № 8. С. 55–58 [Bordin D.S. Algoritm diagnostiki i lechenija gastroezofageal'noj refluksnoj bolezni. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastroenterologija. 2011. № 8. С. 55–58 (in Russian)].
8. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. М., 2014. 23 с. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Truhmanov A.S. i dr. Gastroezofageal'naja refluksnaja bolezni'. Klinicheskie rekomendacii. Rossijskaja Gastroenterologicheskaja Associacija. M., 2014. 23 c. (in Russian)].
9. Thomson A.B. et al. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors // *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16. P. 2323–2330.
10. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. М.: ИКЦ «Академкнига». 2001. 14 с. [Isakov V.A. Ingibitory protonnogo nasosa: ih svojstva i primenenie v gastroenterologii. M.: IKC «Akademkniga». 2001. 14 s. (in Russian)].
11. Katsuki H. et al. Determination of R(+) and S(-)-lansoprazole using chiral stationary-phase liquid chromatography and their enantioselective pharmacokinetics in humans // *Pharm Res.* 1996. Vol. 13. P. 611–615.
12. Kukulka M., Eisenberg C. 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. Vol. 4. P. 213–220.
13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дексилант®. Пер. уд. ЛП 002477 от 26.05.2014 [Instrukcija po primenjenju lekarstvennogo preparata dlja medicinskogo primenjenja Deksilant®. Reg.ud. LP 002477 от 26.05.14 (in Russian)].
14. Peura D.A., Pilmer B. et al. The effects of increasing body mass index on heartburn severity, frequency and response to treatment with dexlansoprazole or lansoprazole // *Aliment Pharmacol Ther.* 2013. Vol. 37. P. 810–818.
15. Пасечников В.Д. Альгинат-антацидный комплекс в патогенетической терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Гастроэнтерология и гепатология (русское издание).* 2013. № 6. С. 281 [Pasechnikov V.D. Al'ginat-antacidnyj kompleks v patogeneticheskoj terapii gastroezofageal'noj refluksnoj bolezni. Gastroenterologija i gepatologija (Russkoe izdanie). 2013. № 6. С. 281 (in Russian)].
16. Cicala M., Emerenziani S. et al. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease // *World J Gastroenterol.* 2013. Vol. 19 (39). P. 6529–6535.
17. Peghini P.L., Katz P.O. et al. Nocturnal recovery or gastric acid secretion with twice daily dosing of proton pump inhibitors // *Am J Gastroenterol.* 1998. Vol. 93. P. 763–767.
18. Пасечников В.Д. Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний // *РЖГГК.* 2004. № 3. С. 32–39. [Pasechnikov V.D. Kljuchi k vyboru optimal'nogo ingibitora protonnoj pompy dlja terapii kislotozavisimyh zabolevanij // *RZhGGK.* 2004. № 3. С. 32–39 (in Russian)].
19. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Алгоритм ведения пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ // *PMJ.* 2015. № 28. С. 1682–1683 [Evjutina Ju.V., Truhmanov A.S. Algoritm vedenija pacientov s refrakternoj formoj GJeRB // *RMZh.* 2015. № 28. С. 1682–1683 (in Russian)].

RU/DEXDR/0516/0009



Лечение функциональной диспепсии стандартными и модифицированными фитопрепаратами: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования

А. Мадиш¹, Х. Мелдерис², Г. Майр³, И. Сассин⁴, Д. Хотц¹

¹Клиника гастроэнтерологии, больница общего профиля, Целле, Германия

²Частная гастроэнтерологическая практика, Гамбург, Германия

³P. F. K. International GmbH, Кауфбойрен, Германия

⁴Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Дармштадт, Германия

РЕЗЮМЕ

Цель: оценка эффективности и безопасности препарата растительного происхождения с торговым наименованием STW 5 (Иберогаст®), содержащего экстракты иберийки горькой, цветков ромашки, листьев мяты перечной, плодов тмина, корня солодки, листьев Melissa, корня дягиля, травы чистотела и плодов расторопши, и экспериментального препарата STW-5-S (без экстракта иберийки горькой) у пациентов с функциональной диспепсией (ФД).

Материал и методы: после выполнения диагностических процедур в стандартном объеме и завершения фазы вымывания продолжительностью как минимум 7 дней было отобрано 60 пациентов с ФД, которых случайным образом распределили на 3 группы (STW 5 (Иберогаст®), STW-5-S или плацебо). Продолжительность лечения в каждой группе составила 4 нед. В качестве первичной конечной точки анализировалось изменение суммы баллов по Профилю симптомов желудочно-кишечных расстройств (GIS), который включает 10 симптомов, характерных для желудочно-кишечных расстройств (выраженность симптомов оценивается по шкале Лайкерта).

Результаты: исследование завершили все 60 пациентов (средний возраст — 46,8 года (25–70) 38 женщин и 22 мужчины). Через 2 и 4 нед. исследуемые фитопрепараты (STW 5 (Иберогаст®) и STW-5-S) продемонстрировали статистически достоверную разницу в сумме баллов GIS по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Статистически достоверной разницы между фитопрепаратами по их эффективности не выявлено ($p > 0,05$), однако лечение стандартным препаратом STW 5 (Иберогаст®) позволяет быстрее добиться уменьшения суммы баллов GIS, чем использование экспериментального препарата STW-5-S, не содержащего экстракт иберийки горькой ($p = 0,023$).

Заключение: при ФД стандартный фитопрепарат STW 5 (Иберогаст®) и его модификация STW-5-S статистически достоверно эффективнее по сравнению с плацебо. Экстракт иберийки горькой, по-видимому, оказывает дополнительный эффект в отношении диспепсических явлений.

Ключевые слова: фитопрепарат, функциональная диспепсия.

Для цитирования: Мадиш А., Мелдерис Х., Майр Г. и др. Лечение функциональной диспепсии стандартными и модифицированными фитопрепаратами: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // ГМЖ. Гастроэнтерология. 2016. № 11. С. 666–672.

A plant extract and its modified preparation in functional dyspepsia. Results of a double-blind placebo controlled comparative study

Madisch A.¹, Melderis H.², Mayr G.³, Sassin I.⁴, Hotz J.¹

¹Klinik für Gastroenterologie, Allgemeines Krankenhaus Celle

²Praxis für Gastroenterologie, Hamburg

³P. F. K. International GmbH, Kaufbeuren

⁴Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Darmstadt

ABSTRACT

Aim. To assess the efficacy and safety of the commercially available herbal preparation (Iberogast®, STW-5*) containing extracts from bitter candy tuft, chamomile flower, peppermint leaves, caraway fruit, licorice root, lemon balm leaves, angelica root, celandine herbs, milk thistle fruit and its research preparation STW-5-S (without bitter candy tuft) in patients with functional dyspepsia.

Patients and methods. After a standardized diagnostic work-up and at least 7 days free of medication, 60 patients, diagnosed with functional dyspepsia, were recruited in a multicenter trial and randomly assigned to one of 3 treatment groups (STW-5, STW-5-S or placebo). Each patient received the treatment for 4 weeks. The main outcome variables were the improvement of a gastrointestinal symptom score (GIS), a sum score consisted of 10 dyspeptic symptoms rated on a Likert scale. Dyspeptic symptoms were assessed at baseline, 2 and 4 weeks after treatment.

Results. 60 patients completed the trial (mean age 46.8 years, range 25–70, female 38 patients). Compared with placebo-group both herbal preparations STW-5 and STW-5-S showed a clinically significant improvement of GIS after 2 and 4 weeks of treatment ($p < 0.001$). No statistically significant difference could be observed between the efficacy of STW-5 and STW-5-S ($p > 0.05$), but a solid improvement of gastrointestinal symptoms could be achieved earlier with STW-5 than with its research preparation STW-5-S without bitter candy tuft ($p = 0.023$).

Conclusions. In patients with functional dyspepsia, the commercially available herbal preparation STW-5 and its modified dispense STW-5-S tested improved dyspeptic symptoms significantly better than placebo. The extract bitter candy tuft appeared to have an additive effect on dyspeptic symptoms.

Key words: *herbal preparation, functional dyspepsia.*

For citation: Madisch A., Melderis H., Mayr G. et al. A plant extract and its modified preparation in functional dyspepsia. Results of a double-blind placebo controlled comparative study // RMJ. Gastroenterology. 2016. № 11. P. 666–672.

Введение

Ежегодно жалобы, характерные для диспепсических расстройств, предъявляют до 30% людей, но лишь у четверти таких пациентов жалобы продолжительны или выражены настолько, что они обращаются за медицинской помощью. Органические поражения диагностируются примерно в 30% случаев. В большинстве случаев никакой органической причины обнаружить не удастся, и в результате ставится диагноз функциональной диспепсии (ФД) [1–4]. Таким образом, о ФД (или синдроме раздраженного желудка) говорят при наличии жалоб со стороны верхнего отдела ЖКТ, которые сохраняются или рецидивируют в течение 3 мес., когда стандартные диагностические процедуры не выявляют органического поражения пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки или соседних органов (печени, желчного пузыря, поджелудочной железы) [1–4]. Для ФД характерны такие жалобы, как боли в эпигастриальной области, чувство жжения и ощущение переполнения желудка, раннее насыщение [2].

ФД распространена довольно широко, являясь причиной достаточно серьезных страданий. Она обладает высокой социально-экономической значимостью. Помимо прямых затрат на лечение и частые посещения врача она сопряжена с непрямыми затратами вследствие потери дней трудоспособности.

Патогенез синдрома ФД многофакторный и до настоящего времени до конца не изучен. По этой причине этиотропной терапии данного заболевания до сих пор нет. Таким пациентам назначают симптоматическое лечение сроком на 2–4 нед., пока имеющиеся жалобы не будут купированы. Препаратов, которые были бы эффективны в течение продолжительного времени, равно как и медикаментозной профилактики рецидивов, пока не существует [5–9].

Фитотерапия, эффективность которой оценивалась в ходе плацебо-контролируемых исследований, в последние годы приобретает все большее значение в лечении функциональных заболеваний желудка и кишечника, в т. ч. ФД и синдрома раздраженного желудка [12–14, 17–19].

В клинической практике зачастую используются комбинированные препараты. Компоненты фитопрепаратов обладают спазмолитическим и/или ветрогонным действием, благодаря чему эти лекарственные средства способны купировать симптомы ФД.

На протяжении многих лет Иберогаст® (STW 5 (Иберогаст®)) применяется в амбулаторных условиях для лечения ФД. STW 5 (Иберогаст®) представляет собой комбинированный препарат растительного происхождения, содержащий экстракт иберийки горькой (*Iberis amara*) и спиртовые экстракты листьев мяты перечной (*Menthae piperitae*), цветков ромашки (*Matricariae*), травы чистотела (*Chelidonii*), корня солодки (*Liquiritiae*), плодов расторопши (*Cardui mariae*), корня дягиля (*Angelicae*), листьев мелиссы (*Melissae*) и плодов тмина (*Carvi*). В ходе экспериментальных исследований было продемонстрировано, что эти субстанции обладают антибактериальным и спазмолитическим действием, а при пониженном тонусе мускулатуры оказывают тонизирующее действие, тем самым нормализуя деятельность ЖКТ и устраняя метеоризм.

Пациенты и методы

В ходе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования оценивалась эффективность стандартного фитопрепарата STW 5 (Иберогаст®) и экспериментального препарата STW 5-S (без экстракта иберийки горькой) у пациентов с ФД.

Цель

В данном случае исследователи хотели получить ответ на вопрос: как сказывается отсутствие экстракта *Iberis amara*, который присутствует в препарате с торговым наименованием, на эффективности и переносимости лекарственного средства?

Отбор пациентов

Рандомизированные плацебо-контролируемые двойные слепые клинические исследования проводились в 4-х гастроэнтерологических центрах (терапевтами или гастроэнтерологами частной практики) в соответствии с принципами, прописанными в Хельсинкской декларации.

В исследовании принимали участие мужчины и женщины в возрасте 25–70 лет с клинически верифицированной ФД, у которых на момент начала исследования имела место яркая симптоматика диспепсических расстройств длительностью не менее 4 нед. После получения всех необхо-

Таблица 1. Критерии включения и исключения

Критерии включения
Мужской и женский пол, возраст от 25 до 70 лет
Клинически верифицированная функциональная диспепсия (отсутствие органических изменений по результатам эзофагогастродуоденоскопии, ультразвукового исследования брюшной полости, лабораторных исследований)
Яркая симптоматика диспепсических расстройств на протяжении как минимум 4 нед.
Критерии исключения
Диагностированная язвенная болезнь
Злокачественные новообразования ЖКТ
Хронические воспалительные заболевания кишечника
Панкреатит
Холецистит, холангит
Дивертикулит
Пищевая аллергия
Слишком частое использование слабительных средств
Применение препаратов, влияющих на ЖКТ
Психические расстройства
Аллергия на компоненты исследуемого препарата
Операции на брюшной полости (кроме аппендэктомии) в течение предшествующих 6 мес.
Диагностированный синдром раздраженного желудка
Участие в других клинических исследованиях
ВИЧ-положительный статус
Диагностированная мальабсорбция, нарушение пищеварения
Заболевания мочеполовой системы
Заболевания сердца
Заболевания щитовидной железы

димых разъяснений перед началом исследования пациенты в обязательном порядке подписывали добровольное информированное согласие.

Важно отметить, что пациенты продолжали принимать все препараты, которые использовали до начала исследования, в той же самой дозировке. Впрочем, это не касалось лекарственных средств, воздействующих на ЖКТ, которые могли повлиять на оценку эффективности изучаемого препарата, таких как прокинетики (метоклопрамид, домперидон, цизаприд), препараты для снижения кислотности (антациды, пирензипин, H_2 -блокаторы, ингибиторы протонной помпы) и препараты висмута. Длительность фазы вымывания, которая необходима для прекращения эффекта ранее использовавшихся лекарств до начала применения исследуемого препарата, составила 7 дней.

Критерии включения и исключения представлены в таблице 1.

Дизайн исследования

Перед началом фазы лечения все пациенты были случайным образом распределены на группы (рандомизация в соотношении 1:1:1), в которых были назначены STW 5 (Иберогаст®), STW-5-S или плацебо в дозировке 20 капель 3 р./сут. STW-5-S представляет собой аналог препарата STW 5 (Иберогаст®), который не содержит экстракт *Iberis amara*. Медицинский осмотр пациентов осуществлялся 4 раза: за 1 нед. до начала лечения (день -7), в день 0 (начало фазы лечения), день 14 (первый контрольный осмотр) и день 28 (второй контрольный осмотр).

Переносимость исследуемых препаратов систематически отслеживалась при каждом контрольном осмотре путем регистрации всех нежелательных явлений по жизненно важным показателям и параметрам стандартных методов обследования. В конце исследования выносилось общее заключение о переносимости лечения.

Таблица 2. Исходные клинические характеристики пациентов

Параметр		Изучаемый препарат			Выборка в целом	
		STW 5 (Иберогаст®)	STW-5-S	Плацебо		
Число пациентов		20	20	20	60	
Возраст, лет	Среднее	49,2	47,2	44,2	46,8	
	CO	10,0	12,4	12,0	11,5	
	≤ 30	1	3	4	8	(13,3%)
	31 ± 40	4	3	4	11	(18,3%)
	41 ± 50	5	4	7	16	(26,7%)
	51 ± 60	7	8	3	18	(30,0%)
	≥ 61	3	2	2	7	(11,7%)
Пол	мужской	4	9	9	22	(36,7%)
	женский	16	11	11	38	(63,3%)
Рост, см	м:	Среднее	177	176	182	179
		CO	2	8	3	6
	ж:	Среднее	165	166	166	166
		CO	5	5	5	5
Масса тела, кг	м:	Среднее	76,3	80,9	83,2	81,0
		CO	2,9	9,3	6,6	7,6
	ж:	Среднее	68,2	65,3	71,0	68,2
		CO	9,3	6,7	12,6	9,8
	данных нет		—	—	1	
	данных нет	1	—	—	1	
Длительность заболевания	3–6 мес.	14	10	10	34	(56,7%)
	6–12 мес.	3	8	6	17	(28,3%)
	более 1 года	3	2	4	9	(15,0%)
Характер течения заболевания	стабильное	8	7	9	24	(40,0%)
	с жалобами	2	3	3	8	(13,3%)
	прогрессирующее	—	—	—	—	
	с жалобами	9	9	8	26	(43,3%)
	ослабевающее	1	1	—	2	(3,3%)
	с жалобами					
	ремиттирующий-рецидивирующий					
	с жалобами					
Выраженность жалоб	с обострениями					
	отсутствуют	—	—	—	—	
	незначительные	1	2	2	5	(8,3%)
	умеренные	12	14	15	41	(68,3%)
	выраженные	6	4	2	12	(20,0%)
	очень выраженные	1	—	1	2	(3,3%)

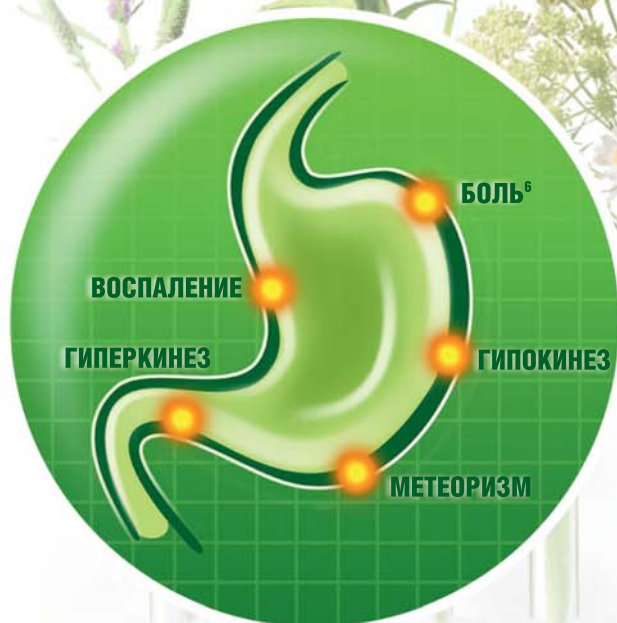
CO – стандартное отклонение

Иберогаст®



СИЛА РАСТЕНИЙ В ДЕЙСТВИИ

Уникальный¹ растительный нормокинетик с клинически доказанной эффективностью (класс 1A)² для многоцелевой терапии функциональной диспепсии³ и СРК⁴



- Расслабляет и/или тонизирует участки ЖКТ с нарушенной моторикой
- Уменьшает основные симптомы СРК (спастические боли, чередование запоров и диареи)⁵ и функциональной диспепсии (боль и дискомфорт в эпигастрии)⁶
- Снижает висцеральную гиперчувствительность⁷
- Начинает действовать уже через 15 минут⁸



L.RU.MKT.CC.07.2015.0857

1. Единственный лекарственный препарат, содержащий данные растительные экстракты. По данным Государственного реестра лекарственных средств по состоянию на 6 июля 2015 года.

2. ЖКТ – Teleкс. 60. Издание DGVs 2005 – Фитотерапевтика в гастроэнтерологии: что является валидным? Симпозиум 15 сентября 2005 года, газета «Гастроэнтерология» 2005; 12.

3. Meizer J., Rösch W., Reichling J. et al. Мета-анализ: фитотерапия функциональной диспепсии с применением растительного препарата STW 5 (Иберогаст®).

4. Klein-Galczinsky C., Sassin I. Наблюдательное исследование переносимости и эффективности Иберогаста в лечении синдрома раздраженного кишечника. Фитотерапия в преддверии нового тысячелетия (абстракты), 1999; 125: 25.

5. Holtmann G., Adam B., Vinson B. Доказательная медицина и фитотерапия при функциональной диспепсии и синдроме раздраженного кишечника. Систематический анализ проведенных исследований препарата Иберогаст. Венская медицинская газета, 2004; 154: 21–22.

6. Препарат STW 5 (Иберогаст®). Фитопрепарат для пациентов, страдающих функциональной диспепсией: результаты мультицентрового, плацебо-контролируемого двойного слепого исследования Ulrike von Arnim, M.D., Ulrich Peitz, M.D., Bettina Vinson, M.D., PhD., Peter Maitertheimer, M.D., PhD. Американский журнал гастроэнтерологии, 2007 ISSN 0002-9270, стр. 1268.

7. Шентулин А.А. Синдром раздраженного кишечника: что мы видим «внутри хрустального шара»? РМЖ: гастроэнтерология, 2014; 3–7.

8. Vinson B.R., Holtmann G. Начало действия и эффективность STW 5 (Иберогаст) в клинических условиях у пациентов с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника. Гастроэнтерология, N. 144, с. 682 MO 1881.

Торговое название: Иберогаст® (Iberogast®). **МНН или группировочное название:** –. **Лекарственная форма:** капли для приема внутрь. **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика. Препарат обладает выраженным противовоспалительным действием, а также нормализует тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта: способствует устранению спазма без влияния на нормальную перистальтику, а при пониженном тонусе и моторике оказывает тонизирующее, прокинетическое действие. В эксперименте in vitro ингибирует рост 6 подвидов *Helicobacter pylori*. Иберогаст® снижает интенсивность изъязвления слизистой оболочки желудка, секреции соляной кислоты, уменьшает концентрацию лейкотриенов, усиливает продукцию муцина, повышает концентрацию мукопротективного простагландина E2 в слизистой оболочке желудка. **Показания к применению.** Препарат применяется для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (в том числе синдрома раздраженного кишечника), проявляющихся тяжестью в эпигастриальной области, спазмами желудка или кишечника, отрыжкой, тошнотой, метеоризмом, запором, диареей или их чередованием, а также в составе комплексной терапии гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, калькулезный холецистит. Детский возраст (до 18 лет) – из-за недостаточности клинических данных. **Способ применения и дозы.** Внутрь, по 20 капель 3 раза в день, перед или во время еды, с небольшим количеством воды. Длительность терапии составляет 4 недели. Увеличение продолжительности и проведение повторных курсов лечения возможно по рекомендации врача. **Побочное действие.** Возможны аллергические кожные реакции, одышка, а также тошнота, рвота, диарея. При появлении побочных реакций необходимо отменить препарат и обратиться к врачу.

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

Конечная и промежуточная точки исследования

В качестве первичной конечной точки оценивалось изменение суммы баллов по Профилю симптомов желудочно-кишечных расстройств (GIS) [13] у всех пациентов (анализ в соответствии с принципом назначенного лечения). GIS включает 10 симптомов, характерных для желудочно-кишечных расстройств: боли в эпигастральной области, тошнота, позывы к рвоте, рвота, ощущение переполнения, желудочные колики, раннее насыщение, отсутствие аппетита, изжога или отрыжка кислым, чувство дискомфорта за грудиной. Интенсивность каждого из этих симптомов оценивается по 5-балльной шкале Лайкерта (0 – отсутствие симптома, 1 – легкая, 2 – умеренная, 3 – выраженная, 4 – очень выраженная степень проявления).

Статистическая обработка данных

Помимо оценки стандартных статистических параметров, таких как средняя величина, стандартное отклонение и статистическое распределение, в процессе исследования применялись следующие методы статистической обработки данных:

- U-критерий Вилкоксона – Манна – Уитни (двусторонний) для исходного сравнения;
- однофакторный дисперсионный анализ для сравнения средних значений между группами;
- анализ ковариаций при проведении повторных измерений для выявления разницы между суммами баллов по оцениваемым симптомам в разные сроки (день 14 минус день -7 и день 28 минус день -7, т. е. по сравнению с днем -7);
- критерий χ^2 для сравнения статистического распределения между группами.

Все статистические тесты проводились при уровне значимости $\alpha = 5\%$.

Первичную оценку выполняли в популяции по назначенному лечению (ИТТ), которая включает всех пациентов, явившихся на контрольное обследование.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ SAS и BMDP (анализ ковариаций для модели повторных измерений).

Результаты**Описание выборки пациентов**

В начале исследования группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, продолжительности заболевания и выраженности симптоматики диспепсических расстройств (сумма баллов GIS, отдельно взятые симптомы) (табл. 2).

Средний возраст пациентов составил 46,8 года. Анамнез заболевания варьировал от нескольких недель до года.

Влияние на симптоматику со стороны ЖКТ

В каждую из 3-х групп было включено по 20 пациентов. Анализ осуществлялся в соответствии с принципом назначенного лечения (ИТТ). Исходные показатели во всех группах были сходными. На фоне лечения исследуемыми препаратами (STW 5 (Иберогаст®), STW-5-S) через 14 и 28 дней была выявлена небольшая статистически значимая разница в сумме баллов GIS по сравнению с таковой при применении плацебо ($p < 0,001$). Разница между изучаемыми препаратами и на 14-й, и на 28-й день была менее явной, хотя в группе STW 5 (Иберогаст®) имела место тенденция к большему уменьшению средней суммы баллов GIS, чем в группе STW-5-S (день 0 – 11,4 и 10,5; день

14 – 4,9 и 6,0 при $p = 0,085$; день 28 – 3,3 и 4,1 при $p = 0,253$ соответственно). В группе плацебо сумма баллов GIS на фоне лечения уменьшалась не столь существенно (день 0 – 10,4; день 14 – 9,1; день 28 – 8,9) (табл. 3).

Стабильное улучшение – сравнение исследуемых препаратов

(= снижение степени выраженности жалоб, отслеживаемое по записям в дневниках пациентов как минимум на 2 балла по шкале и при отсутствии последующих ухудшений с разницей менее 2 баллов по сравнению с исходным значением).

При сравнении данных, полученных в подгруппах активного лечения, на день 14 была выявлена статистически значимая разница с позиций купирования симптомов заболевания в пользу STW 5 (Иберогаст®). В подгруппе STW 5 (Иберогаст®) стабильное улучшение со снижением суммы баллов GIS как минимум на 2 балла в первые 2 нед. лечения наблюдалось у 84,2% пациентов, а в подгруппе STW-5-S – только у 47,4% ($p = 0,023$) (табл. 4).

Анализ степени выраженности жалоб по сумме баллов за неделю (согласно записям в дневниках)

На основании жалоб, которые пациенты ежедневно оценивали по шкале и затем фиксировали в своих дневниках, подсчитывалась сумма баллов GIS за 1 нед. В течение 1-й нед. лечения исходные значения этого показателя во всех 3-х группах были сопоставимыми. Однако в течение 2-й нед. его снижение в группе плацебо оказалось совсем незначительным, в то время как в обеих основных группах имело место существенное уменьшение суммы баллов GIS по сравнению с исходным значением, причем в течение 3-й и 4-й нед. ее значение продолжало снижаться ($p = 0,001$).

На день 28 сумма баллов GIS в группе плацебо ($112,6 \pm 22,8$) была статистически значимо выше аналогичного показателя в группах STW 5 (Иберогаст®) ($79,9 \pm 24,1$) и STW-5-S ($78,8 \pm 17,6$) ($p < 0,05$).

Влияние на каждый из симптомов в отдельности

На фоне лечения активными препаратами наблюдалось статистически значимое улучшение по ряду отдельно взятых симптомов (тошнота, позывы к рвоте, чувство пере-

Таблица 3. Сумма баллов по Профилю симптомов желудочно-кишечных расстройств (GIS) в динамике по прошествии 14 дней и сравнение данных до и после лечения (популяция назначенного лечения)

День	STW 5 (Иберогаст®)			STW-5-S			Плацебо		
	N	Среднее	CO	N	Среднее	CO	N	Среднее	CO
0	20	11,4	2,6	20	10,7	2,3	20	10,4	2,2
14	20	4,9	2,7	20	6,0	2,9	20	9,1	2,3
28	20	3,3	2,7	20	4,1	3,4	20	8,9	2,0
Δ 14	20	-6,5	3,2	20	-4,7	2,4	20	-1,3	2,1
Δ после лечения	20	-8,1	3,7	20	-6,6	3,9	20	1,5	2,6

Односторонний U-критерий STW 5 (Иберогаст®) по сравнению с плацебо: $p < 0,001$ (день 14); $p < 0,001$ (после лечения)
Односторонний U-критерий: $p < 0,001$ (день 14); $p < 0,001$ (после лечения)

полнения, желудочные колики, чувство дискомфорта за грудиной) по сравнению с плацебо ($p < 0,05$). По таким симптомам, как раннее насыщение, в группах STW 5 (Иберогаст®) и STW-5-S выявлена статистически значимая разница по сравнению с плацебо (табл. 5).

Переносимость / нежелательные явления

Согласно оценкам и исследователей, и пациентов, оба активных препарата переносились лучше, чем плацебо ($p=0,019$ для STW 5 (Иберогаст®) и $p=0,054$ для STW-5-S).

Один пациент сообщил о побочном эффекте, который, возможно, был связан с использованием STW 5 (Иберогаст®). Речь шла о незначительной обратимой тошноте, которая не потребовала никаких медицинских мероприятий. Данный побочный эффект не сопровождался изменениями жизненно важных показателей, в т. ч. по результатам лабораторных исследований.

Обсуждение

Результаты описываемого исследования свидетельствуют о том, что при ФД стандартный фитопрепарат STW 5 (Иберогаст®) и его модификация STW-5-S статистически достоверно эффективнее, чем плацебо. При этом статистически значимой разницы между STW 5 (Иберогаст®) и экспериментальным препаратом STW-5-S (без экстракта *Iberis amara*) не выявлено.

Таблица 4. Сроки стабильного улучшения (сравнение между группами активного лечения)

Сроки стабильного улучшения	STW 5 (Иберогаст®)		STW-5-S	
	N	%	N	%
Неделя 1	6	31,6	6	31,6
Неделя 2	10	52,6	3	15,8
Позже или нет улучшения	3	15,8	10	52,6
Улучшение				
Критерий χ^2	$p = 0,023$			

Таблица 5. Отдельные симптомы по Профилю симптомов желудочно-кишечных расстройств (GIS): активные препараты vs. плацебо при сравнении по категориям

Симптом	STW 5 (Иберогаст®) vs. плацебо	STW-5-S vs. плацебо
	p-значение	
Боли в эпигастральной области	$< 0,001$	$< 0,001$
Тошнота	0,025	0,002
Позывы к рвоте	—	0,008
Рвота	0,004	1,000
Ощущение переполнения	0,004	0,016
Желудочные колики	0,030	0,015
Раннее насыщение	0,094	0,118
Изжога или отрыжка кислым	0,005	0,498
Отсутствие аппетита	0,001	0,123
Чувство дискомфорта за грудиной	0,001	0,011

В амбулаторных условиях фитопрепараты используются на протяжении многих десятилетий. В течение последних лет проведено несколько исследований, в ходе которых было продемонстрировано, что фитотерапия эффективно купирует жалобы со стороны верхнего отдела ЖКТ и желудочно-кишечную симптоматику при ФД и синдроме раздраженного желудка по сравнению с плацебо [11–14, 17–19]. Результаты англо-американского двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в группе из 116 пациентов с синдромом раздраженного желудка свидетельствуют о том, что лечение смесью трав, применяемых в традиционной китайской медицине, в течение 16 нед. дает выраженный положительный эффект по сравнению с плацебо [16]. В ходе другого рандомизированного многоцентрового двойного слепого исследования оценивались клиническая эффективность и переносимость лечения фиксированной комбинацией масла мяты перечной и тминного масла по сравнению с таковыми при лечении цизапридом (стандартный препарат, назначаемый при ФД) в течение 4 нед. [17]. В обеих группах наблюдалось существенное улучшение состояния пациентов с диспепсическими жалобами.

В данном исследовании было продемонстрировано, что в группах активного лечения имеет место статистически значимое уменьшение суммы баллов GIS по сравнению с таковым при применении плацебо ($p < 0,001$). В этой связи особенно важно подчеркнуть, что STW 5 (Иберогаст®), который уже много лет используется в клинической практике, способствует наиболее существенному уменьшению суммы баллов GIS относительно плацебо по отдельным симптомам (в частности, изжоге / отрыжке кислым). Таким образом, можно сделать вывод о том, что изучаемый фитопрепарат эффективен при ФД вне зависимости от преобладающей симптоматики, т. е. его действие распространяется на все варианты заболевания. Тот факт, что экспериментальный препарат STW-5-S, не содержащий экстракт *Iberis amara*, обладает такой же эффективностью, как и торговый препарат STW 5 (Иберогаст®), доказывает, что эффект STW 5 (Иберогаст®) при ФД обусловлен не экстрактом *Iberis amara*, а комплексным действием всех компонентов. Но поскольку раннее и стабильное улучшение выражено более существенно при использовании STW 5 (Иберогаст®) по сравнению с STW-5-S, то полученные результаты можно объяснить дополнительным эффектом экстракта *Iberis amara*.

Результаты настоящего исследования подтверждают данные, полученные в исследовании аналогичного дизайна, но с большей выборкой пациентов, в ходе которого также была продемонстрирована эффективность модифицированного препарата STW 5 (Иберогаст®) у пациентов с ФД [13]. Полученные в ходе описываемого исследования данные приобретают особое значение в свете результатов фазы III плацебо-контролируемых клинических исследований STW 5 (Иберогаст®) у пациентов с синдромом раздраженного желудка. При лечении этим препаратом в такой же дозировке и в течение того же срока наблюдались статистически достоверное улучшение состояния больных и ослабление симптоматики заболевания [14]. Принимая во внимание тот факт, что ФД и синдром раздраженного желудка зачастую сопутствуют друг другу [15, 16], этот комбинированный фитопрепарат можно рассматривать в качестве одного из компонентов синдромного подхода к лечению.

Механизм действия отдельно взятых фитотерапевтических субстанций на сегодняшний день не до конца изучен. В ходе экспериментальных исследований было установле-

но, что сокращенную мускулатуру они расслабляют (спазмолитический эффект), а расслабленную мускулатуру, напротив, тонизируют. Некоторые растительные экстракты также оказывают антибактериальное и ветрогонное действие, тем самым нормализуя работу верхних отделов ЖКТ [10, 11, 20, 21].

Таким образом, результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по лечению пациентов с ФД в течение 4 нед. свидетельствуют о том, что торговый препарат STW 5 (Иберогаст®) и экспериментальный препарат STW-5-S статистически значимо эффективнее по сравнению с плацебо. В процессе дальнейших исследований необходимо установить, столь же эффективен STW 5 (Иберогаст®) при длительном применении (т. е. на протяжении недель и месяцев). Кроме того, было бы интересно сравнить STW 5 (Иберогаст®) с другими препаратами, которые используются при проведении дифференциальной или комбинированной терапии ФД (средства, стимулирующие моторику или снижающие кислотность и т. д.).

Литература

1. Drossmann D.A., Corazziari E., Talley N.J., Thompson W.G. Whitehead W.E. Rom II: Multinational consensus document on functional gastrointestinal disorder // Gut. 1999. Vol. 45 (Suppl. II).
2. AGA Technical Review: Evaluation of Dyspepsia // Gastroenterology. 1998. Vol. 114. P. 582–595.
3. Hotz J., Kark W. Das Reizmagensyndrom (nichtulzeröse Dyspepsie) // Med Klin. 1992. Vol. 87. P. 21–27.
4. Penston J.G., Pounder R.E. A survey of dyspepsia in Great Britain // Aliment Pharmacol Ther. 1996. Vol. 10. P. 83–89.
5. Talley N.J., Weaver A.L., Zinsmeister A.R. Impact of functional dyspepsia on quality of life // Dig Dis Sci. 1995. Vol. 40. P. 584–589.

6. Talley N.J. Drug treatment of functional dyspepsia // Scand J Gastroenterol. 1991. Vol. 26 (Suppl. 182). P. 47–60.
7. Holtmann G., Talley N.J. Functional Dyspepsia. Current treatment recommendations // Drugs. 1993. Vol. 45. P. 918–930.
8. Colin-Jones D.G., Bloom B., Bodemar G. et al. Management of dyspepsia: Report of a working party // Lancet. 1988. Vol. 12. P. 576–579.
9. Drossmann D.A., Thompson W.G., Talley N.J. et al. Identification of subgroups of functional gastrointestinal disorder // Gut. 1999. Vol. 45 (Suppl. II). P. II1–II5.
10. Duthie H.L. The effect of peppermint oil on colonic motility in man // Br J Surg. 1981. Vol. 68. P. 820–824.
11. Hills J.M., Aaronson P.I. The mechanism of action of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle. An analysis using patch clamp electrophysiology and isolated tissue pharmacology in rabbit and guinea pig // Gastroenterology. 1991. Vol. 101. P. 55–65.
12. May B., Kuntz H.D., Kieser M., Kohler S. Efficacy and tolerability of a fixed peppermint oil/caraway oil combination in non-ulcer dyspepsia // Gastroenterology. 1999. Vol. 116. P. 248.
13. Holtmann G., Madisch A., Hotz J. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial on the effects of a herbal preparation in patients with functional dyspepsia // Gastroenterology. 1999. Vol. 4. P. 275.
14. Madisch A., Holtmann G., Hotz J. et al. Benefit of a herbal preparation in patients with irritable bowel syndrome: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial // Gastroenterology. 2000. Vol. 4. P. 4440.
15. Hotz J., Enck P., Goebel H. et al. Konsensusbericht. Reizdarm- syndrom-Definition, Diagnosesicherung, Pathophysiologie und Therapiemöglichkeiten // Z Gastroenterol. 1999. Vol. 37. P. 685–700.
16. Agreus L., Svardsudd K., Nyren O. et al. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: Overlap and lack of stability over time // Gastroenterology. 1995. Vol. 109. P. 671–680.
17. Bensoussan A., Talley N.J., Hing M. et al. Treatment of irritable bowel syndrome with chinese herbal medicine // JAMA. 1998. Vol. 280. P. 1585–1589.
18. Madisch A., Heydenreich C.J., Hotz J. et al. Treatment of functional dyspepsia with a fixed peppermint oil and caraway oil combination preparation as compared to cisapride. A multicenter, reference-controlled double-blind equivalence study // Drug Res. 1999. Vol. 49 (II). P. 925–932.
19. Buchert D. Wirkung einer fixen Kombination bei gesicherter Non-Ulcus-Dyspepsie // Z Phytother. 1994. Vol. 15. P. 24–25.
20. Okpanyi S.N., Mark M., Wahl M.A. Gastrointestinal motility modulation with Iberogast // Acta Horticulturae. 1993. Vol. 332. P. 227–235.
21. Okpanyi S.N. The antiinflammatory activity of the plant extract of Iberis amara // Planta Med. 1993. Vol. 59. P. 665.



ЗДОРОВЬЕ
МОСКВЫ



29-30 ноября 2016 года состоится XV Ассамблея «Здоровье Москвы».

Местом проведения форума станет Международный выставочный центр «Крокус Экспо», Москва.

Организаторы

Правительство Москвы

Департамент здравоохранения города Москвы

НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы

Целевая аудитория:

главные врачи, организаторы здравоохранения, директора НИИ, заведующие отделениями, научные сотрудники, врачи и специалисты следующих направлений: терапия, кардиология, гастроэнтерология, неврология, ревматология, пульмонология, нефрология, инфекционные болезни, педиатрия, неонатология, хирургия, акушерство и гинекология, урология, травматология и ортопедия, нейрохирургия, анестезиология и реаниматология, оториноларингология, стоматология, онкология, дерматовенерология, психиатрия и психотерапия, фтизиатрия и аллергология, гематология, наркология, фармакология, репродуктология, комбустиология, рентгенология и радиология, лабораторные исследования и др.

Основные направления научной программы

- Модернизация сферы здравоохранения и фармацевтической отрасли в России.
- Совершенствование системы обязательного медицинского страхования и ее законодательные изменения в 2016 году.
- Специализированная медицинская помощь.
- Интеграция программ модернизации и оптимизации структуры современных ЛПУ.
- Современные модели непрерывного медицинского образования в России.
- Юридические и правовые аспекты деятельности врача и медицинского персонала.
- Научно-практическая деятельность специалистов.
- Профилактика, диагностика, лечение и реабилитация различных заболеваний и пр.

Секретариат Ассамблеи

тел.: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70

e-mail: info@moscowhealth.ru

Подробнее о мероприятии: www.moscowhealth.ru



Конгресс-оператор:
ООО «КСТ Интерфору»

Эрадикация *H. pylori*: современный взгляд на старую проблему

К.М.Н. Ю.В. Евсютина

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) остается на очень высоком уровне во всем мире и в России колеблется от 65 до 86% в зависимости от региона. *H. pylori* представляет собой этиологический фактор развития таких заболеваний, как гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфома, является доказанным канцерогеном для рака желудка. Поэтому наиболее эффективной мерой профилактики рака желудка является эрадикационная терапия *H. pylori*. Согласно Киотскому глобальному консенсусу по *Helicobacter pylori*-ассоциированному гастриту (сентябрь 2015 г.), всем лицам, инфицированным *H. pylori*, должна быть предложена эрадикационная терапия, если для этого нет каких-либо препятствий (коморбидность, высокая вероятность реинфекции в популяции). Российские и международные рекомендации говорят о том, что в регионах, где резистентность к кларитромицину не превышает 15–20%, в качестве схемы первой линии лечения должна применяться 14-дневная стандартная тройная терапия. В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину может использоваться квадротерапия с препаратом висмута. У пациентов, не ответивших на стандартную тройную терапию, в качестве терапии второй линии может быть рекомендована квадротерапия с висмутом или 14-дневная тройная терапия с левофлоксацином. Мерами, позволяющими повысить эффективность эрадикации, являются назначение удвоенной дозы ИПП, подробное объяснение пациенту режима приема лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикация, язвенная болезнь, рак желудка, ИПП.

Для цитирования: Евсютина Ю.В. Эрадикация *H. pylori*: современный взгляд на старую проблему // РМЖ. Гастроэнтерология. 2016. № 11. С. 673–677.

Eradication of *H. pylori*: a modern solution for an old problem

Evsyutina Yu.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The prevalence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) remains high throughout the world and varies across Russian regions, ranging from 65% to 86%. *H. pylori* is the causative agent for a number of conditions, i.e., gastritis, gastric and duodenal ulcer, and MALT lymphoma. This pathogen is also recognized as a carcinogen for gastric cancer. Hence, the most effective preventive measure for gastric cancer is *H. pylori* eradication. The Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis (September 2015) stated that eradication therapy should be recommended to all patients infected with *H. pylori* if there are no contraindications (i.e., comorbidities, high reinfection probability in the population, etc.). According to the Russian and international guidelines, in areas with low clarithromycin resistance rate (less than 15–20%), 14-day triple therapy should be prescribed as a first-line treatment. In areas with high clarithromycin resistance rate, bismuth-containing quadruple therapy should be used. In non-responders to the triple therapy, bismuth-containing quadruple therapy or 14-day levofloxacin-containing triple therapy should be considered. A double dose of proton pump inhibitor and a detailed explanation of drug regimen may increase the efficacy of eradication treatment.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, peptic ulcer, gastric cancer, proton pump inhibitor.

For citation: Evsyutina Yu.V. Eradication of *H. pylori*: a modern solution for an old problem // RMJ. Gastroenterology. 2016. № 11. P. 673–677.

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является одной из самых распространенных инфекций человека и представляет собой канцероген 1 класса для рака желудка. Распространенность *H. pylori* в общей популяции находится на высоком уровне как в развитых, так и в развивающихся странах. Так, по данным недавно опубликованных исследований, в Эфиопии она составляет 65,7%, в Марокко – 75,5%, в азиатских странах: Китае – 63,4%, Японии – 75%, Тайване – 72,1%; в странах Южной Америки: Боливии – 80%, Чили – 68,6%; в США – 40%, в европейских странах колеблется от 31,7% в Нидерландах до 71,6% в Италии и 84,2% в Португалии [1–5]. В России инфекция *H. pylori* диагностируется у 65–86% населения в зависимости от региона [6–8]. Необходимо отметить, что основной путь передачи хели-

кобактерной инфекции – внутрисемейный. При этом в большинстве случаев трансмиссия происходит от старшего к младшему (в 60% случаев – от матери к ребенку) в возрасте до 12 лет [9].

Инфекция *H. pylori* играет основную роль в развитии таких заболеваний, как гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфома, рак желудка. Однако в последние годы стали появляться данные о связи *H. pylori* с другими, в т. ч. и негастроэнтерологическими, заболеваниями. К ним относятся злокачественные опухоли и аденомы толстой кишки, гепатит В и С, первичный билиарный цирроз, ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, идиопатическая железодефицитная анемия и идиопатическая тромбоцитопения [10, 11].

В 1994 г. Международное агентство по изучению рака классифицировало инфекцию *H. pylori* как канцероген 1 класса («определенно доказанный») для развития рака желудка [12]. Это заключение находит свое отражение в цифрах: наличие указанной инфекции повышает риск развития рака желудка в 4–20 раз, с ней ассоциированы 60–90% всех случаев его возникновения [12, 13]. На сегодняшний день хорошо изучена последовательность структурных изменений слизистой оболочки желудка, происходящих при ее колонизации *H. pylori* и ведущих к развитию рака (так называемый «каскад Correa»). Эти микроорганизмы благодаря наличию у них ферментативной активности (уреазной, фосфолипазной и др.) и способности вырабатывать цитотоксины проникают в межклеточные пространства, приводят к повреждению эпителиальных клеток слизистой желудка и запускают каскад иммуновоспалительных реакций. Гастритические изменения, первоначально поверхностные и локализованные в антральном отделе, со временем распространяются на фундальный отдел, становясь диффузными, и могут в дальнейшем приобретать атрофический характер (с частотой 1–3% ежегодно) с перестройкой эпителия (метаплазией) по кишечному и пилорическому типу [12].

Важно отметить, что из 100% больных с *H. pylori*-ассоциированным гастритом у 10% на фоне атрофических изменений развивается дисплазия эпителия (предраковое состояние), а у 1–2% – рак желудка. В связи с этим наиболее эффективной с точки зрения современной гастроэнтерологии мерой профилактики рака желудка является эрадикационная терапия *H. pylori* – по данным недавно опубликованного метаанализа, она позволяет снизить риск развития рака на 47% [14]. Однако такого высокого эффекта удастся достичь в основном у пациентов, не имеющих пре-неопластических изменений, тогда как у больных с атрофическим гастритом с или без кишечной метаплазии эффект ограничен [15].

В 2012 г. в рамках заседания Европейской группы по изучению инфекции *H. pylori* были определены показания к эрадикационной терапии. Согласно консенсусу «Маастрихт IV», к обязательным показаниям для проведения терапии относятся: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения и ремиссии; MALT-лимфома желудка: состояния после операции по поводу рака желудка и после эндоскопической резекции ранних злокачественных новообразований желудка; НПВП-гастропатия [16, 17]. В отношении последнего показания необходимо отметить, что эрадикация снижает риск развития пептических язв и желудочно-кишечных кровотечений, если она проведена до начала длительной НПВП-терапии [18–20]. Если же речь идет о вторичной профилактике кровотечений, то предпочтение необходимо отдавать монотерапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) [21].

Согласно рекомендациям «Маастрихт IV», назначение эрадикационной терапии желательнее при следующих заболеваниях и состояниях (поскольку положительный эффект такого лечения доказан): хроническом гастрите, вызванном инфекцией *H. pylori*, в т. ч. атрофическом; необходимости длительного приема ИПП; идиопатической тромбоцитопении; идиопатической железодефицитной анемии; наличии желания самого пациента (особенно в семье, где близкие родственники имеют рак желудка) [16, 17].

С 2012 г. показания к эрадикационной терапии постоянно обсуждаются, и, согласно Киотскому глобальному консенсусу по *Helicobacter pylori*-ассоциированному га-

стриту, состоявшемуся в сентябре 2015 г., всем лицам, инфицированным *H. pylori*, должна быть предложена эрадикационная терапия, если для этого нет каких-либо препятствий (коморбидность, высокая вероятность реинфекции в популяции) [22]. В связи с этим необходимо рассмотреть основные подходы к эрадикационной терапии и пути повышения ее эффективности.

Согласно российским и международным рекомендациям, в регионах, где резистентность к кларитромицину не превышает 15–20%, в качестве схемы первой линии лечения должна использоваться стандартная тройная терапия: ИПП в стандартной дозе 2 р./сут, кларитромицин 500 мг 2 р./сут и амоксициллин 1000 мг 2 р./сут или (при непереносимости пенициллинов) метронидазол 500 мг 2 р./сут. При этом стоит обратить внимание на длительность такой терапии – она должна составлять 14 дней. Результаты одного из недавно опубликованных исследований свидетельствуют о том, что 14-дневная стандартная тройная терапия ассоциирована с 2-кратным повышением процента эрадикации по сравнению с 7-дневной (84,6% vs. 42,3%; $p < 0,001$) [23]. В 2013 г. был опубликован Кохрейновский систематический обзор, авторы которого провели анализ частоты эффективности различных эрадикационных схем в зависимости от их длительности. В частности, было продемонстрировано, что увеличение продолжительности лечения с 7 до 10 дней ассоциировано с повышением процента эрадикации с 75,7 до 79,9%, а с 10 до 14 дней – до 84,4% [24]. На эффективность стандартной тройной терапии в высокой мере влияет чувствительность к кларитромицину, что было наглядно продемонстрировано в метаанализе, выполненном M. Venerito et al. [25]. Оказалось, что частота эрадикации составила 88% при наличии кларитромицин-чувствительных штаммов *H. pylori* и лишь 14% – в случае со штаммами, резистентными к препарату.

В качестве мер, позволяющих увеличить эффективность стандартной тройной терапии, Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА) предложены назначение 2 р./сут высокой дозы ИПП (удвоенной по сравнению со стандартной); повышение продолжительности терапии с 7 до 14 дней; добавление к терапии висмута трикалия дицитрата 240 мг 2 р./сут [17].

В качестве терапии первой линии, в особенности в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину, может использоваться квадротерапия с препаратом висмута (ИПП в стандартной дозе 2 раза + тетрациклин 500 мг 4 раза + метронидазол 500 мг 3 раза + висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза). Продолжительность этой терапии тоже должна составлять 14 дней. Именно такая схема, согласно новым канадским рекомендациям, вышедшим в апреле 2016 г., наряду с 14-дневной сопутствующей терапией, включающей ИПП + амоксициллин + метронидазол + кларитромицин, позволяет добиться высокого процента эрадикации *H. pylori* [26].

Необходимо обратить внимание на то, что эффективность квадротерапии с висмутом может несколько снижаться при наличии пилорических штаммов, резистентных к метронидазолу (92% vs. 80%; $p = 0,06$) [27, 28]. В одном из метаанализов было продемонстрировано, что эффективность тройной схемы с метронидазолом и квадротерапии снижается на 0,5% на каждое 1-процентное повышение резистентности к метронидазолу. Так, если предположить, что резистентность составляет 30%, то эффективность терапии уменьшится на 15% [29].

Сравнению эффективности стандартной тройной терапии и квадротерапии было посвящено 2 метаанализа. В последнем из них, включавшем 12 рандомизированных клинических исследований (РКИ), было показано, что терапия была успешной у 77,6% в группе квадротерапии и у 68,9% на фоне тройной терапии, хотя при этом результаты не достигли статистической достоверности [25]. При этом антибиотикорезистентность влияет в меньшей степени на исход квадротерапии: эрадикация была успешной в 89,4% случаев у лиц с метронидазол-чувствительными штаммами и у 80,6% у пациентов, резистентных к препарату, тогда как в группе больных, получавших тройную терапию, частота успешной эрадикации составила 90,2% в случае кларитромицин-чувствительных штаммов и только 22,2% среди лиц с резистентностью к нему [30]. Необходимо отметить, что в метаанализах не было выявлено достоверных различий в частоте развития нежелательных лекарственных явлений и приверженности лечению на фоне применения стандартной тройной и квадротерапии [25, 30].

Как уже было сказано выше, терапией первой линии, согласно последним канадским рекомендациям, может быть сопутствующая квадротерапия без висмута [25]. По результатам метаанализа 2015 г., включавшего 57 РКИ, ее применение позволяет добиться успешной эрадикации у 88% пациентов (95% ДИ, 86–89%) [31]. Стоит обратить внимание на то, что сопутствующая терапия оказалась на 11% эффективнее стандартной тройной и на 6% последовательной терапии, включавшей те же препараты (амоксциллин, метронидазол, кларитромицин) [31]. Анализ по подгруппам выявил преимущества сопутствующей терапии перед последовательной при наличии резистентных штаммов (резистентность к кларитромицину – 92% по сравнению с 62%; резистентность к метронидазолу – 97% по сравнению с 82%; резистентность к кларитромицину и метронидазолу – 79% vs. 47%) [31].

У пациентов, не ответивших на стандартную тройную терапию, в качестве терапии второй линии может быть рекомендована квадротерапия с висмутом. Ее эффективность по результатам метаанализа, включавшего 38 РКИ, составляет в среднем 78% [32]. При этом чем длительность ее больше, тем выше процент эрадикации (10 дней – 77%, 14 дней – 82%). Необходимо отметить, что наличие резистентности к метронидазолу может в среднем снизить эффективность квадротерапии на 37,7% [33], поэтому одной из стратегий повышения эффективности лечения является назначение метронидазола в дозе 2000 мг/сут [26].

В качестве терапии второй линии также может быть выбрана 14-дневная тройная терапия с левофloxацином (ИПП в стандартной дозе 2 раза + амоксициллин 1000 мг 2 раза + левофloxацин 500 мг 2 раза). По данным метаанализа, применение такой схемы после неудачной последовательной квадротерапии без висмута позволяет добиться эрадикации в 81% случаев (95% ДИ, 71–91%) [32]. В другом метаанализе было показано, что схема с левофloxацином эффективна у 81%, не ответивших на последовательную терапию, и у 78%, у которых была неудачна попытка применения сопутствующей терапии, не содержащей висмута [34]. В метаанализах, посвященных сравнению эффективности тройной терапии с левофloxацином и квадротерапии с висмутом, не найдено статистически значимых различий (77–79% и 67–69% соответственно) [32, 35]. Однако в недавно опубликованном исследовании было продемонстрировано, что квадротерапия с висмутом

превосходит тройную схему с левофloxацином в качестве второй и последующей линий (84% по сравнению с 61%) [36]. Необходимо также обратить внимание на повышение эффективности терапии с левофloxацином при увеличении ее длительности: 88,7% при 10-дневном курсе и 70,6% при 7-дневном [35].

Важно отметить, что у пациентов, не ответивших на терапию первой линии с кларитромицином или левофloxацином, не рекомендуется в дальнейшем применение схем, содержащих данные препараты [26].

Внимания также заслуживает схема с рифабутином (ИПП + амоксициллин + рифабутин), которая рассматривается в качестве эрадикационной терапии в связи с низкой резистентностью к препарату (1,3%). По данным систематического обзора, основанного на анализе 21 исследования, эффективность составила 79% в качестве терапии второй линии и 66–70% в качестве терапии третьей и последующих линий [37]. Необходимо отметить, что эффективность 10-дневной терапии превосходит таковую при 7-дневном курсе, но при увеличении продолжительности до 14 дней никаких преимуществ не найдено. Помимо этого, на фоне 14-дневного лечения отмечается повышение частоты побочных эффектов, поэтому эксперты сходятся во мнении, что рифабутин-содержащую схему следует назначать на 10 дней [26]. Учитывая тяжелые нежелательные лекарственные явления (миелотоксичность) и высокую стоимость препарата, данную схему предпочтительнее назначать пациентам с несколькими неудачными попытками эрадикации. Также не стоит забывать о том, что неоправданное назначение схем с рифабутином может увеличивать распространенность рифабутин-резистентных микобактерий в популяции [37].

Большое влияние на эффективность эрадикационной терапии оказывает кислотопродукция. Так, в исследовании M. Sugimoto et al. было продемонстрировано, что стандартная тройная терапия эффективна, если уровень внутрижелудочного pH равен 6,4, тогда как при pH 5,2 лечение оказалось неэффективным [38]. Положительный эффект от применения ИПП в стандартной дозе 2 р./сут был подтвержден в метаанализе: эффективность стандартной тройной терапии составила 83,9% при назначении ИПП 2 раза и 77,7% – при однократном приеме [39]. Одним из ИПП, который может быть использован в схемах эрадикационной терапии, является Контролок® (пантопразол). Отличительной особенностью пантопразола считается его наименьшее сродство к изоферментам CYP2C9 по сравнению с другими ИПП, что обуславливает минимальный риск лекарственных взаимодействий [40]. Необходимо помнить, что различия в профиле безопасности имеют существенное значение. Особенно важно учитывать риск лекарственных взаимодействий при применении препарата госпитализированными больными, пациентами с множественными сопутствующими заболеваниями, а также лицами, получающими препараты с узким терапевтическим диапазоном [40].

Еще одним широко обсуждаемым вопросом является добавление пробиотиков к эрадикационной терапии, что, по мнению ряда авторов, ассоциировано с уменьшением числа побочных эффектов и повышением эффективности терапии. Согласно результатам метаанализа M. M. Zhang et al., добавление *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*-содержащих препаратов к стандартной тройной терапии приводило к увеличению процента успешной эрадикации и снижению

частоты нежелательных явлений, но при этом приверженность больных лечению не повышалась [41]. В рандомизированном исследовании M. Manfredi было показано, что добавление пробиотика к последовательной не содержащей висмута терапии сопряжено с уменьшением частоты побочных эффектов и повышением приверженности лечению, но при этом эффективность терапии не увеличивалась [42]. В другом исследовании оценивалась эффективность добавления пробиотического препарата, содержащего *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*-штаммы, а также *Streptococcus thermophiles*, к 14-дневной квадротерапии с висмутом [43]. Анализ не выявил положительного влияния пробиотика ни на эффективность эрадикации (81,1% в группе плацебо и 76,6% в основной группе; $p=0,29$), ни на переносимость лечения ($p=0,85$). Что касается частоты нежелательных лекарственных явлений, то диарея возникала достоверно реже у пациентов, получавших пробиотик (2,2 vs. 11,1%, $p=0,016$), тогда как боль в животе – чаще (10 vs. 2,2%, $p=0,029$). Таким образом, на настоящий момент недостаточно данных о пользе добавления пробиотиков к эрадикационной терапии *H. pylori*. Необходимо проведение дополнительных клинических исследований, в которых будут четко определены и стандартизированы пробиотические штаммы.

Одной из причин, объясняющих неэффективность эрадикационной терапии, является низкая приверженность пациентов лечению. Термин «комплаентность», означающий точное и осознанное выполнение пациентом рекомендаций врача в ходе лечения, стал применяться с 1970-х гг. в основном при обсуждении лекарственной терапии. По различным данным, процент соблюдения схемы приема препаратов варьирует от 60 до 92, а средняя частота соблюдения режима терапии составляет 78%. По мнению M. Hill и N. Houston, социальными последствиями некомплаентности являются производственные и семейные проблемы больных, снижающие качество их жизни, а также финансовое бремя дорогостоящего лечения учащающихся рецидивов, которое в конечном счете ложится на плечи здорового населения [44].

Факторы, оказывающие влияние на приверженность терапии, можно разделить на 4 группы: связанные с пациентом, связанные с врачом, социально-экономические и обусловленные характером самой терапии [45]. В отношении факторов, связанных с пациентом, обращает на себя внимание тенденция к лучшей приверженности лечению у женщин по сравнению с мужчинами вследствие более доверительных отношений с лечащим врачом [46]. Факторы, связанные с врачом, касаются в первую очередь выработки у пациента мотивации к лечению, что обуславливает необходимость установления контакта с больным и его обучения. Доказано, что большинство пациентов не стремятся выполнять рекомендации врача, особенно если они не информированы о своем заболевании и его осложнениях. Наряду с высоким профессионализмом для достижения комплаентности врач должен обладать эмпатией – способностью сопереживания [44, 47]. Также важную роль играет способность врача адекватно излагать информацию, чтобы она была доступна любому пациенту с учетом уровня образования, общей культуры и уровня сложности материала [44, 48].

По мнению N. Talley et al., в клинической практике терапевтические неудачи связаны и с социально-экономическими факторами [49]. Так, в исследовании A. Arrondo

Velasco была продемонстрирована прямая взаимосвязь между низкой приверженностью лечению и недостаточным вниманием со стороны семьи и социального окружения [50]. Помимо этого, важными социально-экономическими факторами являются материальные проблемы и условия проживания [44]. Выраженное влияние на приверженность лечению оказывает сама лекарственная терапия. Наиболее серьезной проблемой являются побочные эффекты, особенно возникающие сразу после начала лечения, что заставляет прерывать терапию на ранних этапах.

Необходимо отметить, что РГА предложены меры, позволяющие повысить эффективность эрадикации. Среди них особое место занимают подробное инструктирование пациента и контроль за ним для обеспечения точного соблюдения назначенного режима приема лекарственных средств [17].

Всем врачам, проводящим эрадикационную терапию, важно помнить о необходимости диагностики успешности лечения. Для этой цели можно использовать ^{13}C -уреазный дыхательный тест или тест на определение антигена *H. pylori* в кале. При этом серологические методы определения антител к *H. pylori* в этой ситуации не подходят. Постэрадикационную диагностику хеликобактера проводят не ранее чем через 4 нед. после отмены антибактериальных препаратов и не менее чем через 2 нед. после отмены ИПП и препаратов висмута.

В заключение необходимо отметить, что правильно подобранная схема эрадикации *H. pylori* позволяет значительно уменьшить частоту рецидивов язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и снизить риск развития рака желудка.

Литература

- Baingana R.K., Kiboko Enyaru J., Davidsson L. Helicobacter pylori infection in pregnant women in four districts of Uganda: role of geographic location, education and water sources // BMC Public Health. 2014. Vol. 14. P. 915.
- Poveda G.F., Carrillo K.S., Monje M.E. et al. Helicobacter pylori infection and gastrointestinal symptoms on Chilean pregnant women. Rev Assoc Med Bras. 2014. Vol. 60. P. 306–310.
- Mentis A., Lehours P., M. gaud F. Epidemiology and Diagnosis of Helicobacter pylori infection // Helicobacter. 2015. Vol. 20 (1). P. 1–7.
- Peleteiro B., Bastos A., Ferro A., Lunet N. Prevalence of Helicobacter pylori infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage // Dig Dis Sci. 2014. Vol. 59 (8). P. 1698–1709.
- Eusebi L.H., Zagari R.M., Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori Infection // Helicobacter. 2014. Vol. 9. P. 1–5.
- Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р. Эпидемиология Helicobacter pylori // Практическая медицина. 2006. № 4. С. 1–2 [Abdulhakov R.A., Abdulhakov S.R. Epidemiology of Helicobacter pylori // Prakticheskaja medicina. 2006. № 4. S. 1–2 (in Russian)].
- Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А., Кротова В.А. Хеликобактерная инфекция в сибирских популяциях // Сибирский научный медицинский журнал. 2010. № 2. С. 88–93 [Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A., Krotov S.A., Krotova V.A. Helicobacter infection in siberian populations // Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal. 2010. № 2. S. 88–93 (in Russian)].
- Рахманин Ю.А., Герман С.В. Распространенность и пути трансмиссии пилорической хеликобактерной инфекции. I. трансмиссия от человека к человеку (обзор литературы) // Гигиена и санитария. 2014. № 4 (93). С. 10–13 [Rahmanin Ju.A., German S.V. Rasprostranennost' i puti transmissii piloricheskoj helikobakternoj infekcii. I. transmissija ot cheloveka k cheloveku (obzor literatury) // Gigiena i sanitarija. 2014. № 4 (93). S. 10–13 (in Russian)].
- Yokota S.I., Konno M., Fujiwara S.I. et al. Intrafamilial, preferentially mother-to-child and intrasporous, Helicobacter pylori infection in Japan determined by multilocus sequence typing and random amplified polymorphic DNA fingerprinting // Helicobacter. 2015. Vol. 20 (5). P. 334–342.
- Шептулин А.А. Инфекция Helicobacter pylori: что еще кроме заболеваний желудка? // Клиническая медицина. 2014. № 5 (92). С. 33–39 [Sheptulin A.A. Infekcija Helicobacter pylori: chto eshhe krome zabolevanij zheludka? // Klinicheskaja medicina. 2014. № 5 (92). S. 33–39 (in Russian)].
- Selgrad M., Bornschein J., Rokkas T. et al. Helicobacter pylori: Gastric Cancer and Extragastric Intestinal Malignancies // Helicobacter. 2012. Vol. 17. P. 30–35.
- Шептулин А.А. Инфекция Helicobacter pylori и рак желудка: современное состояние проблемы // РЖГТК. 2012. № 2. С. 77–82 [Sheptulin A.A. Infekcija Helicobacter

- pylori i rak zheludka: sovremennoe sostojanie problem // RZhGGK. 2012. № 2. S. 77–82 (in Russian)].
13. Testerman T.L., Morris J. Beyond the stomach: An updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment // *World J Gastroenterol*. 2014. Vol. 20 (36). P. 12781–12808.
14. Lee Y.C., Chiang T.H., Chou C.K. et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: a Systematic Review and Meta-analysis // *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150 (5). P. 1113–1124.
15. Ford A., Hunt R.H., Yuan Y., Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ*. 2014. Vol. 348. P. 3174.
16. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain A.C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV/Florence Consensus Report // *Gut*. 2012. Vol. 61. P. 646–664.
17. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // РЖГТК. 2012. № 1. С. 87–89 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A. Rekomendacii Rossijskoj Gastroenterologicheskoi Associacii po diagnostike i lecheniju infekcii *Helicobacter pylori* u vzroslyh // RZhGGK. 2012. № 1. S. 87–89 (in Russian)].
18. Sostres C., Jerusalem G.C., Angel L. Interaction between *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or low-dose aspirin use: Old question new insights // *World J Gastroenterol*. 2014. Vol. 20 (28). P. 9439–9450.
19. Tang C.L., Ye F., Liu W. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis // *Helicobacter*. 2012. Vol. 17. P. 286–296.
20. Трухманов А.С., Евсютина Ю.В. Гастропатия, индуцированная НПВП, — современные представления о механизмах развития, лечении и профилактике // РМЖ. 2014. № 31. С. 2214–2219 [Truhmanov A.S., Evsjutina Ju.V. Gastropatija, inducirovannaja NPVP, — sovremennye predstavlenija o mehanizmah razvitiya, lechenii i profilaktike // RMZh. 2014. № 31. S. 2214–2219 (in Russian)].
21. Chan F.K., Chung S.C., Suen B.Y. et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen // *N Engl J Med*. 2001. Vol. 344. P. 967–973.
22. Sugano K., Tack J., Kuipers J.E. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis // *Gut*. 2015. Vol. 64 (9). P. 1353–1367.
23. Arama S.S., Tiliscan C., Negoita C. et al. Efficacy of 7-Day and 14-Day Triple Therapy Regimens for the Eradication of *Helicobacter pylori*: A Comparative Study in a Cohort of Romanian Patients // *Gastroenterology Research and Practice*. 2016. Vol. 1. P. 1–7.
24. Yuan Y., Ford A.C., Khan K.J. et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. Vol. 12. P. CD008337.
25. Venerito M., Krieger T., Ecker T. et al. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection // *Digestion*. 2013. Vol. 88. P. 33–45.
26. Fallone C.A., Chiba N., van Zanten S.V. et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults // *Gastroenterology*. 2016. S0016-5085(16)30108-1.
27. Katelaris P.H., Forbes G.M., Talley N.J. et al. A randomized comparison of quadruple and triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication: The QUADRATE Study // *Gastroenterology*. 2002. Vol. 123. P. 1763–1769.
28. Laine L., Hunt R., El-Zimaity H. et al. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biskalcitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial // *Am J Gastroenterol*. 2003. Vol. 98. P. 562–567.
29. Fischbach L.A., Goodman K.J., Feldman M. et al. Sources of variation of *Helicobacter pylori* treatment success in adults worldwide: a meta-analysis // *Int J Epidemiol*. 2002. Vol. 31. P. 128–139.
30. Luther J., Higgins P.D., Schoenfeld P.S. et al. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability // *Am J Gastroenterol*. 2010. Vol. 105. P. 65–73.
31. Gisbert J.P., McNicholl A.G. Eradication of *Helicobacter pylori* infection with non-bismuth quadruple concomitant therapy. In: Talebi Bezmin Abadi A., ed. *Helicobacter pylori: to be or not to be!* Volume In Press. Sharjah, UAE: Bentham Publisher, 2016.
32. Marin A.C., McNicholl A.G., Gisbert J.P. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter pylori* eradication) // *Expert Opin Pharmacother*. 2013. Vol. 14. P. 843–861.
33. Graham D.Y., Osato M.S., Hoffman J. et al. Metronidazole containing quadruple therapy for infection with metronidazole resistant *Helicobacter pylori*: a prospective study // *Aliment Pharmacol Ther*. 2000. Vol. 14. P. 745–750.
34. Marin A.C., McNicholl A.G., Gisbert J.P. Efficacy of a second-line levofloxacin-containing triple therapy after the failure of the non-bismuth sequential or concomitant treatments: systematic review and meta-analysis // *Helicobacter*. 2014. Vol. 19 (1). P. 139–140.
35. Di Caro S., Fini L., Daoud Y. et al. Levofloxacin/amoxicillin-based schemes vs quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in second-line // *World J Gastroenterol*. 2012. Vol. 18. P. 5669–5678.
36. Shaikh T., Fallone C.A. Effectiveness of second-through sixth-line salvage *Helicobacter pylori* treatment: Bismuth quadruple therapy is almost always a reasonable choice // *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015. Vol. 11. P. 17152.
37. Gisbert J.P., Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection // *Aliment Pharmacol Ther*. 2012. Vol. 35. P. 209–221.
38. Sugimoto M., Furuta T., Shirai N. et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy // *Helicobacter*. 2007. Vol. 12. P. 317–323.
39. Vallée M., Vergara M., Gisbert J.P. et al. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis // *Aliment Pharmacol Ther*. 2002. Vol. 16. P. 1149–1156.
40. Wedemeyer R.S., Blume H. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: an update // *Drug Saf*. 2014. Vol. 37 (4). P. 201–211.
41. Zhang Min-Min, Qian Wei, Qin Ying-Yi et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis // *World J Gastroenterol*. 2015. Vol. 21 (14). P. 4345–4357.
42. Manfredi M., Bizzarri B., Sacchero R.I. et al. *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: probiotics and a combination of probiotics + lactoferrin improve compliance, but not eradication, in sequential therapy // *Helicobacter*. 2012. Vol. 17. P. 254–263.
43. Shavakhi A., Tabesh E., Yaghoutkar A. et al. The effects of multistrain probiotic compound on bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized placebo-controlled triple-blind study // *Helicobacter*. 2013. Vol. 18. P. 280–284.
44. Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Бикбулатова Е.А. Комплаентность пациента как один из факторов, определяющих эффективность эрадикационной терапии // Терапевтический архив. 2014. № 86 (2). С. 27–31 [Osipenko M.F., Livzan M.A., Bikbulatova E.A. Komplajentnost' pacienta kak odin iz faktorov, opredelajushhih jeffektivnost' jeradikacionnoj terapii // Terapevticheskij arhiv. 2014. № 86 (2). S. 27–31 (in Russian)].
45. Оганов Р.Г., Гиляревский С.Р., Агеев Ф.Т. Как улучшить приверженность к лечению пациента с артериальной гипертензией // Здоровье Украины. 2008. № 9. С. 47–49 [Oganov R.G., Giljarevskij S.R., Ageev F.T. Kak uluchshit' priverzhennost' k lecheniju pacienta s arterial'noj gipertenziej // Zdorov'e Ukrainy. 2008. № 9. S. 47–49 (in Russian)].
46. Yang K., Guglielmo B.J. Patient education for H. pylori: who benefits? // *West J Med*. 2002. Vol. 1. P. 76–97.
47. Elisabeth A.B., Denig P., van Vliet T., Dekke J.H. Reasons of general practitioners for not prescribing lipid-lowering medication to patients with diabetes: a qualitative study // *BMC Family Practice*. 2009. Vol. 1471 (2296). P. 10–24.
48. Norifusa S., Hirokyu U., Takefumi S. et al. Persistence and compliance to antidepressant treatment in patients with depression: A chart review // *BMC Psychiatry*. 2009. Vol. 1471 (244X). P. 9–38.
49. Talley N.J. *Helicobacter pylori* management: how to improve the therapeutic confusion in practice // *Can J Gastroenterol*. 2003. Suppl B. P. 21–24.
50. Arrondo Velasco A., Sainz Suberviola M.L., Andrés Esteban E.M. et al. Factors associated with adherence in HIV patients // *Farm Hosp*. 2009. Vol. 33 (1). P. 4–11.

RU/PANTO/0516/0004

Хронический запор: от симптома к диагнозу и эффективной терапии. Алгоритм наших действий

Д.м.н. М.А. Ливзан¹, профессор М.Ф. Осипенко²

¹ГБОУ ВПО «Омский ГМУ» МЗ РФ

²ГБОУ ВПО «Новосибирский ГМУ» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Частота встречаемости запоров и в России, и в мире довольно высока. Так, по данным последнего популяционного исследования МУЗА, проведенного в 2011 г. в Москве, распространенность запоров, классифицируемых в соответствии с Римскими критериями III, составляет среди взрослого населения 16,5%. В 2011 г. экспертами Международной ассоциации гастроэнтерологов были утверждены рекомендации (алгоритм и каскады) по ведению пациентов с синдромом запора.

В статье на основании современных данных о запорах представлен алгоритм действий практического врача по курации больных с функциональным хроническим запором. Приведены этапы постановки диагноза согласно последним критериям функционального запора, основные принципы определения объема обследования больного с запорами, данные по эффективности применения лекарственных средств и немедикаментозной терапии. Дана характеристика основных групп слабительных препаратов с имеющейся доказательной базой. На клиническом примере продемонстрировано применение международных и российских рекомендаций по обследованию и лечению пациентов с синдромом запора, а также проиллюстрирована эффективность комплексной медикаментозной терапии с использованием стимулирующих слабительных средств.

Ключевые слова: функциональный запор, осмотические слабительные, лактулоза, энтерокинетики, лубипростон, стимулирующие слабительные, гутталакс.

Для цитирования: Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. Хронический запор: от симптома к диагнозу и эффективной терапии. Алгоритм наших действий // РМЖ. Гастроэнтерология. 2016. № 11. С. 678–681.

Chronic constipation: from a symptom to diagnosis and effective therapy. Our algorithm

Livzan M.A.¹, Osipenko M.F.²

¹Omsk State Medical University, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Russia

ABSTRACT

The occurrence of constipation is rather high both in Russia and worldwide. According to the recent population study MUZA which was performed in Moscow in 2011, the prevalence of constipation (classified by Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders) in adults is 16.5%. In 2011, Expert Panel of the World Gastroenterology Association approved Global Guideline and Cascades on Constipation.

The paper addresses practical algorithm for the management of functional chronic constipation. The diagnose was verified step-by-step using current criteria for functional constipation. Major principles which help to determine a set of diagnostic tests for constipation are discussed. The efficacy of drug therapy and non-pharmacological treatment is analyzed. Major classes of laxatives are characterized. This clinical case illustrates how to apply international and Russian recommendations for the examination and treatment of patients with constipation in daily practice routine. The efficacy of complex drug therapy using stimulants is highlighted.

Key words: functional constipation, osmotic laxatives, lactulose, enterokinetic agents, lubiprostone, stimulants, Guttalax.

For citation: Livzan M.A., Osipenko M.F. Chronic constipation: from a symptom to diagnosis and effective therapy. Our algorithm // RMJ. Gastroenterology. 2016. № 11. P. 678–681.

На приеме у терапевта и гастроэнтеролога пациенты часто предъявляют жалобы на запор – это проблема, которая многими расценивается как весьма деликатная, существенно снижающая качество жизни.

В 2011 г. экспертами Международной ассоциации гастроэнтерологов были утверждены рекомендации (алгоритм и каскады) по ведению пациентов с синдромом запора [1]. Согласно документу, запор — это нарушение функции кишечника, проявляющееся увеличением интервалов между актами дефекации по сравнению с индивидуальной нормой или систематическим недостаточным опорожнением кишечника.

Продemonстрируем действие этого алгоритма на практике. На амбулаторном приеме у терапевта пациентка В., 35 лет, с жалобой на запоры.

ШАГ 1. Важно уточнить, действительно ли субъективные представления о запоре у пациентки соответствуют существующим критериям данного страдания.

Субъективные и объективные определения функционального запора (Римские критерии III) включают наличие хотя бы 3-х из нижеперечисленных критериев [2]:

А. Натуживание в течение по крайней мере 25% дефекаций.

В. Шероховатый или твердый стул по крайней мере в 25% дефекаций.

С. Ощущение неполной эвакуации по крайней мере в 25% дефекаций.

Д. Ощущение аноректальной обструкции/блокады по крайней мере для 25% дефекаций.

Е. Необходимость мануальных приемов для облегчения по крайней мере в 25% дефекаций (например, пальцевая эвакуация, поддержка тазового дна).

Г. Меньше чем 3 дефекации в неделю. Самостоятельный стул редко возникает без использования слабительных средств.

После уточняющих вопросов наша пациентка конкретизировала жалобы на редкую частоту стула – не чаще 2 раз в неделю, изменение его консистенции (твердый, «комочками») и ощущение аноректальной обструкции. Все это позволяет подтвердить наличие синдрома запора у нашей пациентки.

Из анамнеза: считает себя больной в течение 10 лет, когда после беременности стала отмечать сначала эпизоды задержки стула на 1–2 дня, а затем изменение его консистенции. 3 года назад в связи с этим обследована амбулаторно, проведена колоноскопия, органической патологии выявлено не было. Терапевтом назначена лактулоза в дозе 15 мл ежедневно. Однако пациентка в связи с появлением вздутия живота и отсутствием быстрого слабительного эффекта стала самостоятельно очищать кишечник клизмами, а в дальнейшем прошла 5 курсов гидроколонтерапии без стойкого клинического эффекта. Случаев патологии ЖКТ, включая воспалительные болезни кишечника, колоректальный рак, полипоз, не выявлено.

Работает менеджером, работа связана с частыми командировками, психоэмоциональным напряжением, низким уровнем физической активности. Разведена. Регулярно проходит обследования в связи с диспансеризацией. Последний раз была обследована 1 мес. назад.

ШАГ 2. После тщательного знакомства с анамнезом становится ясно, что запоры носят хронический характер. Частота встречаемости запоров и в России, и в мире довольно высока. Так, по данным последнего популяционного исследования МУЗА [3], проведенного в 2011 г. в Москве, распространенность запоров, классифицируемых в соответствии с Римскими критериями III, составляет среди взрослого населения 16,5%. Частота запоров последовательно увеличивается с возрастом и среди 18–24-летних составляет 3,6%, 45–54-летних – 17,8%, а у пациентов старше 65 лет возрастает до 32,8%. Гендерные различия (женщины/мужчины) встречаемости запоров составляют в общем 2,1 (в группе лиц 18–24 лет – 1,2, 25–34 лет – 2,4, 35–44 лет – 2,1, 45–54 лет – 3,2, 55–64 – 1,9, от 65 лет и старше – 2,7).

Хронические запоры могут быть ассоциированы с образом жизни, эндокринными и метаболическими нарушениями, неврологическими и психогенными факторами, гастроэнтерологическими заболеваниями, патологией аноректальной зоны.

ШАГ 3. После выявления симптомокомплекса хронического запора важнейшей целью дальнейшего обследования является выявление «симптомов тревоги». Именно их наличие/отсутствие определяет объем обследования больного.

К «красным флагам», или «симптомам тревоги», относятся: потерю массы тела, лихорадку, внезапный дебют болезни после 50 лет, наличие у родственников злокачественных опухолей ЖКТ, кишечное кровотечение, положительный тест на скрытую кровь в кале, изменения со сто-

роны крови: анемию, лейкоцитоз, ускорение СОЭ. Наличие «симптомов тревоги» является показанием для проведения детальных визуализирующих обследований ЖКТ, включая колоноскопию. Обследование кишечника требуется и больным в возрасте 50 лет и старше для скрининга колоректального рака в связи с увеличением риска его возникновения в данной возрастной группе.

Объективный статус пациентки следующий. Состояние удовлетворительное. Питание достаточное. Вес – 88 кг, рост – 175 см. Кожные покровы бледно-розового цвета, имеются единичные рубиновые пятна. Щитовидная железа 0 степени по ВОЗ. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца несколько приглушены на верхушке, 66/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется.

Помимо общеклинического исследования был осуществлен осмотр перианальной области с пальпацией прямой кишки для выявления перианальных изменений, выпадения прямой кишки, опущения промежности, а также для исключения объемных процессов в прямой кишке и ректоцеле.

Тщательный сбор анамнеза, знакомство с ранее проведенными исследованиями, а также объективное обследование пациентки позволили установить отсутствие «симптомов тревоги» и патологии перианальной области.

ШАГ 4. Следующим этапом обследования является выявление лекарственных препаратов, которые могут стать причиной запора. В таблице 1 представлен перечень групп лекарственных препаратов, у которых побочным эффектом может явиться запор.

Опрос пациентки позволил исключить лекарственный генез запора.

ШАГ 5. Таким образом, клинический анализ позволяет установить диагноз: функциональный запор (К 59.0).

ШАГ 6. Определение необходимости дополнительного обследования.

В случае обнаружения органического заболевания, вызвавшего «симптомы тревоги», проводятся дальнейшие необходимые обследования и лечение.

У нашей пациентки мы не обнаружили органических причин запора или побочных эффектов лекарственных препаратов. Ее жалобы отвечают диагностическим критериям функциональной патологии, поэтому терапия может быть назначена без проведения дополнительных исследований.

Таблица 1. Лекарственные средства, приводящие к запору в качестве побочного эффекта (4)

Антипаркинсонические (антихолинергические, допаминергические)
Антациды (содержащие гидроксид алюминия или карбонат кальция)
Антихолинергические средства (спазмолитики)
Антидепрессанты (трициклические, ИОЗС)
Анальгетики (кодеин, морфин и его производные)
Диуретики (амилорид хлористоводородный, торасемид, салуретики)
Антигипертензивные: иАПФ, верапамил, клонидин
Антибиотики (цефалоспорины и др.)
Системные противогрибковые (кетоназол)
Противокашлевые (кодеин и его производные)
Препараты железа (соединения Fe ²⁺ и Fe ³⁺)
Гестагены (аллилэстренол, медрогестон)
Нейролептики

ШАГ 7. Следующим важнейшим этапом является подбор лечения с учетом особенностей образа жизни, выявления факторов, ассоциированных с повышением риска запора, а также предшествующего опыта лечения.

В лечении пациентов с синдромом запора базисом терапии является коррекция образа жизни и питания (немедикаментозные методы терапии). При выборе медикаментов следует применять средства с низким риском лекарственных взаимодействий и надежным предсказуемым эффектом.

Немедикаментозные методы терапии. Были проанализированы особенности питания больной. Мы попытались убедить пациентку сформировать привычку регулярной дефекации и активизировать двигательную активность. В рационе больного, страдающего запорами, должны преобладать продукты с высоким содержанием растительной клетчатки: овощи, фрукты, каши, мюсли, хлеб из муки грубого помола, чернослив, курага, инжир. Употребление риса, манной каши, шоколада, сдобных хлебобулочных, кондитерских и макаронных изделий необходимо ограничить. Рекомендуют усилить питьевой режим до 1,5–2 л/сут, а в выборе напитков отдавать предпочтение минеральной воде, сокам (морковному, персиковому, абрикосовому, сливовому, тыквенному) и кисломолочным продуктам. От какао, черного крепкого чая и сладких газированных напитков желательно отказаться или значительно ограничить их употребление.

Помимо того, с пациенткой обсуждался ее режим дня и привычки к осуществлению дефекации. Пациентка нацелена на распознавание позыва на дефекацию и обеспечение условий для его реализации, ей рекомендовано прибегать к натуживанию только при позыве на дефекацию. Необходимо усилить двигательную активность, выполнять физические упражнения для укрепления мышц передней брюшной стенки и тазового дна.

К немедикаментозным методам терапии относится и биофидбэк-терапия (biofeedback), нацеленная на выработку и поддержание эффективного натуживания при позыве на дефекацию, которую мы имели в виду, но пока не рекомендовали данной пациентке.

Далее мы попытались подобрать оптимальные **слабительные средства**. Что имеется в нашем арсенале (с позиций медицины, основанной на доказательствах) [5]?

1. Слабительные, содержащие пищевые волокна – органические полимеры, удерживающие воду в кишечном содержимом. Доказано, что препараты этой группы способствуют менее твердому стулу (уровень рекомендаций В).

2. Осмотические слабительные. Содержат плохо абсорбируемые ионы или молекулы, повышающие осмотический градиент: лактулозу, полиэтиленгликоль, гидроксид магнезии. Лактулоза и полиэтиленгликоль увеличивают частоту стула и улучшают консистенцию кала у пациентов с хроническим запором (уровень рекомендаций А).

3. Энтерокинетики. На сегодняшний день в России доступен единственный препарат этого класса – прукалоприд. Препарат является полным агонистом серотонинергических рецепторов 4-го типа (5HT₄) и в обычных терапевтических дозировках не вступает во взаимодействие с рецепторами других типов.

4. Активаторы хлоридных каналов. Лубипростон – активатор хлоридных каналов 2-го типа, усиливает кишечную секрецию без изменения концентрации электролитов в сыворотке, ускоряет пассаж кишечного содержимого.

5. Стимулирующие слабительные. Стимулирующие слабительные относятся к наиболее эффективным (уровень ре-

комендаций В) для нормализации стула за минимальный временной интервал. Безопасность разных представителей этой группы неодинакова. Так, некоторые слабительные этой группы (прежде всего препараты сенны) имеют, кроме того, выраженный дозозависимый эффект и при длительном применении в возрастающих дозах могут привести к тяжелой лаксативной болезни, меланозу слизистой оболочки толстой кишки. Пожалуй, наиболее полная доказательная база накоплена в отношении лекарственного препарата Дульколак[®] (бисакодил). Начиная с 1959 г. проведено более 100 клинических исследований, доказавших эффективность и безопасность препарата, и список доказательных данных все пополняется. Так, в результате мультицентрового 4-недельного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования терапии пациентов с хроническим запором были продемонстрированы эффективность и безопасность Дульколакса путем восстановления регулярных позывов и опорожнения кишки, при этом средний эффект удерживался не менее 4 нед. [6].

В опубликованном в 2011 г. систематическом обзоре [7] авторами была проведена оценка эффективности длительного (не менее 1 нед.) применения слабительных средств для лечения хронического запора. Из 11 077 исследований были отобраны лишь отвечающие всем требованиям медицины, основанной на доказательствах. В результате отсева в систематический обзор и метаанализ было включено 21 исследование с оценкой эффективности и безопасности как хорошо известных слабительных средств (полиэтиленгликоль, лактулоза, пикосульфат натрия, бисакодил), так и новых, выведенных на фармацевтический рынок в последнее десятилетие: агониста серотониновых рецепторов 4-го типа (5-HT₄) прукалоприда, активатора хлоридных каналов лубипростона и агониста кишечной гуанилатциклазы линаклотид. Заслуживает внимания отсутствие оценки эффективности применения при хроническом запоре препаратов сенны, поскольку нет контролируемых рандомизированных исследований с достаточным объемом выборки по оценке эффективности применения этих средств, а также нет достаточных оснований для признания безопасности длительного применения препаратов сенны (профиль безопасности классифицируется FDA [8] категорией III). Традиционные слабительные средства (полиэтиленгликоль, лактулоза, пикосульфат натрия, бисакодил – 7 исследований, 1411 пациент, ОР = 0,52; 95% ДИ от 0,46 до 0,60), прукалоприд (7 исследований, 2639 пациентов, ОР = 0,82; 95% ДИ от 0,76 до 0,88), лубипростон (3 исследования, 610 пациентов, ОР = 0,67; 95% ДИ от 0,56 до 0,80) и линаклотид (3 исследования, 1582 пациента, ОР = 0,84; 95% ДИ от 0,80 до 0,87) превосходили плацебо по эффективности, тогда как данные в пользу эффективности лактулозы в сравнении с плацебо были ограничены. У 149 (37,6%) из 396 пациентов, которым были назначены осмотические слабительные средства, не было ответа на терапию, по сравнению с 193 (68,9%) из 280 пациентов, которые попали в группу плацебо (ОР = 0,50; 95% ДИ от 0,39 до 0,63). В обоих исследованиях стимулирующих слабительных средств, в которых участвовали 735 пациентов, подтверждена эффективность пикосульфата и бисакодила. У 202 (42,1%) из 480 пациентов, рандомизированных в группу стимулирующих слабительных средств, не было ответа на терапию, по сравнению с 199 (78,0%) из 255 пациентов, получавших плацебо (ОР = 0,54; 95% ДИ от 0,42 до 0,69). В исследовании были продемонстрированы не только высокая клиническая эффектив-

ность пикосульфата и бисакодила в купировании симптомов запора, но и благоприятный профиль безопасности и переносимости терапии стимулирующими слабительными как по оценке врачей, так и по оценке самих пациентов. Только в 3-х рандомизированных клинических исследованиях были представлены данные с оценкой отдельных симптомов хронического запора. В 2-х исследованиях, в которых участвовали 118 пациентов, имелись данные о натуживании при дефекации, а данные, касающиеся твердости стула в период лечения, были представлены в 3-х исследованиях, в которых участвовали 269 пациентов. Относительный риск персистенции симптомов и в тех, и в других исследованиях существенно снижался при приеме слабительных средств (0,37; 95% ДИ от 0,19 до 0,71 и 0,26; 95% ДИ от 0,16 до 0,44 соответственно). Среднее количество дефекаций в неделю оказалось значительно выше при приеме слабительных средств, чем при приеме плацебо. Было выявлено, что такой благоприятный эффект наблюдается при приеме как осмотических, так и стимулирующих слабительных средств.

Нашей пациентке был рекомендован комплекс немедикаментозных мероприятий (модификация образа жизни и характера питания), а также назначены курс стимулирующего слабительного Гутталакс® в дозе 15 капель вечером в течение 14 дней и макрогол – 1 пакетик 2 р./сут с водой и после приема пищи длительностью до 1 мес.

ШАГ 8. Оценка эффективности терапии и внесение корректив при необходимости.

Через 2 нед. пациентка отметила хороший эффект от терапии. С учетом корректив, которые она внесла в свой образ жизни и рацион питания, было принято решение отказаться от постоянного приема слабительных препаратов; при задержке дефекации (менее 3-х раз в неделю) или появлении других симптомов запора, особенно связанных с командировками, пользоваться периодически препаратом Гутталакс®.

В случае повторного возникновения проблемы необходимо снова обратиться за консультацией.

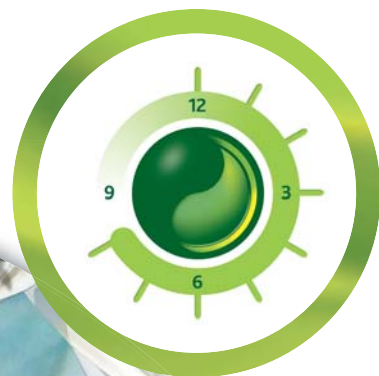
Данный клинический пример позволяет продемонстрировать применение международных и российских рекомендаций по обследованию и лечению пациентов с синдромом запора, а также проиллюстрировать эффективность комплексной медикаментозной терапии с применением стимулирующих слабительных средств.

Литература

- 1 <http://www.worldgastroenterology.org/constipation.html>.
- 2 Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130. P. 1466–1479.
- 3 Лазебник Л.Б., Прилепская С.И., Парфенов А.И. и др. Распространенность и факторы риска запоров у взрослого населения Москвы по данным популяционного исследования МУЗА // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2011. № 3. С. 68–73 [Lazebnik L.B., Prilepskaja S.I., Parfenov A.I. i dr. Rasprostranennost' i faktory riska zaporov u vzroslogo naselenija Moskvy po dannym populjacionnogo issledovanija MUZA. Jeksperiment. i klin. gastroenterologija. 2011. № 3. С. 68–73 (in Russian)].
- 4 Федеральное руководство по использованию лекарственных средств / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. Выпуск XI, 2010 г. [Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniju lekarstvennyh sredstv / pod red. A.G. Chuchalina, Ju.B. Belousova, V.V. Jasneceva. Vypusk XI, 2010 g. (in Russian)].
5. Graham M.G., Mokrynski G. Evidence-based management of chronic constipation Source: Patient Care. Published: May 1, 2007.
6. Kamm M.A., Mueller-Lissner S., Wald A. et al. Stimulant laxatives are effective in chronic constipation: multi-center, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of bisacodyl // *Gastroenterology*. 2010. Vol. 138 (Suppl. 1). P. 228.
7. Ford A.C., Suares N.C. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis // *Gut*. 2011 Feb. Vol. 60 (2). P. 209–218.
8. Cash B.D., Lacy B.E. Systematic review: FDA-approved prescription medications for adults with constipation // *Gastroenterol Hepatol*. 2006. Vol. 2. P. 736–749.

Гутталакс®

Слабительное.



Надежное облегчение наутро!¹

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гутталакс®

ООО «Берингер Ингельхайм» 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16а, стр. 3.
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс.: +7 (495) 544 56 20



Boehringer
Ingelheim

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Оптимизация биологической терапии язвенного колита препаратом голимумаб

Д.м.н. О.В. Князев, к.м.н. А.В. Каграманова, к.м.н. Н.А. Фадеева,
профессор П.А. Щербаков, к.м.н. М.В. Кирова, профессор А.И. Парфенов

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗМ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность голимумаба (ГЛМ) у пациентов с язвенным колитом (ЯК), проходивших лечение в отделении воспалительных заболеваний кишечника Московского клинического научно-практического центра.

Материалы и методы: обследовано 13 больных ЯК, получавших ГЛМ, из них 5 (38,5%) мужчин и 8 (61,5%) женщин. Среди больных – 5 бионаивных (38,5%) пациентов с ЯК. Возраст больных составил от 32 до 54 лет, в среднем $44,5 \pm 2,5$ года. Эффективность терапии оценивали по индексу Мейо, уровню гемоглобина, лейкоцитов, лейкограмме, уровню тромбоцитов, СОЭ, общего белка, СРБ, сывороточного железа, фекального кальпектина с интервалом 12, 26 и 56 нед.

Результаты: после проведения индукционного курса 12 (92,3%) из 13 пациентов ответили на терапию и продолжили поддерживающее лечение ГЛМ по схеме. Через 12 нед. у 9 (69,2%) из 12 больных, ответивших на терапию ГЛМ, достигнута клиническая ремиссия, у 3 (23,1%) – клиничко-эндоскопическая ремиссия. Через 26 нед. был проведен интегрированный анализ исследования индукционной и поддерживающей терапии ГЛМ больных ЯК, как бионаивных, так и получавших ГИБП ранее. Клиничко-эндоскопическая ремиссия достигнута у 50% больных ЯК, как бионаивных, так и получавших ранее ИФЛ. Через 1 год от начала терапии ГЛМ клиничко-ремиссия сохранялась у 5 (41,6%) больных из 12, ответивших на терапию, клиничко-эндоскопическая ремиссия – у 6 (50,0%) пациентов с ЯК. Следует отметить, что среди бионаивных пациентов все 5 сохраняли ремиссию заболевания в течение 1 года, в то время как рецидив ЯК и отсутствие ответа (2/15,4%) отмечались у пациентов, ранее получавших ИФЛ. За 1 год наблюдения не было отмечено ни одного случая тяжелых и нетяжелых инфекционных осложнений, обострения хронических воспалительных заболеваний.

Заключение: полученные результаты демонстрируют эффективность и безопасность применения ГЛМ в реальной клинической практике.

Ключевые слова: адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, клиничко-ремиссия, полное заживление слизистой оболочки кишки, потеря ответа, язвенный колит.

Для цитирования: Князев О.В., Каграманова А.В., Фадеева Н.А. и др. Оптимизация биологической терапии язвенного колита препаратом голимумаб // РМЖ. Гастроэнтерология. 2016. № 11. С. 682–686.

Optimizing biological therapy for ulcerative colitis with golimumab

Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Fadeeva N.A., Kirova M.V., Parfenov A.I.

Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Russia

ABSTRACT

Aim. To analyze the efficacy and safety of golimumab in ulcerative colitis (UC).

Patients and methods. 13 UC patients (5 men and 8 women) aged 32–54 (on average, 44.5 ± 2.5 years) were examined. 5 of them were bio-naïve UC patients. The efficacy of the therapy was assessed by Mayo score, hemoglobin level, leukocyte and thrombocyte counts, leukogram, ESR, crude protein, CRP, serum iron, and faecal calprotectin levels at weeks 12, 26, and 56.

Results. 12 of 13 patients (92.3%) who responded to induction therapy proceeded to the maintenance treatment with golimumab. After 12 weeks, clinical remission was achieved in 9 of 12 responders to golimumab (69.2%) while clinical endoscopic remission was achieved in 3 of 12 responders (23.1%). After 26 weeks an integrated analysis of the outcomes of induction and maintenance therapy with golimumab both in bio-naïve UC patients and UC patients who have previously received engineered biologicals was performed. Clinical endoscopic remission was achieved in 50% of the patients (both bio-naïve individuals and persons who have previously received infliximab). After 1 year of the treatment with golimumab 5 of 12 responders (41.6%) were in clinical remission and 6 of 12 responders (50.0%) were in clinical endoscopic remission. Total of five bio-naïve patients were in remission after 1 year while two patients who have previously received infliximab have shown no response and UC relapse (15.4%). No severe or mild infectious complications or exacerbations of chronic inflammatory disorders were observed during 1-year follow-up.

Conclusions. Golimumab is effective and safe in daily clinical practice.

Key words: adalimumab, golimumab, infliximab, clinical remission, mucosal healing, loss of response, ulcerative colitis.

For citation: Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Fadeeva N.A. et al. Optimizing biological therapy for ulcerative colitis with golimumab // RMJ. Gastroenterology. 2016. № 11. P. 682–686.

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным поражением слизистой оболочки, сопровождающееся ее воспалением, отеком и образованием язвенных дефектов, проявляющееся кровавой диареей и болями в животе.

Хотя основной механизм воспаления при ЯК остается не совсем ясным, доклинические и клинические исследования продемонстрировали, что фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) играет ключевую роль в патогенезе ЯК, установлено, что именно неконтролируемая гиперпродукция этого цитокина лежит в основе хронизации иммунопатологического процесса [1]. Одно из наиболее ярких достижений фармакотерапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) связано с разработкой принципиально новой группы лекарственных средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) («biologic» agents) [2]. В настоящее время к ним относят несколько полученных биотехнологическим путем препаратов: моноклональные антитела (мАТ) против определенных медиаторов, продуцируемых иммунокомпетентными клетками, или «провоспалительных» цитокинов, рекомбинантные «противовоспалительные» цитокины и естественные ингибиторы цитокинов (растворимые рецепторы, антагонисты) [2].

ГИБП, совершившие революцию в терапии ВЗК, получают все более широкое распространение в лечении больных ЯК и болезнью Крона (БК). В настоящее время в России зарегистрировано три ГИБП, являющихся анти-ФНО- α -препаратами, для лечения ЯК – инфликсимаб, голимумаб и адалимумаб. Наибольший опыт применения инфликсимаба (ИФЛ) показывает, что, несмотря на высокую эффективность препарата, у части больных ВЗК (до 20–30%) не удается достигнуть клинического улучшения (первичная неэффективность) или же у них развивается приобретенная лекарственная резистентность (вторичная неэффективность, вторичная потеря ответа). Потребность в интенсификации дозы составляет 3,9% случаев на пациента в месяц при ЯК и 1,4% – при БК [3]. Вторичная потеря ответа на ИФЛ отмечается в 15% случаев при ЯК [4]. При БК ежегодный риск потери ответа составляет 13% для ИФЛ и

24% для адалимумаба (АДА) [5, 6]. Следует отметить, что на развитие вторичной потери ответа на антицитокиновую терапию влияют следующие причины: нерегулярность введения препарата, монотерапия моноклональными антителами, исходно высокий уровень ФНО- α и низкий уровень альбуминов, а также наличие антител к препарату [7].

В процессе лечения больного ЯК с использованием ИФЛ перед врачом рано или поздно могут встать вопросы: каковы причины вторичной потери ответа, каковы способы дальнейшего ведения больного при развитии вторичной потери ответа на ИФЛ?

Согласно последним исследованиям, в числе причин вторичной потери ответа могут быть активация оппортунистической инфекции [8], а также изменение патогенеза заболевания по мере его прогрессирования с уменьшением роли ФНО- α и сдвигом баланса в сторону других провоспалительных цитокинов [7]. Вероятнее всего, вторичная неэффективность анти-ФНО- α -терапии напрямую связана с потенциальной иммуногенностью ГИБП, а образовавшиеся антитела к ГИБП могут снизить эффективность биопрепаратов и/или вызвать неблагоприятные события. В многочисленных клинических исследованиях продемонстрировано, что все ГИБП обладают иммуногенностью, не зависящей от структуры молекулы ингибиторов ФНО- α [9]. Персонализированный мониторинг заболевания в целях улучшения его контроля, а также, учитывая высокую стоимость ингибиторов ФНО- α , мониторинг концентрации ИФЛ и антител к инфликсимабу позволят повысить экономический эффект от терапии ГИБП.

Пути преодоления вторичной неэффективности, в зависимости от остаточного уровня препарата в крови и наличия/отсутствия антител, являются: оптимизация терапии, включающая увеличение дозы препарата и сокращение интервалов между инфузиями; дополнительное назначение иммуносупрессоров или переход на другой анти-ФНО- α -препарат [10]. В настоящее время появилась возможность перевода больного ЯК на новый анти-ФНО- α – голимумаб (ГЛМ).

ГЛМ – полностью человеческое моноклональное антитело к ФНО- α , обладающее высокой аффинностью к

Таблица 1. Исходные клинические и лабораторные характеристики больных ЯК до начала терапии голимумабом

№ п/п	Индекс Мейо (клинико-эндоскопический), баллов	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, 10^9 /л	Палочкоядерные нейтрофилы, %	Тромбоциты, 10^9 /л	СОЭ, мм/ч	Общий белок, г/л	СРБ, мг/л	Сывороточное железо, мкмоль/л	Фекальный кальпротектин, мкг/г
1	9	102	18	9	360	18	66	12	8,0	980
2	8	98	16	11	550	22	64	24	7,8	1800
3	8	112	12	8	486	18	68	15	7,2	1000
4	9	90	14	12	543	36	58	26	1,6	1800
5	8	124	10	11	398	16	66	13	11,0	560
6	9	114	13	6	390	12	68	8	11,0	980
7	7	106	15	8	450	24	70	10	2,8	1100
8	11	88	18	10	608	18	62	13	1,8	560
9	8	108	10	11	546	24	60	21	4,7	780
10	9	126	9	16	408	26	66	6	8,6	460
11	10	118	10	14	498	21	69	12	9,1	880
12	10	98	11	10	564	30	70	23	5,6	1800
13	9	114	12	12	498	19	65	14	7,8	980

ФНО- α и стабильностью молекулы, что обеспечивает его высокую эффективность и более низкую иммуногенность. Препарат обладает таким же сродством к трансмембранному ФНО- α , как и все препараты, относящиеся к данной группе, но большим сродством к растворимому ФНО- α [11]. ГЛМ одобрен для клинического использования в Евросоюзе и США в 2009 г., в России зарегистрирован в мае 2012 г.

В исследовании PURSUIT-SC больные ЯК, рефрактерные к стандартной терапии, были рандомизированы на группы, принимающие плацебо или ГЛМ, который назначался с целью индукции ремиссии в 2-х режимах: в дозе 400 мг и 200 мг или 200 мг и 100 мг. Через 6 нед. терапии доля пациентов, достигших клинической ремиссии, среди получавших ГЛМ составила 17,8%, а в группе плацебо – 6,4%. Заживление слизистой на 6-й нед. наблюдалось у 45,1 и 28,7% больных соответственно [12]. Пациенты, от-

ветившие на индукционную терапию ГЛМ, были рандомизированы в исследуемые группы по поддержанию ремиссии и получали в течение 52 нед. ГЛМ (50 мг или 100 мг каждые 4 нед.) или плацебо. В группе больных, принимающих ГЛМ, длительность ремиссии наблюдалась в 49,7% случаев, в группе плацебо – в 31,2%, а достижение заживления слизистой – у 42,4 и 26,6% больных соответственно [12]. Высокая частота поддержания клинической ремиссии в группе плацебо (31%) объясняется особенностью дизайна исследования, согласно которому все пациенты группы плацебо получили индукцию ГЛМ и ответили на нее. Последующая отмена препарата и переход на плацебо позволили оценить безрецидивный период после проведения индукционного курса. Результаты показали, что при проведении только индукции без последующего поддерживающего курса ремиссия сохраняется в течение 6 мес. Следует также подчеркнуть уникальность дизайна этого исследования, предусматривавшего жесткий контроль эффективности ГЛМ, который включал 15 этапов промежуточной оценки (например, оценка эффективности ИФЛ в исследовании АСТ1 предполагала только 2 этапа, а в исследовании АСТ2 – 3 этапа). Этой особенностью объясняется не очень высокая, в сравнении с ИФЛ, частота заживления слизистой оболочки (45,1%). Анализировалась эффективность исследования, включая заживление слизистой оболочки, лишь у тех пациентов, кто продемонстрировал полный клинический ответ на всех 15 этапах оценки. Если пациент не удовлетворял критериям клинического ответа хотя бы на одном этапе оценки, то он не учитывался в финальном анализе эффективности.

Результаты этих исследований позволяют рекомендовать ГЛМ для лечения ЯК, поскольку он не только эффективен, но и удобен в применении и имеет хороший профиль безопасности [13]. До сих пор не проводились прямые исследования, сравнивающие эффективность ИФЛ и ГЛМ у больных ЯК. Преимущество ГЛМ перед ИФЛ (вводится внутривенно) заключается в облегченном режиме приема – подкожное введение, с интервалом в рамках поддерживающей терапии 4 нед. Кроме того, имеются данные о значительно более низкой иммуногенности ГЛМ. При выборе биологического препарата для лечения ЯК рекомендуется учитывать вопросы стоимости терапии, пожелания пациента относительно способа введения, а также профиль безопасности и эффективности. Пациентов, не отвечающих на предшествующую терапию, рекомендуется пе-

Таблица 2. Клинические и демографические характеристики больных ЯК

Показатель	Значение, М $\pm$ m
Пол: м/ж, n (%)	5 (38,5%)/8 (61,5%)
Возраст, лет	44,5 $\pm$ 2,5 (32–54)
Длительность заболевания, лет*	6,0 $\pm$ 0,6 (3–10)
Масса тела <80 кг, n (%)	7 (53,8%)
Длительность терапии	от 4 до 14 мес.
Индекс Мейо (клинико-эндоскопический) до начала терапии, баллов	8,6 $\pm$ 0,28
Характер течения заболевания	
Острое течение, n (%)	0 (0%)
Хроническое непрерывное течение, n (%)	4 (30,8%)
Хроническое рецидивирующее течение, n (%)	9 (69,2%)
Распространенность поражения	
Левосторонний колит, n (%)	5 (38,5%)
Тотальный колит, n (%)	8 (61,5%)
Сопутствующая терапия	
Препараты 5-АСК, n (%)	13 (100,0%)
Глюкокортикостероиды (ГКС), n (%)	13 (100,0%)
АЗА/6-МП, n (%)	8 (61,5%)
ИФЛ, n (%)	8 (61,5%)
Бионаивные, n (%)	5 (38,5%)

* Средняя $\pm$ стандартное отклонение

Таблица 3. Динамика клинико-лабораторных показателей больных язвенным колитом через 12, 26 и 56 нед.

№ п/п	Показатель	Исходное значение	Через 12 нед.	Через 26 нед.	Через 56 нед.
1	Индекс Мейо (клинико-эндоскопический), баллов	8,6 $\pm$ 0,28	1,8 $\pm$ 0,37	1,8 $\pm$ 0,37	1,95 $\pm$ 0,42
2	Гемоглобин, г/л	106,8 $\pm$ 0,7	132,0 $\pm$ 0,5	132,0 $\pm$ 0,5	124,0 $\pm$ 0,7
3	Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	13,5 $\pm$ 1,0	7,1 $\pm$ 0,3	7,1 $\pm$ 0,3	8,6 $\pm$ 0,4
4	Палочкоядерные нейтрофилы, %	10,2 $\pm$ 0,9	4,0 $\pm$ 0,2	4,0 $\pm$ 0,2	5,0 $\pm$ 0,3
5	Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	473,0 $\pm$ 26,8	340,0 $\pm$ 14,7	340,0 $\pm$ 14,7	380,0 $\pm$ 15,2
6	СОЭ, мм/ч	21,4 $\pm$ 0,7	11 $\pm$ 0,7	11,0 $\pm$ 0,7	15 $\pm$ 1,1
7	Общий белок, г/л	64,8 $\pm$ 1,2	68 $\pm$ 1,5	68,0 $\pm$ 1,5	67 $\pm$ 1,7
8	СРБ, мг/л	15,8 $\pm$ 2,1	6,4 $\pm$ 0,9	6,4 $\pm$ 0,9	8,1 $\pm$ 1,1
9	Сывороточное железо, мкмоль/л	6,4 $\pm$ 1,1	14,7 $\pm$ 2,7	14,7 $\pm$ 2,7	12,5 $\pm$ 1,9
10	Фекальный кальпротектин, мкг/г	1002,0 $\pm$ 149,7	640,0 $\pm$ 68,7	332,0 $\pm$ 20,9	156,0 $\pm$ 11,2

реводить с одного анти-ФНО- α -препарата на другой. Если применение более двух анти-ФНО- α -препаратов не позволяет достичь адекватного ответа и/или вызывает непереносимость, то рекомендуется переход на биологические препараты с другим механизмом действия [13].

АДА зарегистрирован в России для лечения ЯК только в сентябре 2015 г., поэтому отсутствуют клинический анализ применения АДА и результаты терапии ЯК в реальной клинической практике в нашей стране.

В отделе патологии кишечника МКНПЦ ДЗМ проводятся клинический анализ результатов лечения больных ЯК и БК, получающих терапию ГИБП, изучение механизмов возникновения первичной и вторичной неэффективности антицитокиновой терапии, а также поиск путей их преодоления.

Целью нашей работы являлся клинический анализ результатов лечения больных ЯК с применением ГЛМ, а также эффективности и безопасности этой терапии.

Материал и методы

Обследовано 13 больных ЯК, получавших ГЛМ, из них 5 (38,5%) мужчин и 8 (61,5%) женщин. Средний возраст больных составил $44,5 \pm 2,5$ года (от 32 до 54 лет). Большинство больных – 12 (92,3%) были со среднетяжелой степенью заболевания. Основные клинические, лабораторные и демографические характеристики пациентов представлены в таблицах 1 и 2.

Внекишечные проявления имели 10 (76,9%) больных ЯК: 6 (46,1%) – артралгии/артропатии, 1 (7,7%) – узловатую эритему, 1 (7,7%) – гангренозную пиодермию, 1 (7,7%) – анкилозирующий спондилоартрит и 1 (7,7%) – сочетание полиартропатии и узловатой эритемы.

ГЛМ вводили по схеме: индукционная доза – 200 мг п/к, затем 100 мг через 2 нед. и далее поддерживающий курс – 100 или 50 мг каждые 4 нед. в зависимости от массы тела (более или менее 80 кг соответственно). Время наблюдения за пациентами составило 52 нед. Эффективность терапии оценивали по полному индексу Мейо (клинико-эндоскопическому), СОЭ, лейкограмме, уровню гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, общего белка, СРБ, сывороточного железа, фекального кальпротектина, с интервалом 12, 26 и 56 нед.

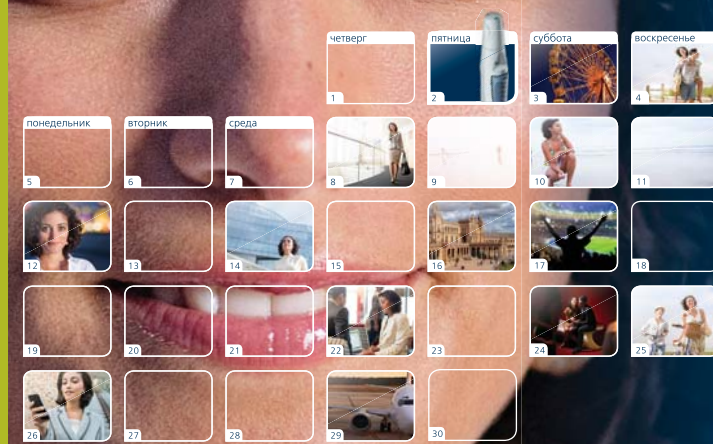
Результаты и обсуждение

Причинами отмены ИФЛ у больных ЯК послужили возникшие осложнения. У 2 (15,4%) больных отмечались острые тяжелые инфузионные реакции на введение ИФЛ (бронхоспазм, анафилаксия) в связи с нарушением схемы введения препарата. Интервал между введениями ИФЛ составил больше 4 мес. В 1 (7,7%) случае причиной отмены ИФЛ послужила беременность, и еще в 1 (7,7%) случае отказ больной от дальнейшего введения ИФЛ объяснялся клинико-эндоскопической ремиссией. У 4 (30,7%) больных ЯК развилась вторичная потеря ответа на ИФЛ после оптимизации терапии (увеличение дозы до 10 мг/кг или уменьшение интервала введения до 4 нед.). У 1 (7,7%) больного с тяжелой степенью заболевания, которому ИФЛ был назначен как альтернатива колэктомии, впоследствии развилась вторичная потеря ответа на ИФЛ.

Течение ЯК у пациентов после начала терапии ГЛМ

После проведения индукционного курса 12 из 13 пациентов ответили на терапию и продолжили поддерживаю-

ПОКАЗАН ВЗРОСЛЫМ ПАЦИЕНТАМ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ И ТЯЖЕЛЫМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ С НЕАДЕКВАТНЫМ ОТВЕТОМ НА СТАНДАРТНУЮ ТЕРАПИЮ, ВКЛЮЧАЯ КОРТИКОСТЕРОИДЫ И 6 МЕРКАПТОПУРИН ИЛИ АЗАТИОПРИН, ИЛИ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ИЛИ НАЛИЧИЕМ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ К СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ*



**РАБОТАЕТ КАЖДЫЙ МЕСЯЦ.
ДЕНЬ ЗА ДНЕМ^{1,2,a}**

Только Симпони вводится подкожно 1 раз в месяц.
Стабильно работает день за днем.
Доказано PURSUIT.^{1,2,a,b}

Симпони®
голимумаб

^aОсновано на результатах исследования PURSUIT Maintenance.

^bСимпони назначается в дозе 200 мг на 0 неделе, затем 100 мг на 2 неделе и далее поддерживающая терапия каждые 4 недели по 50 мг (при массе тела до 80 кг) или 100 мг (при массе тела более 80 кг)

Ссылки: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Симпони® ЛП - 001686-040416.

2. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous Golimumab Maintains Clinical Response in Patients with Moderate-To-Severe Ulcerative Colitis, Gastroenterology. 2014;146:96-109.

СИМПОНИ® (голимумаб)

Регистрационный номер: ЛП - 001686-040416

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу; активный туберкулез или другие тяжелые инфекционные процессы, такие как сепсис и оппортунистические инфекции; умеренная или тяжелая сердечная недостаточность (III/IV функциональный класс по NYHA); беременность, период кормления грудью; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Очень частые побочные реакции (>10%): инфекции верхних дыхательных путей (назофарингит, фарингит, ларингит и ринит). Частые побочные эффекты (>1% – <10%): бактериальные инфекции (такие как флегмона), вирусные инфекции (грипп, герпес), бронхит, синусит, поверхностные грибковые инфекции, анемия, аллергические реакции (бронхоспазм, гиперчувствительность, крапивница), появление аутоантител, депрессия, бессонница, головокружение, парестезии, головная боль, артериальная гипертензия, запоры, диспепсические явления, боль в животе, повышение уровня АЛТ и АСТ, алопеция, дерматит, зуд, сыпь, повышение температуры тела, астения, реакции медленного заживления в месте инъекции, дискомфорт в области груди.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ. Симпони® не следует назначать пациентам с клинически значимыми активными инфекциями. До начала терапии Симпони® пациента следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Препарат следует с осторожностью назначать пациентам, имеющим в анамнезе злокачественные опухоли, пациентам со злокачественными новообразованиями, у пациентов с легкой сердечной недостаточностью (класс I/II по NYHA).

Перед назначением Симпони® (голимумаба) необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94
www.msd.ru
GAST-1126634-0001, 06.2016

Реклама

щее лечение ГЛМ по схеме. Не ответил на индукционную терапию ГЛМ 1 (7,7%) больной. Ему была выполнена плановая колэктомия в связи с прогрессирующим ухудшением состояния: продолжавшейся кровавой диареей, анемией, лейкоцитозом, повышенным уровнем СРБ, СОЭ и прокальцитонина.

Через 12 нед. у 9 (69,2%) из 12 больных, ответивших на терапию ГЛМ, достигнута клиническая ремиссия, у 3 (23,1%) – клиничко-эндоскопическая ремиссия. Индекс Мейо в группе в среднем снизился с $8,6 \pm 0,28$ до $1,8 \pm 0,37$ балла. Динамика основных лабораторных показателей представлена в таблице 3.

Через 26 нед. мы провели интегрированный анализ исследования индукционной и поддерживающей терапии ГЛМ больных ЯК, как бионаивных, так и получавших ГИБП ранее. Поддерживающая фаза следовала сразу за индукционной. Индекс Мейо в группе сохранялся на уровне $1,8 \pm 0,37$ балла. Количество больных с заживлением слизистой оболочки кишки увеличилось до 6. Таким образом, клиничко-эндоскопическая ремиссия достигнута у 50% больных ЯК, как у бионаивных, так и у получавших ранее ИФЛ. Основные клиничко-лабораторные показатели в среднем оставались в пределах референсных значений (табл. 3).

Через 10 мес. от начала терапии ГЛМ у 1 больного (8,3%), достигшего клинической ремиссии ЯК, ранее получавшего ИФЛ, произошел рецидив заболевания: индекс Мейо повысился до 10 баллов, частота стула – до 8 раз в сутки, с примесью крови; гемоглобин снизился до 100 г/л; СОЭ составила 36 мм/ч; содержание лейкоцитов – 13×10^9 /л, тромбоцитов – 555×10^9 /л, СРБ – 21 мг/л, сывороточного железа – 8 мкмоль/л, фекального кальпротектина – >1800 мкг/г. Больному назначена терапия ГКС в рекомендуемых дозах.

Таким образом, через год от начала терапии ГЛМ клиническая ремиссия сохранялась у 5 (41,6%) больных из 12, ответивших на терапию, клиничко-эндоскопическая ремиссия – у 6 (50,0%). Следует отметить, что среди бионаивных пациентов все 5 сохраняли ремиссию заболевания в течение года, в то время как рецидив ЯК и отсутствие ответа отмечались у 2 (15,4%) пациентов, ранее получавших ИФЛ. Однако сравнение частоты рецидива среди бионаивных пациентов и больных ЯК, получавших ИФЛ, не выявило статистической достоверности ($p=0,45$) вследствие небольшого количества наблюдений.

У 6 (60,0%) больных, ответивших на терапию ГЛМ, также отмечался регресс внекишечных проявлений: уменьшение интенсивности артралгий, регресс гангренозной пиодермии, узловой эритемы. Однако у 2 (16,6%) больных ЯК сохранялись проявления анкилозирующего спондилоартрита и артропатии.

За год наблюдения не было отмечено ни одного случая тяжелых и нетяжелых инфекционных осложнений, обострения хронических воспалительных заболеваний.

Заключение

Появление в настоящее время в арсенале гастроэнтерологов России нового анти-ФНО- α -препарата – голиумаба – расширило возможности лечения больных ЯК в случае развития вторичной потери ответа на терапию анти-ФНО- α -препаратами или нежелательных реакций на ИФЛ. Приведенный нами анализ также продемонстрировал, что ГЛМ хорошо переносится пациентами с развившимися нежелательными явлениями на ИФЛ в виде анафилаксии. Это обусловлено тем, что ГЛМ является полностью человеческим ингибитором ФНО- α , а его низкая иммуногенность связана с особенностями строения молекулы и отсутствием необходимости направленного мутагенеза, как того требует, например, АДА [14].

ГЛМ с его отличительными свойствами открывает новые возможности в лечении больных ЯК. Многочисленные исследования подтверждают его низкую иммуногенность по сравнению с аналогичными генно-инженерными биологическими препаратами, а также отсутствие связи между наличием антител к ГЛМ и потерей клинической эффективности [10]. ГЛМ является новым, эффективным ингибитором ФНО- α , применение которого может способствовать оптимизации терапии ЯК. Применение ГЛМ при ЯК подтвердило международные данные о его эффективности в достижении клинического ответа, индукции клинической ремиссии, способности к заживлению слизистой оболочки кишки и поддержании ремиссии заболевания.

Литература

1. Danese S., Fiocchi C. Ulcerative colitis // N Engl. J Med. 2011. Vol. 365. P. 1713–1725.
2. Novel therapy agents for the treatment of autoimmune disease. Ed. V. Strand, D.L. Scott, L.S. Simon. Marcel Dekker, Inc. N Y, 1997. 308 p.
3. Carlos Taxonera, David Olivares, Juan I. Mendoza, Manuel D. az-Rubio, Enrique Rey. Need for infliximab dose intensification in Crohn's disease and ulcerative colitis // World J Gastroenterol. 2014 July 21. Vol. 20 (27). P. 9170–9177.
4. Hiroz P., Vavricka S.R., Fournier N. et al. Analysis of TNF-antagonist switch over time and associated risk factors in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort // Scandinavian J of Gastroenterology. Oct 2014. Vol. 49. № 10. P.1207–1218.
5. Gisbert J.P., Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review // Am J Gastroenterol. 2009. Vol. 104. P. 760–767.
6. Billioud V., Sandborn W.J., Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review // Am J Gastroenterol. 2011. Vol. 106. P. 674–684.
7. Billioud T., Rutgeerts P. et al. Targeting TNF- α for the treatment of inflammatory bowel disease // Expert Opin. Biol. Ther. 2014. Vol. 14 (1) P. 75–101.
8. Ben-Horin S. et al. Autoimmunity reviews. 2014. Vol. 13. P. 24–305.
9. Giganti M., Beer P.M., Lemanski N. et al. Adverse events after intravitreal Infliximab (Remicade) // Retina. 2010. Vol. 30. P. 71–80.
10. Vincent F.B. et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective // Ann Rheum Dis 2013. Vol. 72. P. 165–178.
11. Shealy D., Cai A., Staquet K. et al. Monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor? // mAbs. 2010. Vol. 2. P. 1–12.
12. Sandborn W.J., Feagan B.G., Marano C. et al. PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis // Gastroenterology. Jan 2014. Vol. 146 (1). P. 85–95.
13. Löwenberg M., de Boer N.K.H., Hoentjen F. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis // Clin. Exp. Gastroenterol. 2014. Vol. 7. P. 53–59.
14. Lonberg N. Human antibodies from transgenic animals // Nature Biotechnology. 2005. Vol. 23. P. 1117–1125.

Грибковые поражения желудочно-кишечного тракта

Д.м.н. Т.Р. Омаров¹, Л.А. Омарова²

¹Республиканский научный центр неотложной медицинской помощи, Астана, Казахстан

²АО «Медицинский университет Астана»

РЕЗЮМЕ

По данным ВОЗ, в последнее десятилетие человечество переживает эпидемию оппортунистических инфекций, среди которых микозам принадлежит одно из ведущих мест: около 20% населения мира страдает грибковыми заболеваниями. Грибковые поражения возникают в результате дисфункций иммунной системы и дисметаболических расстройств в организме, которые имеют различную этиологию. Неблагоприятная экологическая обстановка, оказывающая отрицательное воздействие на иммунную систему организма человека, также имеет значение в развитии микозов.

Наиболее распространенными возбудителями оппортунистических микозов являются кандиды. Заболеваемость кандидозами значительно возросла с началом эры применения антибиотиков и продолжает расти. Кандидоз может носить системный характер (массивный рост возбудителя в организме) и иметь картину грибкового сепсиса с поражением почек, сердца, селезенки, мозга, а иногда с развитием септического шока. В статье рассмотрены патогенез грибковых заболеваний человека, резистентность и иммунный ответ организма, уделено внимание микст-инфекции и дисбиозу. Подробно разобраны эпидемиология, клинические проявления и диагностика микозов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) различной локализации: оральная (орофарингеальная) кандидоз, микозы желудка, кандидоз кишечника.

Ключевые слова: микоз, кандидоз, микст-инфекция, дисбиоз, иммунодефицит, СПИД.

Для цитирования: Омаров Т.Р., Омарова Л.А. Грибковые поражения желудочно-кишечного тракта // РМЖ. Гастроэнтерология. 2016. № 11. С. 687–691.

Fungal infections of gastrointestinal tract

Omarov T.R.¹, Omarova L.A.²

¹Republican Scientific Center of Emergency Medical Aid, Astana, Kazakhstan

²Medical University Astana, Kazakhstan

ABSTRACT

According to the World Health Organization, about 20% of the world's population are affected by mycoses. Currently, the mankind experiences an outbreak of opportunistic infections, and mycoses are among the leading causes. In recent years, candida is the most common etiological agent of opportunistic mycoses. Beginning from the antibiotic era and until the present day, the morbidity associated with candidiasis has significantly increased and continues to grow. Adverse environmental conditions which affect immune system have an important role in candidiasis as well. Candidiasis generally occurs endogenously as a result of immune dysfunctions and metabolic disorders. Candidiasis can be systemic and disseminated due to massive growth spurt thus transforming into fungal sepsis which affects kidneys, heart, spleen, and brain, or even into septic shock.

The paper discusses pathogenic aspects of human fungal infections, resistance, host immune responses, mixed infections, and dysbiosis. Epidemiology, clinical signs, and diagnosis of gastrointestinal mycoses with various localization (oral/oropharyngeal, gastric, enteric) are described in details.

Key words: mycosis, candidiasis, mixed infection, dysbiosis, immune deficiency, AIDS

For citation: Omarov T.R., Omarova L.A. Fungal infections of gastrointestinal tract // RMJ. Gastroenterology. 2016. № 11. P. 687–691.

Сегодня человечество переживает эпидемию оппортунистических инфекций, среди которых микозам принадлежит одно из ведущих мест. По данным ВОЗ, в последнее десятилетие около 20% населения мира страдает микозами [1].

Микозы – инфекционные заболевания, этиологическим возбудителем которых являются грибы. Чаще всего микозом болеют люди, имеющие первичные или вторичные иммунодефицитные состояния [2]. Микоз относится к оппортунистическим инфекциям [3, 4].

Грибы – низшие растения (более 100 тыс. видов), лишённые хлорофилла, поэтому для их существования требуются готовые органические вещества. Подавляющее большинство грибов относится к сапрофитам, меньшая часть из них – паразиты человека и животных. Около 500 видов грибов могут вызывать инфекционные болезни у человека. Чаще всего у человека встречаются дрожжеподобные *C. albi-*

cans [5]. Кандидоз – антропонозный микоз, характеризующийся поражением слизистых оболочек и кожи.

Поражения у человека вызывают *C. albicans* (более 90% поражений), *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. lusitanae*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. guilliermondii* и др. [6–8]. В начале XX в. кандидозы наблюдали сравнительно редко. С началом применения антибиотиков и по настоящее время заболеваемость кандидозами значительно возросла и продолжает расти. Немаловажное значение в развитии кандидозов имеет неблагоприятная экологическая обстановка, оказывающая отрицательное воздействие на иммунную систему организма человека [9]. Кандидоз обычно возникает эндогенно в результате дисфункций иммунной системы и дисметаболических расстройств в организме. В последние годы кандиды являются наиболее распространенными возбудителями оппортунистических микозов [4]. При поражении организма кандидами возможно развитие тяжелых

висцеральных форм, чаще с вовлечением легких и органов пищеварения и других систем организма. Кандидоз может носить системный характер и стать диссеминированным (массивный рост возбудителя в организме) и принять картину грибкового сепсиса с поражением всех органов (почек, сердца, селезенки, мозга), а иногда с развитием септического шока [10]. Чаще эта форма кандидоза поражает больных с последней стадией рака и СПИДа [11, 12].

Этиология и патогенез

Наиболее часто встречающийся возбудитель микозов *C. albicans* – нормальный комменсал полости рта, ЖКТ, влагалища и иногда кожи. *C. albicans* относятся к условно-патогенным микроорганизмам с высоким уровнем носительства и с выраженной тенденцией к его повышению: если в 1920-е гг. носительство на слизистой ротовой полости составляло 10%, то в 1960–1970-е гг. возросло до 46–52% [13].

Во многих исследованиях показано, что любые нарушения резистентности организма или изменения нормального микробного ценоза кишечника могут приводить к развитию заболевания – кандидоза [14].

Кожные покровы и слизистые оболочки являются «открытыми системами» макроорганизма, непрерывно контактирующими с окружающей средой. В свою очередь *Candida spp.* широко распространены в природе, часто контаминируют почву, воду, продукты питания, бытовые поверхности. Частый контакт человека с *Candida spp.* объясняет значительную распространенность транзитного кандидоносительства в популяции людей. По статистическим данным, среди населения стран Европы кандиды выделяются в кале у 65–80%. Как условно-патогенный представитель микрофлоры человека грибы не представляют серьезную угрозу здоровью иммунокомпетентного человека [15]. В то же время на фоне увеличения числа пациентов с нарушениями в системах антимикробной резистентности наблюдается значительный рост заболеваемости кандидозом [16]. Многие исследователи связывают рост кандидозов с факторами риска, к которым относят детский и старческий возраст, терапию глюкокортикостероидами и антибактериальными препаратами, интенсивную диетостатическую полихимиотерапию, сахарный диабет и другие заболевания эндокринной системы, СПИД, тяжелые истощающие заболевания, нарушение трофологического статуса, генетически детерминированные иммунодефициты [17–19].

Первичное инфицирование организма человека кандидами происходит при прохождении через родовые пути матери, о чем свидетельствуют высокая частота выделения *Candida* у новорожденных (до 58%) и почти полное совпадение видового состава *Candida* у ребенка и матери. Инфицированию способствует увеличенная частота носительства и кандидоза влагалища в последней трети беременности. Имеются сведения о передаче грибов рода *Candida* при кормлении грудью [20].

Грибы, паразитирующие на коже человека, питаются частицами эпидермиса, роговыми массами ногтевых пластинок, а продукты их жизни – белки вызывают аллергическую реакцию.

Фактором патогенности грибов рода *Candida* является их способность к адгезии и инвазии с последующим цитолизом ткани, а затем и к лимфогематогенной диссеминации [21]. *Candida spp.* способны к инвазивному процессу в слизистых оболочках, в первую очередь представленных многослойным плоским эпителием, реже – однослойным цилиндриче-

ским. Чаще всего инвазивный микотический процесс наблюдается в полости рта, пищеводе, желудке и кишечнике. Доказано, что даже без внедрения вглубь эпителия *Candida spp.* [22] могут вызывать патологию – неинвазивную форму кандидоза. Контакт поверхностных и корпускулярных антигенов гриба с иммунокомпетентными клетками макроорганизма может привести к выработке повышенных количеств специфических IgE и сенсibilизированных лимфоцитов, что служит патогенетической основой для микогенной сенсibilизации. Аллергенами у *Candida albicans* являются и первичные метаболиты – алкогольдегидрогеназа и кислый Р2-протеин. Это потенциально опасно в плане развития микогенных аллергических заболеваний: специфической бронхиальной астмы, атопического дерматита, крапивницы. Резорбция в кишечнике продуктов метаболизма грибов рода *Candida* – его плазмокоагулаза, протеазы, липофосфорилазы, гемолизин и эндотоксины могут вызвать специфическую интоксикацию и вторичный иммунодефицит [23].

За счет взаимодействия с представителями облигатной нормобиоты и условно-патогенными микроорганизмами *Candida spp.* могут индуцировать дисбиоз и микст-инфекцию слизистых оболочек. Ключевым фактором начала инфекции слизистых оболочек кандидозного процесса является нарушение неспецифической и специфической резистентности организма как на местном, так и на общем уровне [23].

К факторам неспецифической резистентности традиционно относят адекватный баланс десквамации и регенерации эпителиоцитов, мукополисахариды слизи, нормальную микробиоту слизистых оболочек (*Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Escherichia coli*, *Peptostreptococcus spp.*), перистальтическую активность и кислотно-ферментативный барьер пищеварительного тракта. Показано, например, что лечение больных препаратами, содержащими бифидобактерии, значительно снижает содержание грибов рода *Candida* в кале больных [24]. К неспецифическим факторам относят также секреторный IgA, лизоцим, трансферрин, компоненты комплемента. Однако наиболее важны число и функция полиморфноядерных мононуклеарных фагоцитов, в частности их способность к хемотаксису, аттракции, киллингу и презентированию грибкового антигена. Именно в условиях нейтропении развиваются жизнеугрожающие формы кандидоза, включая висцеральные поражения (печени, желчного пузыря, поджелудочной железы) [11].

Специфический иммунный ответ при кандидозе представлен наработкой специфических противокандидозных антител классов IgA, IgG, IgM, инактивирующих ферменты инвазии и эндотоксины гриба, а также вместе с компонентами комплемента участвующих в опсонизации [25, 26].

Конфликт между факторами патогенности гриба и факторами антифунгальной резистентности приводит к развитию той или иной формы кандидоза. Механизмы патогенеза 2-х принципиально различных форм кандидоза (инвазивного и неинвазивного) легли в основу классификации кандидоза кишечника.

Клинические формы

Для практических целей необходимо выделять 3 формы поражения:

- инвазивный диффузный;
- фокальный (вторичный при язве двенадцатиперстной кишки, неспецифическом язвенном колите);
- неинвазивный (так называемый кандидозный дисбиоз) [27].

Довольно часто кандидоз органов пищеварения протекает в виде микст-инфекции: *Candida*-бактериальной, *Candida*-герпетической, *Candida*-протозойной, что делает клиническую картину заболевания довольно вариабельной. Частота микст-инфекции при дисбиозе кишечника с повышенной пролиферацией грибов рода *Candida*, по некоторым данным, составляет 63%. При этом чаще обнаруживают ассоциацию со значительным количеством бактерий с так называемым протеолитическим основным путем метаболизма (условно-патогенными): *Escherichia coli*, *Ristella*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Bacteroides*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* [28].

Среди всех локализаций кандидоза пищеварительного тракта **орофарингеальная локализация** занимает 1-е место [29]. Кандидозный стоматит у новорожденных — распространенное заболевание. В первые дни после рождения слизистые ребенка устойчивы к грибам. В дальнейшем недостаточная секреция IgA и постепенное снижение антимикробного иммунитета, переданного от матери, приводят к высокой заболеваемости [30, 31].

Оральный (орофарингеальный) кандидоз — широко распространенный микоз у лиц, страдающих различными формами иммунодефицитов, прежде всего СПИДом и гемобластозами, причем гастроинтестинальная локализация кандидоза у больных СПИДом может быть источником кандидемии, которая у таких больных при других локализациях кандидоза встречается всего в 1% случаев [32, 33].

Частым микозом пищеварительного тракта является **кандидоз пищевода**, который регистрируют как у иммунокомпетентных, так и (гораздо чаще) у иммунокомпрометированных лиц [34]. Кандидозный эзофагит в стационарах общего профиля встречается у 1,3–2,8% больных, в отделениях трансплантации — у 4%, при диссеминированном карциноматозе — у 2,8–6,7%. Это заболевание протекает часто без субъективных жалоб и выявляется случайно при «сплошных» исследованиях населения в 1–7% случаев. Иногда больные отмечают боль и дискомфорт при прохождении твердой и жидкой пищи, дисфагию, гиперсаливацию. По глубине поражения эндоскопически выделяют 4 типа — от легкого отека, гиперемии, единичных белых налетов < 1 мм в диаметре до массивного воспаления, деформации и кровоточивости слизистой, изъязвлений, вплоть до перфорации. Сравнительной оценкой различных методов диагностики кандидоза пищевода показано, что в 95% случаев кандидоз был выявлен при анализе соскобов и только в 39% — при анализе материала биопсий [35].

Микозы желудка, в т. ч. и кандидоз, при отсутствии какой-либо другой патологии соматической или бактериальной этиологии отмечают редко [36–38]. Их доля среди всех случаев кандидоза верхнего отдела пищеварительного тракта составляет лишь 5,2%. Гораздо чаще (до 17–30%) *Candida spp.* находят в биоптатах гастродуоденальных язв, а также при хронических гастритах [39]. Однако лишь находки псевдомицелиальных структур гриба, а не отдельных непочкующихся клеток, при морфологическом исследовании окрашенных по Романовскому — Гимзе или PAS-методом цитологических и/или гистологических препаратов, достоверно подтверждают диагноз кандидоза желудка. В последние годы *Candida spp.* часто выделяют в ассоциации с *Helicobacter pylori*, причем стандартная противохеликобактерная терапия способствует увеличению частоты кандидоза желудка [40]. Подавляющее большинство *Candida spp.*, выделенных от больных

(65,6%), обладали высокой или умеренной вирулентностью. При выделении из желудочного сока больных гастродуоденальными заболеваниями ассоциации *Candida spp.* и *Helicobacter pylori* можно предполагать более тяжелое течение заболевания, а планируемую антибактериальную терапию необходимо проводить совместно с антифунгальной [39].

Кандидоз кишечника как изолированная форма заболевания бывает нечасто. Обычно он является продолжением кандидоза желудка и верхнего отдела пищеварительного тракта. Кандидоз кишечника нередко сопровождается диареей. Различают диареи различной этиологии [40] с сопутствующим выделением *Candida* и кандидозные диареи (КД), при которых *Candida* является единственным выделяемым возбудителем. Основным предрасполагающим фактором риска КД, особенно у госпитализированных больных, является антибиотикотерапия. Другие факторы риска: эндокринные нарушения, иммунные дисфункции, неоплазмы, стероидная терапия; играет роль и пожилой возраст больных [41]. У больных КД чаще выделяют *C. albicans*, далее — *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. stellatoidea*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae* [41]. В тех случаях, когда *Candida* является компонентом нормальной биоты кишечника, его рост и размножение подавляются микроорганизмами кишечника, где грибок присутствует в стабильном количестве и не размножается [35]. При подавлении бактериобиоты антибиотиками отмечается размножение дрожжей с образованием у них ростовых трубок и появлением мицелиальных структур. По данным Т.В. Толкачевой с соавт. [13], частота выделения дрожжевых грибов из кишечника иммунокомпрометированных больных сохраняется высокой, достигая в последние 2 года 63–65%. Соотношение частоты выявления штаммов *C. albicans* и *non-albicans* составляет 52,5%. Среди последних доминируют *C. krusei* (40%), *C. glabrata* (28%) и *C. kefyr* (15,6%) [42]. Отмечено увеличение частоты встречаемости ассоциации из 2-х видов *Candida non-albicans* и расширение видового спектра дрожжевых грибов, колонизирующих кишечник больных гемобластозами. Кандидоз толстого кишечника — редкое заболевание, чаще он регистрируется в ассоциации с другими кишечными патогенами бактериальной природы [43]. В последние годы выдвинута гипотеза о том, что хронический кишечный кандидоз является, возможно, этиологическим фактором формирования синдрома хронической усталости [44].

Признаки микогенной сенсibilизации выявляют у 10,4% больных с дисбиозом кишечника с избыточным ростом грибов рода *Candida*. Диагноз устанавливают при наличии следующих критериев, таких как: флатуленция, абдоминальный дискомфорт, изменения консистенции и частоты стула, признаки умеренной интоксикации и тенденция к обострению аллергических заболеваний.

Грибковому поражению билиарной системы способствуют предшествующие дискинезия желчевыводящих путей, диспанкреатизм, лямблиоз, холестаз, гипотония желчного пузыря и другие поражения. При этих состояниях создаются благоприятные условия для размножения грибов и других микроорганизмов. Причиной кандидозного холецистита могут быть камни в желчных протоках, которые часто являются «резервуаром» для грибов, некоторые авторы даже называют их «грибовыми тельцами» или «кандидозными камнями». Микозы желчевыводящих путей встречаются чаще, чем принято считать.

Диагностика

Диагностика кандидоза с помощью чисто клинических методов невозможна ввиду того, что его клинические проявления не имеют абсолютной специфичности. В подавляющем большинстве случаев современная клиничко-лабораторная инструментальная база позволяет провести высококачественное обследование и помочь клиницисту в постановке диагноза, а также назначить эффективное лечение инфекций, вызванных грибами. В последние годы за счет эндоскопических технологий расширились возможности диагностики грибкового эзофагита и гастрита. При эзофагогастродуоденоскопии обращают внимание на гиперемию и изъязвления слизистой, наличие белых налетов и пленок, сужение просвета пищевода, скопление слизи [45]. Во время этой процедуры в обязательном порядке следует брать материал для микробиологического исследования, т. к. не всегда этиология этих проявлений – грибковая. Причем информативность исследования налетов выше, чем биоптатов (95% по сравнению с 39%). Особенно перспективны видеоинформационные эндоскопические исследования с цифровой регистрацией и анализом изображения. Четкое разграничение неизмененных и патологических тканей, анализ гистохимических процессов в слизистой оболочке пищеварительного тракта возможны с помощью эндоскопической спектроскопии и флуоресцентной эндоскопии [46]. Видео- и колоноскопия, хромоэндоскопия на фоне «лекарственного» сна по технологии «Диантек» отличаются высоким качеством исследования, безболезненностью манипуляций и отсутствием стресса и страха у пациентов [8].

Следует, однако, подчеркнуть, что инвазивные манипуляции при воспаленной слизистой ЖКТ небезопасны, могут способствовать грибковой и бактериальной диссеминации, а иногда приводят к травме и перфорации стенки пищевода или желудка. Эндоскопическая ультрасонография с доплеровским картированием, контрастным усилением тканевых и сосудистых структур перспективна, она позволяет детально дифференцировать все слои стенки пищеварительного тракта. Неинвазивные методы – виртуальная эндоскопия, позволяющая получить 3-мерное изображение, магнитно-резонансное исследование – имеют большое будущее [47].

Изучение гастродуоденальной моторики с помощью скинтиграфии и электрогастрографии также важно для диагностики и назначения дополнительных лекарственных средств, т. к. нарушение двигательной функции желудка, «застой» в ЖКТ создают условия для размножения грибов и бактерий. Колоноскопия дает возможность оценить состояние слизистой кишечника, наличие белого налета, язвенных дефектов и т. д. В перспективе в гастроэнтерологии будут внедряться методы, в основе которых лежат новые научно-практические исследования: иммуноферментный анализ фекальных антигенов, ПЦР и даже генетическое тестирование [5, 47].

Лабораторное подтверждение грибкового заболевания ЖКТ возможно при микроскопировании и/или культуральном исследовании смывов со слизистых оболочек полости рта и пищевода, содержимого желудка и кишечника, патологических пленок, налетов и др. Количественная оценка грибов в биосубстратах должна проводиться в сопоставлении с клинической симптоматикой, с учетом наличия фоновых заболеваний, микст-инфекции и т. д. [48]. Например, обнаружение на слизистых единичных колоний *Candida* не является основанием для постановки диагноза «кандидоз» у иммунокомпетентных пациентов. В кале ди-

агностическую значимость приобретает количество колоний (более 10^5 – 10^6). По-другому, с более низким диагностическим порогом, интерпретируются результаты посевов у иммуносупрессированных лиц, при нейтропении у больных СПИДом и в отделениях интенсивной терапии [49, 50]. Следует также обращать внимание на способность грибов к вегетации и образованию мицелия, т. к. это является одним из лабораторных признаков, подтверждающих диагноз кандидоза. Гистологическое (окраска по Гомори–Грокоту, ШИК-реакция) и цитологическое (окраска по Романовскому – Гимзе) исследования биоптатов позволяют обнаружить тканевые формы грибов. Многими авторами эти методы рассматриваются как наиболее достоверные. Кроме того, мицелий и псевдомицелий в тканях служат подтверждением наличия инвазивной формы грибковой инфекции ЖКТ [51].

Микробиологическое исследование порций желчи, полученных при многофракционном дуоденальном зондировании, позволяет дифференцировать грибковую от бактериальной или функциональной патологии двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря, желчевыводящих путей и печени.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день кандидоз является наиболее часто встречающимся типом грибковой инфекции. Люди с ослабленным иммунитетом должны воспринимать любые проявления кандидоза серьезно и обращаться к врачу при первых признаках заболевания для проведения терапии.

Литература

- Coogan M.M., Fidel P.L., Komesu M.C., Maeda L.P. Candida and Mycotic Infections // Adv. Dent. Res. 2006. Vol. 19. P. 130–138.
- Thakur K., Singh G., Agarwal S., Rani L. Meningitis caused by *Rhodotorula mucilaginosa* in human immunodeficiency virus infected patient // Indian J. of Med. Microbiol. 2007. Vol. 25 (2). P. 166–168.
- Елинов Н.П. Токсигенные грибы в патологии человека // Пробл. мед. микологии. 2002. Т. 4. № 4. С. 3–7 [Elinov N.P. Toksigennyye griby v patologii cheloveka // Probl. med. Mikologii. 2002. T. 4. № 4. S. 3–7 (in Russian)].
- Проценко О.А., Клишко Н.Н. Диагностика и лечение оппортунистических микозов. СПб., 2008. С. 109–111 [Protsenko O.A. Kliniko N.N. Diagnostika i lechenie opportunisticheskikh mikozov. SPb., 2008. S. 109–111 (in Russian)].
- Бабьева И.П., Чернов И.Ю. Биология дрожжей. М.: Изд-во МГУ, 2004. 221 с. [Bab'eva I.P., Chernov I.Yu. Biologiya drozhej. M.: Izd-vo MGU, 2004. 221 s. (in Russian)].
- Standaert-Vitse A., Jouault T., Vandewalle P. et al. Candida albicans is an immunogen for anti-Saccharomyces cerevisiae antibody markers of Crohn's disease // Gastroenterology. 2006. Vol. 130 (6). P. 1764–1775.
- Лисовская С.А., Халдеева Е.В., Глушко Н.И. Адгезивные и антигенные характеристики штаммов *Candida albicans* при поверхностных кандидозах // Успехи мед. микологии. 2006. Т. 7. 346 с. [Lisovskaja S.A., Haldeeva E.V., Glushko N.I. Adgezivnye i antigennye harakteristiki shtammov *Candida albicans* pri poverhnostnykh kandidozah // Uspehi medic. mikologii. 2006. T. 7. 346 s. (in Russian)].
- Безкоровый Б.О., Сиротченко Т.А. Этиотропная терапия та профілактика поверхневого кандидозу ротової порожнини у новонароджених та дітей раннього віку // Клиническая педиатрия. 2007. Т. 1. № 4. С. 87–89 [Bezkorovajniy B.O., Sirotchenko T.A. Etiotropna terapija ta profilaktika poverhnovogo kandidozu rotovoi porozh- nini u novonarodzenih ta ditej rann'ogo viku // Klinicheskaja pediatrija. 2007. T. 1. № 4. S. 87–89 (in Ukrainian)].
- Абидова З.И., Карабаева И.Т. Состояние клеточного звена иммунитета у детей с микроспорией // Актуальные вопросы дерматологии и венерологии: Сб. науч. трудов науч.-практ. конференции. Ташкент, 2006. С. 43–44 [Abidova Z.I., Karabaeva I.T. Sostojanie kletocnogo zvena immuniteta u detej mikrosporij // Aktual'nye vo prosy dermatologii i venerologii: Sb. nauch. trudov nauch.-prakt. konferencii. Tashkent, 2006. S. 43–44 (in Russian)].
- Llanos Cuentas A., de Wet N., Suleiman J., Baraldi E. et al. Dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients // Clin. Infect. Dis. 2004. Vol. 39. P. 842–849.
- Столярова Л.Ю., Доброхотова В.Н., Федотова Т.Я. Случай генерализованного микоза (криптококкоза) в практике судебно-медицинского эксперта // Здравоохранение Чувашии. 2011. № 1. С. 86–89 [Stoljarova L.Yu., Dobrohotova V.N., Fedotova T.Ja. Sluchaj generalizovannogo mikoza (kriptokokkoza) v praktike sudebno-medicinskogo jeksperta // Zdravooohranenie Chuvashii. 2011. № 1. S. 86–89 (in Russian)].
- Проценко О.А. ВИЧ-ассоциированные поражения кожи и слизистых оболочек //

- Междун. мед. журнал. 2009. № 3. С. 106–110 [Prochenko O.A. Vich-associirovannye porazhenija kozhni i slizistyh obolochek // Mezhdun. med. zhurnal. 2009. № 3. С. 106–110 (in Russian)].
13. Толкачева Т.В., Петрова Н.А., Клясова Г.А. Частота выделения и видовой спектр дрожжевых грибов в кишечнике у больных гемобластомами // Успехи медицинской микологии: Сб. Материалы I Всероссийского конгресса по медицинской микологии. М., 2003. Т. 1. С. 30–32 [Tolkacheva T.V., Petrova N.A., Klyasova G.A. Chastota vydelenija i vidovoj spektr drozhdzhevych gribov v kishechnike u bol'nyh gemoblastozami // Uspеhi medicinskoj mikologii: Sb. Materialy I Vserossijskogo kongressa po medicinskoj mikologii. M., 2003. T. 1. S. 30–32 (in Russian)].
14. Лебедева Т.Н. Иммунитет при кандидозе (обзор) // Пробл. мед. микологии. 2004. Т. 6. № 4. С. 8–16 [Lebedeva T.N. Immunitet pri kandidoze (obzor) // Probl. med. mikologii. 2004. T. 6. № 4. S. 8–16 (in Russian)].
15. Мавлянова Ш.З., Тешабаева Д.А., Алимухамедова Ю.А. Субклассы иммуноглобулинов G как критерии диагностики степени тяжести атопического дерматита // Дерматовенерология и эстетическая медицина. 2010. № 3. С. 14–16. [Mavlanova Sh.Z., Teshabaeva D.A., Alimuhamedova Ju.A. Subklassy immunoglobulinov G kak kriterii diagnostiki stepeni tjazhesti atopicheskogo dermatita // Dermatovenerologija i jesteticheskaja medicina. 2010. № 3. S. 14–16 (in Russian)].
16. Шабашова Н.В. Особенности локального иммунного ответа и его дефекты при орофарингеальном кандидозе // Пробл. мед. микологии. 2010. Т. 12. № 4. С. 3–9. [Shabashova N.V. Osobennosti lokal'nogo immunnogo otveta i ego defekty pri orofaringeal'nom kandidoze // Probl. med. Mikologii. 2010. T. 12. № 4. S. 3–9 (in Russian)].
17. Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики // Антибиотики и химиотерапия. 2004. Т. 49. № 10. С. 26–29 [Shevjakov M.A. Antibiotik-associirovannaja diareja i kandidoz kishechnika: vozmozhnosti lechenija i profilaktiki // Antibiotiki i himioterapija. 2004. T. 49. № 10. S. 26–29 (in Russian)].
18. Weerasuriya N., Snape J. Oesophageal candidiasis in elderly patients: risk factors, prevention and management // Drugs Aging. 2008. Vol. 25 (2). P. 119–130.
19. Поддубная А.И., Чемич Н.Д. Грибковые поражения у ВИЧ-позитивных лиц в северо-восточном регионе Украины // Пробл. мед. микологии. 2011. Т. 13. № 2. С. 102 [Poddubnaja A.I., Chemich N.D. Gribkovye porazhenija u VICH-pozitivnyh lic v severo-vostochnom regione Ukrainy // Probl. med. mikologii. 2011. T. 13. № 2. S. 102 (in Russian)].
20. Бурова С.А. Особенности течения и терапии грибковых инфекций у детей // Доктор. Ру. 2003. Декабрь. С. 24–25 [Burova S. A. Osobennosti techenija i terapii gribkovykh infekcij u detej // Doktor. Ru. 2003. Dekabr'. S. 24–25 (in Russian)].
21. Веселов А.В. Ведение пациентов с кандидозом: обзор новых рекомендаций IDSA // Клинич. микробиол. и антимикробная химиотерапия. 2004. Т. 6. № 2. С. 168–185. [Veselov A.V. Vedenie pacientov s kandidozom: obzor novyh rekomendacij IDSA // Klinich. mikrobiol. i antimikrobnaja himioterapija. 2004. T. 6. № 2. S. 168–185 (in Russian)].
22. Шевяков М.А. Стандарты и перспективы фармакотерапии кандидоза органов пищеварения // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2006. № 1–2. С. 17–20 [Shevjakov M.A. Standarty i perspektivy farmakoterapii kandidoza organov pishhevarenija // Gastroenterologija Sankt-Peterburga. 2006. № 1–2. S. 17–20 (in Russian)].
23. Цинкернагель Р. Основы иммунологии. М.: Мир, 2008. 134 с. [Cinkernagel' R. Osnovy immunologii. M.: Mir, 2008. 134 s. (in Russian)].
24. Сичинава И.В., Каннер Е.В., Горелов А.В. Эффективность препарата лактулозы в профилактике антибиотикоассоциированных диарей у детей, получающих антихеликобактерную эрадикационную терапию // Вопросы практической педиатрии. 2009. Т. 4. № 3. С. 39–45 [Sichinava I.V., Kanner E.V., Gorelov A.V. Effektivnost' preparata laktulozy v profilaktike antibiotikoasso- ciirovannyh diarej u detej, poluchajushhih antihelikobakternuju jeradikacionnuju terapiju // Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2009. T. 4. № 3. S. 39–45 (in Russian)].
25. Wilar C.C., Dongari-Bagtzoglou A. Immune defense mechanisms and immunoenhancement strategies in oropharyngeal candidiasis // Expert. Rev. Mol. Med. Author manuscript; available in PMC. 2009. 20 p.
26. Караев З.О., Гасанова Ф.М. Исследование содержания иммуноглобулинов и титры антител к Candida albicans в слюне у больных оральным кандидозом // Проблемы медицинской микологии. 2010. Т. 12. № 2. С. 93. [Karaev Z.O., Gasanova F.M. Issledovanie soderzhanija immunoglobulinov i titry antitel k Candida albicans v sljune u bol'nyh oral'nyh kandidozom // Problemy medicinskoj mikologii. 2010. T. 12. № 2. S. 93 (in Russian)].
27. Васильева Н.В., Клишко Н.Н., Цинзерлинг В.А. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации // Вестник СПбМАПО. 2010. Т. 2. № 4. С. 5–18 [Vasil'eva N.V., Klimko N.N., Cinzerling V.A. Diagnostika i lechenie invazivnyh mikofov: sovremennye rekomendacii // Vestnik SPbMAPO. 2010. T. 2. № 4. S. 5–18 (in Russian)].
28. Лисовская С.А., Халдеева Е.В., Глушко Н.И. Взаимодействие Candida albicans и бактерий-ассоциантов при кандидозах различной локализации // Пробл. мед. микологии. 2013. Т. 15. № 2. С. 40–43 [Lisovskaja S.A., Haldeeva E.V., Glushko N.I. Vzaimodejstvie Candida albicans i bakterij-associantov pri kandidozah razlichnoj lokalizacii // Probl. med. mikologii. 2013. T. 15. № 2. S. 40–43 (in Russian)].
29. Шевяков М.А., Авдеенко Ю.Л., Буркина Е.В. «Белые налеты» в пищеводе, диагностика кандидоза, включая дифференциальную // Пробл. мед. микологии. 2013. Т. 15. № 2. С. 25–27 [Shevjakov M.A., Avdeenko Ju.L., Burygina E.V. «Belye nalety» v pishheводе, diagnostika kandidoza, vključajaja differencial'nuju // Probl. med. mikologii. 2013. T. 15. № 2. S. 25–27 (in Russian)].
30. Готовский Ю.В. Грибковые инфекции. Диагностика и терапия: Методич. пособие. М.: Имедис, 2004. 128 с. [Gotovskij Ju.V. Gribkovye infekcii. Diagnostika i terapija: Metodich. posobie. M.: Imedis, 2004. 128 s. (in Russian)].
31. Мелехина Ю.Э., Фролова Е.В., Мирзабалаева А.К. Хронический рецидивирующий кандидоз слизистых оболочек // Пробл. мед. микологии. 2011. Т. 13. № 1. С. 49–53 [Melechina Ju.E., Frolova E.V., Mirzabalaeva A.K. Hronicheskij recidivirujushhij kandidoz slizistyh obolochek // Probl. med. mikologii. 2011. T. 13. № 1. S. 49–53 (in Russian)].
32. Лесовой В.С., Липницкий А.В., Очкурова О.М. Микозы пищевого тракта // Проблемы мед. микологии. 2004. Т. 6. № 2. С. 19–23 [Lesovoj V.S., Lipnickij A.V., Ochкурова О.М. Mikozy pishhevaritel'nogo trakta // Problemy med. mikologii. 2004. T. 6. № 2. S. 19–23 (in Russian)].
33. Laurent M., Gogly B., Tahmasebi F., Paillaud E. Oropharyngeal candidiasis in elderly patients // Geriatr. Psychol. Neuropsychiatr. Vieil. 2011. Vol. 9 (1). P. 21–28.
34. Шевяков М.А., Авалуева Е.Б., Барышникова Н.В. Грибы рода Candida в кишечнике: клинические аспекты // Пробл. мед. микологии. 2007. Т. 9. № 4. С. 4–11 [Shevjakov M.A., Avalueva E.B., Baryshnikova N.V. Griby roda Candida v kishechnike: klinicheskie aspekty // Probl. med. mikologii. 2007. T. 9. № 4. S. 4–11 (in Russian)].
35. Албегова Д.М. Особенности кандидоза пищевода у больных пожилого и старческого возраста // Проблемы медицинской микологии. 2013. Т. 14. № 3. С. 48–52 [Albegova D.M. Osobennosti kandidoza pishheвода u bol'nyh pozhilogo i starcheskogo vozrasta // Problemy medicinskoj mikologii. 2013. T. 14. № 3. S. 48–52 (in Russian)].
36. Гурова М.М., Новикова В.П. Факторы, влияющие на антифунгальную резистентность у детей с хроническим гастродуоденитом // Пробл. мед. микологии. 2010. Т. 12. № 4. С. 10–13 [Gurova M.M., Novikova V.P. Faktory, vlijajushhie na antifungal'nuju rezistentnost' u detej s hronicheskim gastroduodenitom // Probl. med. Mikologii. 2010. T. 12. № 4. S. 10–13 (in Russian)].
37. Шевякова М.А. Диагностика и лечение кандидоза желудка // Пробл. мед. микологии. 2002. Т. 4. № 2. С. 50 [Shevjakova M.A. Diagnostika i lechenie kandidoza zheludka // Probl. med. mikologii. 2002. T. 4. № 2. S. 50 (in Russian)].
38. Мидленко В.И., Чарышкин А.Л. Патогенетическое влияние хеликобактерной инфекции и Candida albicans на развитие осложнений у больных с перфоративными гастродуоденальными язвами // Сибир. мед. журнал. 2006. № 6. С. 51–53 [Midlenko V.I., Charyshkin A.L. Patogeneticheskoe vlijanie helikobakternoj infekcii i Candida albicans na razvitie oslozhnenij u bol'nyh s perforativnymi gastroduodenal'nymi jазvami // Sibir. med. zhurnal. 2006. № 6. S. 51–53 (in Russian)].
39. Zwolinska-Wsiso M., Brozovski T., Budak A. Effect of Candida colonization on human ulcerative colitis and healing of inflammatory changes of the colon in experimental model of colitis ulcerosa // J. Physiol. and Pharmac. 2009. Vol. 60 (1). P. 107–119.
40. Kalkanci A., Tuncer C., Degertekin B. Detection of Candida albicans by culture, serology and PCR in clinical specimens from patients with ulcerative colitis: reevaluation of an old hypothesis with a new perspective // Folia Microbiol. (Praha). 2005. Vol. 50. P. 263–267.
41. Ziegler T.R., Cole C.R. Small bowel bacterial overgrowth in adults: a potential contributor to intestinal failure // Curr Gastroenterol Rep. 2007. Vol. 9 (6). P. 463–467.
42. Пасечников В.Д. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке // Медицинский вестник. 2009. № 27 (496). С. 12 [Pasechnikov V.D. Sindrom izbytochno- go bakterial'nogo rosta v tonkoj kishke // Medicinskij vestnik. 2009. № 27 (496). S. 12 (in Russian)].
43. Елинов Н.П. Синдром хронической усталости макроорганизма, или астения, — его признанная реальность; симптоматика, диагноз и лечение (обзор) // Пробл. мед. микологии. 2012. Т. 14. № 2. С. 10–17 [Elinov N.P. Sindrom hronicheskoj ustalosti makroorganizma, ili astenija, — ego priznannaja real'nost'; simptomatika, diagnoz i lechenie (obzor) // Probl. med. mikologii. 2012. T. 14. № 2. S. 10–17 (in Russian)].
44. Кононов А.В. Диагноз клинический и патологоанатомический в гастроэнтерологии: как избежать врачебных ошибок. Тюмень: Печатник, 2008. 168 с. [Kononov A.V. Diagnoz klinicheskij i patologoanatomicheskij v gastroenterologii: kak izbezhat' vrachebnyh oshibok. Tjumen': Pechatnik, 2008. 168 s. (in Russian)].
45. Албегова Д.М., Шевяков М.А., Сайденова М.С., Иншаков Л.Н. Эндоскопическая диагностика кандидоза верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных пожилого и старческого возраста // Пробл. мед. микологии. 2010. Т. 12. № 2. С. 60. [Albegova D.M., Shevjakov M.A., Sajdenova M.S., Inshakov L.N. Jendoskopicheskaja diagnostika kandidoza verhnih otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u bol'nyh pozhilogo i starcheskogo vozrasta // Probl. med. Mikologii. 2010. T. 12. № 2. S. 60 (in Russian)].
46. Эндоскопическая диагностика и лечение заболеваний органов желудочно-кишечного тракта: Методические рекомендации СПб. (разработаны Б.Х. Самедовым и др.) Компания IPSEN. Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга. ВМА, 2006. 178 с. [Jendoskopicheskaja diagnostika i lechenie zabolevanij organov zheludochno-kishechnogo trakta: Metodicheskie rekomendacii SPb. (razrabotany B.H. Samedovym i dr.) Kompanija IPSEN. Komitet po zdorvoohraneniju pravitel'stva Sankt-Peterburga. VMA, 2006. 178 s. (in Russian)].
47. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология XXI века // PMЖ. 2000. Т. 8. № 17 (118). С. 697–703 [Ivashkin V. T., Lapina T. L. Gastroenterologija XXI veka // RMZh. 2000. T. 8. № 17 (118). S. 697–703 (in Russian)].
48. Руднева М.В., Полищук А.Г., Васильева Н.В. Опыт использования ПЦР с электро-спрей-ионизационной масс-спектрометрией для идентификации возбудителей инфекций кровотока в гемокультурах // Пробл. мед. микологии. Кашинские чтения. Тезисы. 2013. Т. 15. № 2. С. 116 [Rudneva M.V., Polishhuk A.G., Vasil'eva N.V. Opyt ispol'zovaniya PCR s jelektrosprej-ionizacionnoj mass-spektrometrijej dlja identifikacii voz- buditelej infekcij krovotoka v gemokul'turah // Probl. med. mikologii. Kashinskije chtenija. Tезisy. 2013. T. 15. № 2. S. 116 (in Russian)].
49. Алиева А.И., Касумова А.М. Совершенствование методов микробиологической диагностики нозокомиальных инфекций в родильном стационаре // Пробл. мед. микологии. Кашинские чтения. Тезисы. 2013. Т. 15. № 2. С. 53 [Alijeva A.I., Kasumova A.M. Sovershenstvovanie metodov mikrobiologicheskoy diagnostiki nozokomial'nyh infekcij v rodil'nom stacionare // Probl. med. mikologii. Kashinskije chtenija. Tезisy. 2013. T. 15. № 2. S. 53 (in Russian)].
50. Баринов А.Н., Плавинский С.Л., Зайцева Е.Е. Микозы у ВИЧ-инфицированных больных // Пробл. мед. микологии. 2012. Т. 14. № 2. С. 34–38 [Barinov A.N., Plavinskij S.L., Zajceva E.E. Mikozy u VICH-inficirovannyh bol'nyh // Probl. med. mikologii. 2012. T. 14. № 2. S. 34–38 (in Russian)].
51. Лисовская С.А., Глушко Н.И., Халдеева Е.В. Лабораторная модель для определения адгезивных свойств дрожжеподобных грибов // Пробл. мед. микологии. 2006. Т. 8. № 3. С. 36–39 [Lisovskaja S.A., Glushko N.I., Haldeeva E.V. Laboratornaja model' dlja opredelenija adgezivnyh svojstv drozhdzhepodobnyh gribov // Probl. med. mikologii. 2006. T. 8. № 3. S. 36–39 (in Russian)].

97 МЕЖДУНАРОДНАЯ ОСЕННЯЯ СЕССИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ ШКОЛЫ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ, ГЕПАТОЛОГИИ РГА

2016
УЧЕБНЫЙ ГОД
—
ГОД 20-ЛЕТИЯ
ШКОЛЫ!

ТЕМЫ СЕССИИ:

- ① БОЛЕЗНЬ КРОНА
- ② МИКРОБИОМ ЧЕЛОВЕКА
- ③ ПИТАНИЕ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖКТ
- ④ РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
- ⑤ ИШЕМИЧЕСКИЙ КОЛИТ
- ⑥ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ ГЭРБ
- ⑦ ДЕТСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
- ⑧ ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ
- ⑨ АКАДЕМИЯ ТРОФОЛОГИИ
И МНОГО ДРУГОЕ

GASTROHEP.RU



Научный руководитель Школы
академик РАН,
профессор В.Т. Ивашкин

30 сентября, 1,2 октября 2016
года | РФ.Москва,
пл. Европы д. 2, гостиница
«Рэдиссон-Славянская»

Участие в Школе дает
врачам 27–45 накопительных
кредитных единиц
непрерывного
профессионального
развития, подтверждаемых
сертификатом участия



Национальная школа
гастроэнтерологии,
гепатологии



Российская гастроэнтерологическая ассоциация



Новые горизонты в терапии пациентов с синдромом раздраженного кишечника

Профессор В.А. Ахмедов

ГБОУ ВПО «Омский ГМУ» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Одним из самых распространенных функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в развитых странах мира является синдром раздраженного кишечника (СРК). Симптомы СРК приводят к значительному снижению качества жизни пациентов, что обуславливает пристальное внимание исследователей всего мира к данному функциональному заболеванию.

СРК имеет сложный патогенез. Нарушения бактериальной колонизации кишечника, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, нарушения диеты в виде злоупотребления фастфудом, жареной пищей, пищевыми раздражающими веществами играют ключевую роль в патогенезе заболевания. Одним из ведущих патофизиологических триггеров заболевания также являются нарушения в оси головной мозг – кишечник, приводящие к изменениям в нервной системе ЖКТ и развитию феномена висцеральной гипералгезии.

В статье представлены новые сведения о механизме развития СРК, его патогенетически обоснованной терапии, а также о ее перспективах. Подробно рассмотрена фармакотерапия СРК в зависимости от варианта заболевания (СРК с преобладанием запора / СРК с преобладанием диареи), уделено внимание роли пробиотиков, фитотерапии и нетрадиционных методов лечения.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, патогенетическая терапия.

Для цитирования: Ахмедов В.А. Новые горизонты в терапии пациентов с синдромом раздраженного кишечника // РМЖ. Гастроэнтерология. 2016. № 11. С. 693–695.

New horizons in the therapy of irritable bowel syndrome
Akhmedov V.A.

Omsk State Medical University, Russia

ABSTRACT

Irritable bowel syndrome (IBS), a functional gastrointestinal disorder, is one of the most common conditions in developed countries. Its symptoms significantly reduce the quality of life. Great attention is paid to this functional disease worldwide.

Currently, abnormal intestinal bacterial colonization, small intestinal overgrowth syndrome, and unhealthy diet (fast food, fried food, irritants etc.) are considered key pathophysiological mechanisms. A dysregulated gut-brain axis which results in enteric nervous system abnormalities and visceral hypersensitivity also has an important role in the pathogenesis. Recently, it was demonstrated that mast cells release various mediators of inflammation which increase intestinal permeability.

Novel data on IBS pathogenesis laid the foundation for the development of innovative and perspective rational treatment modalities. The paper describes in details IBS pharmacotherapy depending on the subtype (constipation-predominant or diarrhea-predominant) and addresses the role of probiotics, herbal therapy, and alternative medicine.

Key words: irritable bowel syndrome, pathogenic therapy.

For citation: Akhmedov V.A. New horizons in the therapy of irritable bowel syndrome // RMJ. Gastroenterology. 2016. № 11. P. 693–695.

СРК представляет собой функциональное заболевание ЖКТ, которое является одним из самых распространенных в развитых странах мира [1]. Симптомы данного заболевания ассоциируются со значительным снижением качества жизни пациентов, что обуславливает колоссальное внимание исследователей во всем мире к данной патологии [2].

Современные исследования позволили выявить ведущие патофизиологические аспекты, ассоциированные с развитием СРК. В настоящее время в качестве ведущих патофизиологических механизмов заболевания рассматриваются: нарушения бактериальной колонизации кишечника [3, 4], синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке [5], диетические погрешности в виде злоупотребления фастфудом, жареной пищей, пищевыми раздражающими веществами [6, 7]. Также важную роль в патогенезе заболевания играют нарушения в оси головной

мозг – кишечник, приводящие к изменению в кишечной нервной системе и развитию феномена висцеральной гипералгезии [8, 9]. Также в последние годы было выявлено участие тучных клеток в высвобождении медиаторов воспаления, приводящих в свою очередь к повышению проницаемости стенки кишечника [10].

Новые патофизиологические сведения о механизме развития СРК дали основание для появления новых перспектив рациональной патогенетически обоснованной терапии данного заболевания.

Фармакотерапия СРК напрямую определяется вариантом заболевания.

Лечение СРК с преобладанием запора

При варианте с преобладанием запора для симптоматического облегчения, безусловно, актуальным останется при-

менение современных слабительных, таких как макрогол, бисакодил, лактулоза. Перспективно в лечении варианта с преобладанием запора применение препарата *линаклотид*, который по своей структуре является агонистом гуанилат-циклазы С, благодаря чему препарат эффективно устраняет болевой синдром, при этом дополнительно улучшая консистенцию каловых масс и увеличивая сократительную активность кишечника [11]. Наиболее частым побочным эффектом при лечении линаклотидом является диарея.

Другим перспективным препаратом для лечения СРК с преобладанием запора является *любипростон*. Данный препарат активирует функцию хлоридных ионных каналов, которые способствуют транспорту ионов хлорида через кишечный эпителий, в результате чего повышается секреция жидкости и увеличивается частота стула. Дополнительными плюсами препарата являются уменьшение болей в животе, а также низкая частота побочных эффектов, таких как диарея и головокружение [12].

Тегасерод является представителем селективных агонистов 5-НТ4-рецепторов, уменьшает висцеральную гиперчувствительность и стимулирует секрецию хлорида из эпителиальных клеток. Было доказано, что назначение препарата способствует уменьшению болей и дискомфорта в животе у пациентов с СРК [13, 14]. Несмотря на имеющиеся исследования относительно безопасности длительной (в течение 12 мес.) терапии тегасеродом [15], препарат был отозван с рынка в 2007 г. [16].

Пруклоприд – еще один представитель агонистов 5-НТ4-рецепторов, является высокоэффективным при резистентных запорах, ускоряя время транзита по толстой кишке [17]. Препарат хорошо себя зарекомендовал и при запорах, возникающих при аномалиях строения кишечника, таких как долихосигма [18]. Длительная терапия пруклопридом не приводит к удлинению интервала QT [19]. В связи с недостаточным объемом данных о применении препарата у мужчин в настоящее время он используется для лечения синдрома запора у женщин с СРК [20].

Другой прокинетики *пумосетраг* является частичным агонистом 5-НТ3-рецепторов. При проведении клинического исследования препарат показал свою эффективность в его II фазе [21].

Велусетраг также относится к агонистам 5-НТ4-рецепторов, что тоже способствует его прокинетики активности. На основании результатов плацебо-контролируемых исследований было показано, что препарат является эффективным и безопасным у пациентов с хроническим идиопатическим запором [22].

Результаты исследований показали положительное влияние ингибитора обратного захвата серотонина *флуоксетина* на уменьшение интенсивности болевого синдрома и вздутия живота у пациентов с СРК с преобладанием запора [23].

Лечение СРК с преобладанием диареи

Лоперамид является агонистом μ -опиоидных рецепторов, уменьшает опорожнение желудка, способствует задержке кишечного транзита, расслабляет сегментарный спазм ободочной кишки и обладает противодиарейным эффектом [24]. У пациентов с СРК описано усиление болей в животе в ночное время на фоне терапии лоперамидом [25], тем не менее в настоящее время препарат с успехом применяется в лечении СРК с преобладанием диареи у взрослых [26].

Алосетрон является антагонистом 5-НТ3-рецепторов и эффективен в лечении СРК у женщин с преобладанием синдрома диареи и чередованием запоров и диареи [27]. Также препарат уменьшает боль и дискомфорт в кишечнике, но только при преобладании синдрома диареи.

Клофелемер связывается с CFTR-каналами и уменьшает секрецию ионов хлорида в кишечном эпителии. Данный эффект способствует уменьшению синдрома висцеральной гиперчувствительности и улучшает консистенцию и частоту стула при симптоматической диарее [28]. В исследовании при приеме данного препарата в течение 12 нед. значительно улучшалась клиническая симптоматика у пациентов с СРК с преобладанием диареи [29].

Солабегрон в настоящее время находится в фазе разработки. Препарат является селективным β_3 -адренергическим агонистом, не оказывает значимого влияния на кишечный транзит, вместе с тем влияет на уменьшение болевого синдрома за счет уменьшения возбудимости кишечных нейронов [30].

В последние годы обсуждается возможность применения *октреотида* у пациентов с СРК с преобладанием диареи. Препарат является агонистом соматостатина 2 и, как показали результаты исследования, может улучшать частоту стула у пациентов с СРК, при этом не влияя на интенсивность восприятия боли [31].

Малые дозы трициклического антидепрессанта *амитриптилина* очень хорошо переносятся и значительно снижают восприятие болей у пациентов с СРК с преобладанием диареи, особенно при сочетании с частыми стрессами [32].

В проспективном исследовании было показано положительное влияние *месалазина* в качестве противовоспалительного агента у пациентов с СРК с преобладанием диареи, действие которого выражалось в уменьшении дискомфорта в животе и улучшении частоты стула [33]. Также положительный эффект месалазина при СРК с диареей был подтвержден в крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [34].

Обнадеживающие результаты в отношении снижения болевого синдрома у пациентов с СРК были получены для антиконвульсанта *прегабалина* [35], однако пока в показаниях к применению препарата СРК не значится.

Мелатонин продемонстрировал значительное снижение порога болевой чувствительности в кишечнике у пациентов с СРК и нарушением сна, а также и у пациентов без нарушения сна [36].

В крупном метаанализе, охватившем 22 исследования и 1778 пациентов с СРК и посвященном эффективности миотропных спазмолитиков в лечении заболевания, убедительное доказательство эффективности было показано только для *отилония* и *гиосцина* [37].

Роль пробиотиков в терапии СРК

В последние годы активно обсуждаются возможные преимущества включения пробиотиков в терапию пациентов с различными вариантами СРК. Так, результаты клинического исследования, в котором принимали участие 362 женщины с СРК, показали, что включение в терапию *Bifidobacterium infantis* приводит к уменьшению клинических проявлений СРК более чем на 20% [38]. Аналогичные результаты были получены и в отношении *Lactobacillus acidophilus*, применение которой в течение 4 нед. приводило к уменьшению болей и дискомфорта в животе более

чем на 20% [39]. Вместе с тем в недавно проведенном крупном плацебо-контролируемом исследовании, в котором пациенты с СРК получали смесь, состоящую из штаммов *Lactobacillus paracasei ssp. paracasei* F19, *Lactobacillus acidophilus* La5 и *Bifidobacterium* Bb12 в течение полугода, не было выявлено значимого различия в отношении уменьшения клинических симптомов по сравнению с получавшими плацебо, хотя отмечалось некоторое статистически незначимое улучшение показателей качества жизни у лиц, получавших пробиотики [40].

Интересные данные были получены относительно кишечного антисептика рифаксимины, включение которого в терапию пациентов с СРК с диареей приводило к значительному уменьшению клинических симптомов СРК, таких как вздутие живота и абдоминальные боли, что было доказано в 2-х плацебо-контролируемых исследованиях (III фаза) TARGET 1 и TARGET 2 [41].

Роль фитотерапии и нетрадиционных методов лечения

Одним из направлений терапии пациентов с СРК является использование фитотерапии. Так, было показано, что добавление к лечению масла перечной мяты пациентам с СРК с преобладанием диареи может способствовать уменьшению частоты стула с минимальным риском побочных эффектов [42]. Помимо фитотерапии одним из направлений нетрадиционной терапии пациентов с СРК может являться акупунктура [42]. Обсуждается положительное влияние психотерапии, основанной на гипнотерапии у пациентов с СРК с преобладанием депрессии, — уменьшаются проявления беспокойства и улучшаются показатели качества жизни пациентов [43]. Также обсуждается возможное применение в будущем пересадки донорского кала в лечении пациентов с СРК [44].

Таким образом, появление новых сведений относительно патогенеза различных вариантов СРК позволяет открывать новые горизонты терапии пациентов с данным заболеванием.

Литература

1. Chey W.D., Kurlander J., Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review // JAMA. 2015. № 313. P. 949–958.
2. Mearin F. et al. Clinical patterns over time in irritable bowel syndrome: symptom instability and severity variability // Am J Gastroenterol. 2004. Vol. 99. P. 113–121.
3. Lee B.J., Bak Y.T. Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics // J Neurogastroenterol Motil. 2011. Vol. 17. P. 252–266.
4. Kassinen A. et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects // Gastroenterology. 2007. Vol. 133. P. 24–33.
5. Rahimi R., Abdollahi M. Herbal medicines for the management of irritable bowel syndrome: a comprehensive review // World J Gastroenterol. 2012. Vol. 18. P. 589–600.
6. Friedman G. Diet and the irritable bowel syndrome // Gastroenterol Clin North Am. 1991. Vol. 20. P. 313–324.
7. Dapoigny M. et al. Role of alimentation in irritable bowel syndrome // Digestion. 2003. Vol. 67. P. 225–233.
8. Gershon M.D. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome // J Clin Gastroenterol. 2005. Vol. 39. P. 184–193.
9. Mayer E.A. et al. Differences in brain responses to visceral pain between patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis // Pain. 2005. Vol. 115. P. 398–409.
10. Philpott H., Gibson P., Thien F. Irritable bowel syndrome — an inflammatory disease involving mast cells // Asia Pac Allergy. 2011. Vol. 1. P. 36–42.
11. Yu S.W., Rao S.S. Advances in the management of constipation-predominant irritable bowel syndrome: the role of linaclotide // Therap Adv Gastroenterol. 2014. Vol. 7. P. 193–205.
12. Carter N.J., Scott L.J. Lubiprostone: in constipation- predominant irritable bowel syndrome // Drugs. 2009. Vol. 69. P. 1229–1237.
13. Khoshoo V., Armstead C., Landry L. Effect of a laxative with and without tegaserod in adolescents with constipation predominant irritable bowel syndrome // Aliment Pharmacol Ther. 2006. Vol. 23. P. 191–196.
14. Enck P. et al. Therapy options in irritable bowel syndrome // Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010. Vol. 22. P. 1402–1411.
15. Tougas G. et al. Long-term safety of tegaserod in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome // Aliment Pharmacol Ther. 2002. Vol. 16. P. 1701–1708.
16. Tegaserod: withdrawal from the world market. A treatment for constipation with cardiovascular adverse effects // Prescrire Int. 2008. Vol. 17. P. 112–113.
17. Emmanuel A. et al. Prucalopride improves bowel function and colonic transit time in patients with chronic constipation: an integrated analysis // Am J Gastroenterol. 2014. Vol. 109. P. 887–894.
18. Ахмедов В.А. Хронический запор и долихосигма: оптимальный подход к терапии // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013. № 5. С. 41–44 [Ahmedov V.A. Hronicheskij zapor i dolihosigma: optimal'nyj podhod k terapii // Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2013. № 5. S. 41–44 (in Russian)].
19. Mendzelevskij B. et al. Assessment of the cardiac safety of prucalopride in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled thorough QT study // Br J Clin Pharmacol. 2012. Vol. 73. P. 203–209.
20. Thayalasekaran S., Ali H., Tsai H.H. Novel therapies for constipation // World J Gastroenterol. 2013. Vol. 19. P. 8247–8251.
21. Evangelista S. Drug evaluation: pumosestrag for the treatment of irritable bowel syndrome and gastroesophageal reflux disease // Curr Opin Investig Drugs. 2007. Vol. 8. P. 416–422.
22. Goldberg M. et al. Clinical trial: the efficacy and tolerability of velusetrag, a selective 5-HT4 agonist with high intrinsic activity, in chronic idiopathic constipation — a 4-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study // Aliment Pharmacol Ther. 2010. Vol. 32. P. 1102–1112.
23. Vahedi H. et al. The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: a doubleblind randomized-controlled study // Aliment Pharmacol Ther. 2005. Vol. 22. P. 381–385.
24. Cann P.A. et al. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS) // Dig Dis Sci. 1984. Vol. 29. P. 239–247.
25. Jailwala J., Imperiale T.F., Kroenke K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials // Ann Intern Med. 2000. Vol. 133. P. 136–147.
26. Layer P. et al. Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management // Z Gastroenterol. 2011. Vol. 49. P. 237–293.
27. Camilleri M., Mayer E.A., Drossman D.A. Improvement in pain and bowel function in female irritable bowel patients with alosetron, a 5-HT 3 receptor antagonist // Aliment Pharmacol Ther. 1999. Vol. 13. P. 1149–1159.
28. Crutchley R.D., Miller J., Garey K.W. Crofelemer, a novel agent for treatment of secretory diarrhea // Ann Pharmacother. 2010. Vol. 44. P. 878–884.
29. Mangel A.W., Chaturvedi P. Evaluation of crofelemer in the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients // Digestion. 2008. Vol. 78. P. 180–186.
30. Schemann M. et al. The beta3-adrenoceptor agonist GW427353 (Solabegron) decreases excitability of human enteric neurons via release of somatostatin // Gastroenterology. 2010. Vol. 138. P. 266–274.
31. Klooker T.K. et al. Effect of long-term treatment with octreotide on rectal sensitivity in patients with non-constipated irritable bowel syndrome // Aliment Pharmacol Ther. 2007. Vol. 26. P. 605–615.
32. Morgan V. et al. Amitriptyline reduces rectal pain related activation of the anterior cingulate cortex in patients with irritable bowel syndrome // Gut. 2005. Vol. 54. P. 601–607.
33. Andrews C.N. et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) alters faecal bacterial profiles, but not mucosal proteolytic activity in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome // Aliment Pharmacol Ther. 2011. Vol. 34. P. 374–383.
34. Lam C. et al. A mechanistic multicentre, parallel group, randomised placebo-controlled trial of mesalazine for the treatment of IBS with diarrhoea (IBS-D) // Gut. 2016. Vol. 65(1). P. 91–99.
35. Houghton L.A. et al. Effect of a second generation alpha2delta ligand (pregabalin) on visceral sensation in hypersensitive patients with irritable bowel syndrome // Gut. 2007. Vol. 56. P. 1218–1225.
36. Song G.H. et al. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study // Gut. 2005. Vol. 54. P. 1402–1407.
37. Ford A.C. et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and metaanalysis // BMJ. 2008. Vol. 337. P. 2313.
38. Whorwell P.J. et al. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35, 624 in women with irritable bowel syndrome // Am J Gastroenterol. 2006. Vol. 101. P. 1581–1590.
39. Sinn D.H. et al. Therapeutic effect of Lactobacillus acidophilus-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome // Dig Dis Sci. 2008. Vol. 53. P. 2714–2718.
40. Begtrup L.M. et al. Long-term treatment with probiotics in primary care patients with irritable bowel syndrome — a randomised, double-blind, placebo controlled trial // Scand J Gastroenterol. 2013. Vol. 48. P. 1127–1135.
41. Pimentel M. et al. TARGET Study Group: Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation // N Engl J Med. 2011. Vol. 364. P. 22–32.
42. Manheimer E. et al. Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome // Cochrane Database Syst Rev. 2012. Vol. 16(5). CD005111.
43. Gonsalkorale W.M., Toner B.B., Whorwell P.J. Cognitive change in patients undergoing hypnotherapy for irritable bowel syndrome // J Psychosom Res. 2004. Vol. 56. P. 271–278.
44. Pinn D.M., Aroniadis O.C., Brandt L.J. Is fecal microbiota transplantation (FMT) an effective treatment for patients with functional gastrointestinal disorders (FGID)? // Neurogastroenterol. Motil. 2015. Vol. 27. P. 19–29.



Двадцать вторая объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать второй объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 3 по 5 октября 2016** 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 и мастер-классами. 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 Неделями **с 30 сентября по 2 октября 2016 года** будет проведена Международная осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО»

Телефон 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

Роль системных и топических кортикостероидов в терапии язвенного колита

Д.м.н. О.В. Князев, к.м.н. А.В. Каграманова, к.м.н. Н.А. Фадеева

Московский клинический научно-практический центр (на базе ЦНИИ гастроэнтерологии) ДЗ г. Москвы

РЕЗЮМЕ

В Российской Федерации зарегистрирован таблетированный мультиматричный (ММХ®) будесонид для лечения язвенного колита (ЯК) – Кортимент®. Будесонид является топическим глюкокортикостероидом с противовоспалительными свойствами. Будесонид оказывает более сильное местное противовоспалительное действие по сравнению со многими другими глюкокортикоидами. Препарат Кортимент высвобождается в кишечнике с контролируемой скоростью по мере прохождения всей толстой кишки. В данной статье представлены результаты исследований CORE I и CORE II, оценивающих эффективность и безопасность будесонида ММХ для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с легкой и умеренной активностью ЯК. Будесонид ММХ 9 мг был статистически значимо более эффективен по сравнению с плацебо у нескольких групп больных ЯК. Будесонид продемонстрировал более благоприятный профиль безопасности, чем пероральные кортикостероиды I поколения, такие как преднизон или преднизолон. Клиническое наблюдение, представленное в публикации, демонстрирует высокую эффективность препарата Кортимент при отсутствии терапевтического ответа на препараты 5-АСК.

Ключевые слова: будесонид, кортимент, клиническая ремиссия, полное заживление слизистой оболочки кишки, язвенный колит.

Для цитирования: Князев О.В., Каграманова А.В., Фадеева Н.А. Роль системных и топических кортикостероидов в терапии язвенного колита // РМЖ. Гастроэнтерология. 2016. № 11. С. 697–702.

Systemic and topical corticosteroids in the treatment of ulcerative colitis

Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Fadeeva N.A.

Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Russia

ABSTRACT

In Russia, budesonide multimatrix (MMX®, Cortiment®) is approved for the treatment of ulcerative colitis. Budesonide is a topical corticosteroid with anti-inflammatory effects which are superior to that of many other glucocorticoids. Cortiment is formulated to release budesonide at a controlled rate throughout the colon. The paper summarizes the results of CORE I and CORE II trials which assessed the efficacy and safety of budesonide MMX in adults with mild to moderate ulcerative colitis. Budesonide MMX 9 mg was statistically significantly more effective than placebo in several patient groups. Budesonide had a better safety profile as compared with the first-generation oral corticosteroids (i.e., prednisone and prednisolone). Cortiment is highly effective in the lack of response to the treatment with 5-aminosalicylic acid.

Key words: budesonide, Cortiment, clinical remission, mucosal healing, ulcerative colitis.

For citation: Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Fadeeva N.A. Systemic and topical corticosteroids in the treatment of ulcerative colitis // RMJ. Gastroenterology. 2016. № 11. P. 697–702.

Язвенный колит (ЯК) представляет собой хроническое идиопатическое воспалительное заболевание с повреждением слизистой оболочки толстой кишки. При ЯК поражается только толстая кишка (за исключением ретроградного илеита), в процесс обязательно вовлекается прямая кишка, воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой (за исключением фульминантного колита) и носит диффузный характер. ЯК характеризуется периодами активного проявления симптомов заболевания, которые перемежаются периодами клинической ремиссии [1]. В 2012 г. статистический анализ показал, что в мире распространенность ЯК достигла 249 на 100 тыс. человек в Северной Америке и 505 на 100 тыс. человек в Европе; самые высокие годовые показатели заболеваемости ЯК были 19,2 на 100 тыс. человеко-лет в Северной Америке и 24,3 на 100 тыс. человеко-лет в Европе [2]. Самый высокий уровень заболеваемости, по-видимому, отмечается в возрасте 20–30 лет, хотя есть некоторые доказательства второго пика заболеваемости в более позднем возрасте [2]. Однако

наличие второго пика заболеваемости признается не всеми специалистами, занимающимися воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

Эндоскопическое исследование толстой кишки у больных ЯК выявляет ряд характерных повреждений слизистой оболочки толстой кишки (СОТК): отсутствие сосудистого рисунка, гиперемия, зернистость, контактную кровоточивость, наличие эрозий и язв [1, 3]. В настоящее время заживление СОТК при ЯК рассматривается как одна из ключевых конечных точек в клинических исследованиях, а достижение заживления СОТК в клинической практике – как реальная возможность изменить течение ЯК и сохранить функции кишечника. В исследованиях последних лет показано, что заживление СО как при ЯК, так и при болезни Крона (БК) достоверно связано с большей продолжительностью клинической ремиссии заболевания, более низкой частотой рецидивов, более низким риском развития колоректального рака и более высоким качеством жизни [4, 5], а также существенно меньшей частотой колэктомий [6].

Существующие руководства по лечению взрослых больных ЯК в США [7], Европейском союзе [8] и Российской Федерации [9] рекомендуют в качестве первой линии терапии для индукции ремиссии у пациентов с легкой и среднетяжелой формами ЯК препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). Такое лечение считается наиболее эффективным при комбинации системных и пероральных препаратов 5-АСК [7–9]. В случае неэффективности 5-АСК препаратами второй линии являются глюкокортикостероиды (ГКС) [7–9]. Однако ГКС I поколения, такие как преднизолон, имеют ряд побочных эффектов: повышенный риск развития инфекционных осложнений, остеопороза, синдрома Иценко – Кушинга, развитие стероидного диабета, симптоматической гипертензии и даже повышенный риск смертности по сравнению с таковым в общей популяции [7, 10–12].

В настоящее время для лечения ВЗК применяется несколько глюкокортикоидов топического действия для приема внутрь и для ректального введения: будесонид, тиксокортола пиволат, беклометазон, флютиказон [13]. В России с 2004 г. зарегистрирован и успешно применяется препарат Буденофальк (компания Dr. Falk, Германия) в форме капсул для приема внутрь. Одна капсула Буденофалька содержит 3 мг будесонида. При ряде заболеваний, например при бронхиальной астме и сезонном аллергическом рините, будесонид так же эффективен, как системные ГКС, отличаясь при этом лучшей переносимостью и меньшим влиянием на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему. Это послужило основанием для применения будесонида при БК. Будесонид является первым топическим кортикостероидом, имеющим сродство к глюкокортикоидным рецепторам приблизительно в 8,5, 15 и 195 раз больше, чем у дексаметазона [14], преднизолона [15] и гидрокортизона [15] соответственно. Кроме того, будесонид почти не всасывается из кишечника, характеризуется низкой системной биодоступностью (не более 10% по сравнению с таковой преднизолона и гидрокортизона) и быстрым пресистемным метаболизмом. Последнее обес-

печивает отсутствие токсичных метаболитов в крови после первого прохождения препарата через печень. Однако наиболее высокая внутрипросветная концентрация действующего вещества и, соответственно, наибольшая эффективность Буденофалька достигаются, начиная с терминального отдела подвздошной кишки и до поперечной ободочной кишки.

ЯК – это хроническое заболевание, поражающее только СОТК, сопровождающееся ее воспалением, отеком и образованием язвенных дефектов. Воспаление всегда начинается с прямой кишки, непрерывно распространяясь выше вплоть до поражения СО всех отделов толстой кишки. Таблетированный мультиматричный (ММХ) будесонид является представителем II поколения кортикостероидов, созданным для доставки активного вещества на протяжении всей толстой кишки. В фармакокинетических исследованиях среднее относительное всасывание будесонида в месте между восходящей кишкой и нисходящей/сигмовидной кишкой составило 95,9% (рис. 1) [16]. В 2-х похожих по дизайну исследованиях 3-й фазы (CORE I и II) однократный ежедневный прием будесонида ММХ 9 мг оказался эффективным и хорошо переносимым для индукции ремиссии ЯК легкой и средней степени тяжести. Частота клинической и эндоскопической ремиссии составила 17,9% (CORE I) и 17,4% (CORE II) для будесонида ММХ 9 мг по сравнению с плацебо 7,4% и 4,5% соответственно ($p < 0,05$, будесонид ММХ 9 мг по сравнению с плацебо в обоих исследованиях), 12,1% с месалазином 2,4 г и 12,6% с будесонидом 9 мг, высвобождаемым в подвздошной кишке. По данным исследования поддерживающей терапии будесонидом в течение 12 мес., будесонид ММХ 6 мг может удлинять время до рецидива заболевания: среднее время составило 1 год для будесонида ММХ 6 мг по сравнению с 181 днем ($p = 0,02$) для плацебо; однако необходимы дальнейшие исследования. В исследованиях CORE будесонид ММХ проявил хороший профиль безопасности; большинство нежелательных явлений (НЯ) были легкими или умеренными по своей интенсивности, сер-

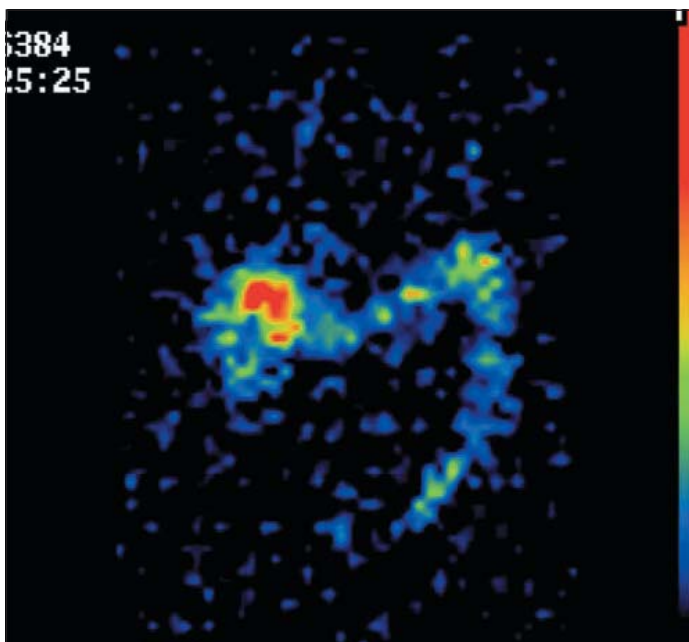


Рис. 1. Сцинтиграфия здорового добровольца. Будесонид ММХ меченый (^{153}Sm) в толстой кишке. Изображение получено через 7 ч после приема препарата (Brunner et al., 2006)

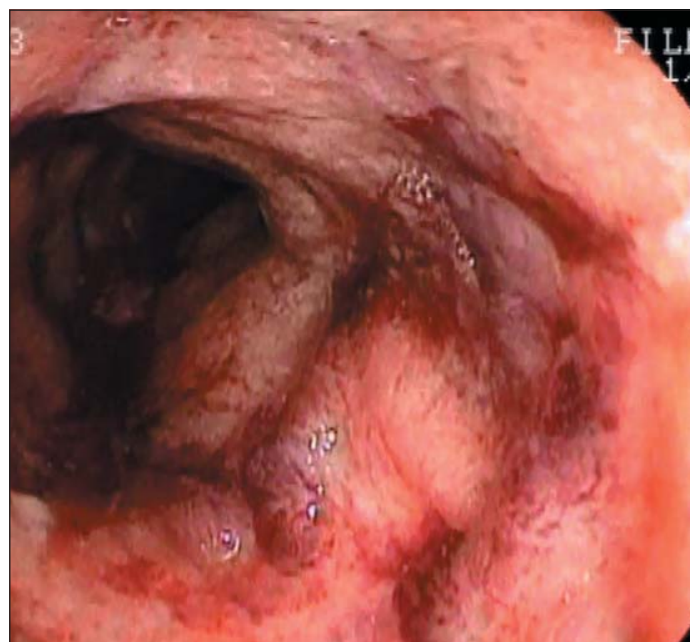


Рис. 2. Больной Б., колоноскопия. ЯК (тотальное поражение), тяжелая степень активности: сужение просвета, выраженная контактная кровоточивость

езные НЯ были очень редкими. Более того, частота побочных реакций, возможно, связанных с глюкокортикоидами, была сравнима среди групп лечения. Долгосрочная безопасность (12 мес.) будесонида ММХ была сравнима с таковой плацебо. Эти данные подтверждают возможность включения ММХ будесонида в алгоритм лечения ЯК [17–20].

Будесонид ММХ для лечения и индукции ремиссии ЯК

Эффективность и безопасность будесонида ММХ для индукции ремиссии пациентов с легкой и умеренной активностью ЯК (индекс активности заболевания 4–10) изучались в похожих по дизайну рандомизированных исследованиях CORE I и CORE II [17–20]. В CORE I сравнивали будесонид ММХ 9 мг и 6 мг с месалазином 2,4 г и плацебо, тогда как в CORE II сравнивались те же дозы будесонида ММХ с будесонидом 9 мг, высвобождающимся в подвздошной кишке, и плацебо. В обоих исследованиях терапия проводилась 8 нед., и первичными точками были клиническая и эндоскопическая ремиссия на 8-й нед. лечения. Ремиссия определялась как индекс активности ЯК ≤ 1 со значением 0 для ректального кровотечения и частоты стула, отсутствие раннимости СО при колоноскопии, и снижение ≥ 1 эндоскопического индекса от исходного значения. В обоих исследованиях клиническая и эндоскопическая ремиссия была достигнута у значительной части пациентов, получавших будесонид ММХ 9 мг (по сравнению с плацебо). В исследовании CORE I ремиссия на 8-й нед. была достигнута у 17,9% пациентов, получавших будесонид ММХ 9 мг, у 7,4% ($p=0,01$) в группе плацебо и у 12,1% в группе, получавшей месалазин. В исследовании CORE II частота ремиссии к 8-й нед. составила 17,4% у пациентов, получавших будесонид ММХ 9 мг, по сравнению с 4,5% ($p=0,005$) и 12,6% ($p=0,048$) в группах, получавших плацебо и будесонид, высвобождающийся в подвздошной кишке, соответственно. Кроме этого, анализ подгруппы в исследовании CORE II показал, что при приеме будесонида ММХ 9 мг существенно большая часть пациентов с левосторонним ЯК достигла клинической и эндоскопической ремиссии, чем при приеме плацебо (17,7% по сравнению с 5,8% соответственно; $p=0,03$); часть пациентов с распространенным заболеванием, которые достигли клинической и эндоскопической ремиссии, также была больше при использовании будесонида ММХ 9 мг, чем при использовании плацебо (13,8% по сравнению с 0% соответ-

ственно), но это различие не было статистически значимым ($p=0,10$). В исследовании CORE I анализ подгрупп по тяжести заболевания показал, что у пациентов с легким течением ЯК (индекс активности ЯК 4 или 5), которые получали будесонид ММХ 9 мг или плацебо, клиническое улучшение (определялось как снижение ≥ 3 баллов индекса активности ЯК) было достигнуто у 44,4% и 25,0% пациентов соответственно; у пациентов с умеренной активностью заболевания (индекс ЯК ≥ 6 и ≤ 10) показатели клинического улучшения составили 39,7% и 30,1% соответственно. Более того, частота заживления СО была больше при применении будесонида ММХ 9 мг, чем при применении плацебо, у пациентов с проктосигмоидитом (32,4% по сравнению с 19,5% соответственно; $p=0,20$) и левосторонним ЯК (40,6% по сравнению с 26,5% соответственно; $p=0,22$). Похожее различие в пользу будесонида ММХ 9 мг наблюдалось у пациентов с распространенным ЯК (16,1% по сравнению с 10,0% при применении плацебо), но это различие также не было статистически значимым ($p=0,39$). В анализе исследований CORE I и CORE II пациенты, получающие будесонид ММХ 9 мг, достигали клинической и эндоскопической ремиссии в 3 раза чаще, чем при получении плацебо [ОШ 3,3 (95% ДИ 1,7–6,4)]. Будесонид ММХ 9 мг был статистически значимо более эффективен по сравнению с плацебо у нескольких групп пациентов: мужского и женского пола ≤ 60 лет; ранее принимавших месалазин; не получавших месалазин ранее; с легким течением ЯК на исходном уровне; со средней тяжестью ЯК исходно; с проктосигмоидитом; с левосторонним ЯК; с длительностью ЯК ≥ 1 года и ≤ 5 лет; с длительностью ЯК > 5 лет.

Будесонид ММХ 9 мг для поддержания ремиссии ЯК

Эффективность будесонида ММХ 9 мг для поддержания ремиссии была изучена у пациентов, которые достигли клинической и эндоскопической ремиссии в исследованиях CORE I и CORE II, у пациентов в исследованиях CORE I и II, которые получали дополнительно 8 нед. лечения (будесонид ММХ 9 мг), и открытом исследовании, в котором пациенты были рандомизированы на группы, получавшие будесонид ММХ 6 мг или плацебо в течение 12 мес.; первичная точка эффективности – клиническая ремиссия, которая оценивалась через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. Среднее время до рецидива заболевания (определялось как ректальное кровотечение, частота стула более чем 1–2 р./сут или оба этих фактора) со-

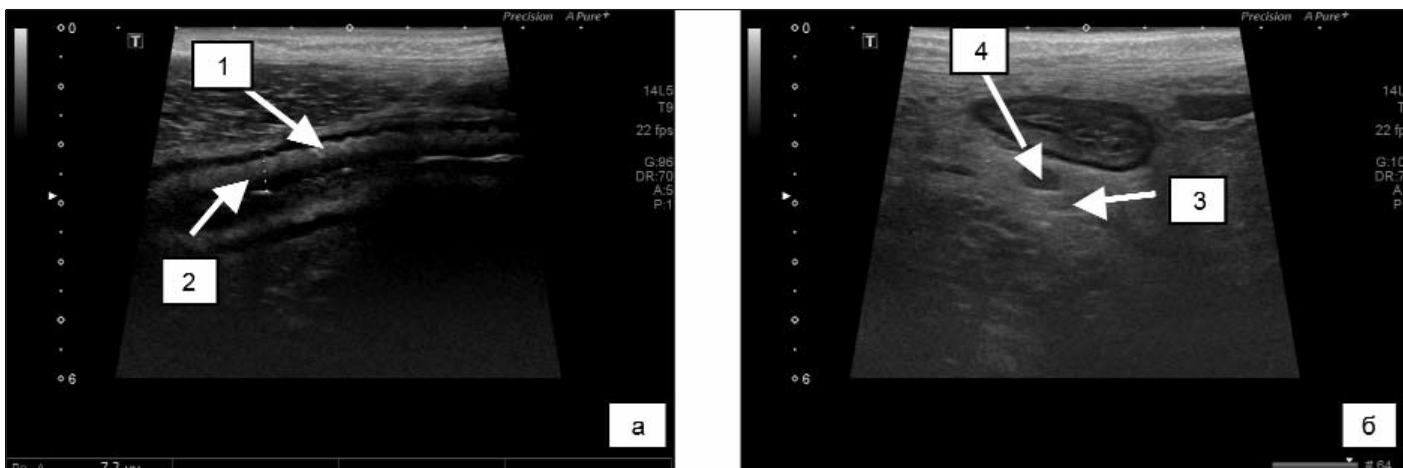


Рис. 3. Больной Б. Ультразвуковые признаки обострения язвенного колита: а) 1 – утолщение стенки кишки, 2 – гипертрофия подслизистого слоя, б) 3 – инфильтрация параколической клетчатки, 4 – лимфатический узел

ставило 181 день в группе плацебо, но не было достигнуто в группе будесонида ММХ ($p=0,02$); к 12 мес. вероятность рецидива составила 59,7% и 40,9% соответственно. Однако процентное соотношение пациентов, у которых ремиссия поддерживалась в течение 12 мес., не различалось существенно между группами, что, возможно, связано со статистическими недостатками исследования.

Следовательно, польза будесонида ММХ в поддержании ремиссии в настоящее время недостаточно ясна, и необходимо проведение дальнейших исследований [21].

Побочные эффекты

В целом у молекулы будесонида более благоприятный профиль безопасности, чем у I поколения пероральных кортикостероидов, таких как преднизон или преднизолон. Например, в двойном слепом исследовании в течение 10 нед. 176 пациентов с БК, которые получали преднизолон по схеме снижения или будесонид, высвобождающийся в подвздошной кишке, в течение 10 нед., частота побочных явлений, связанных с глюкокортикоидами, была значительно ниже при применении будесонида, чем преднизолона (33% по сравнению с 55% соответственно; $p=0,003$). Кроме этого, подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, оцениваемое с помощью измерения средней концентрации кортизола в плазме, было существенно выше при применении преднизолона, чем будесонида, высвобождавшегося в подвздошной кишке, через 4 нед. ($p<0,001$) и 8 нед. ($p=0,02$). Благоприятный профиль НЯ будесонида ММХ у пациентов с ЯК был показан в исследованиях CORE I и II. Частота НЯ у пациентов, получающих будесонид ММХ 9 мг или 6 мг, составила 57,5% и 58,7% соответственно в исследовании CORE I, 55,5% и 62,5% соответственно – в CORE II. В обоих исследованиях большинство НЯ было легкими или умеренными по интенсивности, частота серьезных НЯ была ниже и схожей во всех группах лечения. Наиболее распространенными НЯ у пациентов, получавших будесонид ММХ, были головная боль, тошнота. В исследованиях CORE I и II частота НЯ, возможно, связанных с ГКС (акне, задержка жидкости, гиперемия, гирсутизм, инсомния, изменение настроения, «лунное» лицо, нарушение сна, образование стрий), была сравнима с таковой для будесонида ММХ 9 мг (10,2%), 6 мг (7,5 %) и плацебо (10,5%). Самыми распространенными НЯ, возможно, связанными с ГКС, при применении будесонида ММХ 9 мг по сравнению с плацебо были изменения настроения (3,5% и 4,3% соответственно) и нарушение сна (2,7% и 4,7% соответственно). В исследовании будесонида ММХ 6 мг в течение 1 года профиль безопасности был сравним с таковым плацебо [22].

Клиническое наблюдение

Больной Б., 22 года. Болен с 2013 г., диагноз «язвенный колит» поставлен при колоноскопии в ГНЦ колопроктологии и подтвержден гистологически в 2013 г. Принимал постоянно месалазин 3 г/сут. Амбулаторно проведена колоноскопия 24.11.2014 г.: язвенный колит, тотальное поражение, минимальная активность. С января 2016 г. отменил прием препаратов 5-АСК. В феврале 2016 г. отметил появление примеси крови в стуле. Возобновил прием месалазина 3 г/сут со слабоблагоприятным эффектом, кровь в стуле сохранялась.

Однако с середины марта 2016 г. состояние ухудшилось, кроме примеси крови в стуле отмечались диарея до 17 р./сут, периодическое повышение температуры тела до

38° С в вечернее время. При колонофиброскопии от 15.03.2016 г. колоноскоп проведен в дистальный отдел восходящей части толстой кишки, заключение: эндоскопическая картина ЯК (тотальное поражение), тяжелая степень активности (рис. 2). При ЭГДС – хронический гастродуоденит с признаками выраженного обострения процесса, дуоденогастральный рефлюкс, недостаточность кардии, Нр+. Самостоятельно увеличил дозу месалазина до 4 г/сут, микроклизмы месалазина 2 г/сут на ночь со слабоблагоприятным эффектом в виде урежения стула до 12 р./сут, примесь крови сохранялась.

18.03.2016 г. поступил на стационарное лечение в ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. В общем анализе крови от 18.03.2016 г. отмечались лейкоцитоз ($9,6 \times 10^9$) с палочкоядерным сдвигом (28%), повышение СОЭ до 26 мм/ч. В биохимическом анализе крови от 18.03.2016 г. отмечались повышение СРБ до 133,37 мг/л, латентный дефицит железа – 5,4 мкмоль/л.

При УЗИ органов брюшной полости 18.03.2016 г.: стенка левых отделов отечная, гипоехогенная, утолщена до 7–8 мм, гаустрация сглажена, дифференциация слоев прослеживается четко не везде, в просвете – жидкость и изоэхогенное содержимое, в толще стенки – гиперэхогенные включения, что может соответствовать наличию язвенных дефектов; по ходу нисходящего отдела и сигмовидной кишки воспалительная инфильтрация параколической клетчатки с включением л/узлов размером до 11х7 мм; свободная жидкость в правой подвздошной области в небольшом количестве; заключение: эхопризнаки язвенного колита, левостороннее поражение, воспалительная инфильтрация параколической клетчатки по ходу левых отделов ободочной кишки с лимфаденопатией, небольшое количество свободной жидкости в правой подвздошной области (рис. 3). Кальпротектин кала от 19.03.2016 г. – 840 мкг/г.

Установлен диагноз: язвенный колит, тотальное поражение, хроническое рецидивирующее течение, средней степени тяжести, умеренной активности. Латентный дефицит железа.

С учетом отсутствия у больного эффекта от терапии препаратами 5-АСК и категорического отказа от проведения терапии системными ГКС больному назначены Кортимент (топические ГКС) 9 мг/сут, месалазин 5 г/сут, микроклизмы с гидрокортизоном 125 мг 2 р./сут, метронидазол

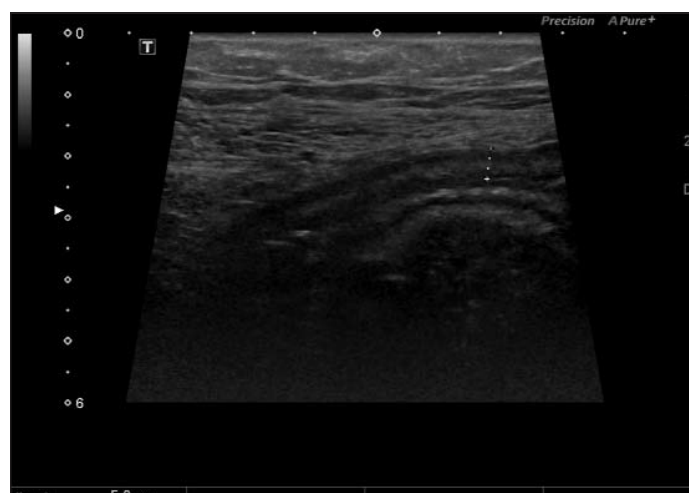


Рис. 4. Больной Б. Ультразвуковые признаки язвенного колита на фоне проводимой терапии: уменьшение отека стенки (толщина – 5 мм), уменьшение отека параколической клетчатки



КОРТИМЕНТ® MMX®

будесонид

КОРТИМЕНТ® MMX® (БУДЕСНИД) –
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ
В ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА ЛЕГКОЙ
И УМЕРЕННОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ
У ПАЦИЕНТОВ, НУЖДАЮЩИХСЯ
В ТЕРАПИИ СТЕРОИДАМИ



РАДОСТЬ ПОЛНОЙ ЖИЗНИ

- Доставка будесонида непосредственно в очаг воспаления за счет инновационной системы высвобождения Кортимента^{1,2}
- Высокая эффективность глюкокортикостероидов^{3,4}
- Низкий уровень системной абсорбции⁵ с профилем безопасности, сходным с уровнем плацебо^{3,4}
- Прием один раз в день – удобный для пациента

Информация о препарате КОРТИМЕНТ (будесонид)

Регистрационный номер: ЛП-003015. **Торговое название препарата:** Кортимент. **Международное непатентованное название:** будесонид. **Лекарственная форма:** таблетки кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. **Состав.** В 1 таблетке содержится: активное вещество – будесонид 9,0 мг; вспомогательные вещества: стеариновая кислота 10,0 мг, лецитин соевый 10,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 156,0 мг, гидроксипропилпропилцеллюлоза 60,0 мг, лактозы моногидрат 50,0 мг, кремния диоксид коллоидный 2,0 мг, магния стеарат 3,0 мг; оболочка таблетки: метакриловой кислоты сополимер, тип А 8,0 мг, метакриловой кислоты сополимер, тип В 8,0 мг, тальк 7,9 мг, титана диоксид 4,5 мг, триэтилцитрат 1,6 мг. **Показания к применению.** Препарат Кортимент применяется для индукции ремиссии у пациентов с легким или умеренным активным язвенным колитом. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; цирроз печени; инфекционные заболевания кишечника; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет. **С осторожностью.** С осторожностью назначают пациентам с диагностированными нарушениями функции печени и почек. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Препарат Кортимент следует принимать в период беременности только в случае крайней необходимости. Должно быть принято решение прекратить кормление грудью или прекратить/воздержаться от лечения будесонидом, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу лечения для женщины. **Способ применения и дозы.** Внутрь, утром независимо от приема пищи. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не измельчая. Взрослые. Рекомендуемая суточная доза для индукции ремиссии составляет одну таблетку 9 мг утром в течение 8 недель. **Пожилой возраст.** Корректировка дозы не требуется. **Побочное действие.** Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) Тошнота, абдоминальная боль в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, головная боль, бессонница, изменение настроения, снижение уровня кортизола в крови, грипп, вирусная инфекция верхних дыхательных путей. Не проводилось исследований с целью изучения влияния препарата Кортимент на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. **Юридическое лицо, на имя которого выдано РУ:** Ферринг Интернешнл Сентер С.А., Швейцария. **Производитель:** Космо С.п.А., Виа К. Коломбо, 1 – 20020 Лайнате (МИ), Италия. **Претензии потребителей направлять по адресу:** ООО «Ферринг Фармасетикалз» 115054, г. Москва, Космодамианская наб., 52, стр. 4. Тел: (495) 287-03-43, факс: (495) 287-03-42.

РИМ 79

1. Tenjarla S, Romasanta V, Zeijndner E et al. Release of 5-aminosalicylate from an MMX mesalamine tablet during transit through a simulated gastrointestinal tract system. Adv Ther. 2007;24:826-840. 2. Brunner M, Ziegler S, Di Stefano AF et al. Gastrointestinal transit, release and plasma pharmacokinetics of a new oral budesonide formulation. Br J Clin Pharmacol. 2006;61:31-38. 3. Travis SPL, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild to moderate ulcerative colitis: results from the randomized CORE II study. GUT 2014; 63:433-441 4. Sandborn WJ, Travis S, Moro L et al. Once-daily budesonide MMX(R) extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. Gastroenterology. 2012; 143:1218-26.e1-2. 5. Ryrfeldt A, Andersson P, Edsbacker S et al. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. Eur J Respir Dis Suppl. 1982; 122:86-95.

500 мг 3 р./сут в/в, гидроксид железа 100 мг/сут № 3; цефтриаксон 2,0 г/сут в/в капельно.

На фоне терапии через 10 дней у больного отмечалось улучшение состояния в виде урежения стула до 2 р./сут, без примеси слизи и крови.

При контрольном УЗИ кишечника 28.03.2016 г.: по сравнению с предыдущим исследованием от 18.03.2016 г. отмечается положительная динамика. Тонкая кишка: петли не расширены, прослеживается ритмичная перистальтика, содержимое – средней эхогенности. Осмотрена ободочная кишка. В проекции слепой кишки, восходящего и поперечного отдела стенки не утолщены (2 мм), дифференциация слоев четкая. В проекции нисходящего отдела и сигмовидной кишки стенки толщиной 2,5–2,7 мм, слоистость стенки сохранена, более выражен подслизистый слой, в толще стенки сохраняются гиперэхогенные включения до 1,5 мм (вероятно, язвы). Клетчатка вокруг умеренно повышенной эхогенности с включением л/узлов размером до 8х3 мм. В правой подвздошной области межпетельно незначительное количество свободной жидкости. Заключение: эхопризнаки язвенного колита, левостороннее поражение, обострение. Мезентериальная лимфаденопатия (рис. 4). В общем анализе крови от 28.03.2016 г. сохраняется повышение СОЭ до 33 мм/ч. В биохимическом анализе крови от 28.03.2016 г. – нормализация уровня СРБ до 3,25 мг/л.

Заключение

Лекарственная формула будесонид ММХ доставляет лекарственное вещество в толстую кишку на всем ее протяжении [23], в то время как другие пероральные формы будесонида с контролируемым высвобождением работают только в дистальной части подвздошной кишки и в восходящей кишке – участках, которые наиболее часто поражаются воспалительным процессом при БК [24].

Будесонид ММХ является эффективным и хорошо переносится при применении с целью индукции ремиссии у пациентов с ЯК легкой и средней тяжести. Имеющиеся в настоящее время данные говорят о том, что этот препарат может быть эффективным и хорошо переноситься для поддержания длительной ремиссии (более 1 года) у пациентов с ЯК [17, 18]. Долгосрочная безопасность ММХ будесонида у пациентов с ЯК сравнима с таковой плацебо, эти данные представлены только в одном исследовании, которое длилось 12 мес. [19]. Однако в нескольких исследованиях изучали применение пероральных форм будесонида в качестве поддерживающей терапии у пациентов с БК, и это подтверждает долгосрочную (до 1 года) безопасность будесонида при поддержании ремиссии ВЗК [25–32]. Применение будесонида ММХ также может быть полезным в фармакоэкономическом плане в связи с возможным повышением приверженности терапии благодаря однократному приему препарата и снижению риска побочных явлений по сравнению с таковым при приеме традиционных пероральных кортикостероидов. Однако необходимо дальнейшее изучение этого препарата у пациентов с ВЗК.

Литература

1. Orda S I., Eckmann L., Talami M. et al. Ulcerative colitis // *Lancet*. 2012. Vol. 380. P. 1606–1619.
2. Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M. et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review // *Gastroenterology*. 2012. Vol. 142. P. 46–54.
3. Walsh A., Palmer R., Travis S. Mucosal healing as a target of therapy for colonic inflammatory bowel disease and methods to score disease activity // *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2014. Vol. 24. P. 367–378.

4. Pinetonde Chambrun G., Peyrin-Biroulet L., L mann M., Colombel J.F. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD // *Nat. Rev // Gastroenterol. Hepatol*. 2010. Vol. 7. № 1. P. 15–29.
5. Lichtenstein G.R., Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis // *Inflammatory Bowel Diseases*. 2010. Vol. 16. P. 338–346. doi:10.1002/ibd.20997.
6. Pagnini C., Menasci F., Festa S. et al. Mucosal healing in ulcerative colitis: between clinical evidence and market suggestion // *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014. Vol. 5. P. 54–62.
7. Kornbluth A., Sachar D.B., The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee // *Am J Gastroenterol*. 2010. Vol. 105. P. 501–552.
8. Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management // *J Crohns Colitis*. 2012. Vol. 6. P. 991–1030.
9. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника // Колопроктология. 2013. № 3 (45). С. 40 (приложение) [Proekt klinicheskikh rekomendacij po diagnostike i lecheniju vospalitel'nyh zabolevanij kishechnika // *Koloproktologija*. 2013. № 3 (45). S. 40 (prilozhenie) (in Russian)].
10. Danese S., Siegel C.A., Peyrin-Biroulet L. Review article: integrating budesonide-MMX into treatment algorithms for mild-to-moderate ulcerative colitis // *Aliment Pharmacol Ther*. 2014. Vol. 39. P. 1095–1103.
11. Lewis J.D., Gelfand J.M., Troxel A.B. et al. Immunosuppressant medications and mortality in inflammatory bowel disease // *Am J Gastroenterol*. 2008. Vol. 103. P. 1428–1435.
12. Lichtenstein G.R., Feagan B.G., Cohen R.D. et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006. Vol. 4. P. 621–630.
13. Румянцев В.Г. Старые и новые стероиды // Фарматека. 2002. № 9. С. 47–52. [Rumjancev V.G. Starye i novye steroidy // *Farmateka*. 2002. № 9. S. 47–52 (in Russian)].
14. Esmailpour N., Högger P., Rohdewald P. Binding kinetics of budesonide to the human glucocorticoid receptor // *Eur J Pharm Sci*. 1998. Vol. 6. P. 219–223.
15. Brattsand R. Overview of newer glucocorticosteroid preparations for inflammatory bowel disease // *Can J Gastroenterol*. 1990. Vol. 4. P. 407–414.
16. Brunner M., Ziegler S., Di Stefano A.F. et al. Gastrointestinal transit, release and plasma pharmacokinetics of a new oral budesonide formulation // *Br J Clin Pharmacol*. 2006. Vol. 61. P. 31–38.
17. Sandborn W.J., Travis S., Moro L. et al. Once-daily budesonide MMX extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study // *Gastroenterology*. 2012. Vol. 143. P. 1218–1226.
18. Travis S.P., Danese S., Kupcinskas L. et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study // *Gut*. 2014. Vol. 63. P. 433–441.
19. Sandborn W.J., Danese S., Ballard E.D. et al. Efficacy of budesonide MMX 6 mg QD for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: results from a phase III, 12 month safety and extended use study [Abstract Su2080] // *Gastroenterology*. 2012. Vol. 142. P. 564.
20. Sandborn W.J., Danese S., D'Haens G. et al. Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two phase 3 studies // *Aliment Pharmacol Ther*. 2015. Vol. 41. P. 409–418.
21. Travis S., Ballard E.D. Induction of remission with oral budesonide MMXVR (9 mg) tablets in patients with mild to moderate, active ulcerative colitis: a multicenter, open-label efficacy and safety study [Abstract] // *Inflamm Bowel Dis*. 2011. Vol. 17. P. 20.
22. Salix Pharmaceuticals, Inc. Uceris (budesonide) extended release tablets, for oral use [package insert]. Raleigh, NC: Salix Pharmaceuticals, Inc. 2014.
23. Prantera C., Viscido A., Biancone L. et al. A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMx // *Inflamm Bowel Dis*. 2005. Vol. 11. P. 421–427.
24. Edsbacker S., Bengtsson B., Larsson P. et al. A pharmacoscintigraphic evaluation of oral budesonide given as controlled-release (Entocort) capsules // *Aliment Pharmacol Ther*. 2003. Vol. 17. P. 525–536.
25. Greenberg G.R., Feagan B.G., Martin F., The Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group et al. Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn's disease: a placebo-controlled, dose-ranging study // *Gastroenterology*. 1996. Vol. 110. P. 45–51.
26. Ferguson A., Campieri M., Doe W. et al. The Global Budesonide Study Group. Oral budesonide as maintenance therapy in Crohn's disease—results of a 12-month study // *Aliment Pharmacol Ther*. 1998. Vol. 12. P. 175–183.
27. Ewe K., Bottger T., Buhr H.J. et al. The German Budesonide Study Group. Low-dose budesonide treatment for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a multicentre randomized placebo-controlled trial // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999. Vol. 11. P. 277–282.
28. HELLERS G., Cortot A., Jewell D., The IOIBD Budesonide Study Group et al. Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease // *Gastroenterology*. 1999. Vol. 116. P. 294–300.
29. Hanauer S., Sandborn W.J., Persson A., Persson T. Budesonide as maintenance treatment in Crohn's disease: a placebo-controlled trial // *Aliment Pharmacol Ther*. 2005. Vol. 21. P. 363–371.
30. Schoon E.J., Bollani S., Mills P.R. et al. Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005. Vol. 3. P. 113–121.
31. Cortot A., Colombel J.F., Rutgeerts P. et al. Switch from systemic steroids to budesonide in steroid dependent patients with inactive Crohn's disease // *Gut*. 2001. Vol. 48. P. 186–190.
32. Lichtenstein G.R., Bengtsson B., Hapten-White L., Rutgeerts P. Oral budesonide for maintenance of remission of Crohn's disease: a pooled safety analysis // *Aliment Pharmacol Ther*. 2009. Vol. 29. P. 643–653.

Функциональный запор: рекомендации по диагностике и лечению

Профессор О.Н. Минушкин

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье представлены современные взгляды на проблему хронических запоров, в основном функциональных. Приведены эпидемиологические данные (распространенности запоров в России, Европе, Азии, Америке), взгляды на патогенез (как хронических, так и «временных» запоров), диагностические критерии (в соответствии с международными критериями) и основные клинические ситуации и нозологии, между которыми следует проводить дифференциальную диагностику (эндокринные, неврологические, гастроэнтерологические нарушения, ситуации, связанные с образом жизни, воздействием внешних факторов, патологией органов аноректальной зоны). В статье приведены этапы диагностики и последующей дифференциальной диагностики в зависимости от полученных данных при тщательном расспросе и осмотре пациента, оценке образа жизни, сборе лекарственного анамнеза, пальцевом исследовании *per rectum*, исследовании общего и биохимического анализов крови, копрограммы. Изложены основные принципы лечения запоров, включающие общие мероприятия (коррекция диеты, образа жизни, устранение негативных медикаментозных влияний, лечение основного заболевания, физиотерапевтические процедуры) и медикаментозные методы. Дана современная классификация слабительных средств с характеристикой каждой группы: увеличивающие объем кишечного содержимого, стимулирующие, размягчающие фекалии. Представлены данные о пикосульфате натрия (показания к применению, его преимущества и режим дозирования).

Ключевые слова: хронический запор, функциональный запор, слабительные средства, пикосульфат натрия.

Для цитирования: Минушкин О.Н. Функциональный запор: рекомендации по диагностике и лечению // РМЖ. Гастроэнтерология. 2016. № 11. С. 703–707.

Functional constipation: diagnostic and treatment recommendations

Minushkin O.N.

Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

ABSTRACT

The paper summarizes current opinion of chronic (mainly functional) constipations. Epidemiological data, pathogenesis, diagnostic criteria, and major clinical situations and conditions which require differential diagnosis (endocrine, neurological, and gastroenterological disorders, situations related to lifestyle or exogenous factors, anorectal disorders) are discussed. Basic treatment approaches include general measures (balanced diet, healthy lifestyle, elimination of negative drug effects, treatment of causative diseases, physiotherapy) as well as medical therapy. Current classification system of laxatives recognizes several classes, i.e., bulk purgatives, stimulants, and fecal softeners. The data on sodium picosulfate, indications for its use, advantages, and dosing regimen are reviewed.

Key words: chronic constipation, functional constipation, laxatives, sodium picosulfate.

For citation: Minushkin O.N. Functional constipation: diagnostic and treatment recommendations // RMJ. Gastroenterology. 2016. № 11. P. 703–707.

Запором считают хроническую (более 48 ч) задержку опорожнения кишечника или затруднение дефекации при сохранении нормальной периодичности стула. Функциональным считают запор, если отсутствует его связь с известными генетическими, структурными или иными изменениями кишечника.

В западных странах хронический запор широко распространен – им страдают от 2% до 27% населения [13]. Запор отмечается у примерно 12% населения мира, при этом жители Америки и стран Юго-Восточной Азии страдают им в 2 раза чаще, чем европейцы (17,3 и 8,75% соответственно) [4]. Эти цифры не являются истинными, поскольку многие пациенты не обращаются к врачу, надеясь, что запор разрешится сам (не считая тех, кто неудовлетворен результатами лечения). В России подобная статистика отсутствует, но средние цифры, которые пуб-

ликуются в различных отчетах, примерно такие же, как представленные.

Широкая распространенность запоров дала основание отнести это расстройство к болезням цивилизации.

Нормальная периодичность стула – показатель, индивидуальный для каждого человека, при этом принято считать, что у практически здоровых людей нормальная периодичность стула колеблется от 1–3-х раз в сутки до 1 раза в 3 дня (5–7% обследованных) [10]. Как правило, такие особенности носят наследственный характер.

В настоящей работе мы рассмотрим в основном функциональные запоры (ФЗ), которые являются компетенцией терапевтов и гастроэнтерологов. Органические запоры, как правило, являются острой ситуацией, находящейся в компетенции хирургов. При первичном рассмотрении характера запора (ФЗ или органический) мы должны пользоваться международными критериями (Римские крите-

рии III, 2006), согласно которым должны присутствовать 2 или более из числа следующих признаков:

- редкая эвакуация содержимого кишечника (менее 3-х дефекаций в неделю);
- отхождение при дефекации малого количества кала (<35 г/сут);
- отхождение плотного, сухого кала, фрагментированного по типу «овечьего», травмирующего область заднепроходного отверстия (признак должен встречаться чаще, чем в 1/4 актов дефекации);
- ощущение чувства блокирования содержимого в прямой кишке при потугах (аноректальная обструкция);
- не менее 25% времени акта дефекации сопровождается натуживанием, иногда возникает необходимость удаления содержимого из прямой кишки при помощи пальца, поддержки пальцами тазового дна (чаще, чем в 1/4 актов дефекации).

Запор считается функциональным и хроническим, если его симптомы появились по меньшей мере за 6 мес. до момента диагностики и сохраняются на протяжении не менее 3-х мес., необязательно непрерывных, отсутствуют достаточные критерии для диагностики синдрома раздраженного кишечника, самостоятельный стул редко возникает без использования слабительных средств.

Основным патогенетическим механизмом развития ФЗ является нарушение моторной функции толстой кишки, связанное со снижением скорости продвижения кишечного содержимого при отсутствии анатомических аномалий (медленно – транзитный запор или инертная толстая кишка). Среди других факторов, формирующих ФЗ, можно выделить: а) повышенное всасывание воды в толстой кишке, б) неспособность пациента произвести акт дефекации, в) отсутствие у больного позывов к дефекации, что указывает на нарушение чувствительности рецепторного аппарата аноректальной зоны кишки, выполняющей функцию накопления и эвакуации каловых масс.

Кроме хронических выделяют «временные» запоры, причинами развития которых являются:

- изменение условий быта;
- изменение характера питания и пищи;
- изменение комфортных условий для дефекации («запоры путешественников»);
- эмоциональный стресс;
- беременность (с закономерным изменением гормонального статуса);
- постельный режим;
- прием лекарственных препаратов, изменяющих моторику толстой кишки.

Выделение этой группы запоров имеет важное клиническое значение, т. к. понимание причины и объяснение ее пациенту (особенно с тревожно-мнительным характером) может снять психоэмоциональное напряжение и разрешить ситуацию в целом.

Так как рассматриваемый хронический запор носит функциональный характер, то диагноз ставится методом дифференциальной диагностики с исключением в первую очередь заболеваний (или клинических ситуаций), протекающих с запором и связанным:

- с образом жизни (недостаточное употребление пищевых волокон, малый объем принимаемой пищи и жидкости, низкая физическая активность);
- с воздействием внешних факторов (побочное действие лекарственных препаратов (ятрогенные запоры));

- с эндокринными и метаболическими нарушениями (гипотиреоз, гиперкальциемия, порфирия, амилоидоз);
- с неврологическими факторами (паркинсонизм, рассеянный склероз, нарушение функций спинного мозга, нарушение парасимпатической иннервации из крестцового сплетения, автономная нейропатия при сахарном диабете (синдром кишечной псевдообструкции));
- с психогенными факторами (эмоциональные перегрузки, стресс, депрессия, анорексия, навязчивые идеи «внутренней чистоты»);
- с гастроэнтерологическими заболеваниями (нарушение кишечной проходимости в результате стриктуры, обструкции опухолью или инородным телом, внешнего сдавления (спаечная болезнь), врожденный аганглиоз (болезнь Гиршпрунга), долихосигма, миопатии, нейропатии различного генеза, системная склеродермия с поражением кишечника, синдром раздраженного кишечника (вариант с преобладанием запоров), глистная инвазия;
- с патологией органов аноректальной зоны (стеноз анального канала, слабость тазового дна, опущение промежности, асинергия тазового дна, ректоцеле больших размеров, пролапс прямой кишки, язва прямой кишки).

Диагностика

Обследование больного с запором должно включать тщательный расспрос и осмотр, оценку образа жизни, сбор лекарственного анамнеза, пальцевое исследование rectum, исследование общего и биохимического анализа крови, копрограммы. Полученные данные определяют алгоритм дальнейшего обследования. Выявление «симптомов тревоги» (астенические проявления, лихорадка, похудение, анемия, повышение СОЭ, наличие крови в кале) делает необходимым проведение эндоскопического/рентгенологического исследования кишечника.

Эта часть диагностического процесса помогает провести дифференциальную диагностику со вторичными и ситуационными формами запора, а сама диагностика с учетом разнообразия причин и механизмов развития запора при первом обращении больного должна быть поэтапной [6]:

1-й этап:

- Оценка клинических данных (соответствие жалоб пациента принятым критериям запоров).
- Рентгенологическое исследование кишечника, позволяющее оценить анатомическое состояние толстой кишки (либо ее нормальное строение, либо аномалии положения, идиопатический мегаколон, опухоли, стриктуры, болезнь Гиршпрунга, спаечная болезнь).

2-й этап:

- Колоноскопия с биопсией слизистой оболочки для уточнения или исключения структурных изменений.
- Оценка состояния, в т. ч. и функционального, других органов и отделов ЖКТ, эндокринных параметров, влияющих на моторику кишечника. Для женщин обязателен осмотр гинекологом с целью определения положения матки. После установления статуса больной передается специалисту, а функциональные расстройства кишечника рассматриваются как вторичные.

3-й этап:

- Специальные методы исследования, позволяющие оценить моторно-эвакуаторную функцию толстой кишки, состояние запирающего аппарата прямой кишки (электромиография, изотопное исследование, анальная манометрия).

метрия, исследование микробного статуса, короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале, изучение электролитного баланса).

Выполнение программы обследования позволит ответить на основной вопрос: вызван ли запор органической патологией (и тогда больной передается конкретным специалистам) или носит функциональный характер, и тогда им будет заниматься либо терапевт, либо гастроэнтеролог. Так как диагноз функциональных заболеваний на сегодняшний день ставится методом исключения, то выполнение программы обследования обязательно. И только после того, как диагностика осуществлена, определены формы, подлежащие хирургическому лечению, привлечены к лечению эндокринолог, гинеколог, психотерапевт, проводится длительное лечение у терапевта или гастроэнтеролога.

Лечение

Основные принципы лечения ФЗ:

- после уточнения характера питания проводится коррекция диеты (изменяются объем и характер питания, регулируется водный баланс);
- коррекция образа жизни, в основном физической активности (в соответствии с возрастом и активностью кишечника);
- лечение основного заболевания, вызвавшего запор или способствовавшего его возникновению;
- коррекция негативных медикаментозных влияний (отмена препарата, изменение дозы, замена на препараты другой патогенетической группы);
- физиотерапевтические процедуры (в отсутствие противопоказаний);
- нормализация моторной функции толстой кишки (прокинетики при гипокинезии или спазмолитики при гиперкинезии толстой кишки);
- применение слабительных средств.

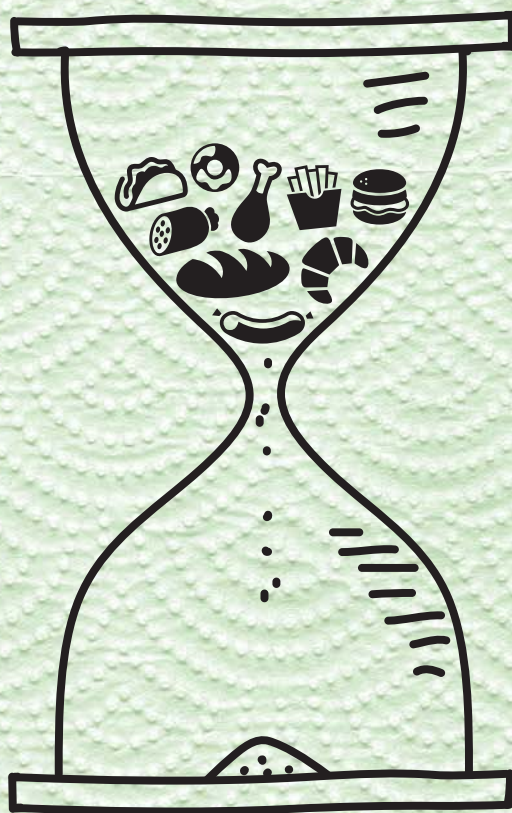
Говоря о диетах, следует помнить, что причинами формирования ФЗ у детей раннего возраста являются:

- перевод на искусственное вскармливание;
- формирование пищевой аллергии (прежде всего на белки коровьего молока, нередко именно это бывает причиной запора и у взрослого);
- императивное воспитание туалетных навыков (у детей 1–2 лет);
- болезненность дефекаций с развитием «болезни горшка»;
- начало посещения детского учреждения;
- отсутствие комфортных условий для осуществления дефекации.

Эти положения нужно помнить и рассматривать их как важные при выборе лечения запоров у детей.

Диетические рекомендации взрослому пациенту с запорами строятся в зависимости от моторной функции толстой кишки. Так, при гипомоторной дисфункции рацион формируется по типу «шлаковой» нагрузки. Освобождению кишечника способствуют: овощи, фрукты (бананы, яблоки), ягоды, преимущественно сырые – не менее 200 г/сут; чернослив или курага (8–12 ягод); растительное масло (оливковое, кукурузное) – 1–2 ст. л. натощак (лучше размешать в кефире и принимать на ночь); гречневая, овсяная, ячневая, перловая каши; мед – 1 ст. л. 2–3 р./сут; пшеничные отруби (включены в сорта хлеба «Здоровье», «Барвихинский», «Докторский»). Количество

Само не пройдет



ГУТТАСИЛ

Простое решение
проблемы запора

- Стимулирует работу кишечника
- Не вызывает спазмов и привыкания
- Предсказуемый эффект, действует через 6–12 часов



121357, г. Москва, ул. Верейская, д. 29, с. 154, этаж 5, офис 44.
www.farmak.com.ru. Регистрационный номер:
ЛП-001138 от 08.11.2011 года. Реклама.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА.

жидкости следует увеличить до 1,5–2 л/сут. Целесообразно выпивать 1–2 стакана холодной воды (фруктового сока) утром натощак с добавлением 1 ст. л. меда или ксилита.

Из рациона следует исключить: рисовую, манную каши, макароны, вермишель, картофельное пюре, кисели, поскольку эти продукты тормозят опорожнение кишечника.

Вне зависимости от преобладающего типа моторики толстой кишки в рационе питания используют пищевые волокна (отруби, микрокристаллическую целлюлозу, мукофальк – семенную кожуру подорожника, псилиум – подорожник, морскую капусту, биологически активные добавки с высоким содержанием растворимых и нерастворимых волокон). Обязательным условием применения пищевых волокон является соблюдение увеличенного водного баланса, т. к. они адсорбируют воду, увеличивают количество бактериальной флоры, массы фекалий и изменяют миоэлектрическую активность кишечника, что приводит в равновесие пропульсивные и тонические сокращения мускулатуры толстой кишки. При разрушении пищевых волокон увеличивается образование КЖК, которые используются как трофический субстрат для энтероцитов (ацетат, пропионат). У пациентов пожилого и старческого возраста при наличии сердечной недостаточности эти рекомендации следует использовать с осторожностью.

При гипермоторной дисфункции диета более щадящая. Овощи употребляют в отварном виде, большое внимание уделяется растительным жирам. Пшеничные отруби назначаются в постепенно повышающихся дозах до оптимального количества, поддерживающего терапевтический эффект.

Рекомендации по *коррекции образа жизни* включают отсутствие утренней спешки, объемный завтрак, комфортабельный удобный туалет, удобную позу в туалете (с подтянутыми коленями, ноги на маленькой скамеечке), утреннюю гимнастику (движение Вальсальвы, имитация езды на велосипеде, самомассаж живота).

Лекарственная терапия направлена в первую очередь на регуляцию моторики. При этом следует помнить, что к развитию запора может приводить прием лекарственных препаратов, тормозящих моторику (холинолитики, спазмолитики с широким спектром действия, блокаторы гистаминовых рецепторов и др.). Следует тщательно собрать лекарственный анамнез и от каких-то групп препаратов отказаться, какие-то – заменить или уменьшить дозу. После того как проведена коррекция исходной фармакотерапии (вторично влияющей на моторику толстой кишки) и установлен тип расстройства моторики (гипотония, гипертония, расстройство моторики по смешанному типу), назначают регуляторы моторики ЖКТ. В разные периоды времени использовались следующие представители этой группы: домперидон, итоприд, тримебутин. Все они в среднетерапевтических дозах при курсовом лечении оказывались эффективными у 70–90% больных. Так как все они относятся к группе рецепторных, то при длительном лечении полученный эффект ускользает, что требует замены на регулятор моторики с иным механизмом действия.

Все слабительные средства можно разделить на 3 основные группы:

1. Увеличивающие объем кишечного содержимого:
 - пищевые волокна,
 - гидрофильные коллоиды (макроголи),
 - осмотические: олигосахариды (лактитол, лактулоза,

дюфалак); спирты (сорбит, глицерил); солевые слабительные (магнезия, глауберова соль и др.).

2. Стимулирующие:

- антрагликозиды (препараты сенны, крушины, ревеня),
- производные дифенилметана (бисакодил, дульколак),

- пикосульфат натрия (Гуттасил).

3. Размягчающие фекалии (вазелиновое и другие минеральные масла).

У каждой из указанных групп препаратов есть свои достоинства и недостатки, и должна быть «своя» группа больных, характеризующаяся определенным типом расстройства моторики, возрастом, сочетанной патологией, характером расстройства микрофлоры и др.

Так, гидрофильные коллоиды обладают умеренно выраженным осмотическим действием и увеличивают объем кишечного содержимого. Недостатками их являются медленно развивающийся эффект, выраженная гипотония кишки. Препараты данной группы не показаны пациентам с проктогенными запорами.

Осмотические слабительные (сорбит, маннитол, глицерин) и солевые действуют на уровне тонкой кишки и способствуют большому выделению в просвет кишки жидкости, при этом возможны диарея, тканевая дегидратация и потеря электролитов. В настоящее время они используются в комплексной подготовке кишечника к исследованию.

Олигосахара (лактоза и ее производные) действуют только в толстой кишке, обладают двойным эффектом действия: увеличивают объем и являются бифидогенными и лактогенными пребиотиками, стимулируют бактериальный рост.

Стимулирующие обладают быстрым эффектом (иногда непредсказуемым), к ним быстро развивается привыкание, и возможны нежелательные явления, особенно у больных с сердечно-сосудистой патологией. Имея ограниченный срок использования, многие препараты требуют тщательного врачебного контроля. Так, метаболиты препарата сенны при длительном применении накапливаются в слизистой оболочке кишечника, нейронах ганглионарных сплетений, что ведет к дегенеративным изменениям гладкой мускулатуры с развитием «инертной толстой кишки». Метаболиты антрагликозидов гепато- и нефротоксичны, обладают мутагенным действием и не должны использоваться длительно, а тем более постоянно.

Пикосульфат натрия (Гуттасил) имеет ряд преимуществ перед препаратами из своей и других групп. Это контактное слабительное средство триариметановой группы, которое активируется только в толстой кишке под действием бактериальных сульфатаз. Препарат стимулирует чувствительные нервные окончания слизистой оболочки, усиливая моторику. При курсовом лечении стимулирует рост и метаболическую активность нормальной (облигатной) микрофлоры кишечника. Обладает мягким предсказуемым эффектом, что дает пациенту возможность планировать свой день. Удобно и наличие 2-х форм выпуска: каплей и таблеток.

Режим дозирования:

а) капли:

- взрослые и дети старше 10 лет – 13–27 капель;
- дети от 4-х до 7 лет – 7–13 капель;
- дети до 4-х лет – 2 капли на 3 кг веса;

б) таблетки (7,5 мг):

- взрослые и дети старше 10 лет – 1 таблетка в день,

курс – 30 дней.

Ограничившись представленными сведениями [5–7], следует отметить, что использование слабительных средств при запорах – далеко не простое дело, и решение об их применении должно быть не началом фармакотерапии, а завершением ее выбора. Само же лечение следует проводить только под тщательным наблюдением терапевта или гастроэнтеролога.

Нарушение какого-либо принципа лечения запоров со стороны врача или больного ведет к неудовлетворенности пациента, использующего слабительные средства, могут отмечаться:

- слабый (недостаточный) эффект;
- чрезмерный эффект (неуправляемый стул);
- «ускользание» эффекта (возврат запоров) и др.

Все это ведет к тому, что начинается новый цикл работы с больным (обследование, отработка доз, смена слабительных, сочетанный вариант лечения). Гораздо легче проводить лечение слабительными под контролем врача, тогда эффективность этой терапии будет гораздо выше.

Успешное лечение запоров заключается в установлении причин их возникновения и правильном выборе программы лечения. Своевременная диагностика является залогом профилактики прогрессирования патологии толстой кишки и

функционально зависящей от нее патологии органов ЖКТ.

Литература

1. Garrigues V. et al. Prevalence of constipation agreement among several criteria and evaluation of the diagnostic accuracy of qualifying symptoms and self-reported definition in population in Spain // *Am J Epidemiol.* 2004. Vol. 159. P. 520–526.
2. Zembo A., Camilleri M. Chronic constipation // *N Engl J Med.* 2003. Vol. 349. P. 1360–1368.
3. Pare P. et al. An epidemiological survey of constipation in Canada definitions rates demographics and predictors of health care see king // *Am J gastroenterol.* 2001. Vol. 96. P. 3130–3137.
4. Wald A. et al. The BI Omnibus study an international survey of community prevalence of constipation and laxative use in adults // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130. P. 508.
5. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д. Современные представления о функциональных запорах и подходы к лечению // *Фарматека.* 2010. № 5. С. 94–99. [Minushkin O.N., Elizavetina G.A., Ardatskaja M.D. Sovremennye predstavleniya o funktsional'nyh zaporah i podhody k lecheniju // *Farmateka.* 2010. № 5. S. 94–99 (in Russian)].
6. Елизаветина Г.А., Минушкин О.Н. Запоры и некоторые принципы их лечения // *Клиническая фармакология и терапия.* 1997. № 6. С. 51–53. [Elizavetina G.A., Minushkin O.N. Zapory i nekotorye principy ih lecheniya // *Klinicheskaja farmakologija i terapija.* 1997. № 6. S. 51–53 (in Russian)].
7. Румянцев В.Г., Косачева Т.А., Коровкина Е.А. Дифференцированное лечение запоров // *Фарматека.* 2004. № 13. С. 1–6. [Rumjancev V.G., Kosacheva T.A., Korovkina E.A. Differencirovannoe lechenie zaporov // *Farmateka.* 2004. № 13. S. 1–6 (in Russian)].

Неврологические нарушения при вирусном гепатите С

Профессор И.В. Дамулин, профессор Ч.С. Павлов

ФГОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

В обзорной статье рассматриваются неврологические нарушения при вирусном гепатите С (ВГС). Особое внимание уделено механизмам их возникновения. Подчеркивается, что наиболее часто у больных ВГС выявляется поражение периферической нервной системы (ПНС), поражение центральной нервной системы (ЦНС) встречается значительно реже. В основе возникновения неврологических расстройств нередко лежит характерная для этой категории больных криоглобулинемия. Ведущими проявлениями полиневропатии при ВГС являются сенсорные нарушения, полиневропатия обусловлена поражением аксонов, однако возможны и другие варианты поражения ПНС (моновневропатия, множественная моновневропатия и др.). Центральные неврологические нарушения преимущественно связаны с поражением белого вещества, в т. ч. и вследствие инсульта. У 50% больных выявляются нейрокогнитивные расстройства. Одним из наиболее частых проявлений ВГС со стороны ЦНС является депрессия, причем на фоне специфической терапии ее выраженность может нарастать. Среди когнитивных расстройств особую роль играют нарушения регулирующих функций. Для лечения в настоящее время используется интерферон-альфа в сочетании с рибавирином и телупревирином или боцепревирином.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, неврологические осложнения, патогенез, диагностика, лечение.

Для цитирования: Дамулин И.В., Павлов Ч.С. Неврологические нарушения при вирусном гепатите С // *РМЖ. Гастроэнтерология.* 2016. № 11. С. 707–712.

Neurological disorders in viral hepatitis C

Damulin I. V., Pavlov C.S.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

ABSTRACT

The review discusses neurological disorders in chronic infection with hepatitis C virus (HCV). Special attention is paid to the mechanisms of their occurrence. It is emphasized that the most frequently detected disorders are those of the peripheral nervous system. Central nervous system disorders occur much less frequently in patients with HCV. The occurrence of neurological disorders is often seen in patients with cryoglobulinemia. The leading manifestation of polyneuropathy in patients with HCV is sensory impairment. Clinical symptoms of the polyneuropathy are mainly caused by the lesion of axons, but other mechanisms are discussed in the pathogenesis of the peripheral nervous system disorders (mononeuropathy, multiple mononeuropathy, etc.). Central neurological disorders are associated with lesions of the white matter, including, and due to a stroke and 50% of the patients revealed neurocognitive disorder. One of the most frequent manifestations of the impairment of the central nervous system by chronic HCV infection is depression and on the background of specific therapy its intensity can increase. Among cognitive disorders, a special role is attached to violations of regulatory functions. Interferon-alpha in combination with ribavirin and telaprevir remains a treatment option for chronic HCV infection.

Key words: hepatitis C virus infection, neurologic complications, pathogenesis, diagnosis, therapy.

For citation: Damulin I. V., Pavlov C.S. Neurological disorders in viral hepatitis C // *RMJ. Gastroenterology*. 2016. № 11. P. 707–712.

Вирусный гепатит С (ВГС) является широко распространенным инфекционным заболеванием, характеризующимся преимущественно хроническим течением, приводящим к развитию последовательных стадий фиброза печени (включая цирроз печени) и в значительно более редких случаях – к печеночной карциноме [1–4]. ВГС рассматривается как системное заболевание, поскольку помимо печени в патологический процесс вовлекаются другие органы и системы [2, 5], однако поражение печени различной степени тяжести является его ведущим клиническим проявлением [4]. Вирус гепатита С был выявлен в 1989 г. как причина «ни А, ни В гепатита» [2, 6] и в настоящее время рассматривается и как гепатотропный, и как лимфотропный вирус [2, 7]. Основными путями передачи ВГС являются: инъекционное введение наркотиков, большое число (и частая смена) сексуальных партнеров, переливание крови (до 1992 г.) и гемодиализ [6]. В то же время от 15 до 30% больных ВГС каких-либо определенных факторов риска заражения не отмечают [6].

Клиника и эпидемиология

Острая фаза ВГС обычно протекает асимптомно и более чем в 90% случаев разрешается спонтанно, что приводит к гиподиагностике данного заболевания у большинства больных [2]. Основные клинические проявления инфекции ВГС связаны с развитием хронического гепатита в 50–80% случаев, при длительном его течении – с циррозом печени и его осложнений в 0,4–8% случаев [8–10]. В мире насчитываются 170–185 млн инфицированных ВГС [2–5, 9, 11], притом что каждый год отмечаются 3–4 млн новых случаев заражения [4]. Хронический ВГС имеется у 0,3–4% лиц в популяции во всех регионах мира, а носительство ВГС выявлено почти у 2,7 млн американцев [1, 2, 7, 8] и 5 млн жителей Западной Европы [8]. Существуют 6 генотипов вируса, причем в различных регионах они встречаются с разной частотой [2].

Частота развития цирроза печени при хронической инфекции ВГС колеблется, по литературным данным, от 80 до 10% случаев [2, 3]. В то же время предполагается, что в течение 20 лет от начала заболевания к тяжелым осложнениям цирроза печени ВГС не приводит [10].

Довольно часто (от 38 до 76% случаев) естественное течение хронической инфекции ВГС сопровождается экстрапеченочными проявлениями, включая поражение ЦНС и ПНС, обусловленное как непосредственным воздействием ВГС на неврологические структуры, так и опосредованным, связанным с аутоиммунными нарушениями [2, 5, 6].

Считается, что в основе нарушения гематоэнцефалического барьера лежат иммунные механизмы [12]. Обсуждается возможная роль в патогенезе таких факторов, как инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа, патология почек, щитовидной железы, глаз, желудка, сердечно-сосудистой системы, индуцирование развития ревматологических, неврологических и дерматологических заболеваний [2, 5]. Следует заметить, что в большинстве случаев экстрапеченочные осложнения носят легкий характер, причем клинически проявляются при хроническом ВГС они могут еще до появления печеночных нарушений [6]. Механизмы экстрапеченочных поражений остаются не до конца понятными, среди причин, к ним приводящих, упоминаются выброс цитокинов и оксидантный стресс [5]. При ВГС наиболее часто выявляются смешанная криоглобулинемия (II или III типа) и ее осложнения (кожные, неврологические, почечные, ревматологические), частота которых, по некоторым данным, составляет 20–80% у инфицированных ВГС больных [2, 3, 8, 13, 14]. Наиболее часто страдают лица пожилого возраста, преимущественно женщины, имеющие длительный анамнез ВГС, и 40% больных на стадии цирроза печени [3]. На начальных этапах изучения патогенеза хронической инфекции ВГС считалось, что нервная система поражается редко [14]. Развитие неврологических осложнений в основном связывают с иммунными нарушениями и демиелинизацией [6, 9, 14], хотя, как упоминалось выше, имеет значение и непосредственное патологическое влияние ВГС [5]. В частности, поражение микроглии вследствие иммунных нарушений подтверждается данными МР-спектроскопии и позитронной эмиссионной томографии [6]. При этом степень выраженности неврологических нарушений, включая поражение периферических нервов, не зависит от тяжести основного заболевания [15] и наличия или отсутствия печеночной энцефалопатии [5].

Среди не связанных с криоглобулинемией проявлений ВГС возможно развитие васкулита, синдрома хронической усталости и ряда других проявлений, включая позднюю кожную порфирию. С меньшей вероятностью с ВГС связаны аутоиммунная тромбоцитопения, неходжкинская лимфома, прогрессирующий энцефаломиелит и хронический полирадикулоневрит [2, 3, 14]. Патогенетической особенностью смешанной криоглобулинемии, обусловленной инфекцией ВГС, является развитие васкулита мелких сосудов, связанного с отложением криопреципитата на эндотелии [3, 14]. При этом также отмечается лимфоцитарная инфильтрация вокруг сосудов без участков некроза [3].

Клинические проявления ВГС с криоглобулинемией носят весьма полиморфный характер [2]. Нередко при крио-

глобулинемии у пациентов с ВГС страдает ПНС [5, 7, 15], так, частота встречаемости полиневропатии, по разным данным, составляет от 9 до 80% [3, 5, 8]. Двусторонняя, часто асимметричная полиневропатия встречается в 45–70% случаев, а множественная мононевропатия – в 30–50% [3]. В литературе приводятся и другие цифры. Так, наиболее частое неврологическое осложнение ВГС – поражение периферических нервов отмечается у 8–10,6% инфицированных больных, а по данным электрофизиологического обследования – у 15,3% больных [6].

Полиневропатия при ВГС

Ведущими проявлениями полиневропатии при ВГС являются сенсорные нарушения. Полиневропатия обусловлена поражением аксонов и чаще встречается при наличии криоглобулинемии [7]. Уровень витамина B₁₂ с наличием полиневропатии у этих больных никак не связан [15].

В дебюте симптоматика проявляется сенсорными нарушениями в нижних конечностях в виде болезненных парестезий или гипестезией. Возникновение боли связывают с васкулитом [8]. Затем у небольшой части больных развиваются периферические двигательные нарушения в нижних конечностях, верхние конечности, как правило, остаются интактными [14]. При электромиографическом исследовании выявляются аксональное повреждение и снижение скорости распространения потенциала. Повреждение аксонов, обусловленное васкулитом мелких сосудов (артериол, венул, капилляров), подтверждается данными биопсии *n. suralis*, при которой также выявляется воспалительный инфильтрат, состоящий из моноцитов и лимфоцитов [3, 5, 14]. Предполагается, что к непосредственному поражению аксонов приводит ишемия [7]. У гепатит-С-инфицированных больных с множественной мононевропатией могут возникать трудности дифференциальной диагностики с васкулитом при узелковом периаппендиците, который имеет сходную морфологическую картину, отличающуюся, однако, характером инфильтрата (не только моноциты и лимфоциты, но и полиморфноядерные нейтрофилы) и некротизирующими изменениями, вовлекающими сосуды небольшого и среднего калибра [3]. Однако примерно в 5–12% случаев при ВГС страдают и сосуды среднего калибра [3]. В крайне редких случаях криоглобулинемия и ВГС могут приводить к демиелинизирующей полиневропатии или полирадикулоневриту [3, 6]. В литературе имеются описания болевой офтальмоплегии, что связывают с характерным для ВГС васкулитом [16].

Следует заметить, что даже в отсутствие смешанной криоглобулинемии ВГС может непосредственно поражать периферические нервы [3, 8, 13], хотя и в меньшем проценте случаев (по некоторым данным, соответственно, в 9 vs 45%), и протекает при этом он менее тяжело [5]. При этом возможно возникновение чисто моторной полиневропатии, связанной с поражением аксонов, которая может прогрессировать как подостро, так и хронически [13]. При наличии ВГС и криоглобулинемии чаще развивается аксональная полиневропатия, а при отсутствии криоглобулинемии – множественная мононевропатия [17]. Как считается, в основе мононевропатии лежит непосредственное действие вируса гепатита С на периферические нервы, хотя авторы не исключают и дизиммунный характер патологического процесса [13]. Полиневропатия в сочетании с церебральным васкулитом может быть пер-

вым клиническим проявлением ВГС, даже у больных, не имеющих криоглобулинемии, хотя встречаются подобные случаи исключительно редко [11].

Среди других вариантов поражения ПНС упоминают воспалительную демиелинизирующую полиневропатию, сенсорную полиневропатию, связанную с поражением тонких волокон, что клинически может проявляться выраженным болевым синдромом и синдромом беспокойных ног, вегетативную (автономную) полиневропатию, а также невропатию зрительного (в последнем случае улучшение наступило при использовании кортикостероидов) и тройничного нервов [5, 6, 8].

Несмотря на то, что ПНС при ВГС поражается чаще, чем ЦНС [8], все же печеночная энцефалопатия является наиболее клинически ярким неврологическим проявлением ВГС [18]. Вполне понятно возникновение у больных, длительно болеющих ВГС, поражения головного мозга, обусловленного печеночной недостаточностью при портосистемном шунтировании. Однако непосредственное поражение ЦНС при ВГС встречается и нередко, однако неврологические нарушения, как упоминалось выше, чаще возникают как осложнение криоглобулинемии – в виде периферической сенсорной или моторной полиневропатии. Довольно редкое центральное неврологическое осложнение хронического ВГС – острое нарушение мозгового кровообращения также может быть связано с церебральным васкулитом и антифосфолипидным синдромом [5, 6, 14, 18], который в ряде случаев может быть первым экстрагепатическим проявлением ВГС [6]. В последнее время ВГС рассматривается как независимый фактор риска инсульта [5]. При этом при ВГС развитие инсульта не определяется наличием сопутствующей артериальной гипертензии, сахарным диабетом или кардиальной патологией, однако показано негативное влияние хронического ВГС на степень каротидного стеноза [5, 6]. Ситуация может усугубиться присоединившейся почечной недостаточностью [14].

При МРТ головного мозга в этих случаях обычно выявляются обусловленные васкулитом гиперинтенсивные в T2-режиме очаги, локализованные преимущественно в глубоких отделах белого вещества полушарий головного мозга. Причиной более частого поражения белого вещества, как считается, являются худшие компенсаторные сосудистые возможности белого вещества по сравнению с серым [14]. Клинически у больных выявляются когнитивные расстройства, дисфагия, дизартрия, часто на фоне мультиинфарктной энцефалопатии, вероятно, обусловленной поражением мелких церебральных сосудов с развитием хронической гипоперфузии в субкортикальных и перивентрикулярных отделах [5].

Считается, что возникновение криптогенного инсульта у лиц молодого возраста требует обязательного обследования для выявления возможного ВГС и криоглобулинемии [6].

Еще одной причиной диффузной лейкоэнцефалопатии у больных ВГС являются дизиммунные процессы в центральном белом веществе, аналогичные тем, которые происходят при рассеянном склерозе [14], включая оптикомиелит, концентрический склероз Бало и острый рассеянный энцефаломиелит [6, 9]. Впрочем, это положение носит дискуссионный характер. Среди центральных осложнений ВГС упоминают судорожные припадки и краниальные невропатии [3], а также геморрагический инсульт и спинальный инсульт [6]. Причиной поражения ЦНС у этой

категории больных может быть и почечная недостаточность со всеми присущими ей клиническими и параклиническими особенностями [3, 14]. Также при ВГС может возникать энцефалит, что связывают не только с аутоиммунными нарушениями, но и с непосредственным действием вируса на головной мозг [6].

Было показано, что еще до появления цирроза печени и печеночной недостаточности, а также инфекционного поражения сосудов могут возникать изменения со стороны ЦНС, обусловленные самим ВГС [1, 18, 19]. Это нейрокогнитивные нарушения, которые носят негрубый характер и не могут быть объяснены ни злоупотреблением психоактивными веществами, ни циррозом печени, ни сосуществовающей депрессией, а обусловлены непосредственным действием ВГС на ткань головного мозга. Частота встречаемости нейрокогнитивных нарушений при хроническом ВГС достигает 50% [2, 5].

Интерес к этой проблеме был обусловлен тем, что пациенты с ВГС нередко предъявляют неспецифические жалобы, часто при отсутствии гистологических изменений печени [1, 2, 5, 6, 8, 10, 19]. Эти жалобы заключаются в снижении работоспособности, депрессии, замедленности мышления, нарушении памяти и нередко приводят к снижению качества жизни [4, 5, 19]. Причем наличие ВГС сопровождается большей частотой этих нарушений, чем поражение печени иной этиологии [1, 20]. Однако наличие подобных жалоб может быть и не связано с ВГС, поскольку к сходной симптоматике могут приводить тревога о своем здоровье, неопределенность прогноза, употребление в прошлом или в настоящее время психоактивных препаратов, а также ряд других факторов, включая личностные особенности и реакцию на болезнь [18, 19]. И даже наличие асимптомных форм ВГС сопровождается снижением качества жизни больных, в т. ч. и при сравнении с больными вирусным гепатитом В, вне зависимости от того, есть у них поражение печени или нет [2, 18]. Исследования, проведенные с использованием методов функциональной нейровизуализации, показали, что в основе нейрокогнитивных нарушений при ВГС лежат аутоиммунные нарушения [6], а также непосредственное влияние вируса на ткани ЦНС [5]. Вероятно, имеет значение и генетический фактор [4].

Утомляемость является одним из наиболее частых симптомов при ВГС (от 20–35 до 67–80% случаев; у 17–20% больных она носит настолько выраженный характер, что влияет на качество жизни), в ряде случаев она может уменьшаться на фоне проводимой специфической терапии [1, 3, 8, 10, 18, 19]. Предикторами развития утомляемости являются пожилой возраст, женский пол и одиночество [5]. При этом может отсутствовать связь между патологической утомляемостью и наличием маркеров воспаления печени, хотя это и не исключает причинно-следственную связь между ВГС и утомляемостью [18, 19]. Наличие патологической утомляемости рассматривается как специфичный для ВГС признак, поскольку близкие по строению вирусы к подобным проявлениям приводят нечасто [10]. В литературе подчеркивается, что оценка степени утомляемости не может служить показателем поражения вещества головного мозга при ВГС [18]. Фибромиалгический синдром, включая утомляемость, артралгии и миалгии, встречается у 16–19% больных [3]. Пациенты с хронической утомляемостью нередко предъявляют жалобы на головные боли, боли в лице, нарушения сна [5]. Любопытно заметить, что в наиболее часто используемых группах конт-

роля утомляемость также встречается, хотя и в гораздо меньшем проценте случаев: у доноров – в 3%, при алкогольном поражении печени – в 30%, при вирусном гепатите В – в 29% случаев [3].

Одним из наиболее частых проявлений ВГС со стороны ЦНС является депрессия [8, 19]. Считается, что ее наличие снижает эффективность терапии ВГС интерфероном-альфа и уменьшает комплаентность пациентов [18]. Причем на фоне противовирусной терапии выраженность депрессии может нарастать [19]. Взаимосвязь ВГС и депрессии носит комплексный и неоднозначный характер. С одной стороны, пациенты, использующие психоактивные вещества внутривенно, как правило, характеризуются депрессией, а поскольку психоактивные вещества нередко вводятся внутривенно, имеют высокий риск заболеть ВГС. С другой стороны, депрессия может быть одним из проявлений действия ВГС на ЦНС либо являться реактивной на сам факт постановки диагноза ВГС.

Факт наличия когнитивных нарушений при ВГС не вызывает сомнений (хотя и не подтверждается всеми авторами, что может быть связано с небольшим объемом изучаемых ими выборок [5]) и показан в ряде исследований, в т. ч. и по данным оценки потенциала Р300 [1, 5, 19]. Следует заметить, что среди когнитивных расстройств особое значение придается нарушениям регулирующих функций [5].

ВГС и ВИЧ

Кроме того, нейрокогнитивные расстройства характерны для ВИЧ-инфицированных больных, у которых также имеется и ВГС, причем наличие ВИЧ усиливает вероятность поражения печени вирусом гепатита С [1, 21]. Впрочем, и наличие ВГС увеличивает вероятность неблагоприятного течения СПИДа с развитием комплекса СПИД – деменция, что, впрочем, подтверждается не всеми авторами [1]. Следует заметить, что от 13 до 43% ВИЧ-инфицированных больных инфицированы также вирусом гепатита С [1]. Однако имеются принципиальные различия между поражением головного мозга при ВИЧ и ВГС, во всяком случае, последний никогда не прогрессирует до степени комплекса нейроСПИД – деменция [1], а механизмы, приводящие к когнитивному дефекту при этих заболеваниях, отличаются друг от друга [21]. Наличие когнитивных нарушений при отсутствии какой-либо иной очаговой неврологической симптоматики у больных с циррозом и способствовало выделению так называемой «минимальной энцефалопатии» [18]. Но даже при «минимальной дисфункции / энцефалопатии» у пациентов с ВГС при помощи специальных нейропсихологических методик можно выявить селективные нарушения внимания, памяти и снижение скорости психомоторных процессов, что находит свое отражение в результатах МР-спектроскопии [5, 18, 19]. Причем эти нарушения регрессируют после успешного выздоровления, как спонтанного, так и на фоне специфической терапии, а их наличие нельзя объяснить ни депрессией, ни употреблением психоактивных веществ, ни хронической утомляемостью [1, 8, 18]. У больных, инфицированных вирусом гепатита С, даже без цирроза печени нарушения в когнитивной сфере выявляются почти в половине случаев, а умеренные когнитивные нарушения (у лиц, включенных в исследование по оценке эффективности специфических противовирусных препаратов) – в 39% случаев [18, 21]. В основе подобных нарушений, затрагивающих в основном внимание и рабочую память, лежит

непосредственное поражение вещества головного мозга [1, 19], в частности, субкортикальных структур [18]. В то же время полученные данные подтверждаются не всеми авторами [22, 23]. Любопытно заметить, что у инфицированных вирусом гепатита С больных, имеющих аллель $\epsilon 4$ апополипротеина Е (APOE- $\epsilon 4$), гораздо реже встречается как поражение печени, так и нарушения когнитивных функций (внимания и особенно памяти), что противоречит, например, данным, полученным у пациентов с болезнью Альцгеймера, у которых APOE- $\epsilon 4$ является фактором риска развития этого заболевания [4]. Авторы связывают протективную роль APOE- $\epsilon 4$ при ВГС с особенностями липидного обмена у данной категории лиц и вследствие этого меньшей уязвимости гематоэнцефалического барьера перед вирусным поражением [4]. Впрочем, эта проблема требует дальнейшего изучения.

Среди поражений (более редких) других систем при ВГС следует также упомянуть абдоминальный синдром, связанный с мезентериальным васкулитом и кишечным кровотечением, поражение легких (сухой кашель, интерстициальный легочный фиброз, альвеолярные геморрагии), сердца (развитие митрального стеноза, васкулит коронарных артерий, который может привести к инфаркту миокарда, перикардит), а также персистирующую лихорадку, связанную с поражением различных систем [3].

Терапия

Основной целью терапии ВГС является предотвращение возникновения осложнений и летального исхода [6]. В начале первого десятилетия XXI в. это достигалось противовирусной терапией интерфероном-альфа, в ряде случаев в сочетании с аналогом гуанозина рибавирином, ингибирующим РНК-зависимую инфекционную активность вируса [2, 5, 6]. Интерфероны представляют собой вид цитокинов, стимулирующих противовирусную активность клеточного иммунитета [24]. Рекомбинантный интерферон-альфа в практике используется с 1986 г. [24]. Применение этого препарата вследствие стимуляции иммунных реакций угнетает репликацию вируса гепатита С, причем его ковалентная связь с полиэтиленгликолем приводит к снижению клиренса и разрушения препарата, что в свою очередь сопровождается удлинением его периода полужизни [6]. Подобная комбинация в настоящее время рассматривается как наиболее предпочтительная как в изолированном виде, так и в сочетании с рибавирином, повышающим эффективность интерферона-альфа [5, 6]. Дозировки подбираются в зависимости от веса больного, курс терапии составляет от 24 до 48 нед. и более [6]. Эффективность терапии зависит от генотипа вируса гепатита С – от 70–80% при 2-м и 3-м генотипе до 40–50% при 1-м генотипе [6].

Возникновение побочных реакций, наличие противопоказаний к подобной терапии и недостаточно высокая эффективность при 1-м генотипе вируса гепатита С заставляют искать новые методы лечения данного заболевания. Непосредственно действующие противовирусные препараты ингибируют активность специфических вирусных белков. Ингибиторы неструктурированных вирусных 3 серин-протеаз (NS3 ингибиторы протеаз) – телапревир и боцепревир, действующие непосредственно на инфицированные клетки, используются в дополнение к терапии интерфероном-альфа и рибавирином и позволяют увеличить эффективность терапии при 1-м генотипе вируса гепатита С до 60–75% [6]. Подобная терапия 3-мя препаратами раз-

ного действия важна с точки зрения предотвращения репликации вируса во время лечения, обострения заболевания после курса терапии и возникновения лекарственной резистентности [6]. Ограничивает возможности терапии наличие перекрестной резистентности к NS3 ингибиторам протеаз, так что если резистентность имеется к одному препарату, она отмечается и к другому [6].

Следует заметить, что и само лечение ВГС интерфероном-альфа может приводить не только к гриппоподобным реакциям, но и к ухудшению аутоиммунных процессов и неврологическим осложнениям как со стороны ПНС, так и ЦНС [6, 24]. В частности, примерно у 1% больных, получающих интерферон-альфа в терапевтических дозах, развиваются судорожные припадки [6]. Кроме того, в силу непонятных причин сам по себе интерферон-альфа может усиливать выраженность аутоиммунных нарушений, а также тяжесть полиневропатических расстройств (причем практически любого характерного для ВГС типа полиневропатии) [6, 7], преимущественно при наличии криоглобулинемии [7]. В ряде случаев при сочетании ВГС с рассеянным склерозом может отмечаться эскалация последнего [24]. Хорошо известны нейропсихиатрические побочные эффекты интерферонов, включающие депрессию, тревожность, раздражительность, нарушения концентрации внимания, а также инсомнию. В высоких дозах интерферон-альфа может приводить к тяжелому состоянию спутанности с дезориентировкой, сомноленцией, галлюцинациями и эпилептическими припадками [6]. Факторами риска развития подобного состояния являются преморбидное поражение головного мозга любого генеза, а также пожилой возраст инфицированных больных. Однако все же чаще развиваются депрессивное состояние, синдром хронической усталости и инсомния, а также мания или гипомания [6]. Легкая/умеренная депрессия у пациентов, получающих интерферон-альфа, может отмечаться более чем в 70% случаев, а тяжелая – у 20–40% больных [6]. Причиной ее возникновения, как считается, является влияние интерферона-альфа на метаболизм триптофана и серотонинергическую систему [6, 25]. В литературе имеется указание на развитие на фоне терапии интерфероном-альфа паркинсонизма [24]. Впрочем, встречается это осложнение крайне редко – в настоящее время описано лишь 12 подобных случаев [24]. Не исключено, что в их основе лежит проявление до этого субклинически протекавшей болезни Паркинсона [24].

В любом случае так важна разработка терапии без использования интерферона-альфа [2]. В настоящее время особое значение придается исследованиям, направленным на поиск способов полного излечения от этого заболевания, а также на получение препаратов, действующих на нейрокognitive расстройства [5]. Информации об эффективности новых пероральных препаратов, которые могут использоваться и без сочетания с интерфероном-альфа, – софосбувира и симепревира и их влиянии на нейрокognitive сферу в настоящее время крайне мало [2, 5].

Лечение криоглобулин-связанного невропатического синдрома зависит от тяжести заболевания [6]. У больных с системными васкулитами используются кортикостероиды, циклофосфамид, плазмаферез, интерферон-альфа и рибавирин. Следует заметить, что на фоне терапии интерфероном-альфа и рибавирином может быть не только улучшение состояния, но и в ряде случаев нарастание выраженности полиневропатических расстройств [6]. Многообе-

шающим выглядит использование действующего на В-лимфоциты ритуксимаба. Кортикостероиды в высоких дозах назначают при выраженной полиневропатии, причем кортикостероидная терапия не должна быть продолжительной [6].

Профилактика инсульта при ВГС включает воздействие на хорошо известные факторы риска, а также иммуносупрессивную терапию при криоглобулинемии или назначение антикоагулянтов при антифосфолипидном синдроме [6]. Лечение демиелинизирующих поражений ЦНС проводится с использованием высоких доз кортикостероидов, в некоторых случаях применяется внутривенно человеческий иммуноглобулин или интерферон-альфа [6].

Таким образом, ВГС нередко сопровождается неврологическими расстройствами, причем чаще отмечается поражение ПНС. Патогенез этих нарушений носит сложный характер – помимо аутоиммунных расстройств вирус гепатита С непосредственно влияет на нервные структуры. Основной задачей является разработка препаратов, способных излечить больного и обладающих минимальным спектром побочных явлений.

Литература

1. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктотол. 2006. Т. 16, № 4. С. 65–78 [Pavlov Ch.S., Ivashkin V.T. Biopsija pecheni: metodologija i praktika segodnja // Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2006. T. 16, № 4. S. 65–78 (in Russian)].
2. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. и соавт. Возможность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предпосылки) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктотол. 2006. Т. 16, № 1. С. 20–29 [Pavlov Ch.S., Zolotarevskij V.B., Ivashkin V.T. i soavt. Vozmozhnost' obratimosti cirroza pecheni (klinicheskie i patogeneticheskie predposylki) // Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2006. T. 16, № 1. S. 20–29 (in Russian)].
3. Павлов Ч.С., Глушников Д.В., Ондос Ш.А., Ивашкин В.Т. Фибро-Макс – комплекс неинвазивных тестов для диагностики хронических диффузных заболеваний печени // Гепатологический форум. 2008. № 3. С. 22–27 [Pavlov Ch.S., Glushnikov D.V., Ondos Sh.A., Ivashkin V.T. Fibro-Maks – kompleks neinvazivnyh testov dlja diagnostiki hronicheskikh diffuznyh zabolevanij pecheni // Gepatologicheskij forum. 2008. № 3. S. 22–27 (in Russian)].
4. Laskus T., Radkowski M., Adair D.M. et al. Emerging evidence of hepatitis C virus neuroinvasion. AIDS. 2005. Vol. 19 (suppl.3). P. 140–144. DOI.org/10.1097/01.aids.0000192083.41561.00.
5. Monaco S., Mariotto S., Ferrari S. et al. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015 // World Journal of Gastroenterology. 2015. Vol. 21 (42). P. 11974–11983. DOI.org/10.3748/wjg.v21.i42.11974.
6. Sene D., Limal N., Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review // Metabolic Brain Disease. 2004. Vol. 19 (3/4). P. 357–381. DOI.org/10.1023/b:mebr.0000043982.17294.9b.
7. Wozniak M.A., Lugo Iparraquirre L.M., Dirks M. et al. Apolipoprotein E-e4 de ciency and cognitive function in hepatitis C virus-infected patients // Journal of Viral Hepatitis. 2016. Vol. 23. P. 39–46. DOI:10.1111/jvh.12443
8. Adinolfi L.E., Nevola R., Lus G. et al. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: An overview. World Journal of Gastroenterology. 2015. Vol. 21(8). P. 2269–2280. DOI.org/10.3748/wjg.v21.i8.2269.
9. McCarthy M., Ortega M.R. Neurological complications of hepatitis C infection. Current Neurology and Neuroscience Reports. 2012. Vol. 12. P. 642–654. doi.org/10.1007/s11910-012-0311-6
10. De Freitas M.R.G. Infectious neuropathy. Current Opinion in Neurology. 2007. Vol. 20. P. 548–552. DOI.org/10.1097/wco.0b013e32826fbca6.
11. Cacoub P., Saadoun D., Limal N. et al. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinaemia vasculitis: a review of neurological complications // AIDS. 2005. Vol. 19 (suppl.3). P. 128–134. DOI.org/10.1097/01.aids.0000192081.33938.2f.
12. Mariotto S., Ferrari S., Monaco S. HCV-related central and peripheral nervous system demyelinating disorders // Inflammation & Allergy - Drug Targets. 2014. Vol. 13(5). P. 299–304. DOI.org/10.2174/1871528113666140908113841.
13. Tillmann H.L. Hepatitis C virus infection and the brain // Metabolic Brain Disease. 2004. Vol. 19(3/4). P. 351–356. DOI.org/10.1023/b:mebr.0000043981.89134.39.
14. Carvalho-Filho R.J., Narciso-Schiavon J.L., Tolentino L.H.L. et al. Central nervous system vasculitis and polyneuropathy as first manifestations of hepatitis C // World Journal of Gastroenterology. 2012. Vol. 18(2). P. 188–191. DOI.org/10.3748/wjg.v18.i2.188.
15. Barkhordarian A., Thames A.D., Du A.M. et al. Viral immune surveillance: Toward a TH17/TH9 gate to the central nervous system // Bioinformation. 2015. Vol. 11(1). P. 47–54. DOI.org/10.6026/97320630011047.
16. Costa J., Resende C., de Carvalho M. Motor-axonal polyneuropathy associated with hepatitis C virus // European Journal of Neurology. 2003. Vol. 10(2). P. 183–185. DOI.org/10.1046/j.1468-1331.2003.00560.x.
17. Heckmann J.G., Kayser C., Heuss D. et al. Neurological manifestations of chronic hepatitis C // Journal of Neurology. 1999. Vol. 246(6). P. 486–491. DOI.org/10.1007/s004150050388.
18. Abdelkader N.A., Zaky D.Z., Afifi H. et al. Neuropathies in hepatitis C-related liver cirrhosis // Indian Journal of Gastroenterology. 2014. Vol. 33(6). P. 554–559. doi.org/10.1007/s12664-014-0509-4.
19. McKee D.H., Young A.C., Alonso-Dominguez A. Neurologic complications associated with hepatitis C virus infection // Neurology. 2000. Vol. 55. P. 459. DOI.org/10.1212/wnl.55.3.459.
20. Nemni R., Sanvito L., Quattrini A. et al. Peripheral neuropathy in hepatitis C virus infection with and without cryoglobulinaemia // Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry. 2003. Vol. 74 (9). P. 1267–1271. DOI.org/10.1136/jnnp.74.9.1267.
21. Forton D.M., Thomas H.C., Taylor-Robinson S.D. Central nervous system involvement in hepatitis C virus infection // Metabolic Brain Disease. 2004. Vol. 19(3/4). P. 383–391. DOI.org/10.1023/b:mebr.0000043983.42843.ac.
22. Forton D.M., Allsop J.M., Cox I.J. et al. A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection // AIDS. 2005. Vol. 19 (suppl.3). P. 53–63. DOI.org/10.1097/01.aids.0000192071.72948.77.
23. Hashemi F., Ashtiani A.F., Mirminachi B. et al. Impact of hepatitis C virus infection on cognitive function in patients with covert hepatic encephalopathy // Hepatitis Monthly. 2015. Vol. 15 (7). e30507. DOI.org/10.5812/hepatmon.30507v2.
24. Sun B., Abadjian L., Rempel H. et al. Differential cognitive impairment in HCV coinfecting men with controlled HIV compared to HCV mono-infection // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2013. Vol. 62. P. 190–196. DOI.org/10.1097/qai.0b013e31827b61f1.
25. Cordoba J., Flavia M., Jacas C. et al. Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease // Journal of Hepatology. 2003. Vol. 39 (2). P. 231–238. DOI.org/10.1016/s0168-8278(03)00189-2.

Роль кишечной микробиоты в развитии заболеваний печени и желчевыводящих путей

К.м.н. О.И. Костюкевич, к.м.н. Н.А. Былова, А.С. Симбирцева

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Исследования последних лет существенно изменили стандартные представления о патогенезе многих заболеваний. На сегодняшний день получены однозначные доказательства роли кишечной микробиоты в развитии атеросклероза, ожирения, сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ) и многих других заболеваний. В последнее время активно обсуждается роль кишечной микрофлоры в развитии заболеваний печени. Показано, что длительно существующий дисбиоз кишечника, в особенности синдром избыточного бактериального роста (СИБР), приводит к развитию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) (стеатоза и стеатогепатита), внутрипеченочного интралобулярного холестаза, а также функциональных нарушений внепеченочных желчных путей.

Существует целый ряд механизмов, посредством которых кишечная микрофлора участвует в повреждении печени, таких как индукция ожирения, производство эндогенного этанола, активация системной воспалительной реакции, изменение метаболизма холина и др. Современные методы исследования микробиома позволили выявить достоверные различия в составе кишечной микрофлоры у пациентов с наличием заболеваний печени и без таковых.

Появляется все больше работ, демонстрирующих развитие НАЖБП у пациентов, не страдающих ожирением, СД и дислипидемией. Возможно, как раз в этих случаях ведущим патогенетическим фактором поражения печени и являются качественные и количественные нарушения кишечной флоры. В статье рассматриваются вероятные патогенетические механизмы поражения печени при нарушениях нормальной кишечной микробиоты, а также принципы ведения пациентов и перспективные методы комплексной терапии.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, кишечная микрофлора, микробиом, комплексная терапия.

Для цитирования: Костюкевич О.И., Былова Н.А., Симбирцева А.С. Роль кишечной микробиоты в развитии заболеваний печени и желчевыводящих путей // РМЖ. Гастроэнтерология. 2016. № 11. С. 713–720.

The role of gut microbiota in liver and biliary system disorders

Kostyukevich O.I., Bylova N.A., Simbirtseva A.S.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Recent studies revolutionized traditional views on the pathogenesis of many disorders. To date, the role of gut microbiota in atherosclerosis, obesity, diabetes, hypertension etc. was clearly demonstrated. In recent years, the role of gut microflora in liver diseases presents a wide field of speculations. It was shown that long-term gut dysbiosis and, in particular, small intestinal overgrowth syndrome (SIBO) result in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), i.e., steatosis and steatohepatitis, intrahepatic intralobular cholestasis, and extrahepatic biliary tract dysfunction. Gut microflora is implicated in liver damage by a number of mechanisms, i.e., induction of fatty liver changes, endogenous ethanol production, activation of systemic inflammatory reaction, changes in choline metabolism etc. Modern investigational tools revealed reliable differences in gut microbiota composition in patients with and without liver diseases. There is increasing evidence that NAFLD occurs in patients without obesity, diabetes or dyslipidemia. In these cases, qualitative and quantitative abnormalities of gut microflora are assumed as a key pathogenic factor of liver damage. The paper addresses probable pathogenic mechanisms of liver damage in gut microbiota abnormalities as well as management strategies and perspective complex therapeutic approaches.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, gut microflora, microbiome, complex therapy.

For citation: Kostyukevich O.I., Bylova N.A., Simbirtseva A.S. The role of gut microbiota in liver and biliary system disorders // RMJ. Gastroenterology. 2016. № 11. P. 713–720.

Исследования последних лет существенно изменили стандартные представления о патогенезе многих заболеваний. На сегодняшний день получены однозначные доказательства роли кишечной микробиоты в развитии атеросклероза, ожирения, СД, АГ, а также аллергических, аутоиммунных и многих других заболеваний. В последнее время активно обсуждается роль кишечной микрофлоры в развитии за-

болеваний печени. Показано, что длительно существующий дисбиоз кишечника, в особенности синдром избыточного бактериального роста (СИБР), приводит к развитию неалкогольного стеатоза и стеатогепатита (НАСГ), внутрипеченочного интралобулярного холестаза, а также функциональных нарушений внепеченочных желчных путей [1].

Бурное развитие данного направления в последние годы обусловлено разработкой инновационных молекуляр-

но-генетических технологий секвенирования ДНК, позволяющих идентифицировать многочисленные виды бактерий, не поддающиеся культивированию.

В 2008 г. Национальным институтом здоровья США (NIH) был запущен глобальный проект «Микробиом человека» (Human Microbiome Project-HMP), ставивший своей целью расшифровку генома бактерий, населяющих организм человека. Термин «микробиом» был впервые введен в 2001 г. для обозначения коллективных геномов микробиоты. В 2012 г. были опубликованы первые результаты исследования, показавшие, что бактериальных генов в человеке в 360 раз больше, чем собственно человеческих.

Еще в 2006 г. Goodacre R. введено понятие «суперорганизм», под которым понимается сообщество человека и населяющих его микроорганизмов [2], причем доля собственно человеческих клеток в нем составляет всего лишь 10%, а 90% принадлежат бактериям [3]. За последние годы получен огромный объем информации, однако вопрос о том, как индивидуальные вариации типов бактерий влияют на возможное развитие болезней, пока остается открытым. Расшифровкой генома бактерий, населяющих ЖКТ, занимается Европейский консорциум MetaHIT (<http://www.metahit.eu>). Уже расшифровано около 3 млн генов. Результаты проекта позволят проводить дальнейшие исследования взаимосвязей этих генов, состояния здоровья человека, развития заболеваний и его фенотипа [4, 5].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) чрезвычайно широко распространена в общей популяции, причем объяснение ее патогенеза только метаболическими нарушениями при ожирении уже не соответствует современному уровню развития науки.

Функции кишечной микробиоты

Биологическое равновесие между человеком и микробной флорой, сложившееся в результате эволюции, является своеобразным индикатором состояния макроорганизма, реагируя на различные патологические процессы в организме и любые изменения в окружающей среде [6]. Кишечная микрофлора обладает огромным метаболическим потенциалом и способна осуществлять множество биохимических процессов. На питание микрофлоры расходуется около 20% питательных веществ, поступающих в кишечник, и 10% энергии [7].

Анализ приблизительно 78 млн базовых пар последовательностей ДНК из фекальных образцов здоровых взрослых людей показал, что кишечный микробиом активно участвует в метаболизме глицинов, аминокислот, ксенобиотиков [8]. Микробиом кишечника обеспечивает метаболизм растительных полисахаридов, крахмала, сахарозы, глюкозы, галактозы, фруктозы, арабинозы, маннозы и ксилозы.

1. Защитная функция (колонизационная резистентность) заключается в предотвращении колонизации ЖКТ условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Микробный антагонизм реализуется посредством конкуренции за питательные вещества и рецепторы адгезии, а также за счет выработки органических кислот, перекиси водорода, антибиотикоподобных веществ – бактерицинов, препятствующих росту патогенных микроорганизмов.

2. Пищеварительная функция реализуется за счет как регуляции функций кишечника, так и непосредственной утилизации питательных субстратов. Облигатная микрофлора толстой кишки в норме обеспечивает конечный гидролиз

белков, омыление жиров, сбраживание высокомолекулярных углеводов, которые не абсорбировались в тонкой кишке. Протеолитические микроорганизмы (бактероиды, нормальная кишечная палочка) ферментируют протеины. Некоторые поступающие с пищей вещества могут метаболизироваться только кишечной микрофлорой. Так, сахаролитическая микрофлора расщепляет целлюлозу и гемицеллюлозу до короткоцепочечных жирных кислот [9].

3. Детоксикационная и антиканцерогенная функция. Нормальная микрофлора способна нейтрализовать многие токсические субстраты и метаболиты (нитраты, ксенобиотики, гистамин, мутагенные стероиды), предохраняя энтероциты и отдаленные органы от воздействия повреждающих факторов и канцерогенов.

4. Синтетическая функция. Нормальная микрофлора обеспечивает синтез многих макро- и микронутриентов: витаминов группы В, С, К, фолиевой, никотиновой кислоты. Только кишечная палочка синтезирует 9 витаминов. Синтез гормонов и биологически активных веществ лежит в основе регуляторного действия микрофлоры на функции внутренних органов и ЦНС [10].

5. Иммунная функция. Как известно, слизистая оболочка кишечника обладает собственной лимфоидной тканью, известной как GALT (gut-associated lymphoid tissue), которая является одним из значимых компонентов иммунной системы макроорганизма. В слизистой оболочке кишечника локализовано около 80% иммунокомпетентных клеток, 25% слизистой оболочки кишечника состоит из иммунологически активной ткани. Таким образом, кишечник можно рассматривать как самый большой иммунный орган человека. Микрофлора участвует в формировании как местного (активация продукции IgA, фагоцитарной активности), так и системного иммунитета. Само наличие бактерий оказывает постоянное антигенное тренирующее действие [11].

6. Генетическая функция. Микробиота является своего рода «генетическим банком», обмениваясь генетическим материалом с клетками человека путем фагоцитоза. В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие хозяину и делающие ее «своей» для иммунной системы. Эпителальные ткани в результате такого обмена приобретают бактериальные антигены. Известно также, что микроорганизмы влияют на экспрессию генов макроорганизма [12].

По своей роли в поддержании гомеостаза кишечная микрофлора не уступает любому другому жизненно важному органу. Все это позволяет выделить ее как самостоятельный орган, причем самый крупный по весу [13].

Разнообразие кишечной микрофлоры

На сегодняшний день установлено, что в кишечном микробиоме доминируют некультивируемые и ранее не определявшиеся бактерии родов *Firmicutes* (60–80%) и *Bacteroidetes* (15–30%) [14]. Каждый человек уникален по составу микробиоты. Состав микробиоты широко варьирует в популяции и зависит как от генетических факторов, так и от особенностей питания [15]. Так, например, при преобладании в рационе мясных продуктов в микробиоме выявляется значительное количество *Faecalibacterium prausnitzii* [16], а у людей, употребляющих большое количество растительной пищи, – *Bacteroidetes*, которые содержат множество генов целлюлаз и ксилан-гидролаз [17]. Низкокалорийная диета приводит к значительному сниже-

нию численности *Firmicutes* и росту численности *Bacteroidetes* [18].

Нарушения нормального состава микробиоты и болезни человека

Появились новые факты, свидетельствующие об одно-значной связи кишечного биоценоза с многочисленными заболеваниями, такими как атеросклероз [19], сердечная недостаточность [20], ожирение, СД [21], воспалительные заболевания кишечника [22], злокачественные новообразования [23], аутизм, мочекаменная болезнь, аллергические [24] и аутоиммунные болезни [25].

Показано, что микроорганизмы способны к объединению ДНК с нашей собственной [26], что потенциально ведет к генетическим мутациям, связанным с аутоиммунными болезнями. Вероятно, в этом случае иммунная система синтезирует антитела к фрагментам ДНК, которые сформировались в процессе фагоцитоза или апоптоза инфицированных клеток [27]. Возможно, расшифровка микробиома приведет к новому пониманию патогенеза аутоиммунных болезней [28]. Было показано, что коррекция избыточного бактериального роста в кишке приводит к уменьшению выраженности аутоиммунных процессов. Микроорганизмы также могут блокировать механизм репарации ДНК [29], что, возможно, приводит к раннему старению, апоптозу или раку [30]. Нарушение кишечной микрофлоры встречается у 90% больных ССЗ [31].

Большое внимание сейчас уделяется изучению связи кишечной микрофлоры и патологии печени. Прежде всего речь идет о НАЖБП.

Оценка микрофлоры кишечника у пациентов с НАЖБП

Известно, что культивируется лишь 5–20% видов кишечных бактерий. Для преодоления этой проблемы в практику внедряются новейшие методы идентификации, основанные на разнообразии в последовательности бактериальных 16S рРНК генов (пиросеквенирование), которые предоставляют информацию о количестве, характере и разнообразии видов бактерий [32].

Секвенирование образцов кала пациентов с НАЖБП показало значительное увеличение количества *Bacteroidetes* и уменьшение – *Firmicutes* и *Actinobacteria*. Также у данных пациентов отмечены повышенные уровни этанола, что может свидетельствовать о росте этанол-продуцирующих бактерий (например, *Escherichia*) [33].

Патогенетические механизмы влияния кишечной микрофлоры на функцию печени

Накопленные данные доклинических и клинических исследований указывают на существенную роль микрофлоры кишечника в патогенезе заболеваний печени. Основные механизмы реализуются через индукцию ожирения, формирование инсулинорезистентности (ИР), влияние на метаболизм липидов, белков и углеводов. Кроме того, многие побочные бактериальные продукты, такие как этанол, являются гепатотоксичными [34].

В развитии НАСГ выделяют 2 основных этапа («теория двух ударов»):

- поступление в гепатоцит свободных жирных кислот и формирование стеатоза;
- оксидативный стресс, приводящий к повреждению гепатоцитов.

Кишечная микрофлора и обмен липидов

Известно, что в регуляции липидного обмена существенное значение имеет поддержание качественного и количественного состава микрофлоры кишечника [35]. Доказана роль нижеприведенных механизмов.

- Непосредственное участие микробиоты в синтезе и разрушении экзогенных и эндогенных липидов различных классов. Кишечная микрофлора активно вовлечена в метаболизм холина – компонента клеточных мембран, играющего решающую роль в транспорте липидов из печени. Некоторые виды бактерий производят ферменты, катализирующие превращение холина в метиламины – токсичные метаболиты, которые потенцируют воспаление в печени [36]. Кроме того, дефицит холина способствует накоплению триглицеридов в печени и снижению секреции ЛПОНП. Показано, что холин-дефицитные диеты приводят к стеатозу печени [37].

- Участие в биотрансформации и энтерогепатической циркуляции желчных кислот, играющих центральную роль в метаболизме липидов. Они взаимодействуют с некоторыми рецепторами (fxr, TGR5), посредством чего участвуют в регуляции липидного обмена и целого ряда других физиологических процессов [38]. Желчные кислоты, вероятно, взаимодействуют с кишечной микрофлорой посредством сигнальных молекул [39].

- Влияние на различные звенья липидного обмена посредством синтеза сигнальных молекул – короткоцепочечных жирных кислот. Например, активация ацетатом и пропионатом GRP43 на адипоцитах приводит к ингибированию липолиза [40, 41].

Кроме того, уже накоплено достаточно данных, демонстрирующих прямую связь кишечной микробиоты непосредственно с развитием ожирения, СД и ИР. Роль последних факторов является ведущей в патогенезе НАЖБП и хорошо изучена.

Кишечная микрофлора и оксидативный стресс

Показано, что СИБР и транслокация кишечной флоры приводят к развитию оксидативного стресса и активации системного воспалительного ответа [42]. По результатам водородного дыхательного теста у 50–75% больных НАСГ выявляют избыточную бактериальную пролиферацию в тонкой кишке [43].

Бактериальные липополисахариды (ЛПС) запускают синтез провоспалительных цитокинов клетками Купфера [44]. Доказательствами роли бактериальных ЛПС в поражении печени являются исследования, в которых инфузии низких доз ЛПС мышам с ожирением приводили к повышению уровня провоспалительных цитокинов [45] и развитию стеатогепатита [46]. У пациентов с НАЖБП также отмечены значительно более высокие уровни циркулирующего эндотоксина [47].

Эндогенный этанол

Эндогенный этанол является метаболитом многих видов кишечной флоры. Всасываясь через кишечную стенку, он через воротную вену достигает печени [48], затем под действием алкогольдегидрогеназы этанол окисляется до ацетата и ацетальдегида. Первый является субстратом для синтеза жирных кислот, а второй способствует синтезу активных форм кислорода. Таким образом, метаболизм этанола приводит к накоплению триглицеридов в гепатоцитах [49] и запускает оксидативный стресс.

Повышенные уровни этанола были обнаружены у пациентов с ожирением [50], а также у детей с НАСГ [51], что указывает на его значимую роль в развитии НАЖБП.

Этанол также увеличивает проницаемость слизистой кишечника [52], что усугубляет явления эндотоксемии. Проведение 5-дневной антибактериальной терапии у пациентов с НАСГ привело к значимому снижению уровня этанола, что указывает на тесную связь эндогенного этанола и микрофлоры кишечника [53].

Повышение количества прооксидантов в печени, активация звездчатых клеток приводят к формированию стеатогепатита и запуску фиброгенеза [54].

Кишечная микрофлора и ожирение

Исследования последних лет показали взаимосвязь изменений кишечного биоценоза и ожирения [55]. В результате избыточной микробной ферментации пищевых волокон и некоторых других субстратов в организм хозяина попадает небольшое количество дополнительной энергии, что может с течением времени способствовать увеличению веса. Кроме того, показано, что микрофлора воздействует на гены, регулирующие расход и запасаение энергии [56].

Ряд исследователей считает, что кишечная микрофлора каждого человека имеет свою метаболическую активность, и определенные изменения ее состава могут служить предрасполагающим фактором развития ожирения [57].

В серии экспериментов проводилась пересадка кишечной флоры безмикробным мышам, выросшим в стерильной среде. В результате наблюдалось увеличение массы жировой ткани за 2 нед. на 60% без каких-либо изменений в питании, что сопровождалось развитием ИР, гипертрофией адипоцитов, повышением уровней лептина и глюкозы в крови [58].

Еще в одном исследовании проводилась пересадка безмикробным мышам кишечной флоры от худых и тучных мышей. Оказалось, что безмикробные мыши, которым пересадили кишечную флору от тучных мышей, набирали вес гораздо быстрее, чем те, кому пересаживали флору от худых собратьев [59]. Полученные данные позволили предположить, что изменения микрофлоры кишечника могут играть роль в патогенезе ожирения и требуют дальнейшего изучения.

При анализе бактериального генома у мышей, страдающих наследственным ожирением, выявлено резкое снижение в кишечнике доли бактерий группы *Bacteroidetes* по сравнению с обычными мышами, тогда как доля бактерий группы *Firmicutes*, напротив, повышена. Схожие изменения были выявлены и у людей [60].

Кишечная микрофлора и сахарный диабет

Интересные данные были получены в работе Brugman, где показано положительное влияние антибиотиков на гликемический профиль крыс с предрасположенностью к СД. У крыс без диабета также обнаружено достоверно более низкое содержание *Bacteroidetes* [61]. Предположительно прием кишечных антисептиков приводит к снижению активности системного воспаления в ответ на уменьшение антигенной стимуляции, которое может способствовать деструкции β -клеток поджелудочной железы.

Таким образом, нарушения состава микробиоты могут приводить к избыточному поступлению в гепатоцит сво-

бодных жирных кислот и синтезу провоспалительных цитокинов, что приводит к формированию стеатоза и стеатогепатита.

Появляется все больше работ, демонстрирующих развитие НАЖБП у пациентов, не страдающих ожирением. Возможно, как раз в этих случаях ведущим патогенетическим фактором поражения печени и являются качественные и количественные нарушения кишечной флоры.

Методы обследования пациентов с поражением печени и кишечным дисбиозом

1. Верификация заболевания печени.

Поводом для обследования пациента часто является случайно выявленная ферментемия или гипербилирубинемия, которая в большинстве случаев не достигает высоких значений (1,5–3 нормы).

Для диагностики НАЖБП прежде всего требуются исключение вирусной, алкогольной, аутоиммунной этиологии, а также выявление специфических УЗИ-критериев и, при необходимости, морфологическое исследование биоптатов печени.

Спектр обследования пациентов должен включать в себя:

- определение маркеров вирусных гепатитов (HCV-AT, HBsAg, Ig M, G-CMV, EBV, HSV-1, 2, 6);
- тщательный сбор лекарственного и алкогольного анамнеза (опросники CAGE, AUDIT, анкета ПАС) [62];
- определение маркеров аутоиммунного поражения печени (общий IgG, ANA, AMA, pANCA, SMA в сыворотке);
- МРТ, КТ или УЗИ печени;
- биопсия печени при необходимости морфологической верификации диагноза;
- диагностика ассоциированных метаболических состояний.

2. Диагностика СИБР и дисбиоза.

Для диагностики СИБР важны следующие моменты:

- выявление характерных клинических симптомов СИБР (постпрандиальный дискомфорт, вздутие, урчание, бурление в животе, неустойчивый стул);
- проведение водородного дыхательного теста;
- посев кала для исключения избыточного роста патогенной и условно-патогенной флоры;
- определение эффективности кишечных антисептиков или антибиотиков;
- выявление и устранение причины, приведшей к развитию СИБР.

Причины нарушений нормального кишечного биоценоза

Со времен внедрения антибактериальных препаратов в широкую клиническую практику произошла радикальная смена микроокружения в человеческой популяции. Созданный в процессе естественного отбора устойчивый бактериальный микробиоценоз исчез, нарушилось микроразологическое равновесие, достигнутое в ходе эволюции, в пользу вирусного и грибкового микроокружения, на которое антибактериальные средства действия не оказывают [63].

Можно выделить следующие основные причины дисбиозов [64]:

1. Заболевания органов пищеварения, сопровождающиеся очагами воспаления и моторно-секреторными расстройствами.

Хепель

Надежная защита печени от токсинов
и факторов окружающей среды



- Препарат обладает доказанной гепатопротекторной активностью
- Защищает печень от действия токсинов и факторов окружающей среды
- Применяется при различных заболеваниях печени (воспалительных, токсических)
- Используется в комплексных схемах терапии хронических заболеваний ЖКТ и кожи
- Стандартная дозировка - по 1 таблетке 3 раза в сутки



Регистрационное удостоверение П №012423/01 от 24.08.2010

Реклама

-Heel

www.heel.com

2. Перенесенные острые кишечные инфекции.
 3. Длительный прием лекарственных препаратов, влияющих на секрецию пищеварительных желез, моторику и регенерацию эпителия пищеварительного тракта, а также антибиотиков.
 4. Неполноценные диеты, приводящие к развитию гнилостной и бродильной диспепсии и другим расстройствам процессов пищеварения и всасывания.
 5. Поражение ЖКТ при других заболеваниях, таких как системные заболевания соединительной ткани, хроническая сердечная недостаточность, болезни крови и др.
 6. Нарушения иммунного статуса (не только следствие, но и причина изменения нормального биоценоза кишечника).
- Важно помнить, что нарушения кишечной микрофлоры всегда вторичны и не являются самостоятельным диагнозом.

Принципы ведения пациентов с НАЖБП и дисбиозом кишечника

1. Устранение непосредственной причины поражения печени – кишечного дисбиоза.
2. Терапия, направленная на восстановление структурно-функциональной полноценности гепатоцитов.

Современные подходы к коррекции микробиоценоза кишечника

Для предотвращения развития метаболических заболеваний печени и их лечения важен комплексный подход, включающий в себя, помимо уже хорошо известных и общепринятых мероприятий, восстановление нормального баланса микробиоты кишечника.

Возможности воздействия на кишечную микрофлору сегодня активно изучаются, но пока являются довольно ограниченными. Большинство исследований посвящено диетологической коррекции, воздействию пре- и пробиотиков. Большие надежды возлагаются на методы генной терапии.

Показан эффект некоторых пищевых ингредиентов, таких как олигомеры фруктозы (фруктаны) и волокон (семена подорожника), которые могут значительно влиять на состав микробиоты. Такие пребиотики, как было показано, также влияют на усвоение минеральных веществ и уровень липидов в плазме крови [65].

Добавление фруктанов в высокожировую диету мышей приводило к уменьшению отложения жира в белой жировой ткани и печени, а также уменьшало гликемию и выраженность системного воспаления [66].

Тенденции последнего времени определили существенный прогресс в наших знаниях о микробиологии кишечника и все возрастающую роль микроокружения в генезе широкого спектра заболеваний. Это, естественно, подтолкнуло ученых к исследованию эффектов терапии, направленной на коррекцию дисбиоза у различных групп больных. Уже накоплено довольно много данных об эффективности такого лечения при аллергических, некоторых аутоиммунных заболеваниях, воспалительных заболеваниях кишечника, ожирении, нарушении толерантности к глюкозе и дислипидемиях и др. Однако пока большинство подобных работ носят экспериментальный, локальный характер, и данные тенденции требуют дальнейшего изучения и проведения крупномасштабных исследований.

Принципы терапии дисбиоза:

1. Функциональное питание.

Наша пища является питательной средой для бактерий и, соответственно, способствует размножению тех или

иных их видов в зависимости от наших пищевых предпочтений [67]. Так, избыточное белковое питание способствует росту гнилостной, а углеводное – бродильной микрофлоры.

Под «функциональным питанием» понимают введение в рацион пищевых продуктов, оказывающих благотворное воздействие на те или иные метаболические процессы в организме и приводящих к улучшению состояния здоровья. Такие продукты содержат пре- или пробиотические факторы (инулин, олигосахара, бифидо-, лактобактерии и т. д.) и реализуют свои эффекты посредством воздействия на кишечную микрофлору. Одним из перспективных направлений в будущем предполагают разработку индивидуальных рационов питания для профилактики или лечения тех или иных заболеваний, основанных на «генетическом паспорте» микробиоты конкретного человека. Во многих развитых странах производство и массовое использование продуктов функционального питания для сохранения здоровья и увеличения продолжительности жизни стали государственной политикой в области здравоохранения и пищевой индустрии. Бифидогенные факторы на основе олигосахаридов, например, используются в Японии в качестве пищевой добавки в составе более 500 различных продуктов питания. Рациональное комбинированное применение продуктов функционального питания с традиционными лекарственными средствами, по мнению многих ученых, в значительной степени и будет определять здоровье человека в XXI в.

2. Деконтаминация кишечника – удаление условно-патогенной флоры.

В терапии СИБР деконтаминации кишечника отводится одно из ведущих мест. Для подавления избыточной флоры используют антибиотики, кишечные антисептики, некоторые пробиотики. Выбор препарата будет зависеть от уровня нарушений кишечной микрофлоры, преобладания того или иного вида микроорганизмов.

3. Назначение про- и пребиотиков.

Пребиотики – препараты, способствующие росту собственной микрофлоры.

При оценке эффективности пролонгированного (6 мес.) приема псиллиума у больных с метаболическим синдромом на фоне комбинированной терапии доказано, что введение в комплексную терапию пищевых волокон резко повышает эффективность лечения таких пациентов [68].

Пробиотики – живые микроорганизмы, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Они активизируют рост облигатной микрофлоры в результате продукции рост-стимулирующих факторов, стимулируют иммунную систему макроорганизма. В состав пробиотиков входит анаэробная (бифидобактерии, энтерококки) и аэробная флора (лактобактерии) или их комбинация. Так, применение пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus* способствовало снижению уровня сывороточных липидов [69], а *Akkermansia muciniphila* приводили к уменьшению абсорбции жира и эндотоксина [70].

Терапия, направленная на восстановление структурно-функциональной полноценности гепатоцитов.

Одним из важнейших принципов лечения и профилактики повреждения печени является полноценное питание, исключение гепатотоксичных продуктов и алкоголя. Вопрос о необходимости назначения и выборе гепатопротек-

торов решается в каждом случае индивидуально – в зависимости от уровня биохимических маркеров повреждения печени, степени фиброза, сопутствующей патологии [71].

Вопрос о назначении желчегонных препаратов становится актуальным в случае наличия функциональных нарушений желчевыводящих путей, что также может являться следствием кишечного дисбиоза.

Комплексная терапия

Очевидно, что пациенты с заболеваниями печени и наличием дисбиоза кишечника нуждаются в комплексном подходе, включающем меры, направленные на восстановление и биоценоза кишечника, и структурно-функциональной целостности гепатоцитов. Поэтому актуален поиск препаратов, обладающих комплексным действием, и наиболее оптимальных схем лечения.

В работах И.Л. Ильенко изучались схемы коррекции дисбиозов у детей, включающие пробиотические штаммы в сочетании с комплексными гомеопатическими препаратами в сравнении с монотерапией пробиотиками. После коррекции наиболее выраженные положительные сдвиги в клинико-лабораторных показателях отмечены в группе, получавшей комбинацию пробиотика и комплексного гомеопатического препарата Хепель ($p < 0,05$) [72].

Хепель является комплексным антигомоторическим средством, в состав которого входят 7 растительных и 1 минеральный компонент. Препарат обладает противовоспалительным, спазмолитическим, желчегонным, гепатопротекторным, дезинтоксикационным, антиоксидантным, антипролиферативным и онкостабилизирующим действием [73, 74]. Есть клинические данные, демонстрирующие влияние Хепеля на реологические свойства желчи, эффективность при внутрипеченочном холестазах, алкогольной болезни печени [75], функциональных гипербилирубинемиях [76]. Важное преимущество препарата заключается в его доказанной безопасности. Ни в одной из экспериментальных работ на культуре клеток HepG2 не было выявлено цитотоксичности [73, 74].

С учетом многогранности патогенетических механизмов повреждения печени у пациентов с нарушениями кишечной микрофлоры применение комплексных препаратов и схем терапии, направленных на коррекцию основных звеньев патогенеза, представляется крайне перспективным и, несомненно, достойным дальнейшего изучения.

Литература

1. Wigg AJ., Robert-Thompson J.G., Dymock R.B. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor – α in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // *Gut*. 2001. Vol. 48. P. 206–211.
2. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism // *J Nutr*. 2007. Vol. 137 (1 Suppl). P. 259–266.
3. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M. et al. The human microbiome project // *Nature*. 2007. Vol. 449 (7164). P. 804–810.
4. Li J., Jia H., Cai X. et al.; MetaHIT Consortium, Bork P Wang J MetaHIT Consortium // *Nat Biotechnol*. 2014 Aug. Vol. 32 (8). P. 834–841. Doi: 10.1038/nbt.2942. Epub 2014 Jul 6.
5. Robles-Alonso V., Guarner F. From basic to applied research: lessons from the human microbiome projects // *J Clin Gastroenterol*. 2014 Nov-Dec. Vol. 48. Suppl 1. P. 3–4.
6. Ley R.E., Lozupone C., Hamady M. et al. Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota // *Nature Rev Microbiol*. 2008. Vol. 6. P. 776–788.
7. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1998. № 1. С. 61–66 [Shenderov B.A. Normal'naja mikroflora i ee rol' v podderzhanii zdorov'ja cheloveka // *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 1998. № 1. S. 61–66 (in Russian)].
8. Gill S.R., Pop M., DeBoy R.T. et al. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome // *Science*. 2 June 2006. Vol. 312.P. 1355–1359.
9. Zoetendal E.G., Vaughan E.E., de Vos W.M. A microbial world within us // *Mol Micro-*

biol. 2006. Vol. 59. P. 1639–1650.

10. Шендеров Б.А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. М.: ДеЛи Принт, 2008. 319 с. [Shenderov B.A. Funkcional'noe pitanie i ego rol' v profilaktike metabolicheskogo sindroma. M.: DeLi Print, 2008. 319 s. (in Russian)].
11. Schiffrin E., Rochat F. et al. Immunomodulation of blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria // *J. Dairy Sci*. 1995. Vol. 78. P. 491–497.
12. Shui W., Gilmore S.A., Sheu L. et al. Quantitative Proteomic Profiling of Host–Pathogen interactions: The Macrophage Response to Mycobacterium tuberculosis Lipids // *J Proteome Res*. 2009. Vol. 8(1). P. 282–289.
13. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Иконников Н.С. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала: Пособие для врачей. М., 2004 [Ardatskaja M.D., Minushkin O.N., Ikonnikov N.S. Disbakterioz kishhechnika: ponjatie, diagnosticheskie podhody i puti korrekcii. Vozmozhnosti i preimushhestva biohimicheskogo issledovanija kala: Posobie dlja vrachej. M., 2004 (in Russian)].
14. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science*. 2005. Vol. 308. P. 1635–1638.
15. Ley R.E., Hamady M., Lozupone C. et al. Evolution of mammals and their gut microbes // *Science*. 2008. Vol. 320. P. 1647–1651.
16. Hayashi H., Sakamoto M., Benno Y. (Fecal microbial diversity in a strict vegetarians determined by molecular analysis and cultivation // *Microbiol. Immunol*. 2002. Vol. 146(12). P. 819–831.
17. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa // *PNAS*. 2010. Vol. 107 (33). P. 14691–14696.
18. Samuel B.S., Gordon J.I. A humanized gnotobiotic mouse model of hostarchaeal-bacterial mutualism // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006, Jun 27. Vol. 103 (26). P. 10011–10016.
19. Ahmad M.S., Krishnan S., Ramakrishna B.S. et al. Butyrate and glucose metabolism by colonocytes in experimental colitis in mice // *Gut*. 2000. Vol. 46. P. 493–499.
20. Арутюнов Г.П., Кафская Л.И., Былова Н.А. Качественные и количественные показатели микрофлоры толстого кишечника при различных классах хронической сердечной недостаточности // *Сердечная недостаточность*. 2005. № 5. С. 176–180 [Arutjunov G.P., Kafskaja L.I., Bylova N.A. Kachestvennye i kolichestvennye pokazateli mikroflory tolstogo kishhechnika pri razlichnyh klassah hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti // *Serdechnaja nedostatochnost'*. 2005. № 5. S. 176–180 (in Russian)].
21. Larsen N., Vogensen F.K., van den Berg F.W. et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from nondiabetic adults // *PLoS One*. 2010. Vol. 5. e9085.
22. Joossens M., Huys G., Cnockaert M. et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives // *Gut*. 2011. Vol. 60. P. 631–637.
23. Scanlan P.D., Shanahan F., Clune Y. et al. Culture-independent analysis of the gut microbiota in colorectal cancer and polyposis // *Environ Microbiol*. 2008. Vol. 10(3). P. 789–798.
24. Penders J., Stobberingh E.E., van den Brandt P.A., Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders // *Allergy*. 2007. Vol. 62(11). P. 1223–1236.
25. Proal A.D., Albert P.J., Marshall T.G. Autoimmune disease in the era of the metagenome // *Autoimmunity Reviews*. 2009. Vol. 8(8). P. 677–681.
26. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K. et al. Chromosomal integration of humanherpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection // *Pediatrics*. 2008. Vol. 122(3). P. 513–520.
27. Marshall T.G. Understanding human disease requires study of a metagenome, not just the human genome. World Gene Congress; 2008 December 5–7; Foshan, China.
28. National Research Council. Committee on Metagenomics C, Functional A. New science of metagenomics: revealing the secrets of our microbial planet.
29. Fall S., Mercier A., Bertolla F. et al. Horizontal gene transfer regulation in acteria as a «spandrel» of DNA repair mechanisms // *PLoS ONE*. 2007. Vol. 2(10). P. e1055.
30. Goukassian D.A., Gilchrest B.A. The interdependence of skin aging, skin cancer, and DNA repair capacity: a novel perspective with therapeutic implications // *Rejuvenation Res*. 2004. Vol. 7(3). P. 175–185.
31. Гриневиц В.Б., Захарченко М.М. Современные представления о значении кишечного микробиоценоза человека и способы коррекции его нарушений // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2003. № 3. С. 13–20 [Grinevich V.B. Zaharchenko M.M. Sovremennye predstavlenija o znachenii kishhechnogo mikrobiocenoza cheloveka i sposoby korrekcii ego narushenij // *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti*. 2003. № 3. S. 13–20 (in Russian)].
32. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenkov T. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins // *Nature*. 2009. Vol. 457. P. 480–484.
33. Zhu L., Baker S.S., Gill C. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH // *Hepatology*. 2013. Vol. 57. P. 601–609.
34. Abu-Shanab A., Quigley E.M. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010. Vol. 7. P. 691–701.
35. Ahmad M.S., Krishnan S., Ramakrishna B.S. et al. Butyrate and glucose metabolism by colonocytes in experimental colitis in mice // *Gut*. 2000. Vol. 46. P. 493–499.
36. Dumas M.E., Barton R.H., Toye A. et al. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006. Vol. 103. P. 12511–12516.
37. Buchman A.L., Dubin M.D., Moukartzel A.A. et al. Choline deficiency: a cause of hepatic steatosis during parenteral nutrition that can be reversed with intravenous choline supplementation // *Hepatology*. 1995. Vol. 22. P. 1399–1403.
38. Caricilli A.M. et al. Gut microbiota is a key modulator of insulin resistance in TLR 2

- knockout mice // PLoS Biol. 2011. Vol. 9 (12). P. e1001212.
39. Clarke S.F. et al. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: new insights // Gut. Microb. 2012. Vol. 3 (3). P. 186e202.
40. Bjursell M. et al. Improved glucose control and reduced body fat mass in free fatty acid receptor 2-deficient mice fed a high-fat diet // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 300 (1). P. 211–220.
41. Ge H. et al. Activation of G protein-coupled receptor 43 in adipocytes leads to inhibition of lipolysis and suppression of plasma free fatty acids // Endocrinology. 2008. Vol. 149 (9). P. 4519–4526.
42. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К. и др. Биосенсор кишечника и сердечно-сосудистый континуум // Сердечная недостаточность. 2004. Т. 5. № 5. С. 224–229 [Arutjunov G.P., Kafarskaja L.I., Vlasenko V.K. i dr. Biocenozi kishechnika i serdechno-sosudistyj kontinuum // Serdechnaja nedostatochnost'. 2004. T. 5. № 5. С. 224–229 (in Russian)].
43. Федосина Е.А., Жаркова М.С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболелания печени // Рос. журн. гастроэнтерол. 2009. № 6. С. 73–81 [Fedosina E.A., Zharkova M.S., Maevskaja M.V. Bakterial'naja kishechnaja mikroflora i zabolevanija pečeni // Ros. zhurn. gastrojenterol. 2009. № 6. С. 73–81 (in Russian)].
44. Буверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Тер. арх. 2007. Т. 79. № 8. С. 88–92 [Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Maevskaja M.V. Patogeneticheskoe lechenie nealkogol'noj steatogepatita: obosnovanie, jeffektivnost', bezopasnost' // Ter. arh. 2007. T. 79. № 8. С. 88–92 (in Russian)].
45. Imajo K., Fujita K., Yoneda M. et al. Hyperresponsivity to low-dose endotoxin during progression to nonalcoholic steatohepatitis is regulated by leptin-mediated signaling // Cell Metab. 2012. Vol. 16. P. 44–54.
46. Yang S.Q., Lin H.Z., Lane M.D. et al. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis // Proc Natl Acad Sci USA. 1997. Vol. 94. P. 2557–2562.
47. Harte A.L., da Silva N.F., Creely S.J. et al. Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease // J Inflamm (Lond) 2010. Vol. 7. P. 15.
48. Schnabl B., Brenner D.A. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases // Gastroenterology. 2014. Vol. 146. P. 1513–1524.
49. Hartmann P., Chen W.C., Schnabl B. The intestinal microbiome and the leaky gut as therapeutic targets in alcoholic liver disease // Front Physiol. 2012. Vol. 3. P. 402.
50. Nair S., Cope K., Risby T.H., Diehl A.M. Obesity and female gender increase breath ethanol concentration: potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // Am J Gastroenterol. 2001. Vol. 96. P. 1200–1204.
51. Zhu L., Baker S.S., Gill C. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH // Hepatology. 2013. Vol. 57. P. 601–609.
52. Volynets V., K per M.A., Strahl S. et al. Nutrition, intestinal permeability, and blood ethanol levels are altered in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) // Dig Dis Sci. 2012. Vol. 57. P. 1932–1941.
53. Sajjad A., Mottershead M., Syn W.K. et al. Ciprofloxacin suppresses bacterial overgrowth, increases fasting insulin but does not correct low acylated ghrelin concentration in non-alcoholic steatohepatitis // Aliment Pharmacol Ther. 2005. Vol. 22. P. 291–299.
54. Wu W.C., Zhao W., Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats // World J. Gastroenterol. 2008. Vol. 14 (2). P. 313–317.
55. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity // Nature. 2006. Vol. 444. P. 1022–1023.
56. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // Nature. 2006. Vol. 444 (7122). P. 1027–1031.
57. Backhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // Proc Natl Acad Sci USA. 2004. Vol. 101 (44). P. 15718–15723.
58. Backhed F., Manchester J.K. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice // Proc Natl Acad Sci USA. 2007. Vol. 104 (3). P. 979–984.
59. Wellen K.E., Hotamisligil G.S. Inflammation, stress and diabetes // J Clin Invest. 2005. Vol. 115 (5). P. 1111–1119.
60. Muegge B. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans // Science. 2011. Vol. 332. P. 970–974.
61. Brugman S., Klatter F.A., Visser J.T. et al. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the bio-breeding diabetes-prone rat: is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? // Diabetologia. 2006. Vol. 49 (9). P. 2105–2108.
62. Костюкевич О.И. Алкогольный гепатит: современные алгоритмы диагностики и лечения // PMЖ. 2016. № 3. С. 177–182 [Kostjuevich O.I. Alkogol'nyj gepatit: sovremennye algoritmy diagnostiki i lechenija // RMZh. 2016. № 3. С. 177–182 (in Russian)].
63. Черешнев В.А., Морова А.А., Рямзина И.П. Биологические законы и жизнеспособность человека. Россия; Чехия, 2000. 168 с. [Chereshnev V.A., Morova A.A., Rjanzina I.P. Biologicheskie zakony i zhiznesposobnost' cheloveka. Rossiya; Chehija, 2000. 168 s. (in Russian)].
64. Костюкевич О.И. Влияние кишечной микрофлоры на здоровье человека. От патогенеза к современным методам коррекции дисбиоза // PMЖ. 2011. № 5. С. 304–310 [Kostjuevich O.I. Vlijanie kishechnoj mikroflory na zdorov'e cheloveka. Ot patogeneza k sovremennym metodam korrekcii disbioza // RMZh. 2011. № 5. С. 304–310 (in Russian)].
65. Hooper L.V., T. Midtvedt, J.I. Gordon, How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine // Annu Rev. Nutr. 2002. Vol. 22. P. 283–307.
66. Delzenne N.M., P.D. Cani, Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition // Annu Rev. Nutr. 2011. Vol. 31. P. 15–31.
67. Gibson G.R. Dietary modulation of the human gut microflora using the prebiotics oligofructose and inulin // J Nutr. 1999. Vol. 129 (7) Suppl 1. P. 1438–1441.
68. Чиркин В.И., Лазарев И.А., Ардатская М.Д. Долгосрочные эффекты препарата пищевых волокон псилиума у пациентов с метаболическим синдромом // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012. № 1. С. 34–42 [Chirkin V.I., Lazarev I.A., Ardatskaja M.D. Dolgosrochnye jeffekty preparata pishhevyyh volokon psilliuma u pacientov s metabolicheskim sindromom // Klinicheskie perspektivy gastrojenterologii, gepatologii. 2012. № 1. С. 34–42 (in Russian)].
69. Chen D., Yang Z., Chen X. et al. The effect of Lactobacillus rhamnosus hsyfym 1301 on the intestinal microbiota of a hyperlipidemic rat model // BMC Complement Altern. Med. 2014. Vol. 14. P. 386.
70. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Новое понимание роли микробиоты в патогенезе метаболического синдрома // Consilium medicum. 2014. № 8. С. 77–82. [Lazebnik L.B., Konev Ju.V. Novoe ponimanie roli mikrobioty v patogeneze metabolicheskogo sindroma // Consilium medicum. 2014. № 8. С. 77–82 (in Russian)].
71. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации для врачей / Российское общество по изучению печени / под ред. акад. В.Т. Ивашкина. М., 2015. 29 с. [Diagnostika i lechenie nealkogol'noj zhirovoj bolezni pečeni i. Metodicheskie rekomendacii dlja vrachej / Rossijskoe obshhestvo po izucheniju pečeni / pod red. akad. Ivashkina V.T. M., 2015. 29 s. (in Russian)].
72. Ильенко Л.И., Демин В.Ф., Холодова И.Н. Новые аспекты диагностики и коррекции дисбактериоза кишечника у детей // Вестник РГМУ. 2006. № 4. С. 51 [Il'enko L.I., Demin V.F., Holodova I.N. Novye aspekty diagnostiki i korrekcii disbakterioza kishechnika u detej // Vestnik RGMU. 2006. № 4. С. 51 (in Russian)].
73. Гебхардт Р. Влияние антигомотоксического препарата Хепель и его растительных компонентов, протестированных как изолированно, так и в сочетании, на антиоксидантные и пролиферативные функции клеток HepG2 // Биол. тер. 2004. № 3–4. С. 3–9 [Gebhardt R. Vlijanie antigomotoksicheskogo preparata Hepel' i ego rastitel'nyh komponentov, protestirovannyh kak izolirovanno, tak i v sochetanii, na antioksidantnye i proliferativnye funkcie kletok HepG2 // Biol. ter. 2004. № 3–4. С. 3–9 (in Russian)].
74. Гебхардт Р. Влияние комплексного гомеопатического лекарственного средства Хепель и его компонентов на антиоксидантную, антипролиферативную и биохимическую активность HepG2 клеток // Биол. тер. 2005. № 1. С. 11–16 [Gebhardt R. Vlijanie kompleksnogo gomeopaticheskogo lekarstvennogo sredstva Hepel' i ego komponentov na antioksidantnuju, antiproliferativnuju i biohimicheskiju aktivnost' HepG2 kletok // Biol. ter. 2005. № 1. С. 11–16 (in Russian)].
75. Гесаль В.Г. Терапия алкогольного гепатита и цирроза печени // Биол. тер. 2005. № 2. С. 37. [Gesal' V.G. Terapija alkogol'nogo gepatita i cirroza pečeni // Biol. ter. 2005. № 2. С. 37 (in Russian)].
76. Таищева Н.Б. Оптимизация выхаживания недоношенных детей с непрямой гипербилирубинемией и нарушенной микробной колонизацией кишечника: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2005. 23 с. [Taishheva N.B. Optimizacija vyhazhivaniya nedonoshennyh detej s neprjamoj giperbilirubinemiye i narushennoj mikrobnaj kolonizaciej kishechnika:

Лекарственные поражения печени: диагностика, лечение

К.м.н. А.Ф. Логинов¹, к.м.н. Л.И. Буторова², к.м.н. В.А. Логинов³

¹Институт усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

²ФГОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

³ФГБУ «Поликлиника № 2» Управления делами Президента РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Лекарственные поражения печени (ЛПП) – разнородная группа клинико-морфологических вариантов повреждения печени на фоне приема медикаментов по медицинским показаниям в обычных терапевтических дозах вследствие как прямого токсического (обычно предсказуемого), так и токсико-иммунологического (идиосинкразического) или аллергического типов воздействий. Спектр клинических проявлений заболеваний печени, вызванных лекарственными веществами, чрезвычайно разнообразен, эти проявления часто имеют сходство с «классическими» формами печеночных болезней. Основу диагностики составляет тщательно собранный анамнез о применяющихся лекарственных средствах. При длительном приеме гепатотоксичных медикаментов при умеренной степени поражения печени целесообразен прием гепатопротективных средств с самого начала лекарственной терапии.

В большинстве случаев для предупреждения ЛПП (одновременно с первого дня приема препарата с известным гепатоповреждающим действием) или для лечения диагностированного ЛПП умеренной и легкой степени тяжести достаточно приема гепатопротективного силимаринсодержащего препарата с высокой биодоступностью (Легалон), подавляющего процессы фиброгенеза, способствующего восстановлению собственных антиоксидантных систем печени, обладающего противовоспалительным, регенеративным и метаболическим эффектами. Длительность терапии – в течение всего времени приема гепатотоксического агента.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, гепатопротекторы, силибинин, Легалон.

Для цитирования: Логинов А.Ф., Буторова Л.И., Логинов В.А. Лекарственные поражения печени: диагностика, лечение // РМЖ. Гастроэнтерология. 2016. № 11. С. 721–727.

Drug-induced liver injury: diagnosis and treatment

Loginov A.F.¹, Butorova L.I.², Loginov V.A.³

ABSTRACT

¹Faculty of Postgraduate Education, N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

³Outpatient Clinic No. 2 of the Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Drug-induced liver injury (DILI) is a heterogeneous group of clinical morphological variants of liver damage caused by the drugs in recommended standard therapeutic doses due to the direct toxic (usually predictable), toxic immunological (idiosyncratic) or allergic effect. The range of clinical presentations is wide and often similar to "classic" liver disorders. The diagnosis is based on a detailed history of the drugs used by a patient. Patients with moderate liver damage undergoing long-term treatment with hepatotoxic drugs in outpatient care units should take silymarin to protect their liver against pharmaceuticals as early as possible.

In most cases, hepatoprotective silymarin-containing drug with high bioavailability (Legalon) effectively prevents liver damage (in patients receiving drugs with known hepatotoxic properties) or treats verified mild-to-moderate DILI. This agent inhibits liver fibrosis, recovers intrinsic liver antioxidant systems, and provides anti-inflammatory, regenerative, and metabolic effects. Legalon should be taken throughout the treatment with hepatotoxic drug.

Key words: drug-induced liver injury, hepatoprotector, silybin, Legalon.

For citation: Loginov A.F., Butorova L.I., Loginov V.A. Drug-induced liver injury: diagnosis and treatment // RMJ. Gastroenterology. 2016. № 11. P. 721–727.

В последние годы существенно возросло значение лекарственных поражений печени (ЛПП), с этой проблемой сталкиваются врачи всех специальностей. Сложность диагностики ЛПП заключается в том, что клинико-лабораторные проявления и гистологические признаки могут «симулировать» другие заболевания печени или накладываться на уже имеющиеся вирусные и/или алкогольные повреждения печени. В то же время ЛПП необходимо диагностировать в более ранние сроки, т. к. продолжающийся прием лекарственных препаратов способен многократно усилить тяжесть клинических проявлений и существенно повлиять на исход заболевания в целом.

По мнению А.О. Буеверова [1], «истинная распространенность лекарственных поражений печени остается и, по-видимому, останется неизвестной, однако можно констатировать, что в клинической практике данный диагноз формулируется неоправданно редко. Это обусловлено несколькими факторами, среди которых наиболее важное значение имеют:

- 1) нежелание пациента сообщать о приеме некоторых препаратов (антидепрессантов, нейролептиков и др.);
- 2) нежелание врачей документировать ятрогенные заболевания.

Общие факторы, предрасполагающие к появлению ЛПП, следующие:

- 1) назначение лекарственных средств в высоких дозах;
- 2) дозирование препарата без учета индивидуальных особенностей больного;
- 3) длительное лечение;
- 4) полипрагмазия;
- 5) заболевания печени любой этиологии;
- 6) фоновые системные заболевания (особенно заболевания почек).

Zimmerman в 1978 г. предложил относить вещества, вызывающие поражение печени, к одной из 2-х групп: 1) облигатные гепатотоксиканты и 2) повреждающие орган лишь у чувствительных индивидов (идиосинкразические) [2].

Облигатные гепатотоксиканты вызывают предсказуемый дозозависимый эффект, как правило, воспроизводимый в опытах на экспериментальных животных.

У небольшой части людей лекарственные вещества, не проявляющие свойства гепатотоксикантов в эксперименте, тем не менее вызывают поражения печени. В основе явления лежат генетически детерминированные особенности метаболизма ксенобиотиков и иные причины повышенной восприимчивости организма к лекарственному веществу. Этот вид патологии не воспроизводится в эксперименте и не носит дозозависимый характер. Критерии, позволяющие различить эти формы, представлены в таблице 1. Но на практике четко провести различия между прямой гепатотоксичностью и идиосинкразией удается не всегда. Более того, у восприимчивых больных некоторые лекарственные соединения, которые прежде причисляли к аллергенам, по видимому, непосредственно повреждают мембраны гепатоцитов через промежуточные токсические метаболиты.

Токсическое вещество может непосредственно воздействовать на структуру гепатоцита (метаболит парацетамола – N-ацетил-р-бензохинон) и/или оказывать опосредованное влияние на специфические метаболические реакции (например, торможение синтеза белка при применении цитостатических антибиотиков). Большинство прямых гепатотоксикантов вызывают дозозависимый некроз печени, часто при наличии влияний на другие органы (почки). Классическим препаратом с облигатным гепатотоксическим действием является парацетамол.

Основу токсического действия лекарственных веществ на печень составляют повреждения гепатоцитов. Механизмы, лежащие в основе гепатоцитотоксического действия лекарственных веществ (табл. 2), тесно связаны между собой, часто утяжеляют действие друг друга по типу «порочного круга».

Спектр клинических проявлений заболеваний печени, вызванных лекарствами, может быть чрезвычайно разнообразным, однако наиболее часто встречаются острые поражения по типу гепатита (приблизительно в 80% случаев). Хроническое ЛПП может быть самостоятельным заболеванием (например, при многолетнем приеме метилдофы), но обычно развивается как исход острого патологического процесса (при длительном поступлении лекарств или их комбинации).

Тяжесть течения лекарственно-индуцированных заболеваний печени варьирует от бессимптомного повышения уровня трансаминаз до развития фульминантной печеночной недостаточности (ФПН).

Помимо симптомов, характерных для заболеваний печени (желтуха, кожный зуд, «печеночные знаки», кровоточивость, увеличение печени и болезненность при ее пальпации), часто наблюдаются проявления общего характера (тошнота, абдоминальный дискомфорт, снижение аппетита, общая слабость, понижение трудоспособности). Хотя возможно развитие острой печеночной недостаточности, тем не менее в большинстве случаев лекарственные реакции – транзиторные и разрешаются самопроизвольно.

Латентный период при использовании гепатотоксичных дозозависимых препаратов, как правило, короткий (патологические проявления развиваются в пределах 48 ч от начала приема). В зависимости от степени повышения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) острое повреждение печени классифицируют как гепатоцеллюлярное (цитолитическое), холестатическое или смешанное, сочетающее признаки холестаза и цитолиза (табл. 3).

Чаще, в 2/3 случаев, встречается гепатоцеллюлярный тип повреждения. Повышение активности АЛТ до 5 раз по сравнению с верхней границей нормы рассматривается как умеренная гиперферментемия; в 6–10 раз – как гиперферментемия средней степени, более чем в 10 раз – как высокая. При лекарственно-индуцированных заболеваниях печени повышение уровня АЛТ является наиболее чувствительным тестом ранней диагностики. При митохондриальных гепатопатиях значительно повышается активность аспартатаминотрансферазы (АСТ). В зависимости от основного типа поражения печени клинические симптомы и изменения биохимических показателей могут варьировать в широких пределах.

Острый лекарственный гепатит разной степени тяжести, пожалуй, представляет собой наиболее часто встречающееся повреждение печени, вызванное лекарст-

Таблица 1. Токсические и идиосинкразические поражения печени при действии лекарственных веществ

Параметры	Токсическое поражение печени	Идиосинкразическое поражение печени
Предсказуемость	Да	Нет
Зависимость от дозы	Да	Нет
Воспроизводимость в экспериментах на животных	Да	Нет
Поражение других органов	Возможны	Очень редко
Основной патогенетический механизм	Дозозависимое образование токсических метаболитов	Иммунные нарушения
Примеры лекарственных средств по основному гепатотоксическому действию	Парацетамол, аспирин, тетрациклины, гризеофульвин, амиадарон, эстрогены, анаболические гормоны, меркаптопурин, метотрексат, полусинтетические пенициллины, цитостатические антибиотики	Эритромицин, изониазид, галотан, хлорпромазин

венными средствами. Как правило, он обусловлен реакциями идиосинкразии, риск развития лекарственного гепатита повышается при длительном и многократном применении препарата. В клинической картине в продромальном периоде преобладают диспепсические нарушения, астенический, аллергический синдромы. С развитием желтушного периода отмечаются потемнение мочи и осветление кала, выявляются увеличение и болезненность печени. Повышение аминотрансферазной активности и уровня ЩФ находится в прямой зависимости от цитолиза и распространения некроза печени. Увеличивается уровень γ -глобулинов в сыворотке. При отмене лекарственного препарата регресс клинической симптоматики происходит достаточно быстро. В ряде случаев лекарственный гепатит несет опасность ФПН, смертность при которой может достигать 70%. Острый лекарственный гепатит описан при назначении противотуберкулезных агентов (в особенности изониазида), аминогликозидов (стрептомицин, амикацин, рифампицин), гипотензивных препаратов (метилдофа, атенолол, метопролол, лабетолол, ацебутолол, эналаприл, верапамил), противогрибковых средств (кетоназол, флуконазол, антиандрогенных препаратов (флутамид), такрина (обратимый ингибитор холинэстеразы, применяемый при болезни Альцгеймера), клоназепама (противосудорожное средство) [3, 4].

Стеатогепатит. Кортикостероиды, тамоксифен и эстрогены могут выступать в качестве «пусковых» факторов стеатогепатита у предрасположенных лиц, например, больных диабетом, ожирением центрального происхождения или гипертриглицеридемией. Лекарственно-индуцированный стеатогепатит обычно развивается на фоне длительной фармакотерапии (более 6 мес.) и, по-видимому, связан с кумуляцией препаратов. Острые жировые изменения печени могут вызывать тетрациклины, НПВС, а также кортикостероиды, вальпроевая кислота и противоопухолевые препараты. Особенностью стеатогепатита, вызванного некоторыми лекарственными средствами, является его продолжающееся прогрессирование после отмены препарата.

Хронический лекарственный гепатит могут вызывать также повторные назначения нитрофуранов при рецидивирующей мочевой инфекции, клотетацин, фенофибрат (гиполипидемическое средство), изониазид (туберкулостатик), папаверин, миноциклин (антибиотик группы тетрациклинов) и дантролен (мышечный релаксант, применяется для устранения мышечных спазмов при церебральном параличе, рассеянном склерозе и травмах спинного мозга). Хронический лекарствен-

ный гепатит чаще развивается у лиц, хронически употребляющих алкоголь.

Острый холестаз описан при применении препаратов разных фармакологических групп, в т. ч. эстрогенов, анаболических стероидов, тамоксифена, нейролептиков (хлорпромазин), статинов, антибиотиков (эритромицин, оксипенициллины, фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат), антиагрегантов (тиклопидин), антигистаминных (терфенадин) и противогрибковых средств (тербинафин), НПВП (нимесулид, ибупрофен), гипотензивных (ирберсартан) и антиаритмических препаратов (пропафенон) и др.

Изолированный гепатоцеллюлярный холестаз чаще наблюдается при применении половых гормонов и анаболических стероидов. Лекарственно-индуцированная холангиопатия (холестаз в мелких или междольковых протоках) может протекать остро и саморазрешаться после отмены препарата или, напротив, принимать затяжное течение, приводя к дуктопении, а иногда и билиарному циррозу.

Диагностика лекарственных поражений печени

Ранняя диагностика ЛПП представляет особую важность из-за высокого риска прогрессирования заболевания без отмены препарата. Возможность поражений такого рода учитывается при нарушении функции печени у пациентов, принимающих различные лекарственные препараты и препараты альтернативной медицины.

В связи с большим количеством малосимптомных лекарственно-ассоциированных заболеваний печени у больных, получающих гепатотоксичные лекарственные препараты, и при полипрагмазии целесообразно регулярно (не реже 1 р./2 нед., а при длительной терапии – 1 р./мес.) определять активность аминотрансфераз, ЩФ и уровень билирубина в сыворотке крови. Если активность трансаминаз повышена более чем в 3 раза, препарат отменяют. Альтернативой отмены препарата, а также при необходимости продолжения лечения гепатотоксичным препаратом, является снижение дозы гепатотоксиканта с приемом пероральной гепатопротектора. Препаратом выбора в такой ситуации являются лекарства на основе силимарина (Легалон). Показание к немедленной отмене препарата – появление у больного лихорадки, сыпи или зуда.

Основу диагностики ЛПП составляет тщательно собранный анамнез о применяющихся лекарственных препаратах с оценкой длительности и дозы получаемых средств, вы-

Таблица 2. Основные механизмы, лежащие в основе цитотоксического действия лекарственных препаратов

Физико-химические механизмы гепатотоксичности	Иммунные механизмы гепатотоксичности
Активация свободно радикальных процессов. Повреждение плазматической и цитоплазматической мембран. Нарушение функций митохондрий. Нарушение внутриклеточного ионного гомеостаза. Дезагрегация рибосом и эндоплазматического ретикулаума.	Образование неоантигенов и аутоантител; функционирование киллерных лимфоцитов; синтез противовоспалительных цитокинов; активация системы комплемента

Таблица 3. Основные типы острых лекарственных поражений печени

Тип поражения	АЛТ	ЩФ	Соотношение АЛТ /ЩФ
Гепатоцеллюлярный	> 2	норма	Высокое (>5)
Холестатический	норма	> 2	Низкое (<2)
Смешанный	>2	>2	2–5

В случае гепатоцеллюлярного типа поражения отмена препарата приводит к улучшению биохимических показателей в среднем в течение 2-х нед.

При холестатическом или смешанном типах поражения положительная динамика может отсутствовать в течение 4-х нед. Биохимические сдвиги, существующие более длительное время, позволяют предположить наличие сопутствующего заболевания печени или иную этиологию имеющихся нарушений (вирусный, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз и т. д.).

яснением возможности их приема в прошлом. Следует обязательно уточнить ближайший анамнез, узнать, не имел ли место прием биологических активных добавок к пище. Они формально не являются лекарственными препаратами, однако обычно позиционируются в качестве средств лечения широкого спектра заболеваний, в т. ч. и болезней печени, при этом субстанции, входящие в состав подобных средств, нередко обладают выраженными гепатотоксическими свойствами (табл. 4).

Диагноз поражений печени, ассоциированных с лекарственными средствами, является в большинстве случаев диагнозом исключения. Вариант диагностического алгоритма представлен в таблице 5.

С помощью биохимических и иммунологических исследований, ультрасонографии (а в некоторых случаях и других методов лучевой диагностики) устанавливаются заболевания печени иной этиологии. Но следует помнить, что ЛПП может накладываться на «классическое» заболевание печени и изменять его течение. Попытка повторного воздействия лекарственного вещества недопустима по этическим соображениям. Диагноз подтверждается, если клинические симптомы, изменения биохимических показателей и гистологические признаки поражения печени исчезают или уменьшаются после прекращения приема лекарства. Биопсия печени может быть показана при подозрении на предшествующую патологию печени или при отсутствии нормализации биохимических показателей после отмены лекарственного препарата. Специфических гистологических изменений для ЛПП нет. Нередко обнаруживаются гранулемы, значительная примесь эозинофилов в воспалительном инфильтрате, четкая зона разграничения между участком некроза и непораженной паренхимы. При клинко-морфологических сопоставлениях обращает на себя внимание несоответствие выраженности и объема морфологических изменений с общим относительно удов-

летворительным состоянием пациента и умеренными сдвигами показателей печеночных тестов.

Лечение лекарственных повреждений печени

Первым шагом в лечении лекарственно-ассоциированных заболеваний печени должна быть отмена лекарственного средства. В большинстве случаев отмена «виновного» препарата достаточно быстро приводит к существенному улучшению клинко-лабораторных данных.

Но в практической работе это подчас очень сложная для врача задача, например, при проведении химиотерапии у онкологических больных, комплексного противотуберкулезного лечения или лечения нервно-психических заболеваний, болезней суставов, сердца и т. д. Кроме того, многокомпонентная терапия, представляющая собой комплекс потенциально гепатотоксических субстанций, нередко не позволяет конкретизировать вещество, вызвавшее патологическую реакцию.

В случае назначения врачом препарата с заведомо известным гепатотоксическим действием (парацетамол, химиотерапевтические средства) или повторного назначения курса медикаментозного лечения, при котором ранее отмечались отрицательные биохимические изменения печеночных проб, с первого дня лечения в терапию включают гепатопротекторные средства (флавоноиды расторопши) (табл. 6).

В некоторых случаях предупредить ЛПП можно путем коррекции доз применяемых лекарственных средств. Например, у лиц, хронически употребляющих алкоголь, доза парацетамола не должна превышать 2 г/сут. При реакциях гиперчувствительности следует избегать препаратов, способных вызывать перекрестные аллергические реакции, т. е. представителей той же химической группы, например, фенотиазинов, трициклических антидепрессантов, галогенированных анестетиков и т. д.

Результаты многочисленных экспериментальных и клинческих исследований демонстрируют терапевтический эффект при лекарственно-ассоциированных заболеваниях печени некоторых препаратов из группы гепатопротекторов.

Само понятие «гепатопротекторы» по определению является нестрогим и достаточно произвольно трактуется разными специалистами. В наиболее распространенном понимании это класс препаратов, которые независимо от механизма действия повышают функциональную способность клеток печени к синтезу, дезинтоксикации и выведению различных биологических продуктов, поддерживают устойчивость гепатоцитов к различным патогенным воздействиям [5]. Цели назначения гепатопротекторов при лекарственно-индуцированных заболеваниях печени – восстановление и/или поддержание гомеостаза печеночных клеток.

В клинческой практике прежних лет в качестве гепатопротекторов применялись самые разные препараты, многие из которых оказались малоэффективными и вышли из употребления. В настоящее время при лекарственно-ассоциированных заболеваниях печени преимущественно используются лекарства, представленные в таблице 6.

Основные требования к «идеальному» гепатопротектору были сформулированы R. Preisig:

- достаточно полная абсорбция;
- наличие эффекта первого прохождения через печень;
- выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;

Таблица 4. Лекарственные растения с потенциальным гепатотоксическим действием

Растение	Возможный побочный эффект	Действующее вещество
Александрийский лист	Гепатит	Сенонид
Валериана	Гепатит	Алкилирующие агенты
Дубровник	Гепатит, цирроз	Флавоноиды
Жин Бу Хуан, плаум	Гепатит	Неизвестно
Зеленый чай	Гепатит	Катехин
Кава-кава	Гепатит, цирроз	Неизвестно
Карликовый дуб	Гепатит	Органические кислоты
Камбуча (чайный гриб)	Гепатит	Неизвестно
Мелисса болотная	Некроз печени	Пулегон
Мята болотная	Некроз печени	Пулегон
Окопник лекарственный	Веноокклюзионная болезнь, аденома, цирроз	Алкалоиды пирролизидина
Омела	Гепатит	Неизвестно
Сассафрас	Гепатит, рак печени	Сарфрол
Стеблелист	Гепатит	Неизвестно
Хамелеон белый	Гепатит	Неизвестно
Чистотел	Гепатит	Неизвестно
Шлемник	Некроз	Гликозиды

- возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

В практике терапевта, имеющего чаще дело с проявлениями умеренной гепатотоксичности медикаментов, целесообразно использовать не инфузионные, а пероральные формы гепатопротекторов, не требующие пребывания пациентов даже в условиях дневного стационара. Такому условию лучше всего отвечает оригинальный препарат на основе расторопши, содержащие максимальное количество силимарина. Силимарин – общее название химически связанных изомеров флавонолигнана из плодов расторопши. Основными биофлавоноидами в силимарине являются: силибинин, силидианин, силикрестин, изосилибинин, среди которых силибинин обладает наибольшей биологической активностью. Полный спектр действий силимарина на примере оригинального препарата Легалон отражен в таблице 8. Многочисленные исследования доказали, что силибинин способствует значительному повышению содержания восстановленного глутатиона в печени, тем самым повышая защиту органа от окислительного стресса, поддерживая нормальную дезинтоксикационную функцию печени. Гепатопротективные свойства силимарина (силибинина) связаны не только с восстановлением собственных антиоксидантных систем печени. Силимарин и сам является антиоксидантом благодаря наличию в молекуле фенольной структуры. Силибинин связывает свободные радикалы в гепатоцитах и превращает их в менее агрессивные соединения. Тем самым прерывается процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) и не происходит дальнейшего разрушения клеточных структур. При этом он тормозит как образование малонового диальдегида – маркера оксидантного стресса, так и предотвращает действие ФНО- α на активацию реактивных форм кислорода, что также приводит к прерыванию процесса ПОЛ. Антиоксидантное действие силимарина и торможение реакций ПОЛ отчетливо продемонстрировано *in vitro*. Флавоноиды расторопши проявляют в 10 раз более высокую антиоксидантную активность, чем токоферол.

Механизм противовоспалительного действия силибинина связан с его способностью ингибировать липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты с по-

давлением синтеза активных медиаторов воспаления, особенно лейкотриенов В-4 в купферовских клетках. В большом количестве экспериментов была показана способность силимарина подавлять активацию NF- κ B в клеточных культурах. NF- κ B – ключевой регулятор воспалительных и иммунных реакций, который, связываясь с ДНК, вызывает экспрессию генов.

Важной направленностью метаболического действия флавоноидов расторопши является способность активизировать синтез белков и фосфолипидов и поддерживать процесс регенерации гепатоцитов. Силибинин стимулирует в гепатоцитах активность ядерной РНК-полимеразы А, форсирует транскрипцию и скорость синтеза РНК, что, в свою очередь, приводит к увеличению количества рибосом и к активации биосинтеза структурных и функциональных белков.

Сравнительная характеристика силимаринсодержащих препаратов представлена в таблице 7.

Гепатопротектор Легалон, получаемый из плодов расторопши, включает максимальное количество силимарина и силибинина благодаря запатентованной технологии производства увеличения концентрации силибинина в лекарственном субстрате. Это позволяет достигнуть более высокой по сравнению с аналогичными препаратами биодоступности, т. е. удовлетворяет большинству требований, предъявляемых к гепатопротекторам.

При приеме внутрь препарат Легалон быстро растворяется и поступает в кишечник. После всасывания в кишке через систему воротной вены 85% силибинина через 45 мин поступает в печень и избирательно распределяется в гепатоцитах. В печени силимарин метаболизируется путем конъюгации, не образует активных метаболитов. 80% активного вещества при первом прохождении через печень выделяется с желчью в соединении с глюкуронидами и сульфатами. Вследствие деконъюгации в кишечнике до 40% силимарина, выделившегося с желчью, вновь реабсорбируется и вступает в энтерогепатическую циркуляцию. Максимальная концентрация в желчи в 100 раз выше, чем в плазме. Концентрация силибинина после многократного приема стабилизируется, и препарат в организме не накапливается.

Регенеративный механизм действия Легалона обусловлен возможностью образования комплекса со стероидными цитоплазматическими рецепторами и транспортируется внутрь ядра клетки, где активирует РНК-полимеразу А. При этом силибинин не оказывает влияния на скорость редуп-

Таблица 5. Объем диагностических исследований при подозрении на лекарственно-индуцированное заболевание печени

I этап (поликлинический: участковый терапевт, гастроэнтеролог поликлиники)	II этап (стационарный: отделения терапевтического или гастроэнтерологического профиля)	III этап (гепатологический центр)
Изучение хронологии развития и регресса симптомов заболевания Общеклинический анализ крови, мочи Биохимический анализ крови (в динамике): АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин, ГГТП, общий белок, глюкоза, холестерин Протромбиновый индекс УЗИ брюшной полости ЭГДС HBsAg, anti HCV Рентгенография грудной клетки	Тщательное изучение лекарственного анамнеза Биохимический анализ крови: динамика маркеров цитолиза и холестаза, общий белок, альбумин, глюкоза, холинэстераза, железо Электрофорез белков сыворотки Иммуноглобулины КТ брюшной полости Колоноскопия (при холестазе) ЭРХПГ (при холестазе) Биопсия печени	HBsAg, anti HBs сумм., anti HBe IgM, HBeAg, anti HBe, HBV ДНК, anti HCV, HCV РНК, anti HDV, HDV РНК, anti CMV, CMV ДНК, anti EBV, EBV ДНК Сывороточный церулоплазмин, суточная экскреция меди с мочой Трансферрин углеводно-дефицитный Антитела: ANA, SMA, LKM-1, p-ANCA Допплерографическое сканирование сосудов печени Биопсия печени

ликации и транскрипции в измененных клетках с максимальным уровнем синтеза ДНК, что исключает возможность его пролиферативного действия.

Эксперты FDA¹ и EMEA² одобрили применение препарата Легалон в качестве гепатопротективного средства с доказанной способностью восстанавливать дезинтоксикационную функцию печени (табл. 8).

Легалон следует сопровождать лекарственную терапию с первых дней лечения, т. к., по данным многочисленных исследований, более ранний старт гепатопротективной защиты значительно снижает риск хронизации заболевания.

Препарат целесообразно применять у больных с ЛПП с клиническими и биохимическими признаками активности профилактическими курсами при необходимости длительного приема гепатотоксичных препаратов (например, цитостатиков, НПВП, антиаритмических средств, антидепрессантов, контрацептивов и т. д.), при вынужденной полипрагмазии (особая группа риска – женщины после 40 лет). Лекарственную терапию пациентам с указанием в анамнезе на диффузные заболевания печени любой этиологии или страдающим алкогольной и никотиновой зависимостью следует также проводить в сочетании с приемом Легалона. Работникам вредных химических производств рекомендуется профилактический прием препарата.

Способы применения:

1. При ЛПП с умеренно выраженным цитолитическим синдромом: по 70 мг 3 р./сут в течение 3–4 мес.

2. При тяжелых ЛПП: 140 мг 3 р./сут 3–4 нед., с переходом на поддерживающие дозы 70 мг 3 р./сут 3–4 мес.

3. При хронических интоксикациях печени (лекарствами, промышленными, бытовыми гепатотоксичными соединениями): по 70 мг 3 р./сут курсами по 3–4 мес. 2–3 р./год.

4. При необходимости медикаментозной терапии пациентам с диффузными заболеваниями печени любой этиологии: 140 мг 3 раза на время проведения лечения и далее по 70 мг в течение 3–4 мес.

5. Для профилактики ЛПП работникам вредных производств: по 70 мг длительно.

Лечение ЛПП остается традиционно трудной проблемой для практических врачей. Отмена гепатотоксичного препарата зачастую невозможна без создания непосредственной или отсроченной угрозы для жизни пациента, либо без существенного ухудшения качества его жизни. Вместе с тем широко известные данные о способности ткани печени к регенерации позволяют достаточно оптимистично оценивать перспективы и потенциальные возможности патогенетической терапии лекарственно-индуцированных повреждений печени гепатопротекторами.

Заключение

В печени происходит метаболизм большинства лекарственных препаратов. При заболеваниях печени любой этиологии, при длительном применении препаратов, полипрагмазии нарушается ее способность метаболизировать

лекарственные средства, поэтому при их назначении в обычных дозировках могут возникать неожиданные токсические реакции.

Таблица 6. Гепатопротекторы, использующиеся при лечении лекарственно-ассоциированных заболеваний печени

Препараты, содержащие флавоноиды расторопши (силимарин)
Препараты, содержащие урсодезоксихолевую кислоту
Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды
Препараты, содержащие адеметионин

Таблица 7. Сравнительная характеристика силимаринсодержащих препаратов

Торговое название	Содержание силимарина	Содержание силибинина	Дополнительные компоненты
Легалон 70	70 мг	54 мг (77%)	
Легалон 140	140 мг	108 мг (77%)	
Карсил	35 мг	не определено	Вспомогательные вещества
Гепабене	50 мг	22 мг (44%)	Сухой экстракт дымянки лекарственной
Сибектан	30 мг	нет указаний	Сухой экстракт из пижмы, зверобоя и березы

Таблица 8. Фармакологические свойства препарата Легалон, обуславливающие терапевтический эффект при лекарственно-индуцированных заболеваниях печени

Дезинтоксикационный	– снижает концентрацию токсических метаболитов; – ускоряет инактивацию токсических метаболитов глутатионом; – стимулирует реакции конъюгации метаболитов с глюкуроновой кислотой; – облегчает элиминацию метаболитов и конъюгатов
Антиоксидантный	– восстанавливает запасы эндогенных антиоксидантов (глутатиона); – связывает свободные радикалы; – ингибирует перекисное окисление липидов
Противовоспалительный	– ингибирует ферменты, участвующие в синтезе провоспалительных факторов: липооксигеназу (лейкотриены); – циклооксигеназу (ПГЕ2) – ФНО-α; – подавляет активацию NF-κB – регулятора воспалительно-иммунных реакций
– Мембраностабилизирующий	– тормозит абсорбцию токсинов через мембраны клетки; – конкурентно замещает токсины на мембране; – поддерживает внутриклеточный ионный гомеостаз (препятствует повышению концентрации Ca ²⁺); – обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами
Регенеративный	– стимулирует синтез структурных и функциональных белков; – активизирует синтез фосфолипидов; – ускоряет регенерацию поврежденных гепатоцитов
Антифибротический	– снижает коллагенообразование; – предотвращает действие ФНО-α на клетки Купфера; – ингибирует активацию звездчатых клеток; – подавляет прогрессирование воспалительных и иммунных реакций

¹ Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA, Food and Drug Administration) – правительственное агентство, подчиненное Министерству здравоохранения США.

² Европейское агентство лекарственных средств (EMA, European Medicines Agency) – агентство по оценке лекарственных препаратов на их соответствие требованиям, изложенным в Европейской фармакопее.

Возможность токсических эффектов лекарственных препаратов всегда следует учитывать при дифференциальной диагностике печеночной недостаточности, желтухи, повышении уровня трансаминаз. К изолированному повышению маркеров цитолиза на фоне приема лекарств необходимо относиться с большой осторожностью, т. к. это может свидетельствовать о развитии лекарственной патологии печени.

Выявление лекарственных гепатитов по-прежнему остается одной из самых трудных задач медицины. Диагноз устанавливается редко и, как правило, на стадии желтухи или гепатомегалии. Спектр клинических проявлений заболеваний печени, вызванных лекарственными веществами, чрезвычайно разнообразен, эти проявления часто имеют сходство с «классическими» формами печеночных болезней. Основу диагностики составляет тщательно собранный анамнез о применяющихся лекарственных средствах.

Следует иметь в виду (в связи с большим количеством малосимптомных ЛПП), что у больных, получающих потенциально гепатотоксичные лекарственные препараты, целесообразно регулярно определять активность аминотрансфераз, ЩФ и уровень билирубина в сыворотке крови.

Для ускоренного восстановления структуры и функции печени используются гепатопротективные средства. Для амбулаторно-поликлинического звена целесообразно использовать пероральные формы медикаментов на основе силимарина с первого дня лекарственной терапии. Препаратом выбора из силимаринсодержащих гепатопротекторов является оригинальный гепатопротектор Легалон.

Литература

1. Буевров А.О. Лекарственные поражения печени // PMЖ. 2012. № 3. С. 107 [Buevov A.O. Lekarsvennye porazhenija pecheni // RMZh. 2012. № 3. S. 107 (in Russian)].
2. Zimmerman H.J. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure // Hepatology. 1995. Vol. 22. P. 767–773.
3. Белоусов Ю.Б. Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? // PMЖ. 2011. № 18. С. 1118–1121 [Belousov Ju.B. Lekarsvennye porazhenija pecheni, associiruemye s makrolidami. Ochevidna li svjaz? // RMZh. 2011. № 18. S. 1118–1121 (in Russian)].
4. Zuckerman J.M., Qamar F., Bono B.R. Review of macrolides (azithromycin, clarithromycin), ketolids (telithromycin) and glycyclines (tigecycline) // Med Clin North Am. 2011. Vol. 95. P. 761–791.
5. Выборных Д.Э., Кикта С.В. Лечение депрессий в гастроэнтерологической практике // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2010. № 6. С. 21–28 [Vybornyh D.E., Kikta S.V. Lechenie depressij v gastroenterologicheskoj praktike // Klin. perspektivy gastroenterol., gepatol. 2010. № 6. S. 21–28 (in Russian)].
6. Казюлин А.Н. и др. Лекарственная гепатотоксичность при проведении противоопухолевой химиотерапии онкологических заболеваний и возможности ее коррекции // Фарматека. 2012. № 8. С. 1–7 [Kazulin A.N. i dr. Lekarsvennaja gepatotoksichnost' pri provedenii protivopuholevoj himioterapii onkologicheskikh zabolevanij i vozmozhnosti ee korrekcii // Farmateka. 2012. № 8. S. 1–7 (in Russian)].
7. Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени: Учебно-методическое пособие. М.: Институт усовершенствования врачей. ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», 2010. 64 с. [Butorova L.I., Kalinin A.V., Loginov A.F. Lekarsvennye porazhenija pecheni: Uchebno-metodicheskoe posobie. M.: Institut usovershenstvovaniya vrachej. FGBU «NMHC im. N.I. Pirogova», 2010. 64 s. (in Russian)].

Сделано в Германии

Легалон®

Силимарин

Для комплексной защиты
и поддержки печени



5 эффектов Легалона®

Снижает нагрузку на печень при приеме
лекарств, алкоголя и жирной пищи



Снижает
воспаление

Восстанавливает

Защищает

Препятствует
фиброзу

MEDA

Узнайте больше на www.legalon.ru

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ «Гастроэнтерология»

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

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

Титульный лист должен содержать:

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

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

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

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

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

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

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

Резюме к обзору литературы не структурируется.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Статью из журнала следует оформлять по образцу:

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

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

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

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

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

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

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

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

Например:

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

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

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

Например:

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

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

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

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

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

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

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

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи



www.rmj.ru



Полные тексты статей по заболеваниям
пищеварительной системы в разделе
«Гастроэнтерология».

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

Когда контроль жизненно необходим

- Оригинальный препарат пантопразола¹
- Низкий риск лекарственного взаимодействия²
- Удобная упаковка для длительных курсов лечения³



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

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. Торговое название препарата: Контролок®. МНН: Пантопразол. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 40 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения), эрозивный гастрит, синдром Золлингера — Эллисона, эрадикация *Helicobacter pylori* в комбинации с антибактериальными средствами. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, а также к соев; диспепсия невртического генеза; совместное применение с атазанавиром; возраст до 18 лет; беременность, период лактации. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Контролок® принимают внутрь до еды, не разжевывая и не измельчая, запивая достаточным количеством жидкости. **Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит:** по 40–80 мг в сутки. Курс лечения — 2 недели при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и 4–8 недель при обострении язвенной болезни желудка. Противорецидивное лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки — по 20 мг в сутки. **Эрадикация *Helicobacter pylori*:** по 20–40 мг 2 раза в сутки в комбинации с антибактериальными средствами. Курс лечения 7–14 дней. **Синдром Золлингера — Эллисона:** по 40–80 мг в сутки. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** наиболее частыми нежелательными побочными реакциями являются диарея и головная боль — наблюдаются примерно у 1 % пациентов. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** перед началом лечения следует исключить возможность злокачественного новообразования, поскольку препарат может маскировать симптомы и отсрочить правильную постановку диагноза. Пациенты должны проконсультироваться с врачом, если им предстоит проведение эндоскопии или мочевинового дыхательного теста, а также если имеются следующие случаи: непреднамеренная потеря веса, анемия, желудочно-кишечное кровотечение, расстройство глотания, постоянная рвота или рвота с кровью; ранее перенесённое хирургическое вмешательство на желудочно-кишечном тракте или язва желудка; непрерывное симптоматическое лечение диспепсии и изжоги в течение 4 недель и более; заболевания печени и другие серьёзные заболевания. Пациенты в возрасте старше 55 лет при наличии новых или недавно изменившихся симптомов должны проконсультироваться с врачом. Незначительно повышается риск желудочно-кишечных инфекций. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Ссылки:** 1. Махов В. М. и соавт. Ингибиторы протонной помпы — основное звено в лечении кислотозависимой патологии. РМЖ. 2013, №13. 2. Wedemeyer R. S., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. Drug Saf. 2014; 37 (4): 201–11. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Контролок®, рег. номер П N011341/01 от 28.04.08. Дата выхода рекламы: февраль 2016 г. ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1. Тел.: +7 (495) 933 55 11, факс: +7 (495) 502 16 25. www.takeda.com.ru