

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

№ 17, 2016

ГЭРБ

Гетерогенность заболевания: особенности этиопатогенеза, клинической картины и терапия неких форм ГЭРБ. Антисекреторные препараты, обладающие пролонгированным действием, высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью.

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Значение слизисто-бикарбонатного барьера желудка. Особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения симптоматических гастродуоденальных язв. Принципы вторичной профилактики при перфоративном течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Тромбоз воротной вены у пациента с острым панкреатитом, алиментарно-токсическим гепатитом, сопровождающимся холестазаом и тромбоцитозом неуточненного генеза.



НОВИНКА

РАБЕПРАЗОЛ

РАЗО®



Рег. №ЛП-002666 от 05.08.2016

- 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

РМЖ

№ 17, 2016

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,
ул. Бакунинская, д. 23-41

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

В.П. Смирнов

исполнительный директор

А.М. Шутая

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

А.С. Симбирцева

редактор-корректор

Т.В. Дека

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.Л. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Ю.В. Перевиспа

Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков

П.А. Пучкова

Е.В. Федорова

Е.А. Шиндяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электровзводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50000 экз. Заказ № 203075

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

Цена свободная

Журнал включен в Российский индекс научного
цитирования (РИНЦ)

Импакт фактор – 0,584

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

21.10.2016

Содержание:

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Гетерогенность ГЭРБ. Миф или реальность

В.И. Симаненков, С.В. Тихонов, Н.Б. Лищук

1119

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

*Значение слизи-бикарбонатного барьера
желудка при кислотозависимых заболеваниях*

И.Б. Хлынов, М.В. Чикунова

1125

*Метаанализ: применение фитопрепарата STW 5
(Иберогаст) при функциональной диспепсии*

Й. Мельцер, В. Рош, Й. Рейхлинг, Р. Бригноли,
Р. Саллер

1130

Расширение возможностей терапии

гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Е.В. Балукова

1138

*Эволюция в эрадикационной терапии НР-ассоциированных
заболеваний. Выход за рамки стандартов?*

Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, С.В. Иванов,
И.О. Менакер

1144

*Симптоматические (вторичные) гастродуоденальные язвы
в клинической практике*

О.И. Костюкевич, Г.Г. Карнута

1153

Вторичная профилактика при перфоративном

течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

Л.А. Любская, И.Ю. Колесникова, И.В. Любский

1158

*Препараты высокомолекулярного полиэтиленгликоля
в свете коррекции представлений о функциональных
заболеваниях желудочно-кишечного тракта:*

встречаем Римские критерии IV

В.Г. Кулес, Е.А. Смолярчук, Д.О. Кургузова,
С.Ю. Сереброва, А.Б. Прокофьев, М.В. Журавлева,
Н.А. Румянцев, Г.А. Белякова

1161

*Хронический запор: акцент на слабительные средства,
стимулирующие перистальтику*

А.И. Парфенов, Л.Х. Индейкина, М.В. Павлов

1167

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Рабепразол через призму «метаболизм – эффективность»

Е.Н. Карева

1172

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

*Тромбоз воротной вены у пациента с острым
панкреатитом и хроническим алиментарно-токсическим
гепатитом*

Г.Г. Карнута, С.Ю. Зиновьева, Т.Е. Юркова,
О.И. Костюкевич

1176

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

Древалъ 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 лекарст-

венных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванковского 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

Гетерогенность ГЭРБ. Миф или реальность

Профессор В.И. Симаненков, к.м.н. С.В. Тихонов, Н.Б. Лищук

ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Резистентность к ингибиторам протонной помпы (ИПП) – нередкое явление в клинической практике. Одной из причин недостаточной эффективности кислотосупрессивной терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) является гетерогенность заболевания, в частности присутствие неких гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР). В обзорной статье рассказывается о встречаемости, особенностях этиопатогенеза, клинической картине, подходах к терапии неких форм ГЭРБ; приводятся результаты собственного исследования по изучению эффективности и безопасности дифференцированного подхода к лечению данной патологии. В структуру статьи интегрированы промежуточные результаты собственного исследования по оценке эффективности дифференцированной терапии у пациентов с некими формами ГЭРБ. Пациенты с диагностированными слабокислыми рефлюксами (40 человек) были рандомизированы на 2 группы и получали монотерапию ИПП или комбинированную терапию ИПП рабепразолом и прокинетику итопридом. Пациенты с диагностированными слабощелочными рефлюксами (22 человека) также были рандомизированы на 2 группы и получали монотерапию урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) или комбинированную терапию УДХК и прокинетику итопридом. По результатам исследования дифференцированный подход к терапии неких форм ГЭРБ увеличивал эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: ГЭРБ, некие, смешанные, щелочные гастроэзофагеальные рефлюксы, урсодезоксихолевая кислота, итоприд.

Для цитирования: В.И. Симаненков, С.В. Тихонов, Н.Б. Лищук. Гетерогенность ГЭРБ. Миф или реальность // РМЖ. 2016. № 17. С. 1119–1124.

ABSTRACT

Heterogeneity of gastroesophageal reflux disease. Myth or reality

Simanenkova V.I., Tichonov S.V., Lishchuk N.B.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

Resistance to proton pump inhibitors (PPI) is a frequent phenomenon in clinical practice. Heterogeneity of gastroesophageal reflux disease (GERD), particularly non-acidic gastroesophageal reflux (GER), is one of the reason for the lack of effectiveness of PPIs therapy. The paper addresses prevalence of non-acidic form of GERD, etiology and pathogenesis, clinical manifestation, approaches to therapy; results of our own study on the efficacy and safety of a differentiated approach to GERD treatment. Intermediate results of our own research on the effectiveness of differentiated treatment in patients with non-acidic form of GERD are presented. Patients with weakly acidic reflux (40 persons) were randomized into two groups and received PPI or combination of PPI rabeprazole and prokinetic agent itopride. Patients with weakly alkaline reflux (22 persons) were randomized into two groups and received monotherapy with ursodeoxycholic acid, or combination of ursodeoxycholic acid and itopride. According to the results differentiated approach to the treatment of non-acidic form of GERD increases treatment effectiveness.

Key words: GERD, non-acid, mixed, alkaline gastroesophageal reflux (GER), ursodeoxycholic acid, itopride.

For citation: Simanenkova V.I., Tichonov S.V., Lishchuk N.B. Heterogeneity of gastroesophageal reflux disease. Myth or reality // RMJ. 2016. № 17. P. 1119–1124.

В экономически развитых странах процент населения, страдающего ГЭРБ, достигает 20–40% [1]. Крупное отечественное эпидемиологическое исследование МЭГРЭ показало, что изжога и/или регургитация чаще 1 раза в неделю выявляются у 13,3% россиян, в Москве данный показатель находится на уровне 23,6% [2]. По данным исследования АРИАДНА, с симптомом изжоги знакомы 59,7% отечественных респондентов, а изжогу, возникающую 2 раза в неделю и чаще, испытывают 22,7% опрошенных [3]. Основными неблагоприятными проявлениями ГЭРБ являются значимое снижение качества жизни пациентов, а также возможность развития осложнений, потенциально жизнеугрожающих [1].

В российских и зарубежных рекомендациях отмечается, что основной группой препаратов для терапии ГЭРБ являются ИПП. К сожалению, стандартная кислотосупрессивная терапия ИПП зачастую оказывается неэффектив-

ной. Так, у 20–42% больных могут персистировать симптомы ГЭРБ, сохраняется рефлюксный эзофагит (РЭ) или даже появляется новая симптоматика [4]. Диагноз рефрактерной ГЭРБ выставляется в случае неэффективности двойных доз ИПП [5–7]. В серии работ, посвященных рефрактерности ГЭРБ, демонстрируется, что у 5–17% пациентов двойная доза ИПП является недостаточно эффективной [6–8].

Механизмы рефрактерности к ИПП активно изучаются в последнее время. Основными причинами рефрактерности признаются низкая приверженность лечению, неправильное назначение ИПП, применение некачественных дженериков, генетически обусловленная резистентность к ИПП, измененный метаболизм ряда препаратов, ночной кислотный прорыв, гиперсекреция кислоты, гиперчувствительный пищевод, функциональная изжога [9]. Важная причина рефрактерности к стандартной терапии – гетеро-

генность ГЭРБ, обусловленная разнородностью этиопатогенеза заболевания. Так, одной из причин гетерогенности ГЭРБ, приводящей в том числе к резистентности к ИПП, являются некислые ГЭР, диагностика которых стала возможной после появления методики суточной рН-импедансометрии.

Гетерогенность ГЭРБ. В соответствии с общепризнанным подходом под ГЭРБ понимают состояние, когда рефлюкс желудочного содержимого в пищевод приводит к возникновению беспокоящих жалоб (изжога, регургитация) и/или развитию осложнений (рефлюксный эзофагит (РЭ), пищевод Барретта (ПБ), язвы, стриктуры, аденокарцинома пищевода) [1].

Этиопатогенез ГЭРБ большинством авторов признается гетерогенным и не до конца изученным. Так, заброс содержимого желудка в пищевод может быть следствием патологических процессов, происходящих в брюшной полости: повышения внутрибрюшного давления при беременности и ожирении, повышения давления внутри желудка при гастростазе, дуоденостазе, систематическом переедании. В некоторых случаях ключевую роль в патогенезе заболевания, в частности в резистентности к терапии ИПП, может играть кислотный карман – скопление кислоты под нижним пищеводным сфинктером (НПС) над пищевым комком, часто обуславливающее возникновение постпрандиальной симптоматики.

Другой ключевой группой причин развития ГЭРБ могут быть проблемы с запирательным механизмом между пищеводом и желудком, препятствующим возникновению забросов: наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), снижение тонуса НПС, его транзиторные расслабления. Кроме того, причиной нарушений может являться снижение клиренса и тканевой резистентности пищевода вследствие нарушения его перистальтики, снижения продукции или изменения состава слюны, нарушения структуры и функциональной активности слизистой пищевода, изменения микроциркуляции в ней. В случае нарушения клиренса пищевода рефлюктат, даже в случае физиологичности по своей частоте, более длительное время контактирует со слизистой, что приводит к развитию ее повреждения. Нарушение микроциркуляции и темпов регенерации слизистой также способствует развитию ее эрозивных повреждений [10].

Гетерогенность патогенеза, в т. ч. и возможность присутствия кислых и некислых ГЭР, обуславливает необходимость изучения эффективности дифференцированной терапии ГЭРБ. С целью изучения эффективности дифференцированной терапии ГЭРБ у пациентов со слабокислыми и некислыми ГЭР на кафедре терапии и клинической фармакологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова было инициировано проведение клинического исследования, посвященного данной проблеме. В исследовании принимали участие 62 пациента с некислыми формами ГЭРБ: 24 мужчины (38,7%) и 38 женщин (61,3%); средний возраст – $52,6 \pm 13,5$ года; индекс массы тела – $26,46 \pm 4,71$ кг/м². Предварительные результаты данной работы интегрированы в структуру обзорной статьи.

Некислые рефлюксы. В настоящее время большое внимание в медицинской литературе уделяется гетерогенности гастроэзофагеального рефлюктата по составу.

Возможность проведения в последние десятилетия суточной рН и рН-импедансометрии позволила пролить свет на характер ГЭР. В соответствии с прежними представле-

ниями о ГЭРБ основу патогенеза заболевания составляли кислые ГЭР, под которыми понимали забросы рефлюктата с $\text{pH} < 4$ из желудка в пищевод. В норме в течение 1 сут у здорового человека может случаться до 50 непродолжительных забросов, при которых за счет адекватного клиренса пищевода рефлюктат удаляется обратно в желудок и не вызывает повреждения слизистой [10].

В процессе проведения суточной рН-метрии пациентам с ГЭРБ, в т. ч. с ее эрозивными вариантами, было выявлено, что у ряда пациентов не отмечается патологических по количеству и длительности ГЭР с $\text{pH} < 4$, кроме того, у некоторых больных возникновение симптома изжоги не совпадает с регистрируемыми кислыми забросами.

В конце XX в. в практической медицине появилась методологическая возможность регистрировать не только кислые, но и некислые ГЭР путем проведения суточной рН-импедансометрии. Первые работы по рН-импедансометрии были выполнены J. Silny еще в 1990 г., в нашей стране данный метод диагностики использоваться стал относительно недавно [11]. Результаты рН-импедансометрии позволяют разделить ГЭР на кислый с $\text{pH} < 4$, слабокислый – с $\text{pH} 4-7$, щелочной – с $\text{pH} > 7$ и нейтральный – с pH около 7 [12, 13].

Используемый в настоящее время термин «некислая ГЭРБ» подразумевает преобладание у пациента ГЭР с $\text{pH} > 4$. В литературе, посвященной данной проблеме, можно встретить термины «щелочной рефлюкс», «некислый рефлюкс», «смешанный рефлюкс», «дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс» (ДГЭР). Истинный щелочной рефлюкс – относительно редкое явление, встречающееся лишь у пациентов с резецированным желудком. Термины «смешанный рефлюкс», «некислый рефлюкс», ДГЭР можно считать относительно идентичными. В иностранной литературе чаще встречается термин «некислый рефлюкс» – «non-acid reflux». При этом следует отметить, что некислый рефлюкс может встречаться без ДГЭР, к примеру, после еды, на фоне гипоацидности, терапии ИПП. Сочетанный рефлюкс, подразумевающий под собой наличие в рефлюктате и кислого желудочного, и щелочного содержимого двенадцатиперстной кишки (ДПК), может иметь как кислую, так и щелочную рН.

Крупный метаанализ продемонстрировал, что ГЭРБ в 37% случаев является некислый по своей природе, а 80% хронического кашля, ассоциированного с ГЭРБ, также связано с некислыми рефлюксами [14]. В другой работе было продемонстрировано, что у пациентов с ГЭРБ 65% ГЭР – кислые, 29% – слабокислые, а 6% – щелочные рефлюксы [12, 13].

В нашем исследовании из 62 пациентов с некислый формой ГЭРБ у 40 пациентов (64,5%) выявлялись слабокислые рефлюксы, а у 22 (35,5%) – слабощелочные. В таблице 1 представлены результаты суточной рН-импедансометрии пациентов из группы слабокислых и слабощелочных рефлюксов.

Механизм возникновения некислых рефлюксов. Физиологичные дуоденогастральные рефлюксы (ДГР) присутствуют у 20–25% здоровых людей, а у пациентов с различными заболеваниями верхних отделов ЖКТ ретроградный заброс дуоденального содержимого обнаруживается в 45–100% случаев [15–17]. С помощью фиброоптической спектрофотометрии было продемонстрировано, что желчь присутствует в желудке здоровых людей 37% времени в течение 1 сут (28% дневного и 47%

Лос-Анджелесской классификации. На нижнем графике регистрируется рН желудочного сока, на втором снизу графике – рН в пищеводе, остальные 6 графиков демонстрируют импеданс в пищеводе. У пациента выявляются 3 эпизода длительного повышения рН в желудке, которые могут быть связаны с ДГР. На пищеводном рН датчике регистрируется минимальное количество ГЭР с $\text{pH} < 4$ – 14, тогда как датчики, регистрирующие импеданс, определяют 63 некихлых ГЭР в течение 1 сут.

Состав рефлюктата. Смешанный рефлюктат отличается от классического кислого входящими в его состав желчными кислотами (ЖК), лизолецитином и панкреатическими ферментами. Среди панкреатических ферментов большое значение в патогенезе ГЭРБ имеют трипсин и панкреатическая фосфолипаза А [19, 20, 26].

ЖК играют ключевую роль в патогенезе некихлой ГЭРБ. В исследовании D. Nehra et al. было продемонстрировано, что концентрация ЖК в пищеводе у здоровых добровольцев составляет 14 ммоль/л, у пациентов с РЭ – 124 ммоль/л, а с ПБ – более 200 ммоль/л [27].

ЖК, попадающие в желудок и пищевод, обладают detergentными свойствами и способствуют солюбилизации липидов мембран поверхностного эпителия, т. е. проникают в фосфолипидный слой мембран и разрушают его. Выраженность данного эффекта определяется концентрацией, степенью конъюгации, гидроксирования ЖК и, в особенности, рН рефлюктата. Так, при низких значениях рН слизистую оболочку повреждают преимущественно конъюгированные, тригидроксильные ЖК и лизолецитин. Напротив, при высоких значениях рН неконъюгированные и дигидроксильные ЖК, трипсин обладают значительно большими повреждающими свойствами, чем конъюгированные и тригидроксильные. В настоящее время имеются данные, что прием ИПП приводит к превалированию неконъюгированных ЖК в рефлюктате, а длительная кислотосупрессивная терапия может выступать в роли патогенетического фактора метаплазии и дисплазии эпителия [5–7, 15, 19, 20, 28].

В исследовании S. Attwood et al. было продемонстрировано, что смешанные рефлюксы ассоциированы с более серьезными повреждениями пищевода: РЭ более тяжелых степеней, ПБ и аденокарциномой пищевода [29]. Также в ряде работ указывается на более частое развитие внепищеводных расстройств у пациентов со смешанными рефлюксами: катарального фарингита, ларингоспазма, а также рака гортани у больных, перенесших гастрэктомию [30–32].

Клиническая картина. В исследовании, посвященном сочетанию ГЭРБ и патологии желчевыводящих путей, было установлено, что ДГЭР у всех пациентов проявлялся изжогой, у 86,7% пациентов при этом определялись отрыжка и устойчивый горький привкус. Эпизоды изжоги вследствие некихлых рефлюксов были более продолжительными, чем при классической ГЭРБ, и требовали приема больших доз антацидов. Внепищеводные проявления отмечались у 38,6% пациентов: 62,5% больных имели кашель и бронхообструкцию, 25% – неприятный запах изо рта, 12,5% – ощущение жжения на кончике языка [15]. В ряде работ продемонстрировано, что у пациентов с некихлой ГЭРБ чаще присутствует хронический сухой кашель или кашель с небольшим количеством вязкой слизистой мокроты как в дневное, так и в ночное время. Чувство горечи во рту возникает лишь при высоких проксимальных ГЭР,

тогда как при дистальных рефлюксах этот симптом может и отсутствовать [23, 24].

В нашем исследовании большая часть пациентов со слабокислыми ГЭР (72%) имели неэрозивную гастроэзофагеальную болезнь (НЭРБ), 22% – РЭ, 6% – ПБ. В группе со слабощелочными рефлюксами также у большей части пациентов выявлялась НЭРБ – 64%, у 20,5% – РЭ. Процент больных с ПБ в группе щелочных рефлюксов был достоверно выше – 15,5% ($p < 0,05$). Анализ клинической картины заболевания показал, что выраженность изжоги зависела от варианта ГЭРБ. Так, ежедневная изжога отмечалась у 48,3% пациентов со слабокислыми и лишь у 16,3% со слабощелочными ГЭР ($p < 0,05$). В то же время у пациентов со слабощелочными ГЭР достоверно чаще встречались синдромы диспепсии (тошнота, дискомфорт в эпигастрии, привкус горечи), чем в группе слабокислых рефлюксов – 72,4 и 46,2% соответственно ($p < 0,05$).

Анализируя литературные данные по кислым и некихлым формам ГЭРБ, следует отметить, что клинически данные формы заболевания трудно разграничить, что делает рН-импедансометрию единственным достоверным способом дифференциальной диагностики.

Лечение. В соответствии с современными рекомендациями для терапии ГЭРБ со смешанными рефлюксами используются ИПП, УДХК, антациды, холестирамин, сукральфат и прокинетики [10].

В ряде работ было показано, что ИПП способны уменьшать количество некихлых ГЭР, по всей видимости, за счет снижения давления в желудке, и нивелировать повреждающее действие рефлюктата. В исследовании Tutuian et al. демонстрируется, что у 26% пациентов, получающих ИПП, были выявлены некихлые рефлюксы, что было меньше, чем у пациентов с ГЭРБ, не получающих ИПП. По всей видимости, количество некихлых рефлюксов уменьшается на фоне терапии ИПП [33]. С другой стороны, в ряде работ указывается, что ИПП не всегда рекомендованы для лечения некихлой ГЭРБ [12, 13].

Доказанным является позитивное влияние УДХК на течение рефлюксного гастрита, тогда как работы, демонстрирующие эффективность данного препарата у пациентов с РЭ, являются единичными [34].

В настоящее время исследуется эффективность баклофена – единственного препарата, оказывающего влияние на количество транзиторных расслаблений НПС у пациентов с ГЭРБ. Так, баклофен способен уменьшать количество транзиторных расслаблений на 40–60%, а ГЭР – на 43% [35]. В исследовании Vela et al. было продемонстрировано, что баклофен уменьшает количество и кислых, и некихлых рефлюксов, снижая интенсивность симптоматики на 72 и 21% соответственно. Однако широкое использование данного препарата ограничивается большим спектром побочных эффектов, доминирующими среди которых являются головокружение и сонливость [36]. Современные препараты из группы агонистов GABA-рецепторов lesogaberan и arbaclofen проходят клинические испытания в настоящее время [36–38].

В нашем исследовании путем рандомизации мы разделили группы слабокислых и слабощелочных рефлюксов на 2 подгруппы в каждой: группа 1 – 19 пациентов со слабокислыми ГЭР, получали монотерапию 20 мг рабепразола; группа 2 – 21 пациент со слабокислыми ГЭР, получали комбинированную терапию рабепразолом 20 мг и итопридом 150 мг/сут на 3 приема; группа 3 – 8 пациентов со

слабощелочными ГЭР, получали монотерапию урсодезоксихолевой кислотой (УДХК); группа 4 – 14 пациентов со слабощелочными ГЭР, получали комбинированную терапию УДХК и итопридом 150 мг/сут на 3 приема. Срок наблюдения за больными составил 6 нед. В динамике проводились оценка клинических симптомов заболевания, эндоскопической картины слизистой верхних отделов ЖКТ, инфицированности *H. pylori*, гистологических изменений слизистой пищевода и желудка, суточная рН-импедансометрия. Схема дизайна исследования представлена на рисунке 2.

Через 6 нед. дифференцированной терапии была проведена оценка ее эффективности. Терапия рабепразолом пациентов со слабокислыми рефлюксами отличалась высокой эффективностью: купирование изжоги отмечалось у 75%, отрыжки – у 69%, заживление РЭ – у 82% пациентов. Комбинация рабепразола с итопридом у пациентов со слабокислыми ГЭР достоверно не отличалась по клинической эффективности от монотерапии рабепразолом, однако приводила к более выраженному снижению общего ко-

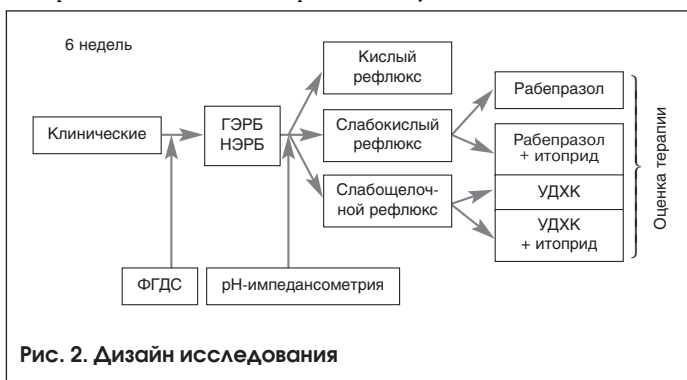


Рис. 2. Дизайн исследования

личества кислых и некихлых проксимальных ГЭР – $24,5 \pm 4,3$ против $13,5 \pm 5,7$ ($p < 0,05$), снижению процента времени экспозиции некихлого болюса в пищеводе – с $0,76\%$ до $0,4\%$ ($p < 0,05$).

При монотерапии пациентов со слабощелочными ГЭР УДХК достоверно снижался процент больных, испытывающих жалобы диспепсического характера, но улучшения эндоскопической картины не отмечалось. Результаты по данной группе носят ориентировочный характер из-за малого количества наблюдений. При контрольной рН-импедансометрии наблюдались статистическая тенденция к уменьшению количества слабощелочных ГЭР с $26,5 \pm 9,5$ до $15,4 \pm 4,3$ ($p < 0,05$), уменьшение процента времени присутствия некихлого болюса в пищеводе с 2 до $0,7\%$ ($p < 0,05$). На фоне терапии УДХК и итопридом также отмечались улучшение общего состояния пациентов, достоверное уменьшение жалоб диспепсического характера, изжоги, сухого кашля и отрыжки. При оценке эндоскопической картины у 50% больных отмечалось заживление РЭ. По данным рН-импедансометрии было выявлено достоверное снижение общего количества ГЭР с $62,5 \pm 16,7$ до $45,4 \pm 11,5$ ($p < 0,05$), слабощелочных ГЭР – с $33,5 \pm 3,9$ до $15,6 \pm 4,5$; уменьшение длительности объемного клиренса в пищеводе с $27,4 \pm 11,1$ до $19,3 \pm 3,5$ с ($p < 0,05$).

Заключение. Гетерогенность ГЭРБ, в частности гетерогенность ГЭР, является одной из ключевых причин неэффективности стандартных терапевтических подходов. Несмотря на актуальность данной проблемы, следует признать, что работ, посвященных данной тематике, в настоящее время мало. Исследования относительно инициальной и поддерживающей терапии у пациентов с некихлыми формами ГЭРБ немногочисленны, а проспективные длительные исследования, посвящен-

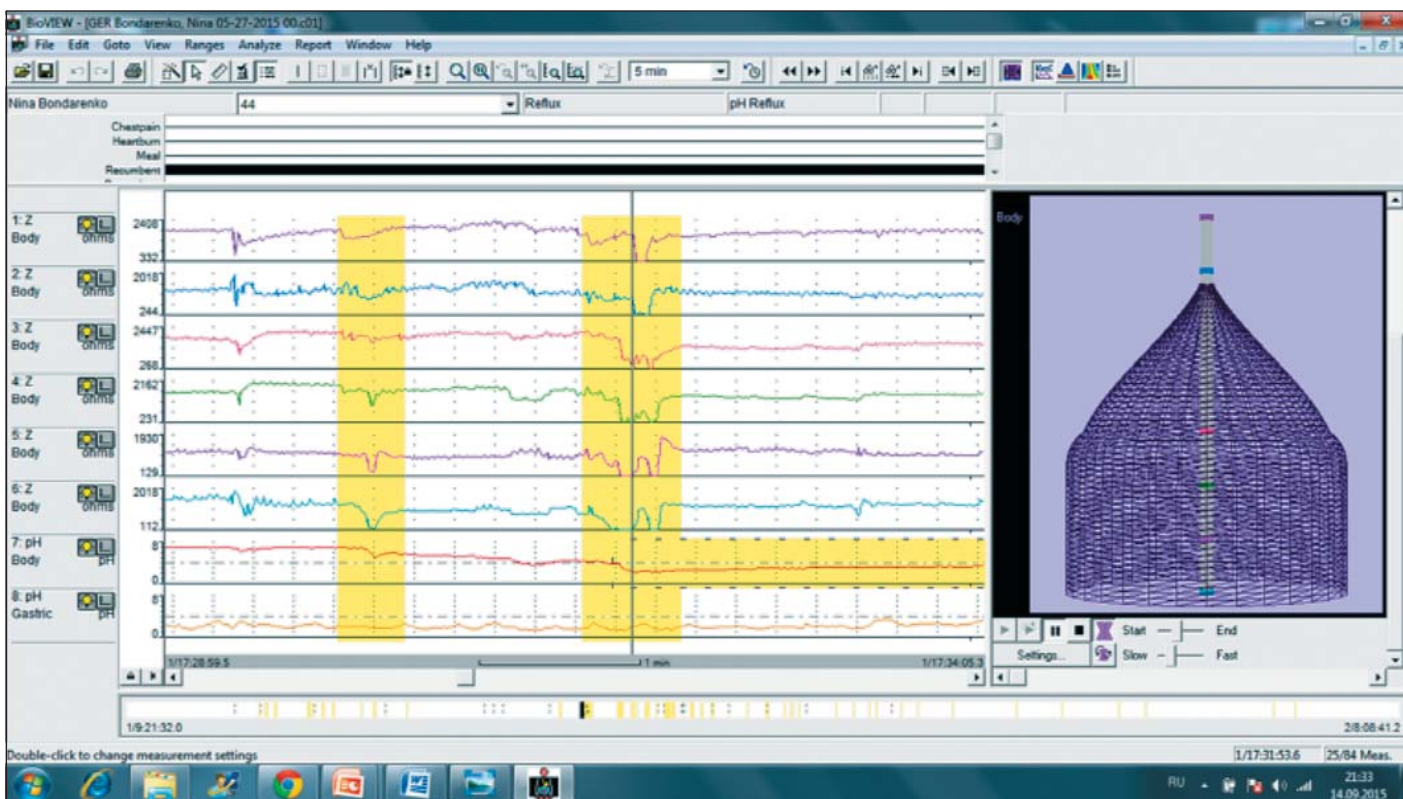


Рис. 3. Суточная рН-импедансограмма пациента со смешанной формой ГЭРБ

ные профилактике осложнений у пациентов с некистой ГЭРБ, отсутствуют.

Анализ современной медицинской литературы и предварительных результатов собственного исследования позволил нам сформулировать следующие выводы по проблеме терапии некистой ГЭРБ:

1. Дифференцированный подход к терапии некистых форм ГЭРБ увеличивает эффективность проводимого лечения.

2. Добавление прокинетики итотрида к терапии ИПП у пациента со слабокислыми ГЭР оказывает позитивное влияние на моторику верхних отделов ЖКТ.

3. Терапия прокинетиком итотридом характеризуется большей эффективностью у пациентов со слабощелочными рефлюксами, чем со слабокислыми.

4. Основой терапии ГЭРБ с преобладанием слабощелочных рефлюксов является УДХК. При этом комбинация УДХК с прокинетиком характеризуется более выраженным влиянием на клиническую и эндоскопическую картину, а также моторику верхних отделов ЖКТ.

Необходимо отметить, что в процессе проведения исследования нами было выявлено 27 пациентов с сочетанной формой ГЭРБ, при которой имелось повышение количества и кислых, и некистых ГЭР в течение 1 сут. В дальнейшем мы планируем более детально проанализировать этиопатогенез, клиническую картину и эффективность медикаментозной терапии данного варианта рефлюксной болезни, поскольку в настоящее время в медицинской литературе отсутствует информация о течении заболевания у таких пациентов. Суточная рН-импедансограмма пациента с сочетанной формой ГЭРБ представлена на рисунке 3.

Литература

1. Vakil N., van Zanten, Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. P. 1900–1920.
2. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЭ) // *Тер. арх.* 2011. № 1. С. 5–50 [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. et al. Rezultaty mnogocentrovogo issledovaniya «Jepidemiologiya gastrojezofageal'noj refljksnoj bolezni v Rossii» (MJeGRJE) // *Ter. arh.* 2011. № 1. С. 5–50 (in Russian)].
3. Исаков В.А. Анализ Распространенности Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) // *Журнал экспериментальной и клинической гастроэнтерологии.* 2008. № 1. С. 20–30 [Isakov V.A. Analiz Rasprostranennosti Izzhogi: nacional'noe jepidemiologicheskoe issledovanie vzroslogo gorodskogo naselenija (ARIADNA) // *Zhurnal jeksperimental'noj i klinicheskoy gastroenterologii.* 2008. № 1. С. 20–30 (in Russian)].
4. Ahlawat S.K., Mohi-Ud-Din R., Williams D.C. et al. Prospective study of gastric acid analysis and esophageal acid exposure in patients with gastroesophageal reflux refractory to medical therapy // *Dig Dis Sci.* 2005. Vol. 50. P. 2019–2024.
5. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам // *Cons. Med.* 2013. № 8. С. 30–36 [Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. Gastrojezofageal'naja refljksnaja bolezni: ot patogenez a k terapevticheskim aspektam // *Cons. Med.* 2013. № 8. С. 30–36 (in Russian)].
6. Vaezi M.F., Richter J.E. Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett's esophagus // *Surgery.* 1995. Vol. 117. P. 699–704.
7. Vaezi M.F. Refractory GERD: acid, nonacid, or not GERD? // *Am J Gastroenterol.* 2004. Vol. 99(6). P. 981–988.
8. Richter J. The refractory GERD patient // *World Gastroenterol News.* 2007. Vol. 12. P. 11–13.
9. Пасечников В.Д., Пасечников Д.В., Гогуев Р.К. Рефрактерность к проводимой терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: определение, распространенность, причины, алгоритм диагностики и ведение больных // *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* 2011. № 2. С. 1–10 [Pasechnikov V.D., Pasechnikov D.V., Goguev R.K. Refraktornost' k provodimoj terapii gastrojezofageal'noj refljksnoj bolezni: opredelenie, rasprostranennost', prichiny, algoritm diagnostiki i vedenie bol'nyh // *Klin. perspekt. gastroenterol., gepatol.* 2011. № 2. С. 1–10 (in Russian)].
10. Маев И.В., Бурков С.Г., Юренев Г.Л. ГЭРБ и ассоциированная патология. М.: Литтерра, 2014. 345 с. [Maev I.V., Burkov S.G., Jurenev G.L. GJeRB i associirovannaja patologija. M.: Litterra, 2014. 345 s. (in Russian)].
11. Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility // *J Gastrointest Motil* 1991. Vol. 3. P. 151–162.

12. Sifrim D., Dupont L., Blondeau K. et al. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring // *Gut.* 2005. Vol. 54. P. 449–454.
13. Sifrim D., Mittal R., Fass R. et al. Review article: Acidity and volume of the refluxate in the genesis of gastro-oesophageal reflux disease symptoms // *Aliment Pharmacol Ther.* 2007. Vol. 5(9). P. 1003–1017.
14. Boeckxstaens G.E., Smout A. Systematic review: Role of acid, weakly acidic and weakly alkaline reflux in gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment Pharmacol Ther.* 2010. Vol. 32. P. 334–343.
15. Джулай Г.С., Секарева Е.В., Червинец В.М. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ассоциированная с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом, у больных с билиарной патологией: особенности течения и микробного биоценоза эзофагогастроудуоденальной зоны // *Терапевт. арх.* 2014. № 2. С. 17–22 [Dzhulaj G.S., Sekareva E.V., Chervinec V.M. et al. Gastrojezofageal'naja refljksnaja bolezni, associirovannaja s duodenogastrojezofageal'nym refljksom, u bol'nyh s biliarnoj patologiej: osobennosti techenija i mikrobnogo biocenoza jezofagogastroduodenal'noj zony // *Terapevt. arh.* 2014. № 2. С. 17–22 (in Russian)].
16. Михаськів І.Н. Роль рефлюкса дуоденального содержимого в генезе рака культи желудка после резекции желудка // *Хірургія.* 1980. № 2. С. 44–51 [Mihaskiv I.N. Rol' refljksa duodenal'nogo sodержimogo v geneze raka kul'ti zheludka posle rezekcii zheludka // *Hirurgia.* 1980. № 2. С. 44–51 (in Russian)].
17. Пиманов С.И. Гастрит, эзофагит и язвенная болезнь. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. 380 с. [Pimanov S.I. Gastrit, jezofagit i jazvennaja bolezni. N. Novgorod: Izd-vo NGMA, 2000. 380 s. (in Russian)].
18. Tibbling G.L., Blackadder L., Franz T. et al. Gastric bile monitoring: an in vivo and in vitro study of Bilitex reliability // *Scand. J. Gastroenterol.* 2002. Vol. 37 (11). P. 1334–1337.
19. Бабак О.Я. Желчный рефлюкс: методы патогенетической терапии // *Здоровье Украины.* 2006. № 5. С. 25–26 [Babak O.Ja. Zhelchnyj refljks: metody patogeneticheskoy terapii // *Zdorov'e Ukrainy.* 2006. № 5. С. 25–26 (in Russian)].
20. Бабак О.Я. Желчный рефлюкс: современные взгляды на патогенез и лечение // *Сучасна гастроентерологія.* 2003. № 1. С. 28–30 [Babak O.Ja. Zhelchnyj refljks: sovremennye vzglyady na patogenez i lechenie // *Suchasna gastroenterologija.* 2003. № 1. С. 28–30 (in Russian)].
21. Буеверов А.О., Лапина Т.Л. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофагита // *Фарматека.* 2006. № 1. С. 1–5 [Bueverov A.O., Lapina T.L. Duodenogastrojezofageal'nyj refljks kak prichina refljks-jezofagita // *Farmateka.* 2006. № 1. С. 1–5 (in Russian)].
22. Wenzl T.G., Schenke S., Peschgens T. et al. Association of apnea and nonacid gastroesophageal reflux in infants: investigations with the intraluminal impedance technique // *Pediatr Pulmonol.* 2001. Vol. 31. P. 144–149.
23. Zerbib F., Roman S., Ropert A. et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy // *Am J Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. P. 1956–1963.
24. Zerbib F., Roman S., Ropert A. et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: A study in patients off and on therapy // *Am J Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. P. 1956–1963.
25. Tack J., Koek G., Demedts I. et al. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: Acid reflux, bile reflux, or both? // *Am J Gastroenterol.* 2004. Vol. 99. P. 981–988.
26. Dixon M., Neville P., Maphone N. et al. Bile reflux gastritis and Barrett's esophagus: Further evidence of a role for duodenogastroesophageal reflux // *Gut.* 2001. Vol. 49. P. 359–363.
27. Nehra D. Composition of the refluxate. In: Barrett's esophagus // *John Libbey Eurotext.* 2003. Vol. 1. P. 18–22.
28. Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P. et al. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-oesophageal reflux disease // *World J Gastroenterol.* 2013. Vol. 19 (39). P. 6529–6535.
29. Attwood S.E., Harrison L.A., Preston S.L. et al. Esophageal adenocarcinoma in "mice and men": back to basics! // *Am J Gastroenterol.* 2008. Vol. 103(9). P. 2367–2372.
30. Galli J., Cammarota G., Galo L. et al. The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma // *Laryngoscope.* 2002. Vol. 112. P. 1861–1865.
31. Poelmans J., Feeustra L., Tack J. The role of DGER in unexplained excessive throat phlegm // *Dig Dis Sci.* 2005. Vol. 50. P. 824–832.
32. Poelmans J., Tack J., Feenstra L. Paroxysmal laryngospasm: atypical but underrecognised supraesophageal manifestation // *Dig Dis Sci.* 2004. Vol. 49(11). P. 1868–1874.
33. Xu X., Yang Z., Chen Q. et al. Comparison of clinical characteristics of chronic cough due to non-acid and acid gastroesophageal reflux // *Clin Respir J.* 2015. Vol. 9. P. 196–202.
34. Rocha M.S., Herbella F.A., Del Grande J.C., Ferreira A.T. Effects of ursodeoxycholic acid in esophageal motility and the role of the mucosa. An experimental study // *Dis Esophagus.* 2011. Vol. 24(4). P. 291–294.
35. Lidums I., Lehmann A., Checklin H. et al. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in normal subjects // *Gastroenterology.* 2000. Vol. 118. P. 7–13.
36. Vela M.F., Tutuian R., Katz P.O. et al. Baclofen decreases acid and non-acid postprandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH // *Aliment Pharmacol Ther.* 2003. Vol. 17. P. 243–251.
37. Boeckxstaens G.E., Beaumont H., Mertens V. et al. Effects of lesogaberan on reflux and lower esophageal sphincter functions in patients with gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology.* 2010. Vol. 139. P. 409–417.
38. Gerson L.B., Huff F.J., Hila A. et al. Arbaclofen placarbil decreases postprandial reflux in patients with gastroesophageal reflux disease // *Am J Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. P. 1266–1275.

Значение слизисто-бикарбонатного барьера желудка при кислотозависимых заболеваниях

Д.м.н. И.Б. Хлынов, к.м.н. М.В. Чикунова

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: по данным литературы оценить значение физико-химических свойств слизисто-бикарбонатного барьера желудка при кислотозависимых заболеваниях и влияние на данный барьер оригинального рабепразола (Париета).

Основные положения. Патогенез кислотозависимых заболеваний сводится к нарушению равновесия между факторами агрессии и факторами защиты. Ведущий фактор защиты – слизисто-бикарбонатный барьер, эффективность которого определяется тремя ключевыми параметрами: структурой геля (основным элементом которого являются мультимерные муцины), толщиной слизистой пленки и pH геля. Двойные слепые плацебо-контролируемые исследования доказали достоверное увеличение секреции и концентрации муцина в желудке на фоне лечения пациентов оригинальным рабепразолом.

Заключение. Терапевтическое воздействие на факторы защиты при кислотозависимых заболеваниях остается актуальной задачей клинической медицины. Выявленный плейотропный эффект оригинального рабепразола (Париета), заключающийся, в частности, в увеличении продукции и концентрации муцина в желудке, дает основание к его приоритетному применению при лечении пациентов с рассматриваемой патологией.

Ключевые слова: язвенная болезнь, НПВП-гастропатия, слизисто-бикарбонатный барьер, муцин, рабепразол.

Для цитирования: Хлынов И.Б., Чикунова М.В. Значение слизисто-бикарбонатного барьера желудка при кислотозависимых заболеваниях // РМЖ. 2016. № 17. С. 1125–1129.

ABSTRACT

The role of gastric mucus-bicarbonate barrier in acid diseases

Hlynov I.B., Chikunova M.V.

Ural State Medical University, Ekaterinburg

Objective: To evaluate the role of physico-chemical properties of the gastric mucus-bicarbonate barrier in acid-base disorders and the influence on the barrier of original rabeprazole (Pariet).

Main thesis. Pathogenesis of acid-base disorders is the result of imbalance between aggression and protection factors. Leading protection factor is mucus-bicarbonate barrier. Its efficacy is determined by three key parameters: gel structure (main element is multimeric mucins), mucous film thickness and gel pH. Double blind placebo controlled trials proved significant increase of gastric mucin secretion and concentration in patients, treated with original rabeprazole.

Conclusion. Therapeutic impact on protection factors in acid-base disorders remains an urgent problem of clinical medicine. Pleiotropic effect of original rabeprazole (Pariet), which includes increased gastric mucin production and concentration, determines its priority use in patients with acid-base disorders.

Key words: peptic ulcer, NSAID-gastropathy, mucus-bicarbonate barrier, mucin, rabeprazole

For citation: Hlynov I.B., Chikunova M.V. The role of gastric mucus-bicarbonate barrier in acid diseases // RMJ. 2016. № 17. P. 1125–1129.

Актуальность кислотозависимых заболеваний, таких как язвенная болезнь, гастропатии, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), определена их распространенностью в популяции, а также влиянием на качество и прогноз жизни пациентов [1].

Современные представления о патогенезе всех кислотозависимых заболеваний сводятся к нарушению равновесия между факторами агрессии и факторами защиты, основные элементы которых впервые отображены в концепции патогенеза язвенной болезни, предложенной Н. Shay и D.C.H. Sun [2].

Факторы агрессии при язвенной болезни, с точки зрения современных научных исследований, включают в себя изменение массы обкладочных клеток, нарушение нервной и гуморальной регуляции секреции соляной кислоты (в частности, гастрином), гиперпродукцию пепсиногена и контаминацию слизистой оболочки желудка *Helicobacter*

pylori. Причем инфекционному агенту отдается приоритетное значение [3].

Ослабление факторов защиты при язвенной болезни возникает в результате нарушения физико-химических свойств желудочной слизи и регенераторной активности эпителиальных клеток, а также изменения кровоснабжения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, синтеза простагландинов и оксида азота [3].

Патогенез НПВП-гастропатии также полностью соответствует концепции нарушения равновесия факторов агрессии и факторов защиты. К факторам агрессии очевидно относятся сами НПВП, которые за счет стимуляции секреции соляной кислоты и пепсиногена, усиления апоптоза эпителиальных клеток, повышения образования свободных радикалов, фактора некроза опухоли обладают ulcerогенным действием. Вместе с тем угнетение НПВП активности фермента циклооксигеназы вызывает нарушение синтеза простагландинов, снижение кровотока в сли-

зистой оболочке желудка, уменьшение выработки слизи и бикарбонатов [4].

В последние годы обсуждение в научной литературе значения факторов защиты при кислотозависимых заболеваниях, к сожалению, уменьшается. Связано это с тем, что медицина, основанная на доказательствах, в настоящее время в вопросах профилактики и лечения язвенной болезни и НПВП-гастропатии подтверждает высокое значение только эрадикации *H. pylori* и применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) [1]. Следует ли из этого, что дискуссия о значении факторов защиты при кислотозависимых заболеваниях не заслуживает внимания в клинической практике, – вопрос, на который настоящая статья делает попытку ответить.

Основные элементы факторов защиты при кислотозависимых заболеваниях традиционно делят на несколько уровней. Первый уровень – слизисто-бикарбонатный барьер, или предэпителиальный уровень. Второй уровень – покровный эпителий, формирующий барьер на пути химических, физических и, самое главное, пептических и биологических факторов. Третий уровень – комплекс клеток и матрикса собственной пластинки, обеспечивающий питание и контроль кинетики покровного эпителия, реализацию реакций иммунной защиты [5].

Слизисто-бикарбонатный барьер желудка (СББЖ) – это физико-химический барьер, который представляет собой нерастворимый высокоэластичный гель на поверхности покровного эпителия, поддерживающий pH нейтральной среды. Эффективность барьерной функции слизистого геля определяется тремя ключевыми параметрами: 1) структурой геля, от которой зависит стабильность и проницаемость слоя слизи; 2) толщиной слизистой пленки; 3) pH геля.

В структуре геля СББЖ выделяют верхнюю (лабильную) фазу геля и нижнюю (постоянную) фазу геля, которая не удаляется в процессе моторики и уравновешена к действию пептических факторов в норме. Отдельно выделяют в структуре геля фосфолипидный слой [6, 7]. Верхняя фаза слизи состоит в основном из секрета слюнных желез и, в меньшей степени, секрета кардиальных желез. Нижняя фаза слизи представляет собой секрет покровномочного эпителия.

В состав геля входят: соли и другие диализуемые компоненты – 1 %, свободные белки, нуклеиновые кислоты и липиды – 0,5–2%, муцины – 3%. Гидратация геля составляет 95% [8]. Несмотря на относительно малую долю в составе геля, ключевыми химическими элементами, определяющими его физико-химические свойства, являются муцины. Современные гистохимические методики позволили выделить несколько типов муцинов в слизистой оболочке желудка: MUC1 (мембраносвязанный муцин), MUC5AC и MUC6 (секретируемые муцины). MUC5AC экспрессируется преимущественно в поверхностном эпителии, а MUC6 – в желудочных железах [9].

Муцины – гликопротеины, имеющие специфический аминокислотный состав с высоким содержанием серина, треонина и пролина и большим содержанием углеводов с характерным набором моносахаридных остатков. Концентрация муцинов в слизи желудка человека в зависимости от методики определения составляет около 50 мг/мл. В структуре молекулы муцина белок располагается в центре, а ближе к периферии находится высокогликозилиро-

ванная зона, составляющая до 80% общей массы молекулы муцина. Центральные домены обеспечивают формирование крупных муциновых мультимеров за счет дисульфидных мостиков, а образование олигосахаридных цепей регулируется системой гликозилтрансфераз [8]. Вместе с тем точный молекулярный механизм сшивки молекул в геле до конца не изучен. В частности, установлено, что гелеобразование при низких значениях pH включает сложные электростатические и гидрофобные взаимодействия с образованием нековалентных сшивок конкретных регионов доменов муцинов [6].

Помимо традиционно изучаемой гелеобразующей функции муцинов современные исследования показывают их огромную роль в резистентности к инфекционным агентам. Известно, что MUC5AC, препятствуя адгезии *H. pylori*, защищает поверхностный эпителий желудка, а MUC6 характеризуется антибактериальной активностью [10].

Важным компонентом, определяющим свойства муцинов в желудке, является семейство белков слизи – трефоиловые пептиды. Трефоиловые пептиды секретируются мукоцитами и выполняют разнообразные функции. Данный спектр протеинов контролирует процесс синтеза и секреции муцинов, степень их гликозилирования и диффузию протонов водорода [11].

Изучение второго ключевого параметра барьерной функции слизистого геля определило, что в условиях покоя толщина слизистой пленки имеет постоянное значение около 180 мкм [8]. Удаление поверхностной жидкой фазы слизи ведет к увеличению ее продукции. Изменение толщины слизи в различных отделах желудка связано в основном с лабильной фазой геля, тогда как стабильная фаза геля остается неизменной.

Образование слизи представляет собой сложный процесс, полный цикл которого занимает до 2 часов. Регуляция продукции слизи обеспечивается нейрогуморальными и паракринными факторами, ведущее значение среди которых имеют ацетилхолин, простагландины и оксид азота (NO). Так, снижение образования оксида азота приводит к падению скорости продукции слизи, как и блокада метаболизма простагландиннов уменьшает скорость накопления слизи [12].

Важнейшей химической характеристикой СББЖ является pH, равный 6,7–7,0, за счет присутствия HCO_3^- в составе слизистого геля. Кроме того, pH геля определяет его реологию: чем ниже pH, тем ниже вязкость. Идентифицирован апикальный транспортер HCO_3^- в эпителиальных клетках желудка – SLC26A9. Исследования показали, что SLC26A9 является посредником при Cl/HCO_3^- -обмене, однако функционирование SLC26A9 возможно и по Cl -независимой HCO_3^- -секреции. В отличие от других транспортных белков, известных на сегодняшний день, активность SLC26A9 тормозится аммонием, что крайне важно для понимания влияния *H. pylori* на СББЖ [13].

Структура геля, толщина слизистой пленки и pH геля в итоге определяют его уникальную устойчивость к физико-химическим воздействиям. Так, экспозиция желудочного слизистого геля в растворах с pH от 1 до 8, с различными осмотическими характеристиками или с желчью не сопровождается дисперсией геля и изменением его реологических свойств. Растворение слизистого геля возможно в результате протеолиза, ведущего к нарушению мультимерной структуры муцинов. В

**х2
ДЕЙСТВИЕ:**

- быстрый контроль секреции
- защита слизистой



ПАРИЕТ® — ПРЕПАРАТ С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ НАДЕЖНОГО КОНТРОЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КИСЛОТЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Непревзойденные кислотосупрессивные свойства Париета¹ наряду с гастропротективным эффектом, таким как восстановление защитной функции желудка и пищевода посредством увеличения секреции муцина и объема слизи, дают препарату Париет® неоспоримые клинические преимущества перед другими ИПП в лечении кислотозависимых заболеваний. При исследовании на животных действия омепразола, лансопразола и Париета протективный эффект был подтвержден только у Париета².



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПАРИЕТ® 20 мг.

Торговое название: Париет®. Международное непатентованное название: рабепразол. Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: средство, понижающее секрецию желез желудка, протонного насоса ингибитор. Показания к применению: язвенная болезнь желудка в стадии обострения и язвенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или рефлюкс-эзофагит; поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; синдром Золлингера — Эллисона и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией; в комбинации с соответствующей антибактериальной терапией для эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с язвенной болезнью. Противопоказания: гиперчувствительность к рабепразолу, замещенным бензимидазолам или к вспомогательным компонентам препарата; беременность; период лактации; детский возраст до 12 лет. Способ применения и дозы: таблетки препарата Париет® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Установлено, что ни время суток, ни прием пищи не влияют на активность рабепразола натрия. При язвенной болезни желудка в стадии обострения и язве анатомоза рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Обычно излечение наступает после 6 недель терапии, однако в некоторых случаях длительность лечения может быть увеличена еще на 4 недели. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в стадии обострения рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Длительность лечения составляет от 2 до 4 недель. В случае необходимости длительность лечения может быть увеличена еще на 4 недели. При лечении эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) или рефлюкс-эзофагите рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Длительность лечения составляет от 4 до 8 недель. В случае необходимости длительность лечения может быть увеличена еще на 8 недель. При поддерживающей терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Длительность лечения зависит от состояния пациента. При неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ) без эзофагита рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Если после 4 недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное исследование пациента. После купирования симптомов для предупреждения их последующего возникновения следует принимать препарат внутрь один раз в день по требованию. Для лечения синдрома Золлингера — Эллисона и других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией, дозу подбирают индивидуально. Начальная доза — 60 мг в день, затем дозу повышают и назначают препарат в дозе до 100 мг в день при однократном приеме или по 60 мг два раза в день. Для эрадикации *Helicobacter pylori* рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 2 раза в день по определенной схеме с соответствующей комбинацией антибиотиков. Длительность лечения составляет 7 дней. Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью: коррекции дозы пациентам с почечной недостаточностью не требуется. Пожилые пациенты: коррекции дозы не требуется. Дети: рекомендуемая доза для детей в возрасте 12 лет и более составляет 20 мг 1 раз в день продолжительностью до 8 недель. Побочные действия: исходя из опыта клинических испытаний, можно сделать вывод, что Париет® обычно хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты в целом слабо выражены или умеренные и носят преходящий характер. При приеме препарата Париет® в ходе клинических исследований отмечались следующие побочные действия: головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, запор, сухость во рту, головокружение, сыпь, периферический отек, повышение уровня печеночных ферментов, гепатит, желтуха, леченочная энцефалопатия, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, буллезные высыпания, крапивница, острые системные аллергические реакции, миалгия, артралгия, гипоматгнемия, интерстициальный нефрит, гинекомастия, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса — Джонсона. Регистрационный номер — П N011880/01.

¹ Kirchheiner J. et al. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2009; 65: 19–31. ² Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / под редакцией акад. РАН В. Т. Ивашкина. М., 2016. С. 76–80.

норме поддерживается баланс между уровнем продукции всех компонентов слизи и ее расщеплением протеазами.

В настоящее время накоплено достаточно научных данных о негативном влиянии *H. pylori*, НПВП и желчных кислот на СББЖ [14]. Основной мишенью для желчных кислот среди прочих мишеней в СББЖ является слой фосфолипидов, концентрация которых резко снижается при воздействии на них жирных кислот. НПВП за счет блокады простагландинового механизма регуляции работы СББЖ приводят к снижению продукции слизи, бикарбонатов, уменьшению толщины слизистого слоя геля. Интегральным результатом взаимодействия *H. pylori* со СББЖ является изменение доли мультимерных муцинов и pH слизистого геля, что в конечном итоге приводит к потере стабильности его физико-химических свойств.

В частности, результаты метаанализа 11 исследований, проведенного Yaron Niv, продемонстрировали взаимосвязь между *H. pylori* и экспрессией секретиремых муцинов MUC5AC и MUC6. Выявлено, что экспрессия муцина MUC6 была выше у *H. pylori*-позитивных пациентов в сравнении с *H. pylori*-негативными (ОШ 9,2; 95% ДИ: 1,5–54,5; $p=0,014$). В то же время экспрессия MUC5AC у *H. pylori*-позитивных пациентов была достоверно ниже (ОШ 0,44; 95% ДИ: 0,21–0,95; $p=0,036$). Сделано заключение об ингибирующей роли *H. pylori* в отношении экспрессии MUC5AC в эпителии желудка, что облегчает его колонизацию. В то же время увеличение экспрессии MUC6 может способствовать подавлению колонизации *H. pylori* за счет антибактериальных свойств данного муцина. Таким образом, влияние на экспрессию данных муцинов может повышать эффективность эрадикационной терапии [10].

Наряду с коррекцией факторов агрессии длительное время в реальной клинической практике концепция усиления факторов защиты при кислотозависимых заболеваниях реализовывалась препаратами с гастропротективным эффектом. К данной группе препаратов из зарегистрированных в настоящее время в России можно отнести сукральфат, висмута трикалия дицитрат, мизопростол и рабамипид. Из всех этих препаратов на основании концепции доказательной медицины только мизопростол был включен в ряд национальных и международных рекомендаций в отношении НПВП-гастропатии [1]. Однако прямые сравнительные исследования мизопростала и ИПП показали достоверное преимущество последних в эффективности и безопасности [15].

Новая ступень в понимании и совершенствовании терапевтических технологий контроля кислотозависимых заболеваний, очевидно, связана с открытием влияния ИПП на физико-химические характеристики СББЖ, которые именуются экспертами как плейотропные. Вместе с тем данный эффект обнаружен только у ИПП последнего поколения – оригинального рабепразола (Париета) [16].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании T. Skoczylas et al. продемонстрировано увеличение базальной секреции слизи желудка на 31% (с $2,28 \pm 0,36$ до $3,31 \pm 0,38$ мг/мл; $p<0,01$) и стимулированной пентагастрином на 65% (с $1,5 \pm 0,32$ до $3,36 \pm 0,39$ мг/мл; $p<0,0001$) после 7-дневного приема здоровыми добровольцами оригинального рабепразола в дозе 20 мг/сут Париет® также

влиял на концентрацию желудочного муцина, которая увеличилась на базальном уровне на 41% (с $0,58 \pm 0,09$ до $0,82 \pm 0,09$ мг/мл; $p<0,01$) и в 2,6 раза (с $0,36 \pm 0,06$ до $0,96 \pm 0,08$ мг/мл) после стимуляции пентагастрином ($p<0,0001$) [17].

T. Jaworski et al. в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании на здоровых добровольцах показали, что НПВП (в исследовании использовался напроксен 500 мг/сут) совместно с плацебо в течение 7 дней снижает базальную секрецию муцина железами желудка на 39% (с $86,9$ ($53,5 \div 135$) мг/ч до $53,1$ ($27,1 \div 81,9$) мг/ч; $p<0,01$), а стимулированную пентагастрином – на 49% (с $88,1$ ($49,3 \div 131$) до $45,0$ ($31,0 \div 61,7$) мг/ч; $p<0,003$). Концентрация желудочного муцина на фоне напроксена/плацебо снижалась с $0,54$ ($0,40 \div 0,77$) мг/мл до $0,42$ ($0,22 \div 0,47$) мг/мл; $p<0,05$. Вместе с тем курс напроксена 500 мг/сут совместно с оригинальным рабепразолом (Париетом) 20 мг/сут увеличивал секрецию муцина: базальную – на 40% ($75,8 \pm 8,97$ мг/ч; $p=0,05$), а стимулированную пентагастрином – на 67% ($75,3$ ($55,0 \div 113$) мг/ч; $p=0,003$) по сравнению с таковой при использовании напроксена с плацебо. Концентрация желудочного муцина на фоне терапии рабепразолом также была достоверно выше (на 62%) по сравнению с группой плацебо и составила $1,09$ ($0,81 \div 1,44$) мг/мл, $p<0,001$ [18].

Уникальность плейотропных эффектов Париета можно характеризовать как универсальную за счет влияния на слизисто-бикарбонатный барьер не только желудка, но и пищевода [19]. Irene Sarosiek et al. изучили секрецию муцина у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью до и после 8-недельной терапии оригинальным рабепразолом в дозе 20 мг/сут. Исследование проводили в 4 этапа, которые имитировали гастроэзофагеальный рефлюкс: на I этапе изучали базовую секрецию и вводили раствор NaCl, на II и III этапах последовательно осуществляли инфузию HCl/пепсина, на IV этапе вновь вводили NaCl. Клиническая и эндоскопическая оценка курса терапии выявила у 93% пациентов полную ремиссию. Отмечен важный результат исследования: повышение концентрации муцина в эзофагеальном секрете на фоне приема оригинального рабепразола наблюдалось на всех этапах исследования от 118% ($p=0,013$) на I этапе до 455% на IV этапе ($p<0,001$) [20].

Поиск непосредственного механизма влияния рабепразола на СББЖ и пищевода составляет актуальную задачу современных исследований. В настоящее время предполагается, что плейотропный эффект оригинального рабепразола (Париета) связан с его уникальным воздействием на NO-синтазу – продуцент оксида азота, а как известно, NO – один из основных регуляторов слизисто-бикарбонатного барьера [21].

В заключение анализа представленной информации важно отметить, что концепция патогенеза рассматриваемых в настоящей статье кислотозависимых заболеваний как нарушения равновесия факторов агрессии и факторов защиты актуальна и удовлетворяет основные запросы в терапии указанной патологии. Возможность терапевтического влияния на факторы защиты обоснована не только теоретическими, но и экспериментальными данными. Вместе с тем в настоящее время как при язвенной болезни, так и при НПВП-гастропатии ак-

цент в профилактике и лечении, безусловно, сосредоточен на коррекции факторов агрессии: эрадикации *H. pylori* и назначении ИПП.

Особенно важно отметить, что указанные положения (эрадикация *H. pylori* и/или применение ИПП) являются не просто рекомендательными для практических врачей, а обязательными для исполнения, с учетом современной законодательной базы. Так, в «Стандарте медицинской помощи больным язвой желудка и двенадцатиперстной кишки», утвержденном приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22 ноября 2004 г. № 241, и в «Стандарте медицинской помощи больным хроническим гастритом, дуоденитом, диспепсией», утвержденном приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22 ноября 2004 г. № 248, речь идет об обязательном проведении эрадикации *H. pylori* при ее выявлении и назначении антисекреторных препаратов из группы ИПП: омепразола или рабепразола (Париета).

Препараты с гастропротективным эффектом не вошли в указанные федеральные стандарты, что обосновано их недостаточной доказательной базой. В то же время практический врач, считающий целесообразным назначение терапии, направленной на усиление факторов защиты, по результатам представленного анализа, может среди других аспектов выбора руководствоваться и выявленными у оригинального рабепразола (Париета) плеiotропными эффектами.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 754 с. [Ivashkin V.T., Lapina T.L. Gastroenterology. M.: GEOTAR-Media, 2008. 754 p. (in Russian)].
2. Shay H., Sun D.C.H. Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer // In: H.L. Bockus. Gastroenterology. Philadelphia-London, 1968. Vol. 1. P. 420–465.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Лапина Т.Л., Калинин А.В., Ткачев А.В., Бурков С.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. М., 2013. 39 с. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Lapina T.L., Kalinin A.V., Tkachyov A.V., Burkov S.G. Clinical recommendations on diagnostics and treatment of peptic ulcer. Russian gastroenterological association. M., 2013. 39 p. (in Russian)].
4. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2014. № 6. С. 89–94 [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Mayev I.V., Baranskaya Ye.K., Trukhmanov A.S., Lapina T.L. Russian gastroenterological association clinical guidelines on diagnostics and treatment of NSAIDs-associated erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum // Russian Journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology. 2014. Vol. 6. P. 89–94 (in Russian)].
5. Патологическая анатомия: учебник в 2-х тт. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. 4-е изд., перераб. и доп. ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 2. 640 с. [Pathophysiology: the textbook in 2 t. / under the editorship of V.V. Novitsky, E.D. Goldberg, O.I. Urazova. 4 prod., reslave and additional. GEOTAR-Media, 2009. Vol. 2. 640 p. (in Russian)].
6. Allen A., Flemstrom G. Gastro-duodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2005. Vol. 288. P. 1–19.
7. Phillipson M., Atuma C., Henriksnas J., Holm L. The importance of mucus layers and bicarbonate transport in preservation of gastric juxtamucosal pH // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2002. Vol. 282(2). P. 211–219.
8. Железная Л.А. Структура и функции гликопротеинов слизи (муцинов) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1998. № 8 (1). С. 30–37. [Zheleznyaya L.A. Structure and functions of glycoproteins of slime (mucin) // Russian Journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology. 1998. Vol. 8 (1). P. 30–37 (in Russian)].
9. Ho S.B., Takamura K., Anway R. et al. The adherent gastric mucous layer is composed of alternating layers of MUC5AC and MUC6 mucin proteins // Dig Dis Sci. 2004. Vol. 49. P. 1598–1606.
10. Niv Y. Helicobacter pylori and gastric mucin expression: A systematic review and meta-analysis // World J Gastroenterol. 2015. Vol. 21(31). P. 9430–9436.
11. Taupin D., Podolsky D.K. Trefoil factors initiators of mucosal healing // Nat Rev Mol Cell Biol. 2003. Vol. 4. P. 721–732.
12. Brzozowski T., Konturek P.C., Zwirska Korczala K. Importance of the pineal gland, endogenous prostaglandins and sensory nerves in the gastroprotective actions of central and peripheral melatonin against stress-induced damage // J. Pineal Res. 2005. Vol. 4. P. 375–385.
13. Xu J., Henriksnas J., Barone S. et al. SLC26A9 is expressed in gastric surface epithelial cells, mediates Cl⁻/HCO₃⁻ exchange, and is inhibited by NH₄⁺ (Report) // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2005. Vol. 289(2). P. 493–505.
14. Henriksnas J., Phillipson M., Storm M. et al. Impaired mucus-bicarbonate barrier in Helicobacter pylori-infected mice // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2006. Vol. 291(3). P. 396–403.
15. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group // N Engl J Med. 1998. Vol. 338(11). P. 727–734.
16. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Ивашкин К.В., Корочанская Н.В., Лопина О.Д., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Румянцев Д.Е., Симаненков В.И., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Шептулин А.А. Роль нарушения защитных факторов в развитии кислотозависимых заболеваний (резольция Экспертного совета 12–13 марта 2016 г.) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2016. № 26 (3). С. 115 [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Ivashkin K.V., Korochanskaya N.V., Lopina O.D., Lapina T.L., Poluektova Ye.A., Rumyantseva D.Ye., Simanenkova V.I., Trukhmanov A.S., Khlynov I.B., Sheptulin A.A. The role of protective factors disorders in development of acid-base diseases (Advisory council resolution, March 12–13, 2016) // Russian Journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology. 2016. Vol. 26 (3). P. 115 (in Russian)].
17. Skoczylas T., Sarosiek I., Sostarich S. et al. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders // Dig. Dis. Sci. 2003. Vol. 48. P. 322–328.
18. Jaworski T., Sarosiek I., Sostarich S. et al. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical significance // Dig. Dis. Sci. 2005. Vol. 50. P. 357–365.
19. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Роль защитных факторов слизистой оболочки пищевода в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2014. № 5. С. 37–42 [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Role of protective factors of esophageal mucosa in treatment of gastroesophageal reflux disease // Klinicheskie perspektivy gastroenterologii i gepatologii. 2014. Vol. 5. P. 37–42 (in Russian)].
20. Sarosiek I., Olyae M., Majewski M. et al. Significant Increase of Esophageal Mucin Secretion in Patients with Reflux Esophagitis After Healing with Rabeprazole: Its Esophagoprotective Potential // Dig Dis Sci. 2009. Vol. 54. P. 2137–2142.
21. Watanabe T., Higuchi K., Tominaga K. et al. Cytoprotective effect of rabeprazole against ethanol-induced gastric mucosal damage: possible involvement of nitric oxide // Drug. Exptl. Clin. Res. 2000. Vol. 26 (2). P. 41–45.

Метаанализ: применение фитопрепарата STW 5 (Иберогаст®) при функциональной диспепсии

Й. Мельцер, В. Рош, Й. Рейхлинг, Р. Бригноли, Р. Саллер

¹Отделение внутренних болезней Университетской клиники, Цюрих, Швейцария

²Клиника Северо-запада, Франкфурт-на-Майне, Германия

³Институт фармакологии и молекулярных биотехнологий Университета Гейдельберга, Германия

⁴Tradysen GmbH, Рюшликон, Швейцария

РЕЗЮМЕ

Введение: несмотря на долгую историю использования лекарственных препаратов растительного происхождения для лечения диспептических симптомов, их клинической оценке было уделено мало внимания.

Цель: оценить эффективность и безопасность препарата на основе лекарственных растений STW 5 (содержащего иберийку, перечную мяту, ромашку) для лечения функциональной диспепсии (ФД).

Методы: анализ электронных баз данных, консультации с экспертами и производителем позволили идентифицировать STW 5 (Иберогаст®) в качестве дескриптора (ключевого элемента) в 6 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). Исходные данные 3 плацебо-контролируемых исследований, удовлетворяющих критериям отбора, были повторно проанализированы и объединены для метаанализа; в 1 сравнительном исследовании проводился анализ безопасности препарата (STW 5: n=199, контроль: n=198).

Результаты: было показано, что исследуемый препарат (STW 5) (n=138) более эффективен по сравнению с плацебо (n = 135) в отношении наиболее беспокоящих желудочно-кишечных симптомов (p=0,001, отношение шансов: 0,22, 95% ДИ: 0,11–0,47). Четвертое РКИ не продемонстрировало существенной разницы между STW 5 и цизапридом. Что касается безопасности препарата исследования, то нежелательные явления (НЯ) были сходными с таковыми при применении плацебо; серьезных НЯ зафиксировано не было.

Обсуждение: с точки зрения эффективности и безопасности растительный лекарственный препарат STW 5 является эффективным методом лечения симптомов ФД.

Ключевые слова: фитопрепарат, функциональная диспепсия.

Для цитирования: Мельцер Й., Рош В., Рейхлинг Й., Бригноли Р., Саллер Р. Метаанализ: применение фитопрепарата STW 5 (Иберогаст®) при функциональной диспепсии // РМЖ. 2016. № 17. Р. 1130–1137.

ABSTRACT

Metaanalysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast)

Melzer J.¹, Rösch W.², Reichling J.³, Brignoli R.⁴, Saller R.¹

¹Department of Internal Medicine, Complementary Medicine, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

²Medical Clinic, Hospital Nordwest, Frankfurt on Main, Germany

³Institute of Pharmacy and Molecular Biotechnology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

⁴Tradysen GmbH, Rüschlikon, Switzerland

Background: Despite a long-standing use of herbal drugs with dyspeptic symptoms, little attention has been paid to their clinical evaluation.

Aim: to assess efficacy and safety of the herbal drug preparation STW 5 (containing, e.g. Iberis, peppermint, chamomile) in the treatment of functional dyspepsia.

Methods: research in electronic databases, consultation of experts and of the producer identified STW 5 (Iberogast) as descriptor in six randomized-controlled trials. The raw data of three placebo-controlled studies which met the selection criteria, were reanalysed and pooled for meta-analysis; one reference-controlled study supported the safety analysis (STW 5: n = 199, control: n = 198).

Results: pooled data showed verum (n = 138) to be more effective than placebo (n = 135) with regard to the severity of the most bothersome gastrointestinal symptom (P-value: 0.001, odds ratio: 0.22, 95% CI: 0.11–0.47). A fourth randomized-controlled trial showed no significant difference between STW 5 and cispripide. As to safety, adverse events were similar with verum and placebo; no serious adverse events occurred.

Discussions: from the point of view of efficacy and safety, the herbal medicinal product STW 5 appears to be a valid therapeutic option for patients seeking phytotherapy for their symptoms of functional dyspepsia.

Key words: herbal preparation, functional dyspepsia.

For citation: Melzer J., Rösch W., Reichling J., Brignoli R., Saller R. Metaanalysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast) // РМЖ. 2016. № 17. Р. 1130–1137.

Введение

Функциональная диспепсия (ФД) является клиническим синдромом, характеризующимся хроническими или рецидивирующими симптомами со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Для дифференциальной диагностики между органической диспепси-

ей и более распространенной ФД (также называемой неязвенной диспепсией (НЯД) или «раздраженным желудком») происхождение и тяжесть клинической симптоматики имеют ограниченное значение [2]. Как показало исследование, длившееся 3 мес., от симптомов диспепсии страдает приблизительно 1/4 взрослого населения, и эти симп-

томы являются причинами около 5% всех обращений за медицинской помощью [3, 4] и другими медицинскими услугами [5]. Диагноз ФД ставится путем исключения других возможных причин симптомов. Этиология данного заболевания, по всей видимости, имеет полиморфный характер, описаны различные потенциальные патогенетические механизмы, лежащие в основе заболевания, например: замедленное опорожнение желудка, желудочная гиперсекреция, гиперчувствительность к растяжению или нарушение распределения пищи внутри желудка. Кроме того, по результатам эпидемиологических исследований, была выявлена связь между возникновением диспепсии и недавними событиями в жизни пациента – психосоциальный фактор [6].

Для лечения ФД были предложены различные диагностические и терапевтические методики, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки [7, 8]. Лечение этого заболевания остается зачастую спорным вопросом, и, вероятно, «подходящая всем» терапия отсутствует. По результатам Кохрановского анализа [9], было сделано заключение, что применение прокинетики, антагонистов H_2 -рецепторов и ингибиторов протонной помпы (ИПП) приводит к значимому снижению относительного риска по сравнению с таковым при применении плацебо: на 48, 22 и 14% соответственно.

Однако прокинетики, несмотря на наличие некоторых положительных эффектов, обладают и рядом недостатков: воздействие на центральную нервную систему (метоклопрамид) или ряд побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (цизаприд) [10]. Препараты солей висмута, антациды и сукральфат продемонстрировали ограниченный эффект или полное его отсутствие, *Helicobacter pylori*-эрадикационная терапия обладает небольшим, но статистически значимым эффектом в отношении *H. pylori*-положительной НЯД [11]. Применение растительных препаратов при лечении диспепсических жалоб имеет долгую историю. Они используются либо самостоятельно, либо в сочетании с другими растительными препаратами, т. к. содержат эфирные масла, которые известны своими спазмолитическими эффектами, ветрогонным и местным анестезирующим действием. Механизмы действия данных препаратов до конца не изучены. Однако результаты исследований позволяют предположить, что они регулируют активность гладкой мускулатуры пищевари-

тельного тракта [12]. Оценке эффективности растительных лекарственных препаратов при лечении больных с диспепсическими симптомами раньше уделялось недостаточно внимания [13]. Растительный лекарственный препарат STW 5 (Иберогаст® «Штайгервальд», Дармштадт, Германия) представляет собой фиксированную комбинацию 9 растительных экстрактов (табл. 1), каждый из которых (за исключением иберийки горькой [14]) содержится в очень низкой концентрации по сравнению с дозировками, используемыми в монопрепаратах из травы чистотела, корня солодки, цветков ромашки, цветков Melissa, листьев перечной мяты [15] или плодов расторопши пятнистой [16] и корня дягиля лекарственного [17]. Клиническая эффективность этого препарата считается высокой [18]. В представленной работе проанализированы клинические данные, касающиеся лечения ФД.

Материал и методы

Стратегия поиска

Для проведения настоящего метаанализа были использованы следующие базы данных: TOXLINE, MEDLINE, HealthSTAR, AIDSLINE и CANCERLIT, Embase, AMED и Cochrane Collaboration, которые анализировались со дня их формирования до декабря 2003 г. Условия поиска были следующими: STW 5, Иберогаст, растительные препараты, диспепсия, диспепсические и желудочно-кишечные расстройства, фитотерапия. Кроме того, были тщательно изучены ссылки на источники литературы из соответствующих статей, обзоров и книг, были установлены контакты со специалистами в данной области и производителем растительного препарата. В случае наличия дублирующихся публикаций в анализ включалась более поздняя или та, что была опубликована в рецензируемом журнале. Поскольку опубликованные данные были немногочисленны, в анализ также были включены неопубликованные данные и результаты отчетов, представленных для регистрации препарата в органы здравоохранения Германии (в Федеральный институт лекарственных средств и изделий медицинского назначения (BfArM)). Использование разносторонних данных способствовало снижению количества ошибок и отклонений анализа [19]. Для более точной уверенности в достоверности и сравнимости первичных данных была проведена перепроверка всех необработанных данных РКИ.

Критерий отбора

Для формирования обзора изначально были взяты все статьи с упоминанием о STW 5. Затем статьи были разделены в соответствии с тематикой или особенностями отбора пациентов и качеством методологии публикации (использованные методы, участники исследования, получаемая терапия и оценка результатов). Статьи о комбинированных лекарственных препаратах, опубликованные до 1992 г., не были включены в анализ, поскольку они не соответствуют современным стандартам надлежащей клинической практики (GCP), а также современным диагностическим критериям (Римские критерии). Для включения в данный анализ исследования должны были быть двойными слепыми рандомизированными плацебо-контролируемыми, с включением пациентов с ФД, кроме того, исследования должны были соответствовать стандартам GCP и использовать адекватные статистические методы. Исследования, которые не отвечали данным критериям,

Таблица 1. Состав препарата STW 5 (Иберогаст®)

Экстракты растений (этанол 30%, коэффициент экстракции лекарственного средства 1:3)	Количество экстракта (на 100 мл)
Корень дягиля лекарственного (корень Ангелики)	10
Плоды расторопши пятнистой	10
Плоды тмина	10
Трава чистотела	10
Иберийка горькая*	15
Корень солодки	10
Цветки ромашки	20
Листья Melissa	10
Листья перечной мяты	5

*Спиртовой экстракт (50%) свежего растения, коэффициент экстракции лекарственного средства 1: 2

были исключены из нашего метаанализа. В своем анализе мы также следовали принципам, предусмотренным Кохрановским сообществом [20].

Статистические методы

После отбора исследований соответствующие исходные данные были перепроверены с использованием метода на основе пациентов, начавших получать лечение (ITT), и переноса вперед данных последнего наблюдения (метод замены пропущенных данных последним значением) (LOCF). Анализ отобранных исследований с учетом диагностических критериев и характеристик пациентов проводили в соответствии с Римскими критериями II [21]. Эти критерии классифицируют функциональные желудочно-кишечные расстройства как ФД, аэрофагию и функциональную рвоту. ФД подразделяется на 3 группы симптомов: «язвенного типа», «нарушения моторики» и «неспецифические» симптомы. Кроме того, был проведен анализ в соответствии с наиболее часто встречающимися симптомами, т. е. симптомами, получившими наиболее высокий балл у пациента. Анализ отобранных исследований продемонстрировал, что у 1/3 пациентов с ФД дополнительно присутствуют симптомы гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) или синдрома раздраженного кишечника [22]. Таким образом, были отобраны все исследования, где изучали ФД, т. е. жалобы, которые не сопровождались нарушениями по данным эзофагогастродуоденоскопии, УЗИ или стандартных лабораторных показателей.

Полученные данные были сведены в таблицу для работы в соответствующей компьютерной программе [23]. Изучаемые исследования были преобразованы в «стандартное исследование» для возможности адекватного сопоставления первичных данных: вводный период – 7 дней, рандомизация при поступлении (включении), лечение после консультаций 3 и 5 нед. Полученные результаты были обобщены в таблицах и статистически проанализированы: в случае наличия дихотомических данных были определены отношение шансов и различия

рисков по критериям Пето, Мантеля – Гензеля. У непрерывных данных было приведено среднее взвешенное по разности обратной дисперсией. При наличии значимости полученных результатов проводился анализ чувствительности. Уровень значимости был рассчитан с использованием двусторонних тестов, порог значимости был определен как $p \leq 0,05$, а незначимый результат соответствовал $p > 0,1$; значения между $p > 0,05$ и $p < 0,1$ были определены как тенденции. Для оценки степени выраженности симптомов была использована шкала 10 наиболее часто встречающихся гастроинтестинальных симптомов (ГИС): от резко выраженных до мягких (с использованием 5-балльной шкалы Лайкерта: симптом резко выраженный, выраженный, умеренно выраженный, незначительно выраженный, симптом отсутствует).

Результаты

В электронных базах данных STW 5 и Иберогаст® были идентифицированы в 5 статьях. Также в анализ были включены 2 дополнительных клинических исследования. Так как основной целью настоящего метаанализа явилась оценка эффективности STW 5 с клинической точки зрения, особое внимание было обращено на клинически значимые конечные точки. Из 7 отобранных исследований 4 не соответствовали критериям включения (различная структура исследования и повторная публикация [24, 25], наблюдательное исследование [26], использован простой слепой метод [27]), в связи с чем в метаанализ были включены 3 исследования [28–30]. Четвертое исследование [31] было взято для анализа безопасности. Клинико-диагностические характеристики пациентов, включенных в исследования, достоверно не различались (табл. 2).

Плацебо-контролируемые исследования STW 5 (Иберогаст®): отдельные исследования

Все 3 рандомизированных исследования STW 5 были многоцентровыми, двойными слепыми плацебо-

Таблица 2. Клинико-диагностические характеристики пациентов, включенных в анализируемые исследования по эффективности и безопасности STW 5 (Иберогаст®)

	Buchert [28]	Schnitker and Schulte-Körne [29]	Madisch et al. [29]	Rösch et al.[31]
Включенные пациенты (n=618)	247	118	60	193
STW 5 (n=199)	STW 5 (83)	STW 5 (35)	STW 5 (20)	STW 5 (61)
Контроль (n=198)	Плацебо (80)	Плацебо (35)	Плацебо (20)	Цизаприд (20)
Другие (n=200)	STW 5-II (80)	STW 62 (38)	STW 5-S3 (20)	STW 5-II (62)
Начавшие получать лечение (повторный анализ)	243	108	60	186
Процент женщин (56%)	51	67,8	63,3	59,1
Процент курильщиков* (27%)	33,3	26,3	26,7	20,2
Возраст (годы, среднее ± стандартное отклонение)	45,72±11,37	43,81±14,42	46,83±11,43	45,51±14,44
ИМТ (среднее ± стандартное отклонение)	24,7±2,3	24,9±4,2	25,1±3,2	24,3±3,6
<i>Helicobacter pylori</i> -положительные пациенты (%)	НД	28,4	НД	33,2
Длительность симптомов (месяцы, среднее ± стандартное отклонение)	НД	111,5±222,7	6,2±3,9**	55,4±80,8

ИМТ – индекс массы тела, НД – нет данных

*бывшие курильщики идентифицировались как некурящие

** значение приближено, оригинальная классификация >12 (n=9), 6–12 (n=16), 3–6 (n=18) и <3 мес. (n=16)

1 STW 5-II – иберийка горькая 15 мл, плоды тмина 20 мл, корень солодки 10 мл, цветки ромашки 30 мл, листья мяты 10 мл

2 STW 6: состоит только из иберийки горькой 15 мл

3 STW 5-S: состав сходен с STW 5, только отсутствует иберийка горькая

контролируемыми. В каждом исследовании пациенты получали STW 5 по 20 капель (20 капель = 1 мл) 3 р./сут в течение 4-х нед., за этот период было 4 визита (табл. 3). Анамнез пациентов был сопоставим, но длительность симптомов была весьма разнородна, что, вероятно, могло быть связано с различными способами запроса для определения продолжительности симптомов. В каждом исследовании было проанализировано улучшение симптомов у пациентов, начавших получать лечение. Помимо STW 5 в каждом из исследований изучался и другой дополнительный препарат, схожий с STW 5, но не содержащий всех 9 его растительных компонентов. Последние были отмечены в таблице 2 как STW 5-S, STW 6, STW 5-II.

1. В небольшом РКИ, опубликованном Madisch et al. [30], было рандомизировано 60 пациентов, получавших STW 5 (n=20), STW 5-S (n=20) или плацебо (n=20). На последнем визите 15 из 20 пациентов, получавших STW 5, сообщили о том, что наиболее часто встречающиеся симптомы идентифицировались как «незначительно выраженный» или «симптом отсутствует», по сравнению с отсутствием таковых у пациентов из группы, получавшей плацебо. Исследователями также был сделан вывод о более высокой эффективности STW 5 по сравнению с плацебо ($p<0,05$).

2. Второе РКИ, проведенное Schnitker и Schulte-Körne [29], не было опубликовано. Оно основано на данных о 118 пациентах, получавших STW 5 (n=35), STW 6 (n=38), плацебо (n=35); 10 пациентов были исключены из анализа, т. к. не была известна информация о получаемой ими терапии. В общей сложности 91 пациент побывал на всех 4-х контрольных визитах. На последнем визите 16 из 35 пациентов, получавших STW 5, сообщили о том, что наиболее часто встречающиеся симптомы идентифицировались как «незначительно выраженный» или «симптом отсутствует», в то время как 7 из 35 идентифицировали симптомы как «выраженный» или «резко выраженный». Мнение о симптоматике и пациентов, и исследователей было отрицательным – не удалось показать существенную разницу между STW 5 и плацебо (визит 4, χ^2 тенденция: статистически недостоверно).

3. Третье РКИ – это абстракт, опубликованный Buchert [28]. Было набрано 247 пациентов, 243 из них

были включены в исследование. О 4-х исключенных пациентах нет данных. Пациенты были разделены на 3 группы, получавшие STW 5 (n=83), STW 5-II (n=80), плацебо (n=80). На последнем визите 52 из 83 пациентов, получавших STW 5, сообщили о том, что наиболее часто встречающиеся симптомы идентифицировались как «незначительно выраженный» или «симптом отсутствует», по сравнению с 14 из 80, получавших плацебо (χ^2 тенденция: $p<0,01$). Анализ отдельных симптомов на последнем визите продемонстрировал значимые различия между STW 5 и плацебо в пользу препарата исследования для всех симптомов, за исключением спастических болей в животе.

Плацебо-контролируемые исследования препарата STW 5 (Иберогаст®): объединенные исследования

В настоящем метаанализе были использованы данные пациентов, участвующих в 3-х РКИ (первичные данные были сопоставимы по общим клинико-диагностическим, анамнестическим характеристикам и проводимой терапии): STW 5 (138 пациентов) и плацебо (135 пациентов). У большинства пациентов среди симптомов преобладала отрыжка кислым (n=124), остальных в основном беспокоила боль в эпигастриальной области (n=101), преобладали симптомы расстройства моторики (n=30) или функциональной рвоты (n=18). На заключительном визите 83 из 138 пациентов, получавших препарат исследования, сообщили о том, что наиболее часто встречающиеся симптомы идентифицировались как «незначительно выраженный» или «симптом отсутствует» по сравнению с 33 из 135 пациентов в группе плацебо (V2 тенденция: $p<0,01$ (рис. 1)).

Был выполнен пошаговый регрессионный анализ, в качестве независимых переменных использовались данные, полученные при включении (лечение, возраст, пол, рост, курение, ИМТ, наиболее часто встречающиеся симптомы: максимальное количество баллов при поступлении) и исходы (наиболее часто встречающиеся симптомы: максимальное количество баллов на последнем визите). В качестве зависимой переменной бы-

Таблица 3. Сроки наблюдения пациентов и допущения, сделанные для получения сравнимого количества посещений (В)

Источник	Визит			
	Включение		Лечение	
	В 1: день -7	В 2: день 0	В 3: день 14–21	В 4: ≈ день 35
Buchert [28]	+	+	+	*
Schnitker и Schulte-Körne [29]	+	+	+	+
Madisch et al. [30]	**	+	+	+
Rösch et al. [31]	+	+	+	+

+ – визит

* В 4: данные отсутствуют, применен метод замены пропущенных данных последним значением

** в исследовании отсутствует визит включения, данные взяты из дня 0

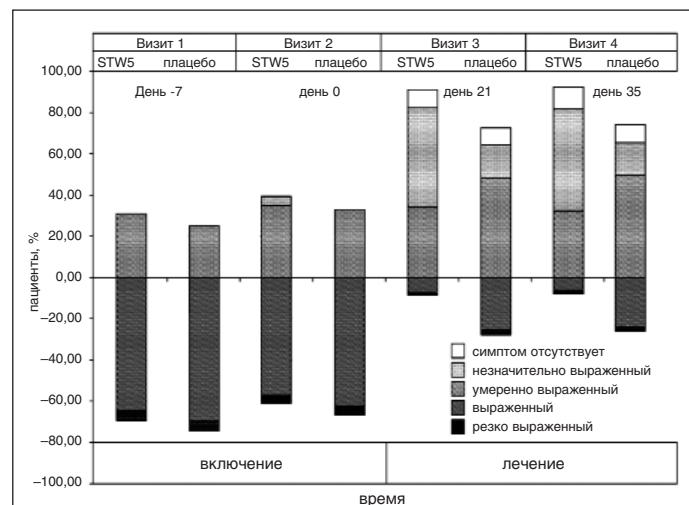


Рис. 1. Доля пациентов (%), оценивающих наиболее беспокоящие симптомы (оценка в диапазоне от «симптом отсутствует» до «резко выраженный») на каждом визите: STW 5 по сравнению с плацебо (объединенные данные Madisch et al. [30], Schnitker и Schulte-Körne [29], Buchert [28] на последнем визите: V2 тенденция: $p<0,01$)

ли использованы только лечение ($p < 0,001$) и оценка наиболее часто встречающихся симптомов при включении ($p = 0,013$), которые коррелировали с исходами. В конце периода лечения наиболее часто встречавшиеся симптомы идентифицировались как «выраженный» и «резко выраженный» у 26% пациентов в группе плацебо и только у 7% в группе STW 5. Различия между плацебо и STW 5 составляет 19% ($p < 0,001$; отношение шансов 0,22; 95% ДИ: 0,11–0,47) (рис. 2).

На финальных визитах результаты индивидуальной оценки симптомов были получены в пользу препарата исследования (STW 5) – это касалось боли в эпигастральной области, отрыжки кислым и дискомфорта за грудиной (не было оценено у Schnitker и Schulte-Körne [29]). Пошаговый регрессионный анализ данных при включении в исследование и финальном визите продемонстрировал, что лечение было в значительной степени связано с исходом ($p < 0,001$) для 6 из 10 симптомов (спастические боли в животе, боли в эпигастральной области, тошнота, отрыжка кислым, дискомфорт за грудиной, рвота), не было выявлено значимой корреляции для оставшихся 4-х симптомов: отсутствие аппетита, ощущение «переполнения», рвотные позывы и раннее насыщение.

Контролируемое исследование STW 5 с использованием эталонного препарата

Представлено многоцентровое контролируемое исследование по сравнению STW 5 с эталонным препаратом – прокинетикум цизапридом [31]. В общей сложности в это исследование было включено 193 пациента с ФД с нарушением моторики, 186 были рандомизированы, а 183 были проанализированы как начавшие получать лечение. 137 пациентов участвовали в протоколе исследования. В настоящем метаанализе были перепроверены первичные данные всех рандомизированных пациентов, получавших STW 5 ($n = 61$), STW 5-II ($n = 62$), цизаприд ($n = 463$) (всего: $n = 186$). При включении пациенты были сопоставимы по общим клинико-диагностическим характеристикам, продолжительности симптомов, результатам эндоскопических исследований и частоте встречаемости симптомов – от незначительных до резко выраженных (кроме рвотных позывов, для которых была отмечена тенденция к преобладанию в

группе цизаприда (от незначительных до выраженных, $p < 0,1$)).

Как показано на рисунке 3, баллы наиболее часто встречающегося симптома значительно сдвинуты в сторону STW 5 и цизаприда по сравнению с плацебо: от «преимущественно выраженный»/«резко выраженный» до «симптом отсутствует»/«незначительно выраженный».

Тем не менее сравнительный анализ 2-х групп, получавших препарат исследования, в отношении индивидуальных оценок симптомов в конце лечения продемонстрировал значительно меньшее количество таких симптомов, как отсутствие аппетита ($p < 0,01$) и тенденцию к меньшему количеству симптомов раннего насыщения в группе STW 5 ($p < 0,1$). Кроме того, общая оценка эффективности и переносимости исследуемых препаратов не продемонстрировала каких-либо существенных различий, хотя по данным опроса пациентов была тенденция к лучшей переносимости STW 5 по сравнению с цизапридом ($p < 0,1$).

Безопасность

STW 5, как правило, хорошо переносится, при этом частота встречаемости НЯ значительно варьирует среди проведенных исследований, что может быть связано с более активным или пассивным сбором информации о НЯ. В анализируемых исследованиях регистрировались следующие процентные отношения частоты НЯ на фоне приема STW 5 или плацебо, соответственно: Buchert [28] 3,6% против 1,3%, Schnitker и Schulte-Körne [29] 22,9% против 25,7%, Madisch et al. [30] 5% против 10% и Rösch et al. [31] 24,6% против 34,9% у цизаприда. Классификация НЯ, зарегистрированных в исследованиях в соответствии с системой (табл. 4), показала аналогичное число НЯ на фоне приема STW 5, плацебо или цизаприда. В действительности для любого препарата серьезных побочных эффектов в этих исследованиях зарегистрировано не было, а также не было обнаружено отклонений от соответствующих стандартных биохимических показателей. В одном наблюдательном исследовании (постмаркетинговые наблюдения), проведенном производителем STW 5 и включавшем 2267 пациентов, было выявлено единственное серьезное НЯ, которое не могло быть связано с лечени-

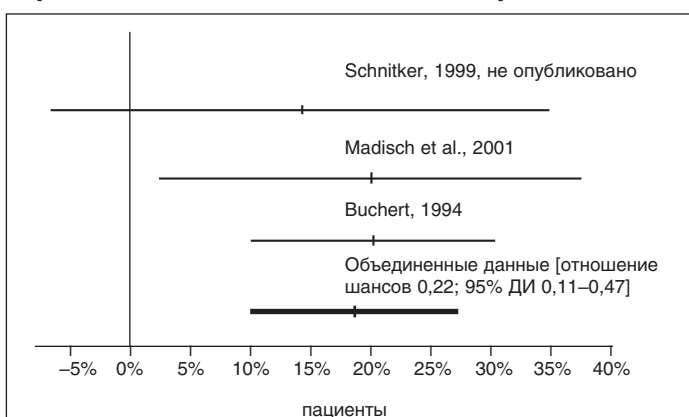


Рис. 2. Разница между оценкой наиболее часто беспокоящего симптома на фоне лечения STW 5 и плацебо, 95% ДИ (на 19% больше пациентов с уменьшением выраженности симптомов, идентифицируемых как «резко выраженный»/«выраженный», до «незначительно выраженный»/«симптом отсутствует» в группе STW 5)

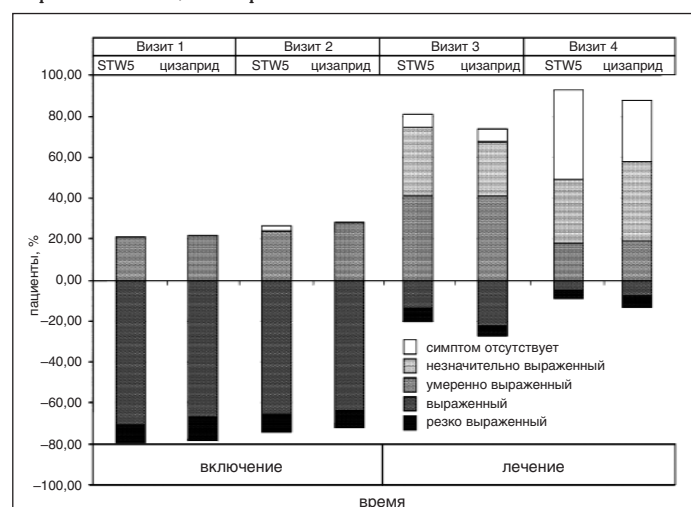


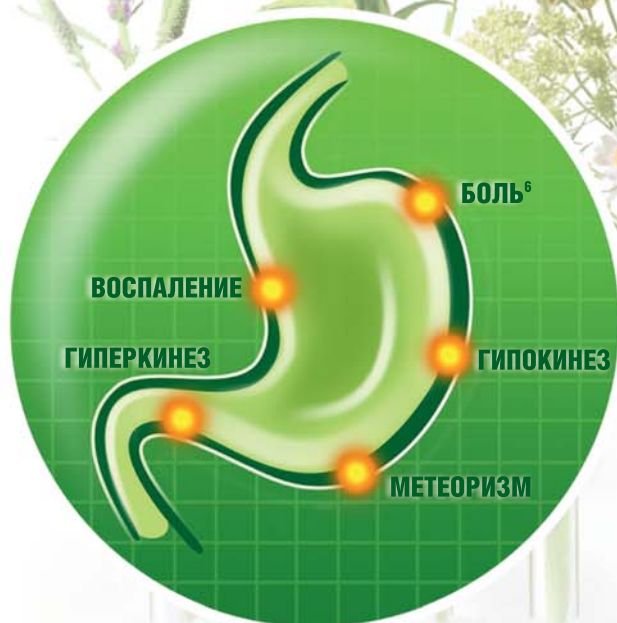
Рис. 3. Доля пациентов (%), оценивающих наиболее часто беспокоящие симптомы (от «симптом отсутствует» до «резко выраженный») на каждом визите: STW 5 по сравнению с цизапридом ($p = 0,216$)

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 – Фитотерапия 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., Sassini 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 Mattertheimer, 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, прокинетиическое 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.

ем, – хирургическое вмешательство по поводу рака толстой кишки через 4 дня после завершения исследования [18, 26]. В течение 14 лет среди сообщений о НЯ было зарегистрировано 7 случаев экзантематозной кожной реакции (1 – с отеком Квинке и 1 – с рассеянным нейродермитом), 6 случаев непереносимости и 1 случай аллергической астмы. На фоне приема STW 5 побочные эффекты со стороны центральной нервной или сердечно-сосудистой системы зарегистрированы не были.

Обсуждение

273 пациента с ФД, получавших STW 5 (Иберогаст®) и плацебо в нескольких РКИ, – это довольно ограниченное, но все же достаточно большое количество наблюдений, необходимых для четкого представления о кратковременной клинической эффективности лекарственного препарата. Представленный анализ позволяет избежать проблем, часто встречающихся в метаанализах и анализах объединенных данных [32, 33]: (I) в анализ были включены все исследования, которые удовлетворяли текущим нормативам и стандартам, (II) дизайн исследования и схемы оценки симптомов были идентичны во всех исследованиях, и (III) все исследования проводились в одной социально-культурной среде. В отличие от ранее проведенного анализа тех же данных [29] мы избежали использования суммы баллов и провели повторный анализ всех первичных данных пациентов, начавших получать лечение, и метода переноса вперед данных последнего наблюдения (метод замены пропущенных данных последним значением).

Этот подход характеризуется некоторой потерей чувствительности, однако полученные результаты фактически подтвердили результаты, опубликованные или представленные в отдельных исследованиях с использованием оценки различных ГИС в качестве критерия эффективности. Хотя используемые в исследовании STW 5 профили ГИС не сильно различаются, всех их объединяет проблема многих других методов оценки клинических симптомов – они недостаточно апробиро-

ваны для оценки ФД. Метод определения баллов наиболее часто встречающихся симптомов ранее уже использовался с целью разработки классификации [4] и определения эффективности другой группы лекарственных препаратов, используемых для лечения ФД (например, ИПП омепразола) [34]. Для обеспечения сопоставимости демографических и клинико-диагностических характеристик пациентов был предпринят повторный анализ первичных данных опубликованных и неопубликованных исследований, что помогло свести к минимуму различные отклонения. Применение метода для пациентов, начавших получать лечение, ко всем данным, увеличило надежность использованных в этом анализе данных. Хотя включение неопубликованных данных в метаанализ по-прежнему является предметом дискуссий, существуют указания, свидетельствующие о том, что это возможно, например, в случае скудности опубликованных данных. При этом неопубликованные данные могут быть подвергнуты такому же пристальному анализу, как и опубликованные [19].

Результаты объединенных исследований продемонстрировали, что STW 5 с точки зрения симптоматической помощи пациентам с ФД является более эффективным, чем плацебо. При сочетании с ГЭР или при преобладании боли в эпигастриальной области такое различие имеет еще более высокую степень значимости. Однако данные результаты должны быть подтверждены в более крупных исследованиях.

С учетом данных, полученных в ходе клинических и наблюдательных исследований, а также того факта, что препарат применяется на немецком фармацевтическом рынке около 40 лет, профиль безопасности STW 5 является благоприятным. Хорошая переносимость препарата может быть связана с низкими концентрациями его отдельных компонентов. Вероятно, существует синергизм терапевтических эффектов, например, спазмолитического, ветрогонного, противовоспалительного и местного обезболивающего, и при этом без присоединения токсических эффектов. По данным ряда работ,

Таблица 4. Доля нежелательных явлений, классифицированных по системам органов, %

Класс системы органов (ВОЗ)	STW 5 (n=199)	Плацебо (n=135)	Цизаприд (n=63)
Организм в целом – нарушения общего характера (головокружение, грипп, дискомфорт за грудиной, потоотделение, увеличение СОЭ)	5,2	9,1	6,3
Центральная и периферическая нервная система (мигрень)	0,0	1,8	1,6
Желудочно-кишечный тракт (рвота, тошнота, энтерит, спастические боли, диарея, диспепсия, метеоризм и др.)	6,9	3,6	9,5
Печень и желчевыводящие пути (увеличение печеночных ферментов)	0,0	0,0	1,6
Нарушения обмена веществ и питания (гиперурикемия, гипогликемия)	0,9	0,0	3,2
Скелетно-мышечная система (травмы, миалгия)	0,0	1,8	1,6
Нарушения психики (алкоголизм, тревожные расстройства)	0,9	0,0	1,6
Женская репродуктивная система (нарушения менструального цикла)	0,9	0,0	0,0
Дыхательная система (трахеит/бронхит, синусит, кашель, тонзиллит)	5,2	3,6	3,2
Кожные покровы и подкожные ткани (грибковая инфекция, экзема)	0,9	0,0	3,2
Нарушение вкусовых ощущений (дисгевзия)	0,0	0,0	1,6
Мочевая система (мочевая инфекция, цистит)	0,9	0,0	1,6
Сосудистые экстракардиальные нарушения (тромбофлебит)	0,0	1,8	0,0

только на фоне приема чистотела в составе других препаратов и в более высокой концентрации регистрировались редкие случаи холестатического гепатита [35, 36]. Данный факт объясняет отсутствие таких явлений на фоне приема STW 5 [18]. Исследования, проведенные в течение 4-х нед. в отношении других фиксированных комбинаций, таких как перечная мята и масло тимьяна [37, 38] или масло перечной мяты и экстракт имбиря [39], продемонстрировали улучшение течения ФД или НЯД по сравнению с результатами при применении плацебо или цизаприда, что сопоставимо с результатами на фоне приема STW 5. Результаты, касающиеся безопасности и эффективности лечения, обнадеживающие, однако необходимы дальнейшие исследования безопасности препарата при длительном применении, а также возможных взаимодействий растительных препаратов [13].

Таким образом, с точки зрения эффективности и профиля безопасности препарат STW 5 (Иберогаст®) может быть рекомендован в качестве перспективного препарата первой линии терапии ФД для пациентов, нуждающихся в комплексном медицинском подходе. Для подтверждения полученных данных необходимо дальнейшее проведение крупномасштабных исследований.

Литература

1. Meineche-Schmidt V., Jorgensen T. Fluctuation in dyspepsia subgroups over time. A three-year follow-up of patients consulting general practice for dyspepsia // *Dig Liver Dis.* 2002. Vol. 34. P. 332–338.
2. Lundquist P., Seensalu R., Linden B. et al. Symptom criteria do not distinguish between functional and organic dyspepsia // *Eur J Surg.* 1998. Vol. 164. P. 345–52.
3. Stanghellini V. Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST) // *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1999. Vol. 231. P. 20–28.
4. Talley N.J. Therapeutic options in nonulcer dyspepsia // *J Clin Gastroenterol.* 2001. Vol. 32. P. 286–293.
5. Giger M., Brignoli R. Oberbauchbeschwerden und deren Einfluss auf Lebensqualität und Konsum von medizinischen Leistungen [Prevalence of upper abdominal complaints and their effect on the quality of life and utilization of medical resources. Swiss Primary Care Group] // *Schweiz Med Wochenschr.* 1998. Vol. 128. P. 874–879.
6. Stanghellini V. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and lifestyle, psychosocial factors and comorbidity in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST) // *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1999. Vol. 231. P. 29–37.
7. Stanghellini V., de Ponti F., de Giorgio R. et al. New developments in the treatment of functional dyspepsia // *Drugs.* 2003. Vol. 63. P. 869–892.
8. Bazaldua O.V., Schneider F.D. Evaluation and management of dyspepsia // *Am Fam Physician.* 1999. Vol. 60. P. 1773–1784, 1787–1788.
9. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia // *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(1). CD001960.
10. Wysowski D.K., Corken A., Gallo-Torres H. et al. Postmarketing reports of QT prolongation and ventricular arrhythmia in association with cisapride and Food and Drug Administration regulatory actions // *Am J Gastroenterol.* 2001. Vol. 96. P. 1698–1703.
11. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia // *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(1). CD002096.
12. Saller R., Iten F., Reichling J. Dyspeptische Beschwerden und Phytotherapie – eine Übersicht über traditionelle und moderne Phytotherapeutika [Dyspeptic pain and phytotherapy – a review of traditional and modern herbal drugs] // *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 2001. Vol. 8. P. 263–273.
13. Thompson Coon J., Ernst E. Systematic review: Herbal medicinal products for non-ulcer dyspepsia // *Aliment Pharmacol Ther.* 2002. Vol. 16. P. 1689–1699.
14. Reichling J., Saller R. Iberis amara L. (Bittere Schleifenblume) – Profil einer Heilpflanze [Iberis amara L. (bitter candytuft) – profile of a medicinal plant] // *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 2002. Vol. 9 (Suppl. 1). P. 21–33.
15. ESCOP. European Scientific Cooperative on Phytotherapy Monographs. 2nd edn. Stuttgart, Germany: Thieme, 2003.
16. Saller R., Meier R., Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases // *Drugs.* 2001. Vol. 61. P. 2035–2063.
17. Willuhn G. Angelica root. In: Wichtl M. eds. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals.* Stuttgart, Germany: Medpharm Scientific Publisher, 2004. P. 38–41.
18. Saller R., Pfister-Hotz G., Iten F. et al. Iberogast: Eine moderne phytotherapeutische Arzneimittelkombination zur Behandlung funktioneller Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts (Dyspepsie, Colon irritabile) – von der Pflanzenheilkunde zur 'Evidence based Phytotherapy': Eine systematische Übersicht [Iberogast: a modern phytotherapeutic combined herbal drug for the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract (dyspepsia, irritable bowel syndrome) – from phytomedicine to 'evidence based phytotherapy'. A systematic review] // *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 2002. Vol. 9 (Suppl. 1). P. 1–20.
19. MacLean C.H., Morton S.C., Ofman J.J. et al. How useful are unpublished data from the Food and Drug Administration in meta-analysis? // *J Clin Epidemiol.* 2003. Vol. 56. P. 44–51.
20. Mulrow C.D., Oxman A.D. *Cochrane Collaboration Handbook. Update Software: The Cochrane Collaboration.* 1996.
21. Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C. et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gut.* 1999. Vol. 45 (Suppl. 2). P. 37–42.
22. Stanghellini V., Tosetti C., Paternico A. et al. Predominant symptoms identify different subgroups in functional dyspepsia // *Am J Gastroenterol.* 1999. Vol. 94. P. 2080–2085.
23. ESCOP. Software RevMan and RevMan Manual, 3rd edn. NCC: Monica Fischer, 1996.
24. 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. 116. A65 (Abstract).
25. Madisch A., Holtmann G., Mayr G. et al. Treatment of functional dyspepsia with a herbal preparation. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial // *Digestion.* 2004. Vol. 69. P. 45–52.
26. Sassini I., Buchert D. Efficacy and tolerability of the herbal preparation Iberogast in the therapy of functional dyspepsia // *Phytomedicine.* 2000. Vol. 7 (Suppl.). P. 91–92.
27. Nicolay K. Funktionelle Gastroenteropathien im therapeutischen Blindvergleich von Metoclopramid mit dem Phytotherapeutikum Iberogast // *Gastro-Entero-Hepatologie.* 1984. Vol. 2. P. 1–12.
28. Buchert D. Wirkung einer fixen Kombination bei gesicherter Non-Ulcus-Dyspepsie (Abstracts): 5. Phytotherapiekongress, Bonn, 1993 // *Zeitschrift für Phytotherapie.* 1994. Vol. 15. P. 24, 27.
29. Schnitker J., Schulte-Körne C. Integrierter Abschlussbericht PFK CR-III-003-94 G Biometrischer Teil. Bielefeld: Institut für angewandte Statistik, Schnitker GmbH, 1999. Report No. 1.
30. 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 // *Z Gastroenterol.* 2001. Vol. 39. P. 511–517.
31. Rösch W., Vinson B., Sassini I. A randomised clinical trial comparing the efficacy of a herbal preparation STW 5 with the prokinetic drug cisapride in patients with dysmotility type of functional dyspepsia // *Z Gastroenterol.* 2002. Vol. 40. P. 401–408.
32. Bailer J.C. The promise and problems of meta-analysis // *N Engl J Med.* 1997. Vol. 337. P. 559–561.
33. Berlin J.A., Santanna J., Schmid C.H. et al. Individual patient- versus group-level data meta-regressions for the investigation of treatment effect modifiers: ecological bias rears its ugly head // *Stat Med.* 2002. Vol. 21. P. 371–387.
34. Talley N.J., Meineche-Schmidt V., Pare P. et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies) // *Aliment Pharmacol Ther.* 1998. Vol. 12. P. 1055–1065.
35. Greiving I., Meister V., Monnerjahn C. et al. Chelidonium majus: a rare reason for severe hepatotoxic reaction. *Pharmacoevidentiol Drug Saf* 1998; Vol. 7: S66–9.
36. Benninger J., Schneider H.T., Schuppan D. et al. Acute hepatitis induced by greater celandine (*Chelidonium majus*) // *Gastroenterology.* 1999. Vol. 117. P. 1234–1237.
37. Freise J., Kohler S., Schneider B. Efficacy and tolerability of a fixed combination of peppermint oil and caraway oil in patients suffering from functional dyspepsia – comparison of the effects of enteric preparations // *Pharmazie.* 1999. Vol. 54. P. 210–215.
38. May B., Kohler S., Schneider B. Efficacy and tolerability of a fixed combination of peppermint oil and caraway oil in patients suffering from functional dyspepsia // *Aliment Pharmacol Ther.* 2000. Vol. 14. P. 1671–1677.
39. Stadelmann O., Kähler S., Kieser M., Stölte M. Pfefferminzöl/Ingwerextrakt bei funktioneller Dyspepsie. Randomisierte placebo-kontrollierte Wirksamkeits- und Verträglichkeitsstudie mit Kombinationspräparat // *Leber Magen Darm.* 1999. Vol. 29 (Suppl. 2). P. 1–8.

Перевод с английского выполнен
к.м.н. Ю.Е. Ефремовой

Расширение возможностей терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

К.м.н. Е.В. Балукова

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский ГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

В настоящее время не вызывает сомнения, что гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) остается наиболее распространенной патологией органов пищеварения. Выраженный полиморфизм клинических проявлений ГЭРБ, характерное хроническое течение оказывают существенное влияние на качество жизни больных, а также сопряжены с прямыми и косвенными экономическими затратами. Эффективная медикаментозная терапия включает назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП), антацидов, альгинатов, прокинетиков, при выявлении инфекции *H. pylori* – проведение эрадикационной терапии. Применение ИПП в большинстве случаев оказывается высокоэффективным в купировании основной симптоматики заболевания, заживлении эрозивных повреждений пищевода и предотвращении осложнений. Вместе с тем, несмотря на успех, достигнутый в лечении ГЭРБ с помощью ИПП, все еще остаются нерешенные задачи и значительные проблемы, обуславливающие необходимость создания и внедрения в клиническую практику более передовых антисекреторных препаратов, обладающих пролонгированным антисекреторным действием, гибкой схемой лечения, высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью. Дексилант® (декслансопризол – правовращающий энантиомер лансопризола) – препарат, в котором реализована инновационная технология двойного высвобождения действующего вещества, что позволяет оптимизировать воздействие препарата на внутрижелудочный pH, улучшить клинический ответ на лечение, а также повысить приверженность пациентов терапии.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, изжога, ингибиторы протонной помпы, декслансопризол.

Для цитирования: Балукова Е.В. Расширение возможностей терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // РМЖ. 2016. № 17. С. 1138–1142.

ABSTRACT

Expanding possibilities of treatment of gastroesophageal reflux disease
Balukova E.V.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Currently, there is no doubt that gastroesophageal reflux disease (GERD) is the most common disease of the digestive system. Expressed polymorphism of GERD clinical manifestations, typical chronic course significantly influence patient quality of life and are associated with direct and indirect economic costs. Effective drug therapy includes proton pump inhibitors (PPIs), antacids, alginates, prokinetic agents, in case of *H. pylori* detection - eradication therapy. PPIs use is highly effective in most cases in relieving main symptoms of the disease, healing of esophageal erosive lesions and preventing complications. However, despite the success achieved with PPIs usage in GERD treatment, some significant problems are still unsolved. It determines the necessity of creation and introduction into clinical practice of more advanced antisecretory drugs with prolonged antisecretory activity, flexible regimen, good safety and tolerability profile. Dexilant® (dexlansoprazole - dextrorotatory enantiomer of lansoprazole) - a drug with implemented innovative technology of dual release of the active ingredient to optimize the impact on intragastric pH, improve the clinical response to treatment and improve patient treatment adherence.

Key words: gastroesophageal reflux disease, heartburn, proton pump inhibitors, dexlansoprazole.

For citation: Balukova E.V. Expanding possibilities of treatment of gastroesophageal reflux disease // RMJ. 2016. № 17. P. 1138–1142.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – широко распространенное в популяции заболевание, в последнее время привлекающее к себе внимание ученых и практикующих врачей многих стран мира, что связано с ростом частоты выявления данной патологии, разнообразием клинических проявлений, включающих в т. ч. и экстраэзофагеальные. По своей распространенности ГЭРБ выходит на лидирующие позиции в ряду других гастроэнтерологических заболеваний. Так, в России распространенность ГЭРБ составляет от 11,6 до 23,6% [1]. В США и Бельгии только эндоскопически позитивная ГЭРБ выявляется у 21–27% популяции, в Японии – у 16,5%, а в ряде стран Азии – у

примерно 3–6% [2, 3]. Истинный показатель превышает статистические данные, что обусловлено высокой вариабельностью симптоматики и низкой обращаемостью пациентов за медицинской помощью. В странах Западной Европы и США широкие эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что 20–40% лиц постоянно (с различной частотой) испытывают изжогу – основной симптом ГЭРБ [4]. В некоторых регионах России изжогу, по данным выборочных исследований, периодически испытывают до 48,5% мужчин и 51,4% женщин [5]. По результатам исследования МЭГРЕ (2006 г.), изжогу и/или регургитацию 1 р./нед. и чаще в течение последних 12 мес. испытывают 13% населения [6]. Частота же

более редкой изжоги (реже 1 р./нед.) значительно выше и составляет в Санкт-Петербурге 33,3%, Красноярске – 39,4%, Кемерово – 32,2%, Рязани – 39,7% [1]. При этом к врачу обращается только 1/3 пациентов.

ГЭРБ – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, наличием функциональных нарушений и/или дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, простого (катарального), эрозивного или язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных со временем – цилиндроклеточной (железистой) метаплазии (пищевода Барретта) [7].

Основными целями терапии ГЭРБ являются купирование и контроль симптомов, улучшение самочувствия и качества жизни, лечение и предотвращение осложнений. Согласно российским и международным рекомендациям по ведению пациентов с ГЭРБ, модификацию образа жизни следует считать обязательной предпосылкой эффективного антирефлюксного лечения. Она включает в себя: снижение веса у пациентов с избыточной массой тела / ожирением, прекращение приема пищи за 2–3 ч до сна, сон с приподнятым изголовьем кровати (15 см) и уменьшение употребления продуктов, провоцирующих развитие рефлюкс-симптомов (томаты, кислые фруктовые соки, газированные напитки, шоколад, кофе, чеснок, лук, перец, алкогольные напитки) [7].

Эффективная медикаментозная терапия включает назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП), антацидов, альгинатов, прокинетики, а при выявлении инфекции *H. pylori* – проведение эрадикационной терапии. Несмотря на достаточно большое количество исследований, посвященных разработке стратегии и тактики лечения ГЭРБ, данные вопросы еще далеки от своего окончательного решения, а результаты терапии нередко остаются неудовлетворительными [8].

На сегодняшний день антисекреторная терапия с применением ИПП является «золотым стандартом» лечения ГЭРБ [9]. Применение ИПП в большинстве случаев оказывается высокоэффективным в купировании симптоматики заболевания, заживлении эрозивных повреждений пищевода и предотвращении осложнений. Тем не менее около 20–30% пациентов, в первую очередь с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) и/или внепищеводными проявлениями, характеризуются плохим ответом на терапию ИПП [10, 11]. Рефрактерными к терапии ИПП считаются пациенты с отсутствием полного заживления слизистой оболочки пищевода и/или удовлетворительного купирования симптомов после проведения полного курса лечения стандартной (1 р./сут) дозой ИПП [7]. Порядка 35% больных, принимающих ИПП 1 р./сут, не избавляются от симптомов полностью, 40–50% не отвечают на стандартную дозу препаратов (1 р./сут в течение 4–8 нед.) [12].

Неэффективность терапии ИПП объясняется влиянием множества факторов, среди которых необходимо выделить недостаточное подавление кислотопродукции, связанное с особенностями фармакокинетики ИПП, низкую приверженность пациента лечению, а также особенности патофизиологии ГЭРБ [13].

Так, с патофизиологической точки зрения ГЭРБ рассматривается как кислотозависимое заболевание, развивающееся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта. В основе патогенеза ГЭРБ лежит гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), возникновение которого обусловлено рядом механизмов:

- снижением давления и транзиторным расслаблением нижнего пищеводного сфинктера (ТР НПС);
- снижением пищеводного клиренса – объемного (нарушение вторичной перистальтики пищевода, обеспечивающей освобождение пищевода от рефлюктата) и химического (снижение выработки слюны и содержания бикарбонатов, присутствующих в слюне и пищеводном секрете);
- уменьшением резистентности слизистой оболочки пищевода (разрушение слизистой барьера пепсином, желчными кислотами, снижение внутриклеточного pH, ухудшение пищеводного кровотока);
- нарушением моторно-эвакуационной функции желудка и двенадцатиперстной кишки (по типу псевдостеноза выходного отдела желудка, хронической дуоденальной непроходимости с гиперкинезией двенадцатиперстной кишки, гипокинезии двенадцатиперстной кишки и желудка);
- повышением внутрибрюшного давления;
- грыжей пищеводного отверстия диафрагмы.

Определяющую роль в развитии и прогрессировании ГЭРБ играет состав рефлюктата. Кислое содержимое желудка вызывает менее выраженные воспалительно-деструктивные изменения слизистой оболочки нижней трети пищевода по сравнению с желчным, имеющим щелочные значения pH. Кроме того, присутствие в рефлюктате желчи повышает риск развития пищевода Барретта и рака пищевода [14]. Наличие слабокислых и слабощелочных рефлюксов, когда помимо соляной кислоты патологическое воздействие на слизистую оболочку пищевода оказывают желчные кислоты, лизолецитин и трипсин, также может быть причиной неэффективности ИПП у пациентов с ГЭРБ. При выявлении у пациента дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР) необходима комбинированная терапия, включающая помимо ИПП прокинетики, адсорбенты, антациды/альгинаты, урсодезоксихолевую кислоту.

Следует отметить, что наибольшее число кислотных рефлюксов отмечается после приема пищи, когда, казалось бы, ее буферные свойства должны снижать кислотность желудочного содержимого. Такой парадокс объясняется теорией «кислотного кармана», который является источником кислоты, поступающей в дистальный отдел пищевода после приема пищи. Согласно современным представлениям о патофизиологии ГЭРБ, именно сочетание максимальных размеров и проксимального положения «кислотного кармана» с патологическими транзиторными расслаблениями НПС лежит в основе формирования наиболее агрессивных кислотных рефлюксов, повреждающее действие которых значительно усиливается нарушением клиренса пищевода вплоть до формирования так называемой персистирующей кислотной выстилки в дистальных отделах пищевода [15]. Следует отметить, что в «кислотном кармане» могут обнаруживаться и компоненты дуоденального содержимого, в частности, желчные кислоты, которым, как указывалось выше, принадлежит важная роль в патогенезе пищевода Барретта [16, 17].

Наличие неконтролируемого постпрандиального «кислотного кармана» является одним из факторов, определяющим недостаточную эффективность ИПП. Однако применение ИПП в данном случае представляется вполне оправданным, поскольку, несмотря на то, что «кислотный карман» сохраняется, возрастает его значение pH, он становится менее кислым. Согласно концепции «кислотного кармана», лечение ГЭРБ должно быть направлено на его перемещение и нейтрализацию с помощью антирефлюксных препаратов – альгинатов.

Еще одной причиной неэффективности терапии ИПП является изжога, не связанная с ГЭРБ. Формирование этого ощущения может быть обусловлено нарушениями моторики пищевода и гиперсенситивностью его слизистой оболочки. Согласно Римским критериям IV, официально представленным в мае 2016 г., о гиперчувствительности пищевода можно говорить при наличии следующих симптомов по крайней мере в течение 3-х мес. за последние 6 мес. до постановки диагноза с частотой как минимум 2 р./нед.:

- 1) наличие изжоги или боли за грудиной;
- 2) нормальная эндоскопическая картина и отсутствие доказательств, что причиной симптомов является эозинофильный эзофагит;
- 3) отсутствие основных двигательных расстройств пищевода (ахалазия кардии / обструкция гастроэзофагеального соединения, диффузный эзофагеальный спазм, отсутствие перистальтики, пневмоперфорация пищевода);
- 4) наличие симптомов, несмотря на нормальное время экспозиции кислоты в пищеводе по данным 24 pH-импедансометрии пищевода [18, 19].

Кроме того, изжога может быть вариантом функционального расстройства – функциональной изжоги, критериями которой, согласно Римским критериям IV, является также наличие следующих симптомов по крайней мере в течение 3-х мес. за последние 6 мес. до постановки диагноза с частотой как минимум 2 р./нед.:

- 1) наличие жжения или боли за грудиной;
- 2) нет облегчения симптомов, несмотря на оптимальную антисекреторную терапию;
- 3) отсутствие доказательств, что ГЭР или эозинофильный эзофагит является причиной симптомов;
- 4) отсутствие основных двигательных расстройств пищевода (ахалазия кардии/обструкция гастроэзофагеального соединения, диффузный эзофагеальный спазм, отсутствие перистальтики, пневмоперфорация пищевода) [19].

В лечении пациентов с гиперсенситивным пищеводом и функциональной изжогой должны использоваться модуляторы боли: ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты в низких дозах [19–21].

Проблема комплаентности – несоблюдение больным рекомендаций врача относительно дозы и времени приема ИПП – одна из основных причин неэффективности терапии ГЭРБ. Считается оптимальным прием ИПП за 30 мин до еды, что позволяет обеспечить максимальную концентрацию препарата в крови в период максимальной стимуляции кислотопродукции принятой пищей. Такой режим приема соблюдают лишь 46% больных. Среди пациентов, нарушающих оптимальный режим приема ИПП, значительная часть больных принимает лекарство более чем за 1 ч до еды (39%), после еды (30%), перед сном (28%) или по необходимости (3%), что снижает эф-

фективность лечения [22]. Имеет значение и частота приема препарата в день. Согласно исследованиям A. Pau, S. Hungin (2012) с общим числом пациентов 1117, в 71–89% случаев пациенты готовы принимать препарат 1 р./сут [23]. Вместе с тем следует отметить, что все традиционные ИПП обладают относительно коротким периодом полувыведения из плазмы крови (1–2 ч) и ограниченное время находятся в системном кровотоке [24]. Поэтому при однократном приеме системное воздействие ИПП постепенно снижается, по истечении суток циркулирующие молекулы ИПП в плазме отсутствуют, а секреция кислоты восстанавливается за счет активации новых помп [25]. По этим причинам первый прием ИПП полностью купирует изжогу лишь у 30% больных, а у большинства пациентов в течение первых 2 дней лечения изжога не уменьшается [26].

Клинические ограничения ИПП и проблемы комплаентности не позволяют удовлетворить все потребности терапии пациентов с ГЭРБ. Идеальный препарат, который мог бы заполнить этот пробел, должен быть не менее эффективным при эрозивной и неэрозивной ГЭРБ, чем другие ИПП, обеспечивать продленное действие в течение дня, чтобы подавлять протонные помпы, активированные приемами пищи или синтезируемые *de novo* в промежутках между приемами очередной дозы, иметь гибкую схему лечения (1 р./сут независимо от еды), высокий профиль безопасности и хорошей переносимости.

Появление на рынке препарата Дексилант® (декслансопразол) во многом способствовало реализации вышеперечисленных потребностей. Дексилант® представляет собой правовращающий энантиомер (R-энантиомер) лансопразола – декслансопразол, который имеет более медленный клиренс, что обеспечивает более высокую концентрацию в плазме крови по сравнению с S-энантиомером лансопразола [27]. Декслансопразол хорошо всасывается при приеме внутрь, его биодоступность составляет $\geq 76\%$. Ключевой особенностью препарата Дексилант® является технология двойного высвобождения. В капсуле содержатся 2 типа покрытых кишечнорастворимой оболочкой гранул, которые высвобождают активное вещество при различных значениях pH в тонкой кишке. Гранулы 1-го типа составляют 25% от общей дозы препарата и начинают высвобождать активное вещество при pH 5,5, т. е. в течение 1 ч после приема препарата. Гранулы 2-го типа составляют 75% от общей дозы препарата и обеспечивают второе высвобождение активного вещества при pH 6,75 через 4–5 ч после приема, что позволяет сохранять pH желудочного содержимого >4 в течение 17 ч и принимать препарат 1 р./сут. В исследовании R. Fass, J. Inadomi, C. Han et al. (2012) показана целесообразность перевода пациента на однократный прием препарата Дексилант® в случаях, когда контроль симптомов ГЭРБ достигался только на фоне приема других ИПП 2 р./сут. У 88% больных с рефрактерной ГЭРБ, требующей приема ИПП 2 р./сут, после смены терапии на декслансопразол 30 мг 1 р./сут сохранялись адекватный контроль изжоги и качество жизни [28]. Немаловажной особенностью препарата является то, что Дексилант® может применяться в любое время дня вне зависимости от приема пищи [29]. В другом исследовании B.W. Behm (2011) продемонстрирована эффективность Дексиланта® как при эрозивной, так и при неэрозивной форме заболевания [30]. Препарат обеспечивает

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

контроль над изжогой до 24 ч, а также надежное заживление эрозий и поддержание излечения от эрозивного эзофагита [31]. Для заживления эрозий при эрозивном эзофагите Дексилант применяется в дозе 60 мг 1 р./сут до 8 нед., в качестве поддерживающей терапии – в дозе 30 мг 1 р./сут до 6 мес., для облегчения симптомов неэрозивной ГЭРБ – в дозе 30 мг 1 р./сут в течение 4 нед. Отмена декслансопрозола после излечения эрозивного эзофагита не приводит к нарастанию симптоматики и не сопровождается усилением гипергастринемии.

Таким образом, пролонгированный профиль антисекреторного действия декслансопрозола позволяет рассматривать его как эффективное средство лечения ГЭРБ при однократном применении, что способствует расширению возможностей терапии заболевания. Удобный режим приема препарата улучшает приверженность пациентов лечению, а также уменьшает вероятность возникновения побочных явлений, связанных с применением высоких доз ИПП.

Литература

1. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 6. С. 4–12 [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. i dr. Mnogocentrovoye issledovanie «Jepidemiologija gastroje-zofageal'noj refljusknoj bolezni v Rossii» (MJeGRE): pervye itogi // Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2009. № 6. S. 4–12 (in Russian)].
2. Исаков В.А. Эпидемиология ГЭРБ: восток и запад // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Специальный выпуск. 2004. № 5. С. 2–6 [Isakov V.A. Jepidemiologija GJeRB: vostok i zapad // Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. Special'nyj vypusk. 2004. № 5. S. 2–6 (in Russian)].
3. Allescher H.D. Diagnosis of gastroesophageal reflux // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 2002. Vol. 91 (18). P. 779–790.
4. El-Serag H., Hill C., Jones R. Systematic review: the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in primary care, using the UK General Practice Research Database // Aliment Pharmacol Ther. 2008. Vol. 29. P. 470–480.
5. Цуканов В.В., Гаркун О.Л. Клинико-морфологические особенности Н. pylory-ассоциированных заболеваний у сельского населения Тывы // РЖГТК. 2002. № 5 (17). С. 41 [Cukanov V.V., Garkun O.L. Kliniko-morfologicheskie osobennosti H.pylory-assoцированных zabolevanij u sel'skogo naselenija Tyvy // RZhGKGK. 2002. № 5 (17). S. 41 (in Russian)].
6. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. Общество против изжоги // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007. № 4. С. 5–10 [Lazebnik L.B., Bordin D.S., Masharova A.A. Obshhestvo protiv izzhogi // Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2007. № 4. S. 5–10 (in Russian)].
7. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Клинические рекомендации по диагностике и лечению. 2014. 30 с. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Truhmanov A.S. i dr. Gastrojezofageal'naja refljuskhnaja bolezni' // Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju. 2014. 30 s. (in Russian)].
8. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Достижения в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фарматека. 2007. № 2. С. 49–52 [Maev I.V., Kucheryavij Ju.A. Dostizhenija v diagnostike i lechenii gastrojezofageal'noj refljusknoj bolezni // Farmateka. 2007. № 2. S. 49–52 (in Russian)].
9. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний // Справ. поликлин. врача. 2013. № 7–8. С. 42–44 [Maev I.V., Andreev D.N., Goncharenko A.Ju., Dicheva D.T. Ingibitory protonnoj pompy kak osnova lechenija kislotozavisimyh zabolevanij // Sprav. poliklin. vracha. 2013. № 7–8. S. 42–44 (in Russian)].
10. Dean B. B., Gano Jr. A. D., Knight K. et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease // Clin Gastroenterol Hepatol. 2004. Vol. 2. P. 656–664.
11. Liker H.R., Ducrotter P., Malfertheiner P. Unmet medical needs among patients with gastroesophageal reflux disease: a foundation for improving management in primary care // Dig Dis. 2009. Vol. 27. P. 62–67.
12. Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P., Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease // World J Gastroenterol. 2013. Vol. 19(39). P. 6529–6535.
13. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др. Факторы, влияющие на эффективность лечения ГЭРБ ингибиторами протонной помпы // Терапевтический архив. 2012. № 2. С. 16–21 [Lazebnik L.B., Bordin D.S., Masharova A.A. i dr. Faktory, vlijajushhie na jeffektivnost' lechenija GJeRB ingibitorami protonnoj pompy // Terapevticheskij arhiv. 2012. № 2. S. 16–21 (in Russian)].
14. Dixon M.F., Axon A.T.R. Bile reflux gastritis and Barrett's esophagus: Further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? // Gut. 2001. Vol. 49. P. 359–363.
15. Quigley E.M., Schmidt-Martin D. Acid in pocket: a toxic currency // Gastroenterology. 2010. Vol. 139 (5). P. 1786–1788.
16. McQuaid K.R., Laine L., Fennerty M.B. et al. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-esophageal reflux disease and related neoplasia // Aliment. Pharmacol. Ther. 2011. Vol. 34. P. 146–165.
17. Bisschops R., Sifrim D., De Greef T. A study of bile exposure immediately above the gastroesophageal junction in GERD patients // Gastroenterology. 2006. Vol. 130 (4, Suppl. 2). A15.
18. Пасечников В.Д., Пасечников Д.В. Как добиться максимальной эффективности медикаментозной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фарматека. 2008. № 13. С. 68–72 [Pasechnikov V.D., Pasechnikov D.V. Kak dobit'sja maksimal'noj jeffektivnosti medikamentoznoj terapii gastrojezofageal'noj refljusknoj bolezni // Farmateka. 2008. № 13. S. 68–72 (in Russian)].
19. Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., Miwa H. et al. Esophageal disorders // Gastroenterology. 2016. Vol. 150. P. 1368–1379.
20. Viazis N., Karamanolis G., Vienna E., Karamanolis D.G. Selective-serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus // Therap. Adv. Gastroenterol. 2011. Vol. 4(5). P. 295–300.
21. Viazis N., Keyoglou A., Kanellopoulos A.K. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Am. J. Gastroenterol. 2012. Vol. 107(11). P. 1662–1667.
22. Gunaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J.M., Lascewski D.P. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease // Aliment Pharmacol Ther. 2006. Vol. 23. P. 1473–1477.
23. Бордин Д.С. Новый подход к повышению эффективности ингибиторов протонной помпы у больного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Лечащий врач. 2015. № 2. С. 34–37 [Bordin D.S. Novyj podhod k povysheniju jeffektivnosti ingibitorov protonnoj pompy u bol'nogo gastrojezofageal'noj refljusknoj bolezni'ju // Lechashij vrach. 2015. № 2. S. 34–37 (in Russian)].
24. Berardi R.R. A critical evaluation of proton pump inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux disease // Am J Manag Care. 2000. Vol. 6(9 Suppl). P. 491–505.
25. Hunt R.H., Armstrong D., James C. et al. Effect on intragastric pH of a PPI with a prolonged plasma half-life: comparison between tenatoprazole and esomeprazole on the duration of acid suppression in healthy male volunteers // Am J Gastroenterol. 2005. Vol. 100. P. 1949–1956.
26. McQuaid K., Laine L. Купирование изжоги с помощью ингибиторов протонной помпы: систематический обзор и метаанализ клинических испытаний // Клин. гастроэнтерол. и гепатол (русское издание). 2008. № 3. С. 184–192 [McQuaid K., Laine L. Kupirovanie izzhogi s pomoshh'ju ingibitorov protonnoj pompy: sistematscheskij obzor i metaanaliz klinicheskikh ispytanij // Klin. gastrojenterol. i gepatol (russkoe izdanie). 2008. № 3. P. 184–192 (in Russian)].
27. 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.
28. Fass R., Inadomi J., Han C. et al. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release // Clin Gastroenterol Hepatol. 2012. Vol. 10. P. 247–253.
29. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дексилант®. Пер. уд. ЛП 002477 от 26.05.2014 [Instrukcija po primeneniju lekarstvennogo preparata dlja medicinskogo primenenija Deksilant®. Reg. ud. LP 002477 ot 26.05.2014 (in Russian)].
30. Behm B.W., Peura D.A. Dexlansoprazole MR for the management of gastroesophageal reflux disease // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2011. Vol. 5. P. 439–445.
31. Ивашкин В.Т., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П. и др. Декслансопрозол для расширения возможностей терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. № 6. С. 120–123 [Ivashkin V.T., Abdulhakov R.A., Alekseeva O.P. i dr. Dekslansoprazol dlja rasshirenija vozmozhnostej terapii gastrojezofageal'noj refljusknoj bolezni // Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2015. № 6. S. 120–123 (in Russian)].

RU/DEX/0916/0003

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!

Эволюция в эрадикационной терапии НР-ассоциированных заболеваний. Выход за рамки стандартов?

Профессор Ю.П. Успенский, к.м.н. Ю.А. Фоминых, С.В. Иванов, И.О. Менакер

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский ГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ,
СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»

РЕЗЮМЕ

В последнее время особое значение стало придаваться поиску принципиально нового решения по оптимизации эрадикационной терапии *H. pylori*. **Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность использования продукта Хелинорм, назначаемого с целью терапии пациентов с НР-ассоциированной ЯБ двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Материал и методы: в исследование были включены 60 пациентов (средний возраст – 36 лет), которые были разделены на 3 группы по 20 человек. Пациенты группы 1 (группа активного контроля) принимали в течение 10 дней омепразол 20 мг 2 р./сут; кларитромицин 500 мг 2 р./сут; амоксициллин 1000 мг 2 р./сут; Де-Нол 240 мг 2 р./сут. Пациенты группы 2 (группа активного контроля) принимали в течение 10 дней все перечисленные препараты, кроме Де-Нола. К терапии пациентов группы 3 (основная группа) был добавлен продукт Хелинорм по 1 капсуле 2 р./сут во время еды в течение 28 дней. Обследование проводилось по окончании курса терапии и через 2 мес. от начала наблюдения.

Результаты: во всех 3-х группах наблюдалось статистически значимое уменьшение частоты встречаемости болей в животе: p составил 0,004, 0,008 и $<0,001$ для групп 1, 2 и 3 соответственно. Статистически значимое улучшение качества жизни наблюдалось у пациентов группы 2 по шкалам GH, VT и MH и у пациентов группы 3 по шкалам GH, BP, VT и MH. Гистологическое исследование биоптатов показало, что после проведенной терапии *H. pylori* определялся только у 1 пациента в группе 3 (Хелинорм), в противоположность 6 и 3 пациентам групп 1 и 2 соответственно.

Заключение: прием Хелинорма вместе со стандартной эрадикационной терапией: повышает эффективность эрадикации *H. pylori* на 10%; способствует купированию абдоминального болевого синдрома при ЯБ ДПК; имеет хорошую переносимость и безопасность; улучшает показатели качества жизни.

Ключевые слова: *H. pylori*, эрадикационная терапия, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, Хелинорм, боль в животе, качество жизни.

Для цитирования: Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Иванов С.В., Менакер И.О. Эволюция в эрадикационной терапии НР-ассоциированных заболеваний. Выход за рамки стандартов? // PMЖ. 2016. № 17. С. 1144–1152.

ABSTRACT

Evolution in eradication therapy of HP -associated diseases: beyond the standards?

Uspenskiy Yu.P., Fomin Yu. A., Ivanov S.V., Menaker I.O.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
City Clinical Elizabethan Hospital, Saint Petersburg

Recently special attention is paid to basically new solutions for optimization of *H. pylori* eradication therapy.

Objective: to study the effectiveness and safety of Helinorm therapy in patients with HP -associated duodenal ulcers (DU).

Material and methods. The study included 60 patients (mean age - 36 years), divided into 3 groups ($n=20$ each). Group 1 (active control) received omeprazole 20mg 2 times a day for 10 days; clarithromycin 500 mg bd; amoxicillin 1000 mg bd; De-nol 240 mg bd. Group 2 (active control) received all these drugs for 10 days, except De-nol. Group 3 (study group) additionally received Helinorm 1 capsule bd with food within 28 days. The examination was conducted at the end of therapy after 2 month after start of observation.

Results. Significant reduction of incidence of abdominal pain was revealed in all 3 groups: $p=0.004$, 0.008 and <0.001 for groups 1, 2 and 3, respectively. Significant improvement in quality of life was observed in group 2 (GH, VT and MH scales) and group 3 (GH, BP, VT and MH scales). Histological examination after treatment just in 1 patient in group 3, in 3 and 6 patients - in groups 1 and 2, respectively.

Conclusion. Combination of Helinorm with standard eradication therapy improves efficiency of *H. pylori* eradication by 10%; contributes to relief of abdominal pain in patients with DU, has good tolerability and safety profiles, improves quality of life.

Key words: *H. pylori*, eradication therapy, duodenal ulcer, Helinorm, abdominal pain, quality of life

For citation: Uspenskiy Yu.P., Fomin Yu. A., Ivanov S.V., Menaker I.O. Evolution in eradication therapy of HP -associated diseases: beyond the standards? // RMJ. 2016. № 17. P. 1144–1152.

Введение

Одним из наиболее «популярных» в гастроэнтерологии микроорганизмов, своего рода «притчей во языцех», является *Helicobacter pylori*. Установлено, что *H. pylori*

выявляется приблизительно у 30–35% населения в детском возрасте и у 50–85% во взрослой популяции [1–5]. В то же время необходимо отметить, что *H. pylori*-ассоциированные заболевания развиваются не чаще 10–20%

случаев [6]. Это наблюдение объясняется тем, что популяция *H. pylori* отличается крайне высокой генетической гетерогенностью, а ее штаммы значительно отличаются по вирулентности, следовательно, не все из них способны вызвать клинические проявления заболеваний [7]. Следует сказать, что даже инфицирование цитопатогенными штаммами отнюдь не означает фатальной неизбежности развития заболевания, существенное значение принадлежит особенностям макроорганизма, реализации других патогенетических факторов. Тем не менее уверенно доказано, что данный микроорганизм увеличивает риск развития язвенной болезни (ЯБ) и гастрита, является канцерогеном первого порядка и может способствовать формированию новообразований желудка (MALT-лимфома, аденокарцинома). И, несмотря на то, что микробная теория развития поражений гастродуоденальной области как уникальная и единственная не выдерживает критики с позиций классического учения о развитии болезни (в отношении *H. pylori* не выполняются такие постулаты Коха, как 100% инфицированность заболевших, отсутствие развития заболевания при зара-

жении микробной культурой в эксперименте), суждения о протективной роли бактерии также остаются бездоказательными. Вполне обоснованным является высказывание одного из ведущих хеликобактериологов мира Д. Грэхема: «Хороший хеликобактер – мертвый хеликобактер» (разумеется, в рамках применения данной максимы у больных и в группах лиц повышенного риска, а не у всей человеческой популяции в целом). Таким образом, клиническая и научная составляющие диктуют необходимость проведения эрадикационной терапии.

Принято подразделять показания к проведению эрадикационной терапии на абсолютные и относительные (табл. 1). Традиционно в клинической практике используются стандартные схемы антихеликобактерной терапии (АХБТ), в состав которых входят ингибиторы протонной помпы (ИПП) и антибактериальные препараты.

Как известно, эрадикацию инфекции *H. pylori* более 80% принято считать успешной. Зачастую данного положительного и эффективного результата практикующим врачам удается достичь не после первого и порой даже не после второго курса АХБТ. **По-прежнему существует ряд**

Таблица 1. Показания к проведению эрадикационной терапии (8)

Абсолютные показания	Относительные показания	Показания при исключении всех других причин развития заболеваний
Язвенная болезнь MALT-лимфома Атрофический гастрит Состояние после резекции желудка по поводу рака желудка Первая линия родства с больными раком желудка Желание пациента (после полной консультации врача)	Функциональная диспепсия Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь НПВП-гастропатии	Железодефицитная анемия Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура В ₁₂ -дефицитная анемия

Таблица 2. Схемы, рекомендуемые для эрадикации *H. pylori* (8)

Антихеликобактерная терапия	Регионы с низкой устойчивостью <i>H. pylori</i> к кларитромицину	Регионы с высокой устойчивостью <i>H. pylori</i> к кларитромицину
Терапия 1-й линии	Схемы на основе кларитромицина, в качестве альтернативы – схема на основе висмута (квадротерапия)	Схема на основе висмута (квадротерапия) или квадротерапия без висмута
Терапия 2-й линии	Схема на основе висмута (квадротерапия), если не использовалась в терапии 1-й линии, или схема на основе левофлоксацина	Схема на основе левофлоксацина
Терапия 3-й линии	Индивидуальный подбор препаратов после определения устойчивости микроорганизма к антибиотикам	Индивидуальный подбор препаратов после определения устойчивости микроорганизма к антибиотикам

Таблица 3. Результаты исследований по оценке резистентности *H. pylori* в России (13, 14)

Город	Взрослые	Дети	Год	Метод	Авторы
Москва	19,3%	н/д	2005	бак. анализ	Кудрявцева Л.В. и соавт.
	15,8% (первичная – 5,3%, вторичная – 10,5%)	н/д	2011	ПЦР	Лазебник Л.Б. и соавт.
Санкт-Петербург	н/д	28%	2007	ПЦР	Корниенко Е.А., Паролова Н.И.
	н/д	39%	2008		
	40%	н/д	2009	ПЦР	Успенский Ю.П. и соавт.
	7,8%	н/д	2011	бак. анализ	Саблин О.А. и соавт.
	36,7%	н/д	2012	бак. анализ	Жебрун А.Б., Сварваль А.В.
	25%	н/д	2014	бак. анализ	Симаненков В.И. и соавт.
Казань	10–11,4%	н/д	2011	ПЦР	Абдулхаков Р.А., Абузарова Э.Р., Абдулхаков С.Р. и соавт.
Уфа	н/д	18,47%	2010	ПЦР	Нижевич А.А.
Смоленск	7,6% (к эритромицину)	н/д	2010	бак. анализ	Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А.
Новосибирск	6%	н/д	2012	ПЦР	Осипенко М.Ф. и соавт.

проблем, приводящих к снижению эффективности АХБТ. К основным причинам, способствующим уменьшению процента успешной эрадикации, относятся:

1. Рост резистентности *H. pylori* к антибиотикам.
2. Побочные эффекты ИПП и антибактериальных препаратов.
3. Низкий уровень комплаентности и нежелание пациента принимать антибиотики.

Отмечено, что повышение резистентности *H. pylori* к антибиотикам приводит к катастрофическому уменьшению эффективности эрадикации – с 80–90% до 30–60% [9]. Одним из основных факторов, оказывающих негативное влияние на успех АХБТ, является характерная для многих стран тенденция к росту резистентности микроорганизма к кларитромицину – важнейшему компоненту стандартной тройной схемы эрадикации 1-й линии. Рекомендации III Маастрихтского консенсуса предписывают использование кларитромицина в схемах эрадикационной терапии 1-й линии, если резистентность *H. pylori* к этому антибиотику в данном регионе не превышает 15–20% [10]. Суммируя результаты 20 европейских исследований, в которых проведена оценка результатов стандартной тройной терапии 1-й линии, включавшей ИПП, амоксициллин и кларитромицин у 2751 пациента, можно заключить, что в случае чувствительности штаммов эрадикация достигается в среднем у 87,8%, а при устойчивости к кларитромицину – только у 18,3% пациентов [11], а по данным некоторых авторов, в условиях резистентности к кларитромицину процент эрадикации снижается даже до 14,3% [12]. В рекомендациях IV Маастрихтского консенсуса определено, что для регионов с высокой и низкой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину рекомендованы разные схемы терапии как 1-й, так и 2-й линии (табл. 2).

Резистентность *H. pylori* к антибиотикам в России также активно изучается. В большинстве отечественных исследований прослеживается тенденция к росту резистентности микроорганизма к кларитромицину, что согласуется с известными общемировыми данными (табл. 3).

В связи с нарастающей устойчивостью *H. pylori* к кларитромицину и другим антибиотикам, а также с наличием риска развития резистентности к новым антибактериальным препаратам, используемым в лечении хеликобактериоза, поиск и разработка новых схем терапии очень актуальны.

Одним из наиболее перспективных направлений оптимизации схем эрадикационной терапии является дополнительное использование в ее составе пробиотиков, возможность применения которых указана в общепринятых стандартах лечения инфекции *H. pylori*: IV Маастрихтское соглашение, рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых (2013), V Московское соглашение – Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (2013) [8, 15–17].

Дополнительное к стандартной эрадикационной терапии назначение пробиотиков повышает комплаентность, снижает частоту и выраженность побочных эффектов (дисбиоз кишечника, антибиотик-ассоциированная диарея), повышает эффективность эрадикации бактерии за счет прямого антагонистического влияния на *H. pylori* и повышения иммунного ответа организма человека [18–21].

В последнее время особое значение стало придаваться поиску принципиально нового решения по оптимизации

эрадикационной терапии. Группой немецких исследователей был разработан препарат на основе инактивированных клеток пробиотических бактерий *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™), выделенных и переработанных биотехнологическим путем. Важно подчеркнуть, что *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 – специально подобранный штамм лактобацилл, обладающий уникальной способностью специфично связываться с *H. pylori* и образовывать коагрегаты, не влияя на другие бактерии и нормальную кишечную флору. Данное специфическое связывание снижает подвижность *Helicobacter*, а агрегаты патогенов перестают связываться со слизистой ЖКТ и «вымываются» из желудка, что в результате приводит к уменьшению колонизации *H. pylori* в слизистой оболочке желудка, снижая риск развития гастрита и ЯБ [21, 22]. Исследования эффективности препарата показали, что имеет место снижение уровня *H. pylori* после 2х-недельного курса приема по данным дыхательного уреазного теста. В качестве критерия оценки эффективности элиминации *H. pylori* использовался мочевиновый дыхательный тест (МДТ): нагрузка *H. pylori* после 2 нед. приема Pylopass™. Установлено, что на фоне приема плацебо отмечено изменение МДТ на 3% по сравнению с исходным, а при использовании Pylopass – на 16% по сравнению с исходным [21, 23].

В России данный продукт зарегистрирован под торговым названием Хелинорм, является инновационным безрецептурным антихеликобактерным средством с принципиально новым механизмом действия [21].

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность использования продукта Хелинорм, назначаемого с целью терапии пациентов с НР-ассоциированной ЯБ двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Задачи исследования:

Выявить влияние продукта Хелинорм в составе комплексной эрадикационной терапии на:

- клиническую картину заболевания;
- эндоскопическую картину;
- обсемененность НР-инфекцией;
- качество жизни пациентов, принимающих Хелинорм;
- обосновать назначение Хелинорма в составе комплексной терапии.

Материал и методы

Тип исследования – проспективное когортное открытое сравнительное рандомизированное. Для распределения пациентов по группам была использована фиксированная блоковая рандомизация с переменным размером блока (Randomly Mixed Permuted Blocks). Выбор данного метода рандомизации был обусловлен необходимостью обеспечения одинакового размера групп сравнения – 1:1:1 (в процессе процедуры рандомизации использовался простой генератор случайных чисел).

В исследование включались пациенты с ЯБ ДПК, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*. Согласно критериям включения, представленным ниже, пациенты имели либо ЯБ ДПК в фазе рецидива язвообразования, либо рубцовую деформацию луковицы ДПК, на фоне эрозивного бульбита или иных эндоскопических проявлений воспалительного процесса в слизистой оболочке.

Критерии включения:

- подписание информированного согласия;
- отсутствие психических расстройств и интеллектуально-мнестических нарушений;

- наличие ЯБ ДПК, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, в фазе обострения на момент включения в исследование;
- отсутствие других острых заболеваний на момент включения в исследование.

Критерии исключения:

- наличие тяжелых органических заболеваний органов пищеварения или их осложнений, например, ЯБ (признаки кровотечения из ЖКТ, перфорация, пенетрация, стеноз пилорoduodenальной зоны, малигнизация), органических поражений кишечника (опухоли, дивертикулез), ОКИ, воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит и пр.) на момент включения в исследование;
- наличие выраженной сопутствующей патологии: недостаточность кровообращения, ХОБЛ с проявлениями дыхательной недостаточности, хроническая почечная недостаточность, хронические гепатиты различной этиологии, хроническая печеночная недостаточность;
- целиакия;
- системные заболевания соединительной ткани;
- прием стероидных препаратов;
- наличие аллергических реакций или непереносимость компонентов препарата;
- злоупотребление алкоголем;
- беременность или кормление грудью;
- невозможность или нежелание дать информированное согласие на участие в исследовании или на выполнение требований исследования;
- психические заболевания, в т. ч. ранее перенесенные, которые, по мнению исследователя, делают неприемлемым участие пациента в исследовании;
- наркомания в течение 1 года до включения в исследование;
- тяжелые судорожные расстройства в анамнезе;
- пациенты, склонные к отказу от исследования и выполнению предписаний врача;
- пациенты, участвующие в других клинических испытаниях.

В исследование были включены 60 пациентов (средний возраст – 36 лет), которые были разделены на 3 сходные по возрасту и гендерному составу группы по 20 человек.

Пациенты группы 1 (группа активного контроля) принимали следующую терапию в течение 10 дней:

- омепразол 20 мг 2 р./сут;
- кларитромицин 500 мг 2 р./сут;
- амоксициллин 1000 мг 2 р./сут;
- Де-нол 240 мг 2 р./сут.

Режим дозирования на протяжении всего периода терапии был неизменным.

Пациенты группы 2 (группа активного контроля) принимали эрадикационную терапию в течение 10 дней:

- омепразол 20 мг 2 р./сут;
- кларитромицин 500 мг 2 р./сут;
- амоксициллин 1000 мг 2 р./сут.

Режим дозирования на протяжении всего периода терапии также был неизменным.

Пациенты группы 3 (основная группа) принимали эрадикационную терапию в течение 10 дней:

- омепразол 20 мг 2 р./сут;
- кларитромицин 500 мг 2 р./сут;
- амоксициллин 1000 мг 2 р./сут;
- продукт Хелинорм по 1 капсуле 2 р./сут во время еды в течение 28 дней (начало приема исследуемого препарата, таким образом, совпадало с основным стартом терапии с применением стандартного эрадикационного комплекса и продолжалось еще 18 дней после окончания базисного курса).

В течение периода лечения проводилось динамическое наблюдение за пациентами. По окончании курса терапии всем пациентам были повторно проведены клиническое обследование, стандартизированный опрос, оценка качества жизни. Через 2 мес. от начала наблюдения пациентам выполнялось эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта с забором гистологического материала и уреазным тестом. Дизайн исследования представлен в таблице 4.

Таблица 4. Дизайн исследования (пациенты 3-х групп)

Визит	1	2	3	4	5
День	-2-3	0	10	28	56
Интервал (дни)	0	0	±2	±3	±3
Стандартизированный опрос	X		X	X	X
Объективное обследование	X				X
ФГДС	X				X
Гистологическое исследование биоптатов на НР	X				X
Уреазный тест для определения НР	X				X
Оценка качества жизни	X				X
Тест на беременность	X		X		
Оценка нежелательных явлений			X	X	X
Оценка дневников пациента			X		X
Оценка комплаентности			X		
Эрадикационная терапия		X			

Таблица 5. Динамика частоты гастроинтестинальных жалоб у пациентов групп 1, 2 и 3 после курса терапии

Жалобы	Момент наблюдения (начало / окончание курса терапии)	Количество пациентов, абс. (%)		
		Группа 1, n=20	Группа 2, n=20	Группа 3, n=20
Боль в животе	начало	18 (90)	15 (75)	19 (95)
	окончание	9 (45)	7 (35)	0 (0)
Изжога	начало	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	окончание	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Отрыжка	начало	8 (40)	7 (35)	7 (35)
	окончание	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Тошнота	начало	6 (30)	4 (20)	7 (35)
	окончание	4 (20)	0 (0)	0 (0)
Рвота	начало	1 (5)	2 (10)	0 (0)
	окончание	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Чувство горечи во рту	начало	6 (30)	7 (35)	10 (50)
	окончание	4 (20)	0 (0)	0 (0)
Урчание в животе	начало	7 (35)	7 (35)	4 (20)
	окончание	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Вздутие живота	начало	9 (45)	10 (50)	4 (20)
	окончание	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Диарея	начало	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	окончание	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Запоры	начало	0 (0)	0 (0)	2 (10)
	окончание	0 (0)	2 (10)	0 (0)

Конечными точками исследования были следующие: частота жалоб пациентов, частота положительных тестов на *H. pylori*, частота эндоскопических и гистологических изменений по данным ФГДС, значения показателей по шкалам качества жизни опросника SF-36.

Анализ полученных в результате исследования данных был проведен с помощью пакета статистических программ SPSS 17.0 (SPSS Inc., США) с использованием методов параметрической и непараметрической статистики [24–26]. Определение типа распределения данных проводилось с использованием критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Так как фактические данные имели распределение, отличное от нормального, для статистического описания средних тенденций вариационных была использована медиана.

Для сравнения количественных признаков в динамике использовался парный критерий Вилкоксона (в зависимости от типа распределения данных). Сравнение групп наблюдения проводилось с помощью непараметрического дисперсионного анализа (критерий Краскела – Уоллиса).

Для сравнения качественных признаков в динамике использовался критерий Мак-Нимара, для сравнения частоты исходов в группах наблюдения – критерий χ^2 Пирсона и его вариации (поправка Йейтса на непрерывность и точный критерий Фишера).

Уровень статистической значимости $p < 0,05$ считался достаточным для отклонения нулевой статистической гипотезы и вывода о статистической значимости различий данных, полученных в исследовании. При проведении множественных сравнений для коррекции критического уровня статистической значимости использовалась поправка Бонферрони.

Результаты исследования

Все пациенты завершили исследование в соответствии с протоколом.

Оценка жалоб пациентов

У включенных в исследование пациентов на момент начала наблюдения наиболее распространенными жалобами были боли в животе, отрыжка, тошнота, чувство горечи во рту, урчание в животе и вздутие живота. Динамика частоты гастроинтестинальных жалоб после курса терапии представлена в таблице 5.

Среди жалоб наибольший интерес представлял болевой синдром как наиболее существенно влиявший на качество жизни пациентов.

При сравнении момента окончания наблюдения и момента начала терапии во всех 3-х группах наблюдалось статистически значимое уменьшение частоты встречаемости

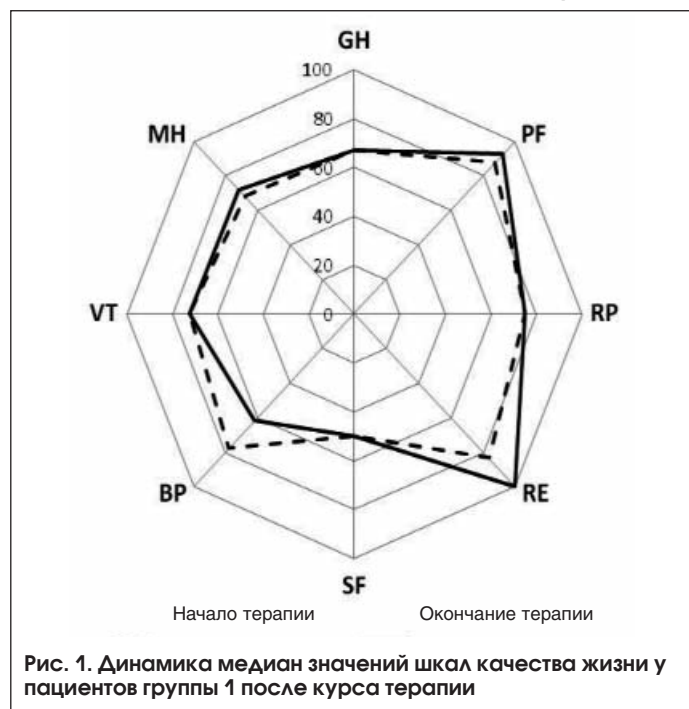


Рис. 1. Динамика медиан значений шкал качества жизни у пациентов группы 1 после курса терапии

Таблица 6. Динамика значений по шкалам опросника SF-36 в группах наблюдения

Шкала	Момент наблюдения (начало / окончание курса терапии)	Значения, баллы					
		Группа 1, n=20		Группа 2, n=20		Группа 3, n=20	
		Медиана	p	Медиана	p	Медиана	p
Общее состояние здоровья (GH)	начало	67	0,068	57	0,006	66,5	0,009
	окончание	67		87		87	
Физическое функционирование (PF)	начало	87,5	0,729	87,5	0,082	85	0,074
	окончание	92,5		92,5		87,5	
Ролевое физическое функционирование (RP)	начало	75	0,842	75	0,059	87,5	0,487
	окончание	75		75		75	
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	начало	83,5	0,538	83,5	0,436	67	0,322
	окончание	100		100		100	
Социальное функционирование (SF)	начало	50	1,000	50	0,541	50	0,052
	окончание	50		50		63	
Интенсивность боли (BP)	начало	78	0,360	74	0,428	58	0,031
	окончание	62		84		84	
Жизненная активность (VT)	начало	72,5	0,360	55	<0,001	50	0,034
	окончание	72,5		75		65	
Психологическое здоровье (MH)	начало	68	0,111	56	0,004	52	0,040
	окончание	72		86		60	

Новый подход к контролю Хеликобактер пилори*



- Способствует профилактике болезней желудка

СВОЕВРЕМЕННО

Дополнительная информация на сайте: www.helinorm.ru

* Среди реализуемых в России БАД, подавляющих *Helicobacter pylori*.

ИЗГОТОВИТЕЛЬ: ООО «Крафт», РФ, 197002, г. Санкт-Петербург, пр. Медиков д.5, лит. В, пом. 7-Н (адрес производства: 188679, Ленинградская обл., Всеволожский район, пос. им. Морозова на площадях Опытного завода ФГУП РНЦ «Прикладная химия», цех 206, корпус 102, 209).
МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «Нижфарм», РФ, 603950, г. Нижний Новгород, ГСП-459, ул.Салганская, д.7, тел. +7 831 278 80 88, факс +7 831 430 72 13.
Свидетельство о государственной регистрации: № - RU.77.99.11.004.E.007.414.07.14 от 31.07.2014 г. ТУ 9157-010-56264254-14.
Продукт прошел добровольную сертификацию. Произведено из сырья Pylopass (*Lactobacillus reuteri* DSMZ17648), Германия.
Имеются противопоказания. Реклама.

STADA
C I S

www.stada.ru

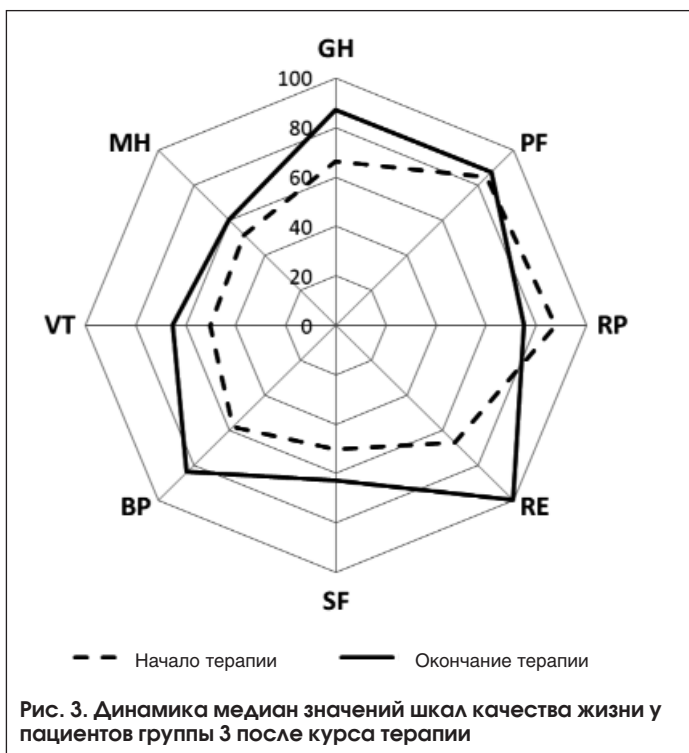
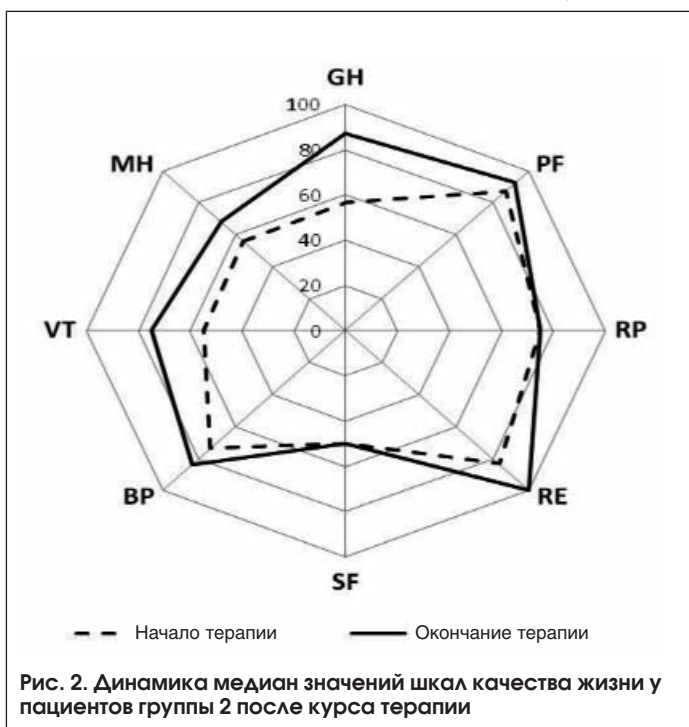
БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ.

болей в животе: уровень статистической значимости составил 0,004, 0,008 и <0,001 для групп 1, 2 и 3 соответственно.

При попарном сравнении групп между собой в отношении снижения частоты встречаемости болевого синдрома статистически значимые различия были выявлены между группами 3 и 1 ($\chi^2=12,554$, $p<0,001$) и между группами 3 и 2 ($\chi^2=11,165$, $p=0,001$), в то время как между группами 1 и 2 статистических различий выявлено не было ($\chi^2=0,036$, $p=0,849$).

Оценка качества жизни пациентов

После курса терапии статистически значимое улучшение качества жизни наблюдалось у пациентов группы 2 по



шкалам GH, VT и MH и у пациентов группы 3 по шкалам GH, BP, VT и MH, в то время как у пациентов группы 1 статистически значимого изменения качества жизни не наблюдалось ни по одной из шкал. Динамика показателей качества жизни пациентов представлена в таблице 6 и на рисунках 1–3.

Сравнение динамики показателей шкал качества жизни выявило статистически значимые различия между группами только в отношении шкалы «интенсивность боли» BP ($\chi^2=2,920$, $p=0,012$). Близкими к статистически значимым оказались различия между группами и в отношении шкалы жизненной активности VT ($\chi^2=5,942$, $p=0,051$). Попарные межгрупповые сравнения значения показателя качества жизни по шкале «интенсивность боли» показали статистически значимые различия между группами 3 и 1 ($U=111,5$, $p=0,015$) и между группами 3 и 2 ($U=106,0$, $p=0,010$), в то время как группы 1 и 2 статистически не различались ($U=179,5$, $p=0,583$).



Таблица 7. Динамика результатов гистологического исследования и уреазного теста на *Helicobacter pylori* в группах наблюдения

Группа наблюдения	Количество пациентов с положительным результатом диагностики <i>H. pylori</i> , абс. (%)		Значимость различий «до – после», р	Значимость различий между группами, р
	начало курса терапии	окончание курса терапии		
Гистологическое исследование				
Группа 1, n=20	20 (100)	6 (30)	<0,001	0,102
Группа 2, n=20	20 (100)	3 (15)	<0,001	
Группа 3, n=20	20 (100)	1 (5)	<0,001	
Уреазный тест				
Группа 1, n=20	20 (100)	4 (20)	<0,001	0,108
Группа 2, n=20	20 (100)	2 (10)	<0,001	
Группа 3, n=20	20 (100)	0 (0)	<0,001	

Оценка данных ФГДС

По данным ФГДС у всех включенных в исследование пациентов был диагностирован хронический *H. pylori*-ассоциированный гастродуоденит. У 7 (12%) пациентов имелась рубцовая деформация луковицы ДПК, у 13 (22%) пациентов имелись эрозии в луковице ДПК, у всех пациентов отмечались отечность и гиперемия слизистой ДПК.

У 22 (37%) пациентов была выявлена язва ДПК, у 14 (23%) пациентов имелся эрозивный бульбит, у остальных 24 (40%) пациентов имел место катаральный дуоденит.

На фоне проводимой терапии во всех группах пациентов отмечено улучшение эндоскопической картины – язвенный дефект зарубцевался у всех пациентов, имевших язву ДПК на момент начала наблюдения, у пациентов с эрозивным дуоденитом имевшиеся эрозии на фоне терапии эпителизировались.

При этом гиперемия и отечность слизистой оболочки желудка и ДПК сохранялись у 5 (25%) пациентов группы 1, 2 (10%) пациентов группы 2 и у 2 (10%) пациентов группы 3.

Оценка результатов гистологического метода диагностики *H. pylori* и уреазного теста

На момент начала исследования положительный результат гистологического исследования для диагностики *H. pylori* и положительный уреазный тест были выявлены у всех включенных в исследование пациентов (согласно критериям включения в исследование).

После курса лечения во всех 3-х группах отмечено статистически значимое снижение частоты выявления положительного итога диагностики *H. pylori* по результатам как гистологического исследования, так и уреазного теста (табл. 7, рис. 4). Тем не менее в группе, получавшей Хелинорм, после окончания курса терапии только у 1 пациента гистологическое исследование показало наличие *H. pylori*, в противоположность 6 и 3 пациентам групп активного контроля с добавлением Де-Нола и просто эрадикационной терапии соответственно.

Как видно из полученных данных, у включенных в исследование пациентов результаты выявления *H. pylori* при использовании гистологического метода и уреазного теста не имели существенных расхождений.

Обсуждение результатов

По результатам анализа исследовательских данных, после курса эрадикационной терапии положительная клиническая динамика наблюдалась во всех 3-х группах пациентов, но при этом болевой синдром достоверно более эффективно элиминировался у пациентов группы 3, получавших исследуемый Хелинорм в дополнение к эрадикационной терапии. Также обратило на себя внимание отсутствие нежелательных явлений в группе исследуемого продукта Хелинорм, что позволяет сделать благоприятное заключение в отношении профиля его безопасности.

После использования продукта Хелинорм в комплексе с эрадикационной терапией отмечено более выраженное улучшение качества жизни по сравнению с обычно используемыми схемами эрадикации *H. pylori*, в первую очередь улучшение качества жизни пациентов было связано со снижением выраженности болевого синдрома.

Элиминация *H. pylori* по данным обоих использованных тестов (гистологического и уреазного) была более эффективной в группе пациентов, принимавших Хелинорм (95 и 100% соответственно), при этом эндоскопическая динамика была сходной во всех 3-х группах наблюдения.

Полученные результаты позволяют предположить, что включение продукта Хелинорм в стандартную эрадикационную схему лечения может повысить эффективность терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. По эффективности такая комбинация сравнима с группой, получавшей эрадикационную терапию + Де-Нол, а благоприятный профиль безопасности средства Хелинорм выгодно выделяет продукт среди препаратов для борьбы с *H. pylori*.

Заключение

Прием продукта Хелинорм вместе со стандартной эрадикационной терапией:

- повышает эффективность эрадикации *H. pylori* на 10%;
- оказывает положительное влияние на клиническую картину заболевания *Helicobacter pylori*-ассоциированной ЯБ ДПК и, в частности, способствует купированию абдоминального болевого синдрома;
- имеет хорошую переносимость и безопасность;
- улучшает показатели качества жизни, что свидетельствует о высокой медико-экономической эффективности данного подхода к лечению.

Таким образом, Хелинорм может быть рекомендован для применения у пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями.

Рекомендуемая схема приема продукта Хелинорм – по 1 капсуле 2 р./сут в течение 28 дней, на фоне эрадикационной терапии.

Литература

1. Циммерман Я.С. Проблемы антихеликобактерной терапии язвенной болезни и других гастродуоденальных заболеваний, ее эффективность и последствия // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. № 2 (13). С. 106–108 [Cimmerman Ja.S. Problemy antigelikobakternoj terapii jазvennoj bolezni i drugih gastroduodenal'nyh zabolevanij, ee jeffektivnost' i posledstviya // Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2001. № 2 (13). S. 106–108 (in Russian)].
2. Everhart J.E. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori* // Gastroenterol. Clin. North. Am. 2000. Vol. 29. P. 559–578.
3. Корниенко Е.А. Инфекция *Helicobacter pylori* у детей: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 272 с. [Kornienko E.A. Infekcija *Helicobacter pylori* u detej: rukovodstvo. M.: GJeOTAR-Media. 2011. 272 s. (in Russian)].
4. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* infection // N Engl J Med. 2010. Vol. 363(6). P. 595–596.
5. Барышникова Н.В. Дисбиоз кишечника и инфекция *Helicobacter pylori*. Особенности патогенеза, клиники и лечения // LAP Lambert Academic Publishing. 2011. С. 10–13 [Baryschnikova N.V. Disbioz kishhechnika i infekcija *Helicobacter pylori*. Osobennosti patogenez, kliniki i lechenija // LAP Lambert Academic Publishing. 2011. S. 10–13 (in Russian)].
6. Hocker M., Hohenberger P. *Helicobacter pylori* virulence factors – one part of a big picture // Lancet. 2003. Vol. 362 (9391). P. 1231–1233.
7. Чукот С.З., Пасечников В.Д. Определяют ли факторы вирулентности *H. pylori* характер гастродуоденальной патологии? // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. № 2. С. 74–81 [Chukov S.Z., Pasechnikov V.D. Opredelajut li faktory virulentnosti *H. pylori* harakter gastroduodenal'noj patologii? // Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2001. № 2. S. 74–81 (in Russian)].
8. Malfertheiner P. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV / Florence Consensus Report // Gut. 2012. Vol. 61. P. 646–664.
9. Жебрун А.Б., Александрова В.А., Гончарова Л.Б., Ткаченко Е.И. Диагностика, профилактика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* инфекцией: пособие для врачей. СПб., 2002. 44 с. [Zhebrun A.B., Aleksandrova V.A., Goncharova L.B., Tkachenko E.I. Diagnostika, profilaktika i lechenie zabolevanij, associirovannyh s *Helicobacter pylori* infekciej: posobie dlja vrachej. SPb., 2002. 44 s. (in Russian)].
10. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. 2007. Vol. 56. P. 772–778.
11. Megraud F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance // Gut. 2007. Vol. 56. P. 1502–1507.

12. Щербakov П.Л., Кашников В.С., Корниенко Е.А. Лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Лечащий врач. 2010. № 7. С. 6–11 [Shherbakov P.L., Kashnikov V.S., Kornienko E.A. Lechenie zabolevanij, associirovannyh s *Helicobacter pylori* // Lechashhij vrach. 2010. № 7. S. 6–11 (in Russian)].
13. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Суворов А.Н. Анализ мировых данных по резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину // Вестник практического врача. 2012. № 1. С. 20–27 [Uspenskij Ju.P., Baryshnikova N.V., Suvorov A.N. Analiz mirovyh dannyh po rezistentnosti *Helicobacter pylori* k klaritromicinu // Vestnik prakticheskogo vracha. 2012. № 1. S. 20–27 (in Russian)].
14. Simanekov V., Zakharova N., Zhebrun A. et al. Efficacy of modified high dose acid-suppressing triple therapy with bismuth substrate as first-line therapy to eradicate *H. pylori* in Russia population [poster]. On European Helicobacter Study Group XXVIIIth International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation & Cancer. Rome, Italy, 12.10.2014.
15. Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Синдром раздраженного кишечника (рекомендации для практических врачей). М., 2008. 34 с. [Parfenov A.I., Ruchkina I.N. Sindrom razdrzhennogo kishhechnika (rekommendacii dlja prakticheskikh vrachej). M., 2008. 34 s. (in Russian)].
16. Szajewska H., Horvath A., Piowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. // Aliment Pharmacol Ther 2010. Vol. 32. P. 1069–1079.
17. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Фоминых Ю.А., Белоусова Л.Н. Оптимизация лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, инфицированных высокопатогенными штаммами: Тезисы докладов XXXVII сессии ЦНИИ гастроэнтерологии, XI съезда Научного общества гастроэнтерологов России «Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения», 1–2 марта 2011 г. С. 52–54 [Uspenskij Ju.P., Baryshnikova N.V., Fominyh Ju.A., Belousova L.N. Optimizacija lechenija bol'nyh jazvennoj bolezni'ju dvenadcatiperstnoj kishki, associirovannoj s *Helicobacter pylori*, inficirovannyh vysokopatogennymi shtammami: Tezisy dokladov XXXVII sessii CNII Gastroenterologii, XI s#ezda Nauchnogo obshhestva gastroenterologov Rossii «Patologija organov pishhevarenija i associirovannye s nej zabolevanija. Problemnye voprosy i puti reshenija», 1–2 marta 2011 g. S. 52–54 (in Russian)].
18. Захаренко С.М., Фоминых Ю.А., Белоусова Л.Н. Инфекции, антибиотики и дисбиоз кишечника // Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению / под ред. А.Н. Суворова, Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенского. СПб.: ИнформМед, 2013. С. 87–136 [Zaharenko S.M., Fominyh Ju.A., Belousova L.N. Infekcii, antibiotiki i disbioz kishhechnika. // Disbioz kishhechnika. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniju / pod red. A.N. Suvorova, E.I. Tkachenko, Ju.P. Uspenskogo. SPb.: InformMed, 2013. S. 87–136 (in Russian)].
19. Успенский Ю.П., Захаренко С.М., Фоминых Ю.А. Перспективы использования мультивидовых пробиотиков для профилактики развития антибиотик-ассоциированной диареи // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 2. С. 54–64 [Uspenskij Ju.P., Zaharenko S.M., Fominyh Ju.A. Perspektivy ispol'zovanija multividovyh probiotikov dlja profilaktiki razvitija antibiotik-associirovannoj diarei // Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastroenterologija. 2013. № 2. S. 54–64 (in Russian)].
20. Барышникова Н.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Суворов А.Н. Лечение *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. СПб.: ИнформМед, 2011. С. 531–533 [Baryshnikova N.V., Uspenskij Ju.P., Fominyh Ju.A., Suvorov A.N. Lechenie *Helicobacter pylori*-associirovannyh zabolevanij // Uspenskij Ju.P., Suvorov A.N., Baryshnikova N.V. Infekcija *Helicobacter pylori* v klinicheskoi praktike. SPb.: InformMed, 2011. S. 531–533 (in Russian)].
21. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Фоминых Ю.А. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: проблемы и перспективы // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2015. № 1. С. 8–17 [Uspenskij Ju.P., Baryshnikova N.V., Fominyh Ju.A. Lechenie infekcii *Helicobacter pylori*: problemy i perspektivy // Consilium Medicum. Gastroenterologija. 2015. № 1. S. 8–17 (in Russian)].
22. Holz C., Busjahn A., Mehling H. et al. Significant Reduction in *Helicobacter pylori* Load in Humans with Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSM17648: A Pilot Study. 2015. Vol. 7(2). P. 91–100.
23. Mehling H., Busjahn A. Non-Viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) as a New Approach to *Helicobacter pylori* Control in Humans // Nutrients. 2013. Vol. 5. P. 3062–3073.
24. Гржибовский А.М. Выбор статистического критерия для проверки гипотез // Экология человека. 2008. № 11. С. 48–57 [Grzhibovskij A.M. Vybory statisticheskogo kriterija dlja proverki gipotez // Jekologija cheloveka. 2008. № 11. S. 48–57 (in Russian)].
25. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ Statistica и SPSS // Наука и Здравоохранение. 2016. № 1. С. 7–23 [Grzhibovskij A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Opisatel'naja statistika s ispol'zovaniem paketov statisticheskikh program Statistica i SPSS // Nauka i Zdravooohranenie. 2016. № 1. S. 7–23 (in Russian)].
26. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Когортные исследования в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 3. С. 5–16. [Grzhibovskij, A.M., Ivanov S.V. Kogortnye issledovaniya v zdravooohranenii // Nauka i Zdravooohranenie. 2015. № 3. S. 5–16 (in Russian)].



в рамках школы клинического диагноза

АКАДЕМИКА
Ивашкина В.Т.

26 ноября 2016 г.
«ХОЧУ ВСЕ ЗНАТЬ
О ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ»
МОСКВА

РОПИП
Российское общество
по изучению печени

www.RSLS.ru

Реклама

Симптоматические (вторичные) гастродуоденальные язвы в клинической практике

К.м.н. О.И. Костюкевич¹, к.м.н. Г.Г. Карнута²

¹ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

²НУЗ «Дорожная клиническая больница им. Н.А. Семашко на ст. Люблино ОАО «РЖД»

РЕЗЮМЕ

Распространенность вторичных, симптоматических язв растет с каждым годом. В статье представлена подробная классификация симптоматических гастродуоденальных язв, включающая в себя стрессовые, эндокринные и лекарственные язвы, язвы при тяжелых соматических заболеваниях, приведен дифференциальный диагноз первичных и вторичных (симптоматических) гастродуоденальных язв, алгоритм диагностического поиска и основные методы диагностики симптоматических язв.

Одними из наиболее часто встречающихся в терапевтической практике симптоматических язв являются лекарственные, в основном ассоциированные с приемом НПВП. Приведены факторы и степени риска развития НПВП-гастропатии, сформулированные в рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов.

В статье приведены особенности течения, патогенеза и диагностики гипоксических язв у пациентов с декомпенсацией ХСН, язв при хронических заболеваниях легких, гиперпаратиреозе, синдроме Золлинера – Эллисона, острых стрессовых язв.

Лечение симптоматических язв описано в соответствии с причиной возникновения язвы. Помимо лечения основного заболевания рекомендована и противоязвенная терапия, включающая в себя ингибиторы протонной помпы (ИПП) – препараты, имеющие наилучший профиль эффективности и безопасности. Опасность возникновения массивных кровотечений и летального исхода обуславливает обязательное проведение профилактики у пациентов с высоким риском развития эрозивно-язвенного поражения ЖКТ.

Ключевые слова: симптоматические гастродуоденальные язвы, НПВП-гастропатия, острые стрессовые язвы, синдром Золлинера – Эллисона.

Для цитирования: Костюкевич О.И., Карнута Г.Г. Симптоматические (вторичные) гастродуоденальные язвы в клинической практике // РМЖ. 2016. № 17. С. 1153–1157.

ABSTRACT

Symptomatic (secondary) gastroduodenal ulcers in clinical practice

Kostyukevich O.I.¹, Karnuta G.G.²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Road Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Lublino station, JSC "Russian Railways"

Prevalence of secondary, symptomatic gastroduodenal ulcers (SGU) is increasing every year. The paper presents detailed classification of SGU (stress, endocrine and drug ulcers, in patients with severe somatic diseases), differential diagnosis of primary and SGU, diagnostic algorithm and basic methods of SGU diagnosis.

One of the most frequent SGU are drug ulcers, associated mainly with NSAIDs intake. Factors and risk degree of NSAID-gastropathy development are discussed, presented in Guidelines of American Gastroenterological Association.

The paper addresses features of the course, pathogenesis and diagnosis of hypoxic ulcers in patients with decompensated heart failure, ulcers in patients with chronic lung disease, hyperparathyroidism, Zollinger-Ellison syndrome, acute stress ulcers.

Symptomatic ulcer treatment is described in accordance with the cause. In addition to treating the underlying disease antiulcer therapy is recommended, which includes proton pump inhibitors (PPIs) - drugs, having the best efficacy and safety profile. The risk of major bleeding and death determines mandatory prophylaxis in patients at high risk of erosive and ulcerative lesions of gastrointestinal tract.

Key words: symptomatic gastroduodenal ulcers, NSAID-gastropathy, acute stress ulcers, Zollinger-Ellison syndrome.

For citation: Kostyukevich O.I., Karnuta G.G. Symptomatic (secondary) gastroduodenal ulcers in clinical practice // RMJ. 2016. № 17. P. 1153–1157.

Открытие микроорганизма *H. pylori* и изучение его роли в патогенезе язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) привели к настоящему прорыву в лечении язвенной болезни (ЯБ). Схемы эрадикации уже прочно внедрены в сознание практикующих врачей. Повсеместно поступают данные о значительном снижении заболеваемости и смертности от осложнений ЯБ. Казалось бы, недалек тот час, когда мы провозгласим «победу над язвой». Однако нишу НР-ассоциированной ЯБ стали занимать вторичные, симптоматические язвы, распространен-

ность которых растет с каждым годом. Мы все чаще сталкиваемся с пациентами, у которых, несмотря на эффективную эрадикацию, гастродуоденальные язвы постоянно рецидивируют либо изначально отсутствуют маркеры НР-инфекции. Практикующим врачам хорошо известно, как сложно работать с этой группой пациентов.

Немного терминологии:

Язва – дефект слизистой оболочки, проникающий в подслизистый слой.

Гастродуоденальные язвы (ГДЯ) подразделяют на первичные и вторичные.

Первичные ГДЯ (собственно ЯБ) – заболевание, основным этиологическим фактором которого является инфекция *H. pylori*.

Вторичные, или симптоматические, ГДЯ – острые или хронические деструкции слизистой оболочки (СО) желудка, являющиеся не самостоятельным заболеванием, а следствием других патологических состояний.

В зависимости от причины можно выделить следующие группы симптоматических ГДЯ:

1. Стрессовые язвы, возникающие в экстремальных ситуациях при распространенных ожогах (язвы Курлинга), тяжелых травмах, операциях, ОНМК, инфаркте миокарда.

2. Лекарственные язвы, развивающиеся при приеме ряда лекарственных препаратов, прежде всего НПВС.

3. Язвы при тяжелых соматических заболеваниях, к которым относятся заболевания печени и желчевыводящих

путей (ЖВП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая болезнь почек (ХБП), ХОБЛ и др.

4. Эндокринные язвы при сахарном диабете, болезни Иценко – Кушинга, синдроме Золлингера – Эллисона, гиперпаратиреозе.

5. Кроме того, все чаще приходится дифференцировать первичные ГДЯ с проявлением болезни Крона, распространенность которой в последнее время значительно выросла.

Мы видим, что спектр патологии, приводящей к развитию ГДЯ, довольно широк. С учетом высокой распространенности данных заболеваний в популяции, а также повсеместного использования НПВС количество пациентов с симптоматическими ГДЯ неуклонно растет. Так, язвенные поражения встречаются в 80% после обширных операций и травм, у 10–30% пациентов с тяжелыми соматическими заболеваниями, у 25% лиц, регулярно принимающих НПВС.

Таблица 1. Отличительные особенности язвенной болезни и симптоматических гастродуоденальных язв

Признак	Язвенная болезнь	Симптоматические ГДЯ
Наследственная предрасположенность	Есть	Нет
Анамнез	Отсутствие	Прием НПВС Наличие ССЗ Заболевания печени и желчного пузыря ХОБЛ и др. Ожоги, операции, травмы в анамнезе
Возраст	Часто дебют в молодом возрасте	Часто у пожилых пациентов старше 65 лет
Течение	Характерны сезонные обострения	Часто затяжное, обострения связаны с прогрессией основного заболевания или приемом лекарственных препаратов
Наличие <i>H. pylori</i>	Обязательно стойкая ремиссия после эрадикации НР	Возможно, эрадикация НР влияет на частоту рецидивов
Клиническая картина	Классическая	Чаше стертая симптоматика Высокая частота ЖКК (до 30%)
Эндоскопическая характеристика	Признаки хронического воспаления, формирование рубцов. Чаше одиночные язвы или эрозии	Острые или хронические язвы Характерно множественное поражение, сочетание эрозий и язв Большие размеры
Локализация	Чаше в ДПК	Чаше в желудке

Таблица 2. Основные методы обследования

	Метод обследования	Цель исследования
1.	Общий анализ крови	Выявление анемии, гипохромной (при хронической кровопотере) или нормохромной, лейкоцитоза, повышения СОЭ
2.	Биохимический анализ крови	Выявление дислипидемии как фактора риска атеросклероза, гипергликемии, гиперкальциемии, железодефицита, признаков печеночной и почечной недостаточности
3.	УЗИ брюшной полости и почек	Признаки поражения печени, поджелудочной железы, ЖКБ, патология почек (МКБ как проявление гиперпаратиреоза)
4.	МРТ и КТ брюшной полости с контрастированием	Выявление гастриномы и других неоплазий, стеноз чревного ствола, брыжеечных артерий, косвенные признаки ВЗК (болезнь Крона, ЯК)
5.	ЭГДС	Определение локализации, размеров и других характеристик язвенного дефекта, оценка эффективности терапии, взятие биопсии, диагностика НР-инфекции
6.	Биопсия СО	Обязательна при локализации язвенного дефекта в желудке для исключения неопластического процесса (особенно при расположении язвы на большой кривизне)
7.	Диагностика <i>H. pylori</i>	Прямой и косвенным методом. При положительном результате – эрадикация, при отрицательном – повторная диагностика другим методом
8.	ЭКГ, ЭхоГК, функциональные методы исследования ССС	Для выявления патологии ССС (ИБС, ХСН, системный атеросклероз)
9.	Колоноскопия	При подозрении на болезнь Крона
10.	Рентгенография грудной клетки, ФВД	Для выявления заболеваний легких (ХОБЛ, эмфизема легких)
11.	Определение уровня гастрина	Диагностика синдрома Золлингера – Эллисона

Важными клиническими особенностями вторичных ГДЯ являются:

- часто бессимптомное течение;
- высокая частота осложнений, прежде всего желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК).

Некоторые отличительные особенности ЯБ и симптоматических язв, наиболее часто используемые в клинической практике, приведены в таблице 1.

Необходимость диагностического поиска вторичной причины язвенного поражения желудка или ДПК возникает в следующих случаях:

- отсутствие НР-инфекции (отрицательный результат как минимум 2-х методов диагностики НР);
 - множественные эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК;
 - крупные или гигантские размеры язвы;
 - резистентность к терапии;
 - дебют заболевания в возрасте старше 65 лет;
 - отсутствие симптомов или стертая клиническая картина.
- Перечень основных методов обследования пациентов приведен в таблице 2.

Алгоритм диагностического поиска при симптоматических ГДЯ представлен на рисунке 1.

Теперь подробнее остановимся на некоторых наиболее распространенных вариантах вторичных язв.

Лекарственные язвы в общетерапевтической практике, пожалуй, встречаются наиболее часто. Безусловно, ведущей причиной является прием НПВС. Механизм их повреждающего действия реализуется посредством угнетения синтеза простагландина Е, который является важным фактором защиты СО желудка. Прием антитромбоцитарных препаратов (аспирин, клопидогрел, тиклопидин) входит в современные рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. С учетом высокой распространенности ССЗ в популяции количество пациентов, длительно принимающих антитромбоцитарные препараты, весьма велико. У 25% таких пациентов развивается эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ [2]. Частота ЖКК при применении аспирина составляет от 1,8 до 3,7%, а при приеме двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин и клопидогрел) – от 3,0 до 4,9% [3].

Факторы риска развития НПВП-гастропатии сформулированы в рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов (The American College of Gastroenterology-ACG) [4]. Выделены градации по степени риска: высокий, умеренный и низкий риск (табл. 3).

Гастродуоденальные язвы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы

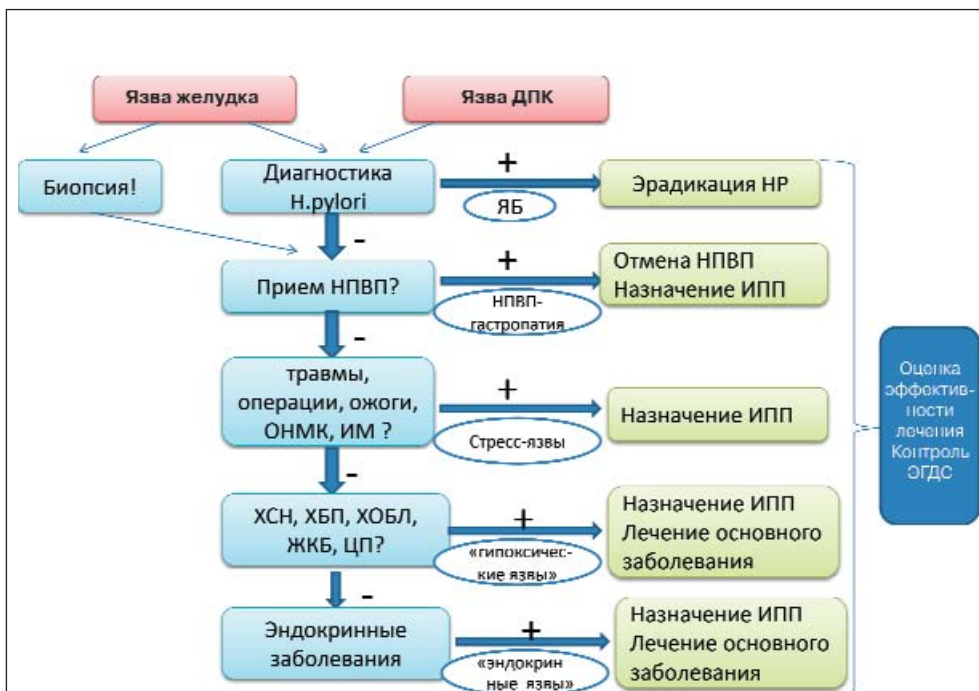


Рис. 1. Алгоритм диагностики и лечения симптоматических ГДЯ

Симптоматические язвы при ССЗ обнаруживаются у 10–30% пациентов. Это так называемые гипоксические язвы.

Основную роль в их возникновении играют следующие факторы: нарушение микроциркуляции в СО желудка, снижение скорости кровотока, повышение показателей свертывания крови, атеросклеротическое поражение брюшного отдела аорты и ее висцеральных ветвей (чревной, верхнебрыжеечной артерий). Ситуация усугубляется необходимостью приема такими пациентами антитромбоцитарных препаратов, что значительно повышает риск развития ГДЯ.

Трофические язвы, развившиеся у больных с декомпенсацией кровообращения, обычно локализируются в желудке, бывают множественными, нередко наблюдаются гигантские язвы диаметром > 3 см, характерны кровотечения. Именно ЖКК оказывается ведущим симп-

Таблица 3. Риск развития НПВП-гастропатии

Риск	Низкий	Умеренный	Высокий
	Нет язвенного анамнеза и нет факторов риска	Неосложненная язва в анамнезе и/или 1–2 фактора риска	Осложненная язва в анамнезе и/или > 2 факторов риска
Факторы риска:	• Возраст > 65 лет • Наличие инфекции <i>H. pylori</i> • Высокая доза НПВС • Одновременный прием НПВС, ГКС и антикоагулянтов • Диспепсия или наличие симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)		

томо язвенного поражения у больных с кардиальной декомпенсацией [5].

Гастродуоденальные язвы при хронических заболеваниях легких

В патогенезе таких язв играют роль гипоксия и гиперкапния, которая вызывает спазм артерий подслизистого слоя стенки желудка. Это приводит к ишемии и гипоксии СО. Гиперкапния сама по себе определяет развитие нескольких факторов: накопление в тканях недоокисленных продуктов обмена (ацидоз), появление вазоактивных метаболитов, действующих в основном как вазодилататоры, снижение тонуса гладкомышечных клеток в стенках резистивных сосудов и увеличение проницаемости капилляров. Доказано, что гиперкапнии принадлежит первичная, пусковая роль в нарушении регуляции сосудистого тонуса стенки желудка. Повреждения в СО желудка могут возникнуть за счет побочного действия лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний легких. К ним относятся производные метилксантина, адреностимуляторы, системные глюкокортикостероиды (на фоне их применения при бронхиальной астме увеличиваются частота и выраженность таких заболеваний, как эзофагит, хронический гастрит, симптоматические язвы, дуоденит). Теофиллин и его аналоги способствуют развитию гастростаза и снижению тонуса сфинктера пищевода, адреномиметики усиливают тканевую гипоксию СО желудка и кишечника.

При гиперпаратиреозе происходит избыточная продукция паратгормона, регулирующего обмен кальция в организме. Паратгормон стимулирует секрецию соляной кислоты в желудке, а гиперкальциемия – секрецию соляной кислоты и гастрина.

Синдром Золлингера – Эллисона возникает в результате развития опухоли, продуцирующей гастрин. Локализоваться она может в самых различных местах: в области головки или хвоста поджелудочной железы (85% случаев). В 15% случаев опухоль локализуется в желудке или является проявлением множественной эндокринной неоплазии (МЭН).

Развитие язв, устойчивых к лечению, связано с повышенной выработкой желудочного сока и, соответственно, соляной кислоты и ферментов. Поскольку содержащаяся в желудке соляная кислота не успевает нейтрализоваться, она поступает ДПК и тонкий кишечник. При этом нормальная кислотность содержимого кишечника повышается, pH снижается, что приводит к развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР).

Механизм развития острой стрессовой язвы является нарушение баланса факторов защиты и агрессии СО желудка и ДПК. Механизм развития язв включает в себя выброс в кровь стрессорных гормонов глюкокортикостероидов и катехоламинов, которые стимулируют выброс соляной кислоты, уменьшают продукцию желудочной слизи, способствуют нарушению микроциркуляции. Чаще всего такие симптоматические стрессовые язвы образуются на слизистой оболочке дна и тела желудка, реже в двенадцатиперстной кишке. Гастродуоденальные язвы, возникшие при стрессовых ситуациях (распространенные ожоги и травмы, обширные операции), наблюдаются почти в 80% случаев.

Лечение и профилактика симптоматических ГДЯ

Лечение симптоматических ГДЯ во многом зависит от причины, их вызвавшей. В первую очередь следует лечить

основное заболевание, параллельно должна проводиться *противоязвенная терапия*.

При СГДЯ, развивающихся на фоне других заболеваний внутренних органов, важное место отводится комплексной терапии основного заболевания, борьбе с гипоксией, сердечно-сосудистой, почечной и печеночной недостаточностью и т. д. При лекарственных язвах следует отменить ulcerогенные препараты, а при невозможности сделать это – заменить их на менее активно действующие на СО желудка и ДПК [6]. При эндокринных язвах необходимо выявить и удалить гормонально активную опухоль. При резистентности к консервативной терапии и невозможности радикального лечения решается вопрос о гастрэктомии.

Противоязвенная терапия. Из всех противоязвенных препаратов предпочтение на сегодняшний день отдается ИПП, имеющим наилучший профиль эффективности и безопасности (уровень доказательности А). Назначаются ИПП в высоких терапевтических дозах, на продолжительный срок и с обязательным контролем ЭГДС (до заживления дефекта СО). При выявлении НР-инфекции обязательна эрадикация (А).

Профилактика

У пациентов с высоким риском развития эрозивно-язвенного поражения ЖКТ необходимость профилактики не вызывает сомнения. Она связана с опасностью возникновения массивных кровотечений, летальность при которых достигает 60–80%. Профилактику следует проводить больным с политравмой, ожогами, перенесшим обширные оперативные вмешательства, длительно принимающим НПВП, соматическим больным с тяжелыми расстройствами дыхания, кровообращения и др.

Больным с высокой степенью риска показана длительная антисекреторная терапия ИПП (уровень доказательности А).

Очевидно, что необходимо проводить профилактику НПВС-гастропатии и ЖКК на фоне антитромбоцитарной терапии. Действенным способом снижения риска желудочно-кишечных осложнений является назначение ИПП. Согласно международным рекомендациям, ИПП служат препаратами выбора для терапии и профилактики НПВС-индуцированных гастропатий и поражений ЖКТ на фоне антитромбоцитарной терапии (класс доказательности А). Назначение ИПП эффективно не только при монотерапии аспирином, но и при двойной антитромбоцитарной терапии [7–9].

При назначении ИПП необходимо оценить факторы риска и сопутствующие заболевания (табл. 3). Возраст, использование варфарина, стероидов, НПВС или инфекция *H. pylori* увеличивают риск ЖКК на фоне антитромбоцитарной терапии.

При выборе ИПП для пациентов с ССЗ необходимо помнить о возможности лекарственного взаимодействия. Показано, что некоторые ИПП, метаболизирующиеся посредством системы цитохрома Р450, могут приводить к снижению антитромбоцитарной эффективности клопидогрела. Клопидогрел – пролекарство, которое при помощи системы цитохрома Р450 в печени трансформируется в активный метаболит. Применение ИПП может ингибировать превращение клопидогрела в активный метаболит за счет влияния на CYP2C19, приводя к ослаблению его активности [10, 11].

Препаратом выбора в таких случаях является **пантопразол (Контролок®)**, который имеет более низкую афин-

ность к системе цитохрома P450 и не влияет на ее активность. Таким образом, именно пантопразол является оптимальным препаратом для совместного назначения с другими препаратами, что особенно актуально для коморбидных пациентов, вынужденных одновременно принимать несколько лекарств. Контролок® является оригинальным препаратом пантопразола с высокой степенью эффективности и оптимальным профилем безопасности. Кроме того, Контролок® характеризуется более продолжительным кислотоснижающим эффектом в сравнении с другими ИПП [12].

Молекула оригинального пантопразола имеет уникальную двойную оболочку, которая защищает действующее вещество от агрессивной кислой среды желудка и позволяет ему всасываться в кишечнике. Контролок® обладает такими свойствами, как необратимая и полная блокада протонных помп, линейная биодоступность (одинаковая для каждого дня терапии), независимость от приема пищи, совместимость с другими лекарственными средствами, в т. ч. с антитромбоцитарными препаратами [13]. Назначается препарат в дозе 40 мг 1–2 р./сут сроком до 4 нед. и более до полного рубцевания язвенного дефекта.

Таким образом, Контролок® является препаратом выбора как для лечения, так и для профилактики вторичных ГДЯ, в особенности у пациентов с сопутствующей патологией, вынужденных принимать другие лекарственные препараты. Это обусловлено минимальными межлекарственными взаимодействиями, влиянием пантопразола на систему цитохрома P450 и продолжительным, стойким кислотоснижающим эффектом.

Литература

1. Рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеросклероза (подготовлены Е.П. Панченко с участием Е.С. Кропачевой) // Атеротромбоз. 2009. № 1 (2). С. 38–54 [Rekomendacii po antitromboticheskoj terapii u bol'nyh so stabil'nymi proyavlenijami ateroskleroza (podgotovleny E.P. Pan-

chenko s uchastiem E.S. Kropachevoj)] // Aterotromboz. 2009. № 1 (2). С. 38–54 (in Russian)].

2. Cryer B., Feldman M. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on endogenous gastrointestinal prostaglandins and therapeutic strategies for prevention and treatment of nonsteroidal, anti-inflammatory drug-induced damage // Archive Intern Med. 1992. Vol. 152. P. 1145–1155.

3. Peters R., Mehta S., Fox K. et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study // Circulation. 2003. Vol. 108 (14). P. 1682–1687.

4. Lanza F., Chan F., Quigley E. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications // Am J Gastroenterol. 2009. Vol. 104. P. 728–738.

5. Калинин А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь: в чем сходство и в чем различия? // РЖГГК. 2008. № 1. С. 59–68 [Kalinin A.V. Simptomaticheskie gastroduodenal'nye jazvy i jazvennaja bolezni: v chem shodstvo i v chem razlichija? // RZhGGK. 2008. № 1. С. 59–68 (in Russian)].

6. Калинин А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы // Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение / под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. М.: Миклош, 2007. С. 95–98 [Kalinin A.V. Simptomaticheskie gastroduodenal'nye jazvy // Gastroenterologija i gepatologija. Diagnostika i lechenie / pod red. A.V. Kalinina, A.I. Hazanova. M.: Miklosh, 2007. С. 95–98 (in Russian)].

7. Rostom A., Wells G., Tugwell P. et al. The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: a Cochrane collaboration metaanalysis of randomized controlled trials // J Rheumatol. 2000. Vol. 27. P. 2203–2214.

8. Lanas A., Garcia-Rodriguez L.A., Arroyo M.T. et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants // Am J Gastroenterol. 2007. Vol. 102. P. 507–515.

9. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F. et al. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease // N Engl J Med. 2010. Vol. 363. P. 1909–1917.

10. Farid N.A., Kurihara A., Wrighton S.A. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans // J Clin Pharmacol. 2010. Vol. 50. P. 126–142.

11. Roden D.M., Stein C.M. Clopidogrel and the concept of high-risk pharmacokinetics // Circulation. 2009. Vol. 119. P. 2127–2130.

12. Логинов А.Ф. Выбор ингибитора протонной помпы для профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений желудка // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2009. № 4. С. 13–21 [Loginov A.F. Vybor ingibitora protonnoj pompy dlja profilaktiki i lechenija NPVP-inducirovannyh porazhenij zheludka // Klinicheskie perspektivy gastroenterologii i gepatologii. 2009. № 4. С. 13–21 (in Russian)].

13. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Профилактика желудочно-кишечных осложнений при приеме антитромбоцитарных препаратов // Доказательная гастроэнтерология. 2012. № 2. С. 77–82 [Korneeva O.N., Drapkina O.M. Profilaktika zheludочно-kishechnykh oslozhnenij pri prieme antitrombotitsarnyx preparatov // Dokazatel'naja gastroenterologija. 2012. № 2. С. 77–82 (in Russian)].

RU/PANTO/0916/0015

Приказ №243 Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 05.04.2016 г.



Бактериофаги: теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности

Третья научно-практическая конференция с международным участием

Гостиница "Рэдиссон Славянская" (Москва, Площадь Европы, 2)

13–15 октября 2016 года

Информация на сайте www.congress-phages.ru

Вторичная профилактика при перфоративном течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

Л.А. Любская, Д.М.Н. И.Ю. Колесникова, И.В. Любский

ГБОУ ВПО «Тверской ГМУ» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: индивидуализация вторичной профилактики при перфоративном течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК).

Материал и методы: обследованы 70 пациентов с неосложненным течением ЯБДК, 69 – с перфорацией дуоденальной язвы в анамнезе. В последней группе 59 больных получали стандартные, а 10 – высокие дозы омепразола (60 мг/сут). Оценивались антисекреторный эффект, сроки рубцевания язвы, результаты эрадикации *H. pylori*. Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи компьютерных программ Statistica 5.0 for Windows, Excel for Windows XP Professional.

Результаты: достаточный антисекреторный эффект отмечен у больных с неосложненным течением ЯБДК (91,4%), а также у пациентов с перфорацией дуоденальной язвы в анамнезе, получающих омепразол 60 мг/сут (80%). У 1/3 больных с осложненным течением заболевания отмечены резистентность к стандартным дозам омепразола, замедленное рубцевание язвы – в среднем на 1,6 дня. Неэффективность предшествующей секретолитической терапии может быть объяснена не резистентностью пациентов к ингибиторам протонной помпы (ИПП), а исходно высокой гиперацидностью, требующей увеличения дозы антисекреторного препарата.

Через 2 мес. после завершения лечения была выполнена ПЦР кала на инфекцию *H. pylori*. При неосложненном течении ЯБДК эрадикация была более успешной (93,9%), при перфорации дуоденальной язвы в анамнезе эрадикационная терапия была эффективной в 77,5% случаев у пациентов, получавших стандартную дозу антисекреторного препарата, и у 87,5% – с повышенной дозой ИПП. Результаты, вероятнее всего, обусловлены недостаточным эффектом секретолитиков, но нельзя недооценивать возможный низкий уровень комплаентности пациентов, перенесших перфорацию дуоденальной язвы.

Заключение: у 23,7% пациентов, перенесших перфорацию дуоденальной язвы, регистрируется недостаточный антисекреторный эффект стандартных доз омепразола, что сопровождается увеличением сроков рубцевания язвы, снижением эффективности эрадикационных схем и требует превентивного назначения высоких доз омепразола.

Ключевые слова: антисекреторная терапия, перфорация дуоденальной язвы, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, суточная pH-метрия.

Для цитирования: Любская Л.А., Колесникова И.Ю., Любский И.В. Вторичная профилактика при перфоративном течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // PMЖ. 2016. № 17. С. 1158–1160.

ABSTRACT

Secondary prevention in patients with perforated duodenal ulcer

Lyubskaya L.A., Kolesnikova I.Yu., Lyubskiy I.V.

Tver State Medical University

Objective: the individualization of secondary prevention for complicated peptic ulcer of the duodenum (PUD).

Material and methods: the sampling of 70 patients with uncomplicated for PUD, and 69 - perforated ulcers in history. In the latter group of 59 patients received standard, and 10 is high doses of omeprazole. Estimated antisecretory effect, terms of healing of ulcers, the results of the eradication of *H. pylori*.

Results: sufficient antisecretory effect is observed in patients with uncomplicated for PUD (91,4%), as well as in patients with perforated duodenal ulcers in history, receiving 60 mg of omeprazole in the day (80%). One-third of patients with complicated course of the disease is marked resistance to standard doses of omeprazole, slow-healing sores, on average, 1.6 days.

Conclusion: the 23,7% of patients treated with perforated duodenal ulcer, is registered by the lack of antisecretory effect of standard doses of omeprazole, which is accompanied by an increase in terms of scarring of ulcers, decrease in efficiency of eradication schemes and requires preventive appointment of high doses of omeprazole.

Key words: 24-hour pH metry, antisecretory therapy, peptic ulcer, perforation duodenal ulcers.

For citation: Lyubskaya L.A., Kolesnikova I.Yu., Lyubskiy I.V. Secondary prevention in patients with perforated duodenal ulcer // RMJ. 2016. № 17. P. 1158–1160.

Д о настоящего времени не существует эффективных мер профилактики деструктивных осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК). Показано, что наиболее важной мерой вторичной профилактики

данных осложнений является элиминация инфекции *Helicobacter pylori* [1]. Существующие стандарты лечения ЯБДК не дифференцированы в отношении благоприятного и осложненного течения заболевания [2], хотя рядом исследователей отмечена меньшая эффективность стан-

дартной терапии ЯБДК у больных, перенесших перфорацию язвы с последующим ушиванием [3–5].

Цели настоящего исследования: сопоставление эффективности стандартной антисекреторной и эрадикационной терапии у больных с ЯБДК, перенесших перфорацию язвы, и без таковой, а также индивидуализация вторичной профилактики при осложненном течении ЯБДК.

Материал и методы

Обследовано 139 больных (мужчин – 107, женщин – 32; средний возраст – $34,50 \pm 1,65$ года) ЯБДК в фазе рецидива, подтвержденной эндоскопически. Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю включены 70 пациентов (мужчин – 48, женщин – 22; средний возраст – $38,0 \pm 1,8$ года) с неосложненным течением ЯБДК; критерии включения – язвенный анамнез не менее 1 года, отсутствие любых осложнений ЯБДК; во 2-ю вошли 69 больных (мужчин – 59, женщин – 10; средний возраст – $34,0 \pm 1,2$ года; $p > 0,05$) с перфорацией язвы в анамнезе; критерии включения: время (не менее 1 года), прошедшее с момента перфорации, отсутствие любых оперативных вмешательств (кроме ушивания язвы). В 1-й группе НР-позитивными были 33 (47,1%) пациента, а во 2-й – 48 (69,6%; $p_{\chi^2} < 0,05$). Все пациенты получали стандартную противоязвенную терапию (омепразол 40 мг/сут; всем НР-позитивным пациентам назначалась стандартная 10-дневная схема эрадикационной терапии 1-й или 2-й линии [6–8]). Кроме того, 10 (14,5%) больных 2-й группы (случайно выбранные мужчины, средний возраст – $30,0 \pm 2,3$ года, из них 9 – НР-позитивные) исходно назначалась доза 60 мг омепразола.

Всем больным выполнялось клинко-инструментальное обследование. Проводились эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с гистологическим исследованием на НР, дыхательный уреазный тест. Изучались данные суточного интрагастрального мониторинга pH на 4–5-й день стандартной терапии с использованием аппаратно-программного комплекса «Гастроскан-24» (НПП «Исток-Система», Московская обл., г. Фрязино). Критерием достаточной кислотосупрессии считалось достижение $pH > 3,0$ ед. в течение не менее 75% времени суток [9]. В случае выявления недостаточной кислотосупрессии на фоне лечения по данным суточной pH-метрии доза омепразола увеличивалась до 60 мг.

На 14-й день лечения выполнялась ЭГДС с оценкой динамики язвенного дефекта. В случае сохранения язвы повторные эндоскопические исследования выполнялись каждые 7 дней до полного рубцевания язвенного дефекта.

Через 2 мес. после завершения как основной, так и поддерживающей терапии проводился контроль эрадикации НР-инфекции методом ПЦР в кале.

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи компьютерных программ Statistica 5.0 for Windows, Excel for Windows XP Professional. Для данных с нормальным распределением рассчитывались параметрические критерии: среднее (M , P), стандартная ошибка (m , p), иначе – непараметрические (критерий χ^2). Статистически значимыми считались различия между группами при уровне безошибочного прогноза более 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

На фоне проводимой антисекреторной терапии стандартными дозами омепразола (табл. 1) отмечено снижение кислотности в теле желудка. Показатели среднесуточного pH в теле желудка были достаточно высокими в обеих группах. Достаточный эффект антисекреторной терапии ($pH > 3,0$ ед. 75% суток и более) существенно реже отмечался у пациентов 2-й группы, чем при неосложненном течении заболевания. Это позволило прогнозировать более низкий эффект стандартной противоязвенной и эрадикационной терапии у пациентов с перфорацией в анамнезе. У пациентов с осложненным течением ЯБДК, получавших омепразол 60 мг/сут, средний интрагастральный pH составил $5,30 \pm 0,12$ ед., длительность времени с $pH > 3,0$ ед. в теле желудка – $84,0 \pm 1,3\%$, а достаточный эффект антисекреторной терапии выявлен у 8 (80%) пациентов. Иначе говоря, результаты секретолитической терапии были сопоставимы с таковыми при неосложненном течении ЯБДК. По данным литературы [10], около 10–12% пациентов генетически нечувствительны к ИПП, по-видимому, это объясняет недостаточный антисекреторный эффект у близкой доли больных с осложненным и неосложненным течением ЯБДК, получающих, соответственно, повышенные и стандартные дозы омепразола.

При выявлении недостаточной кислотосупрессии всем пациентам доза омепразола увеличивалась до 60 мг/сут. У 10 (14,5%) больных с перфорацией язвы в

Таблица 1. Выраженность антисекреторного эффекта омепразола у больных с различным течением ЯБДК

Показатель	Течение ЯБДК		
	неосложненное, на фоне ИПП 40 мг/сут, n=70	осложненное перфорацией	
		на фоне ИПП 40 мг/сут, n=59	на фоне ИПП 60 мг/сут, n=10
pH тела желудка, $M \pm m$, ед.	$5,2 \pm 0,16$	$4,1 \pm 0,19^*$	$5,3 \pm 0,12$
Длительность времени с $pH > 3,0$ ед. в теле желудка, $P \pm p$, %	$86,0 \pm 1,4$	$77,0 \pm 1,3^*$	$84,0 \pm 1,3$
Длительность времени с $pH > 5,0$ ед. в теле желудка, $P \pm p$, %	$57,0 \pm 2,0$	$47,0 \pm 2,1^*$	$59,0 \pm 1,9$
Достаточный антисекреторный эффект ($pH > 3,0$ ед. $> 75\%$ суток), больных, абс. (%)	64 (91,4)	45 (76,3)#	8 (80,0)
Возможность 1-й линии эрадикационной терапии ($pH > 5,0$ ед. $> 42\%$ суток), больных, абс. (%)	62 (88,6)	39 (66,1)#	8 (80,0)

Примечание:

* – различие с неосложненным течением ЯБДК по данному показателю статистически значимо ($p < 0,05$);

– различие с неосложненным течением ЯБДК по данному показателю статистически значимо ($p_{\chi^2} < 0,05$).

анамнезе выполнялась контрольная суточная интрагастральная рН-метрия на 3-й день после коррекции дозы омепразола. Было показано, что у 9 (90%) пациентов антисекреторный эффект высоких доз омепразола был достаточным. Иначе говоря, причиной неэффективности предшествующей секретолитической терапии является, очевидно, не резистентность пациентов к ИПП, а исходно высокая гиперацидность, требующая увеличения дозы антисекреторного препарата.

При контрольной ЭГДС через 14 дней от начала антисекреторной терапии рубцевание язвы было достигнуто у 64 (91,4 %) больных ЯБДК с неосложненным и у 44 (74,6%; $p_{\chi^2} < 0,05$) больных при осложненном течении и стандартной дозе омепразола. Среди 10 пациентов 2-й группы, получавших высокую дозу омепразола, рубцевание на 14-й день зафиксировано у 9 (90%; $p_{\chi^2} < 0,05$ по отношению к осложненному течению и стандартным дозам). После контрольной ЭГДС при отсутствии рубцевания все больные получали омепразол 60 мг/сут. При последующей эндоскопии через 7 дней зарегистрировано рубцевание язвенного дефекта у всех больных с неосложненным течением ЯБДК, последнего больного с осложненным течением и высокой дозой омепразола, а также у 11 (18,6%) больных с перфорацией в анамнезе, получающих стандартную дозу омепразола. При этом у 4 (6,8%) пациентов 2-й группы сохранялись язвенные дефекты. Через 14 дней от первой контрольной эндоскопии у всех больных достигнуто рубцевание язвы. Таким образом, сроки рубцевания в 1-й группе составили в среднем $14,6 \pm 0,35$ дня, а во 2-й группе при стандартной дозе омепразола – $16,2 \pm 0,24$ дня (различие статистически значимо по отношению к неосложненному течению ЯБДК и осложненному течению и повышенной дозе омепразола; $p < 0,05$), а при 60 мг омепразола – $14,7 \pm 0,29$ дня.

Следовательно, у 1/3 пациентов с перфорацией язвы в анамнезе кислотосупрессия при назначении стандартных доз омепразола не является адекватной. Это сопровождается статистически значимым замедлением рубцевания язвенного дефекта во 2-й группе, тогда как стартовая терапия высокими дозами омепразола позволяет достичь необходимой кислотосупрессии, с одной стороны, а с другой – значимо уменьшить сроки рубцевания язвенного дефекта, по сути, до уровня неосложненной язвенной болезни. Можно предположить, что при осложненном течении ЯБДК меньшая чувствительность к стандартным дозам омепразола сопровождается увеличением сроков рубцевания язвы. Очевидно, пациенты с осложненным течением ЯБДК нуждаются в превентивном назначении более высоких доз омепразола.

При выполнении ПЦР кала на инфекцию *H. pylori* через 2 мес. после завершения лечения оказалось, что в 1-й группе эрадикация была более успешной. Так, при неосложненном течении ЯБДК из 33 исходно НР-позитивных пациентов элиминация инфекта зафиксирована у 31 (93,9%). Во 2-й группе из 48 НР-инфицированных больных эрадикационная терапия была эффективной у 31 (77,5%) пациента, получавшего стандартную дозу антисекреторного препарата, и у 7 (87,5 %) – с повышенной дозой ИПП. Очевидно, это было обусловлено недостаточным эффектом секретолитиков, хотя может иметь значение и более низкий уровень комплаентно-

сти пациентов, перенесших перфорацию дуоденальной язвы. Последний вопрос нуждается в дополнительном изучении.

Все вышеизложенное позволяет заключить, что пациенты с перфорацией язвы двенадцатиперстной кишки в анамнезе нуждаются в иной организации вторичной профилактики, чем пациенты с неосложненным течением заболевания. Очевидно, что успешная антисекреторная терапия высокими дозами ИПП является ключевым моментом в уменьшении сроков рубцевания язвы и эффективной эрадикации НР-инфекции.

Выводы:

1. У 1/3 пациентов, перенесших перфорацию дуоденальной язвы, регистрируется недостаточный антисекреторный эффект стандартных доз омепразола, что сопровождается увеличением сроков рубцевания язвы и снижением эффективности эрадикационных схем и требует индивидуального подбора антисекреторных препаратов с динамическим суточным интрагастральным мониторингом кислотности желудочного сока.

2. Превентивное назначение высоких доз омепразола обеспечивает эффективный контроль кислотопродукции и обычные сроки рубцевания язвенного дефекта.

Литература

1. Секреты гастроэнтерологии / под ред. П.Р. Мак-Нелли, пер. с англ. М.: Бином – СПб.: Невский диалект, 1998. 1023 с. [Sekrety gastroenterologii / pod red. P.R. Mak-Nelli, per. s angl. M.: Binom – SPb.: Nevskij dialect, 1998. 1023 s. (in Russian)].
2. Гастроэнтерология: клинические рекомендации / под ред. В.Т. Ивашкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 208 с. [Gastroenterologija: klinicheskie rekomendacii / pod red. V.T. Ivashkina. M.: GEOTAR-Media, 2009. 208 s. (in Russian)].
3. Афендулов С.А., Журавлев Г.Ю., Краснолуцкий Н.А. Лечение прободной язвы. М., 2005. 166 с. [Afendulov S.A., Zhuravlev G.Ju., Krasnoluckij N.A., Lechenie probodnoj jazvy. M., 2005. 166 s. (in Russian)].
4. Евсеев М.А., Ивахов Г.Б., Головин Р.А. Стратегия антисекреторной терапии у больных с кровоточащими и перфоративными гастродуоденальными язвами // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2009. № 3. С. 46–52 [Evseev M.A., Ivahov G.B., Golovin R.A. Strategija antisekretornoj terapii u bol'nyh s krvotochashimi i perforativnymi gastroduodenal'nymi jazvami. // Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2009. № 3. S. 46–52 (in Russian)].
5. Любская Л.А., Колесникова И.Ю., Миронова В.В. Эффективность стандартной терапии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, перенесших перфорацию язвы // Врач. 2013. № 3. С. 69–70 [Ljubskaja L.A., Kolesnikova I.Ju., Mironova V.V. Jefferktivnost' standartnoj terapii u bol'nyh jazvennoj bolezni'ju dvenadcatiperstnoj kishki, pereneshih perforaciju jazvy // Vrach. 2013. № 3. S. 69–70 (in Russian)].
6. Ивашкин В.Т. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // РЖГТК. 2012. № 1. С. 87–89 [Ivashkin V.T. i dr. Rekomendacii Rossijskoj Gastroenterologicheskoj Associacii po diagnostike i lecheniju infekcii Helisobaster pylori u vzroslyh // RZhGGK. 2012. № 1. S. 87–89 (in Russian)].
7. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (5-е московское соглашение): Материалы XIII съезда НОГР, 12 марта 2013 г. [Standarty diagnostiki i lechenija kislotozavisimyh i associirovannyh s Helisobaster pylori zabolevanij (5-e moskovskoe soglasenie): XIII s#ezd NOGR, 12 marta 2013 g. (in Russian)].
8. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV. Florence Consensus Report // Gut. 2012. Vol. 61. P. 646–664.
9. Burget D.W., Chiverton S. C., Hunt R. H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcer? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // Gastroenterology. 1990. Vol. 99. P. 345–351.
10. Исаков В.А. Терапия кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонного насоса в вопросах и ответах // Consilium Medicum. 2006. № 7. С. 21–26 [Isakov V.A. Terapija kislotozavisimyh zabolevanij ingibitorami protonnogo nasosa v voprosah i otvetah // Consilium Medicum. 2006. № 7. S. 21–26 (in Russian)].

Препараты высокомолекулярного полиэтиленгликоля в свете коррекции представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта: встречаем Римские критерии IV

Академик РАН В.Г. Кукес^{1,2}, к.м.н. Е.А. Смолярчук², Д.О. Кургузова²,
Д.М.Н. С.Ю. Сереброва^{1,2}, профессор А.Б. Прокофьев^{1,2},
профессор М.В. Журавлева^{1,2}, Н.А. Румянцев^{1,2}, к.м.н. Г.А. Белякова²

¹ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ

²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Введение: препараты высокомолекулярного полиэтиленгликоля давно и с успехом применяются в лечении заболеваний, сопровождающихся запорами. Функциональные расстройства кишечника в последние годы классифицируются и диагностируются на основании Римских критериев, которые были впервые сформулированы и систематически обновляются Международной рабочей группой по изучению функциональной патологии органов системы пищеварения. В статье рассмотрены основные различия разделов «Функциональный запор» (ФЗ) и «Синдром раздраженного кишечника» (СРК) Римских критериев IV, сформированных в 2016 г., дана характеристика препаратов полиэтиленгликоля в сравнении со слабительными средствами других фармакологических групп. Также представлена информация о препарате Лавакол (ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика», Россия), содержащем активное действующее вещество макрогол (полиэтиленгликоль) 4000. Представлены основные результаты открытого рандомизированного сравнительного пострегистрационного клинического исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Лавакол®, порошок для приготовления раствора для приема внутрь 12 г, производства ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика» (Россия), в сравнении с препаратом Форлак®, порошок для приготовления раствора для приема внутрь 10 г, производства «Бюфур Ипсен Индастри» (Франция), при курсовом применении у пациентов с СРК и хроническим ФЗ. Применение Лавакола и Форлакса в указанных дозах равноэффективно увеличивает показатели оценки самочувствия пациентов по шкале ВАШ, количество дефекаций, снижает количество баллов по параметру «Синдром запоров» опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), нормализует форму кала, оцениваемую по Бристольской шкале. Так как исследование начато и закончено до появления Римских критериев IV, проанализировано и подтверждено соответствие пациентов, включенных в исследование, обновленным критериям диагностики ФЗ и СРК. Сделан вывод о том, что Лавакол, назначаемый в суточной дозе 12–24 г, и Форлак, назначаемый в суточной дозе 10–20 г, равноэффективны и безопасны для лечения хронических запоров у пациентов с СРК и ФЗ.

Ключевые слова: функциональный запор, синдром раздраженного кишечника, Лавакол, Форлак.

Для цитирования: Кукес В.Г., Смолярчук Е.А., Кургузова Д.О. и др. Препараты высокомолекулярного полиэтиленгликоля в свете коррекции представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта: встречаем Римские критерии IV // PMЖ. 2016. № 17. С. 1161–1166.

ABSTRACT

Preparations of high-molecular-weight polyethylene glycol: correcting the concept of functional diseases of gastrointestinal tract and meeting Rome IV criteria

Kukes V.G.^{1,2}, Smolyarchuk E.A.², Kurguzova D.O.², Serebrova S.Yu.^{1,2}, Prokofiev A.B.^{1,2}, Zhuravleva M.V.^{1,2}, Rumyantsev N.A.^{1,2}, Belyakova G.A.²

¹Scientific Center for Expertise of Medical Products, Moscow

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

High-molecular weight polyethylene glycol (PEG) drugs are successfully used to treat diseases accompanied by constipation. Rome Diagnostic Criteria is currently the 'Gold Standard' for the Functional Intestinal Disorders. Criteria were developed and systematically updated by the international working group on functional pathology of the digestive system. Just over three months ago at the annual professional conference the updated Rome IV diagnostic criteria for functional gastrointestinal disorders were officially presented to the international gastroenterology community. The paper addresses the key changes in such sections as «Functional Constipation (FC)» and «Irritable bowel syndrome (IBS)», as well as compares PEG-drugs with other laxatives. Information on Lavacol® (JSC Moscow Pharmaceutical Factory, Russia) which contains the active ingredient macrogol (PEG) 4000 was provided as well. The present report highlights the main results of comparative clinical trial «Open-label randomized comparative post-registered clinical trial of the effectiveness and safety a course of treatment with Lavacol® 12 g, powder for oral solution (JSC Moscow Pharmaceutical Factory, Russia) compared with Forlax® 10 g, powder for oral solution (Beaufour Ipsen Industrie, France) in patients with IBS and FC». According to the outcomes of the visual analog scale (VAS), frequency of defecation, con-

stipation syndrome of the GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), stool type evaluated with Bristol stool scale, Lavacol[®] 12 g administration is proved to be as efficient as Forlax[®] 10 g. As this trial was carried out prior to the release of updated and revised Rome IV diagnostic criteria, we also analyzed and validated findings and data in accordance with updated criteria. Study results showed that Lavacol[®] 12-24 g, and Forlax[®] 10-20 g were equally effective and safe for the treatment of chronic constipation in patients with IBS and FC.

Key words: Functional Constipation, Irritable bowel syndrome, Lavacol, Forlax.

For citation: Kukes V.G., Smolyarchuk E.A., Kurguzova D.O. et al. Preparations of high-molecular-weight polyethylene glycol: correcting the concept of functional diseases of gastrointestinal tract and meeting Rome IV criteria // RMJ. 2016. № 17. P. 1161–1166.

Функциональные заболевания ЖКТ занимают значительное место в ряду социально значимых и ресурсоемких научно-медицинских проблем в связи с их широкой распространенностью, влиянием на качество жизни, при этом продолжающимся формированием диагностических критериев и риском несвоевременного распознавания функциональных «масок» более тяжелых патологических процессов. Симптомы функциональных расстройств кишечника являются следствием нарушений его взаимодействия с ЦНС, кроме того, они возникают на фоне микробного дисбиоза, дискредитации иммунной функции слизистых оболочек, измененной сигнализации кишечника (висцеральная гиперчувствительность) и дисрегуляции модулирующей активности ЦНС в отношении чувствительной и двигательной функций кишечника [1].

Диагностика функциональных заболеваний кишечника в последние годы основывается на определении соответствия клинической картины у пациента так называемым Римским критериям, разрабатываемым Международной рабочей группой и периодически актуализирующимся при накоплении нового фактического материала, обосновывающего необходимость их обновления.

Римские критерии III СРК: рецидивирующая боль или дискомфорт в животе отмечается в течение не менее чем 3 дней в месяц за последние 3 мес. при общей продолжительности симптомов не менее 6 мес.; уменьшение боли после дефекации; боли сочетаются с изменением частоты и консистенции стула [2].

Диагноз СРК до сих пор вызывает вопросы, мировая практика предполагает его установление на основании соответствия Римским критериям при отсутствии «симптомов тревоги» (возраст старше 50 лет, кровь в стуле, необъяснимая потеря массы тела, отсутствие аппетита, возникновение симптомов в ночное время, лихорадка, объемные образования в брюшной полости, асцит). Такой подход чреват серьезными диагностическими ошибками, поскольку целый ряд органических заболеваний, например, хронические воспалительные заболевания кишечника, микроскопические колиты и даже опухоли толстой кишки могут протекать с клинической картиной СРК при отсутствии «симптомов тревоги». Поэтому в отечественной литературе подчеркивается, что диагноз СРК, так же, как и ФЗ, должен рассматриваться как диагноз исключения [2].

Римские критерии III ФЗ: 2 или более из числа следующих признаков:

- 1) ощущение напряжения в течение по крайней мере 25% дефекаций;
- 2) комковатый или твердый стул по меньшей мере в 25% дефекаций;
- 3) ощущение неполного опорожнения по крайней мере после 25% дефекаций;

4) ощущение аноректальной закупорки по крайней мере во время 25% дефекаций;

5) мануальная помощь для достижения по крайней мере 25% дефекаций (например, пальцевая эвакуация, поддержка тазового дна);

6) менее чем 3 дефекации в неделю. При этом жидкий стул должен быть редок без использования слабительных, и должно быть недостаточно критериев для установления диагноза СРК [3].

В структуре функциональных заболеваний, согласно обновленным Римским критериям IV, патология кишечника формирует группу С:

С1. Синдром раздраженного кишечника (СРК или IBS с преобладающими запорами – IBS-C, с преобладающей диареей – IBS-D, со смешанными кишечными симптомами – IBS-M, неклассифицированный – IBS-U).

С2. Функциональный запор.

С3. Функциональная диарея.

С4. Функциональный абдоминальный метеоризм / вздутие.

С5. Неспецифическое функциональное заболевание кишечника.

С6. Опиоид-индуцированный запор.

При этом претерпела некоторые изменения не только классификация функциональных расстройств кишечника, но и сами диагностические критерии. Так, при СРК симптомы должны появляться по меньшей мере за 6 мес. до установления диагноза и присутствовать в течение последних 3-х мес. В отличие от Римских критериев III термин «дискомфорт» был исключен из текущего определения и диагностических критериев, поскольку не во всех языках мира есть слово «дискомфорт», а Римские критерии должны быть унифицированы для применения в общей мировой медицинской практике [4]. Изменились требования к частоте боли в животе для установления диагноза СРК: пациента должны беспокоить боли в животе по крайней мере 1 день в неделю в течение последних 3 мес. В соответствии с Римскими критериями III для установления диагноза СРК были необходимы боли не менее 3 дней в месяц. Отнесение клинического варианта СРК в подгруппу IBS-C, IBS-D или IBS-M должно проводиться на фоне отсутствия приема препаратов для лечения запоров или диареи. Для пациентов, чьи симптомы отвечают диагностическим критериям СРК, но не могут быть точно соотношены с указанными подгруппами, должна указываться форма СРК IBS-U. В данном случае затруднения точного определения IBS-C, IBS-D или IBS-M могут быть связаны с частыми изменениями в диете, невозможностью временной отмены фармакопрепаратов, влияющих на скорость кишечного транзита.

В материалах, посвященных Римским критериям IV, указано, что для соответствия критериям ФЗ ведущими должны быть симптомы затрудненной, нечастой или не-

полной дефекации. Пациенты не должны отвечать критериям СРК. Симптомы должны появляться не позже, чем за 6 мес. до установления диагноза и наблюдаться в течение последних 3 мес. (требованиями, касающимися времени появления и присутствия запоров, Римские критерии IV отличаются от их предыдущей редакции). Наиболее значимые изменения Римских критериев произошли в определении места болевого синдрома при ФЗ: они могут быть, но, в отличие от СРК, не будут ведущим симптомом [4]. По нашему мнению, это еще одна причина удаления дискомфорта в животе из перечня симптомов при СРК.

Для лечения запоров при СРК Национальные рекомендации предписывают применять слабительные, увеличивающие объем каловых масс (пустые оболочки семян подорожника – псиллиум), осмотические слабительные (макрогол 4000, лактулоза), слабительные, стимулирующие моторику кишки. Согласно заключениям Американского колледжа гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology, ACG) и Американского общества хирургов-колопроктологов (American Society of Colon and Rectal Surgeons, ASCRS), уровень доказательности эффективности осмотических слабительных при СРК равен I, однако уровень доказательности по практическим рекомендациям варьирует от категории A (по данным ACG) до категории B (по данным ASCRS) [2].

Согласно материалам, посвященным актуализации Римских критериев, для лечения запоров при СРК могут быть рекомендованы смешанный опиоидный агонист-антагонист элуксадолин, псиллиум, препараты полиэтиленгликоля (макрогола), активатор хлоридных каналов лубипростон, агонист гуанилатциклазы С линаклотид. Препаратами для лечения ФЗ названы псиллиум, макрогол, лубипростон, линаклотид и прукалоприд [4]. Эти рекомендации, несомненно, подлежат анализу и осмыслению перед включением в национальные руководства по лечению СРК и ФЗ, в т. ч. по причине отсутствия регистрации в Российской Федерации элуксадолина, лубипростона и линаклотида. Прукалоприд, в соответствии с инструкцией по применению препарата, может назначаться только женщинам. Таким образом, препараты макрогола представляются наиболее актуальными и эффективными средствами для лечения СРК. Применение лактулозы, согласно представленным материалам, при лечении СРК не предусматривается.

Осмотические слабительные, как правило, представляют собой маленькие ионы (например, сульфат магния или фосфатные соли), которые оказывают осмотический эффект в зависимости от концентрации в просвете кишечника. Однако некоторые органические полимеры, в т. ч. макрогол, являются исключением и обладают мощным осмотическим эффектом, что связано с их способностью связывать воду. Полиэтиленгликоль с молекулярной массой меньше 1500 кДа адсорбируется на слизистой оболочке кишечника, поэтому не может применяться в качестве осмотического слабительного. При более высокой молекулярной массе (а для производства пероральных препаратов используют полиэтиленгликоль с молекулярной массой 3350 или 4000 кДа) полимер адсорбируется лишь в незначительной степени, связывая воду в кишечнике. Это значительно увеличивает объем каловых масс, что активизирует пропульсивные процессы растяжением ободочной кишки. Гидратация каловых масс размягчает их и облегчает дефекацию [5]. Полиэтиленгликоль является инертной молекулой, что позволяет использовать полимер

(при более низкой молекулярной массе) для изготовления лекарственных препаратов для парентерального введения, например, пегилированных интерферонов. Полиэтиленгликоль (макрогол) не метаболизируется кишечной микрофлорой и, в отличие от лактулозы, не вызывает избыточного газообразования. Данные контролируемого рандомизированного исследования демонстрируют, что макрогол, фармакодинамический эффект которого развивается, как правило, через 48 ч, улучшает качество жизни пожилых больных – особой субпопуляции пациентов, склонных к тяжелым запорам и резистентности к слабительным средствам [6].

В состав ряда препаратов макрогола включают соли, что предотвращает истощение электролитных запасов организма (рис. 1). Применение препаратов макрогола, не содержащих электролиты, с большей вероятностью приводит к дисбалансу солей калия и натрия. Гипокалиемия, гипонатриемия могут явиться причинами развития опасных аритмий, связанных с удлинением интервала QT на ЭКГ, вплоть до пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsade de pointes). Удлинение интервала QT, связанное с применением препаратов макрогола, пока продемонстрировано у пациентов, принимающих однократно большие дозы с целью подготовки кишечника к инструментальным исследованиям. Применение препаратов макрогола для лечения хронических запоров сравнительно безопасно, но наличие наследственно обусловленного удлинения интервала QT, сопутствующих заболеваний, вызывающих электролитный дисбаланс (почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность), применение препаратов, изменяющих концентрацию ионов крови (диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и др.), совместное применение макрогола и препаратов, удлиняющих интервал QT, могут способствовать повышению кардиального риска [7–9].

Применение макрогола, как правило, не связано с серьезными побочными эффектами. В отличие от антрахинонов макрогол не изменяет нормальную морфологию и архитектуру слизистых оболочек ЖКТ.

В 2015–2016 гг. с участием сотрудников кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» проведено открытое рандомизированное сравнительное пострегистрационное клиническое исследование, целью которого стала оценка эффективности и безопасности препарата Лавакол®, порошок для приготовления раствора для приема

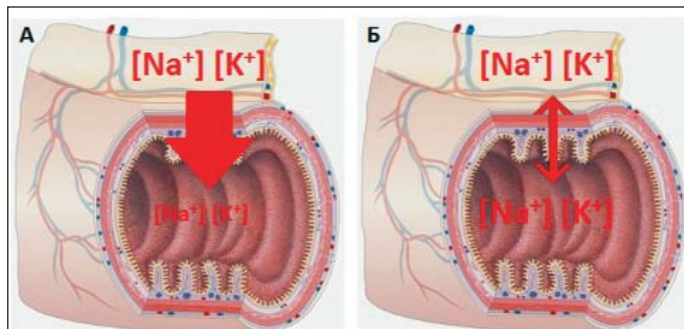


Рис. 1. Влияние солей на перемещение ионов

А. При наличии в просвете кишечника гипотонических растворов электролитов происходит увеличение их концентрации за счет перемещения ионов из крови и тканей. Б. При наличии в просвете кишечника изотонических растворов электролитов перемещения ионов не происходит

внутри 12 г, производства ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика» (Россия), в сравнении с препаратом Форлакс®, порошок для приготовления раствора для приема внутри 10 г, производства «Бюфур Ипсен Индастри» (Франция), при курсовом применении у пациентов с СРК и хроническим ФЗ.

Дизайн исследования: открытое рандомизированное сравнительное пострегистрационное исследование в 2-х параллельных группах. Размер выборки составил 110 пациентов – мужчины и женщины в возрасте от 30 до 75 лет с СРК и с хроническим ФЗ (на основании Римских критериев III) и соответствующие критериям включения/не-включения в соответствии с протоколом.

Количество пациентов в исследовании: 110.

Количество включенных пациентов: 110.

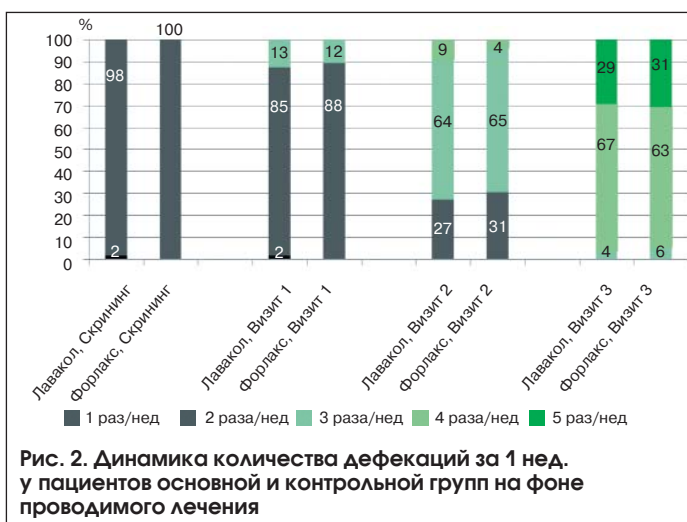
Количество рандомизированных пациентов: 110.

Количество пролеченных пациентов: 110.

Материал и методы

В исследовании сравнивались 2 препарата, основное действующее вещество которых – макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000 кДа). Имеются небольшие различия в количестве Форлакса и Лавакола, принимаемых однократно: 1 пакет Форлакса содержит 10 г макрогола 4000, 1 пакет Лавакола – 12 г. Для лечения хронических запоров было рекомендовано применение указанных препаратов в количестве 1–2 пакета в сутки (доза удваивалась при низкой эффективности лечения в течение 1 нед.). Однократная доза Лавакола 12 г по сравнению с дозой Форлакса 10 г более приближена к продемонстрированной результатами метаанализов средней эффективной дозе макрогола 17 г/сут [10–12].

Пациенты, отвечавшие всем критериям включения и не попадавшие под критерии невключения при скрининге, были рандомизированы в 2 группы, и им был выдан исследуемый препарат или препарат сравнения. Пациенты получали лечение амбулаторно: исследуемый препарат или препарат сравнения назначался по 1 пакету в сутки. На визите 3 в зависимости от клинического эффекта исследователь мог увеличить применяемую дозу до 2 пакетов в сутки. Препараты применялись по схеме: 1 пакет утром или по 1 пакету утром и вечером в случае приема 2-х пакетов в день. Содержимое каждого пакета следовало растворить в стакане с 200 мл воды непосредственно перед приемом. Общая продолжительность приема исследуемого препарата или препарата сравнения составляла 28±3 дня.



Все пациенты дали согласие, используя одобренный информационный листок пациента, до того, как были выполнены любые процедуры, описанные в протоколе. Случаев выбывания пациентов из исследования по любым причинам не зарегистрировано.

В соответствии с протоколом в исследование были включены пациенты с СРК или ФЗ, у которых диагноз устанавливался на основании Римских критериев III. В связи с тем, что Лавакол будет применяться для лечения хронических запоров, очевидно, в условиях использования обновленных до версии IV Римских критериев следовало проанализировать соответствие пациентов основной и контрольной групп актуализированным критериям. При анализе первичного материала оказалось, что ни у одного больного не было жалоб на «дискомфорт» в животе: при наличии неприятных ощущений больные описывали их как «боли» разной интенсивности. Римские критерии III предполагали более редкие запоры, чем Римские критерии IV, что предопределило соответствие групп пациентов, включенных в исследование, обновленным критериям. При пересмотре клинических данных на предмет соответствия их Римским критериям IV оснований для снятия у включенных больных диагноза СРК или ФЗ не возникло.

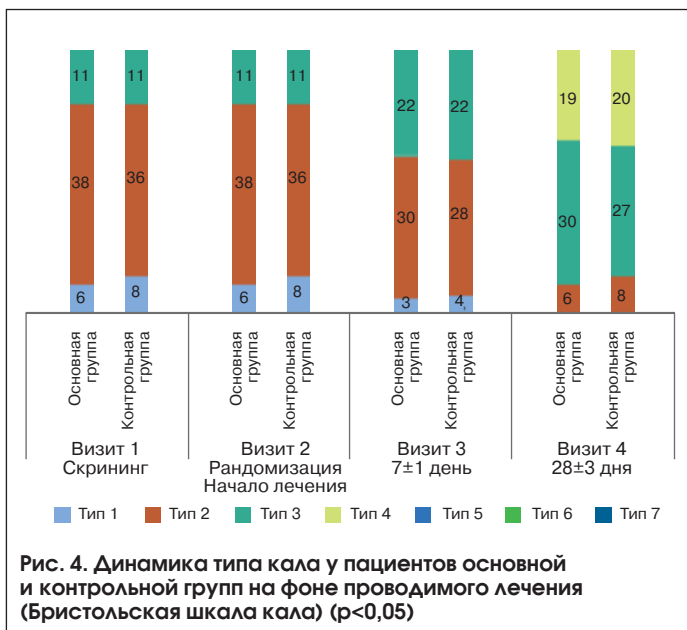
Результаты

В исследование были включены в составе основной группы 40 (72,7%) женщин в возрасте от 32 до 63 лет и 15 мужчин (27,3%) в возрасте от 40 до 64 лет. В составе контрольной группы были 44 (80%) женщины в возрасте от 30 до 62 лет и 11 мужчин (20%) в возрасте от 42 до 63 лет. Подавляющее большинство пациентов как в основной (23 (41,8%) и 23 (41,8%)), так и в контрольной группе (12 (21,8%) и 27 (49,09%)) находились в возрасте от 50 до 60 лет и старше 60 лет. Среди сопутствующей патологии в основной и контрольной группах преобладала артериальная гипертензия 1–2 ст., ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения 1–2 ФК, хронический бронхит.

Больные обеих групп не принимали иных слабительных средств, а также препаратов, которые могли бы повлиять на моторные процессы в ЖКТ.

Эффективность терапии сравниваемыми препаратами оценивалась на основании динамики оценки самочувствия в баллах по шкале ВАШ и по шкалам опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), а также по количеству дефекаций, динамике типа кала по Бристольской





шкале. Полученные данные представлены на рисунках 2, 3, 4 и в таблице 1.

Среди возможных шкал опросника GSRS достоверная динамика продемонстрирована лишь по шкале «Синдром запоров».

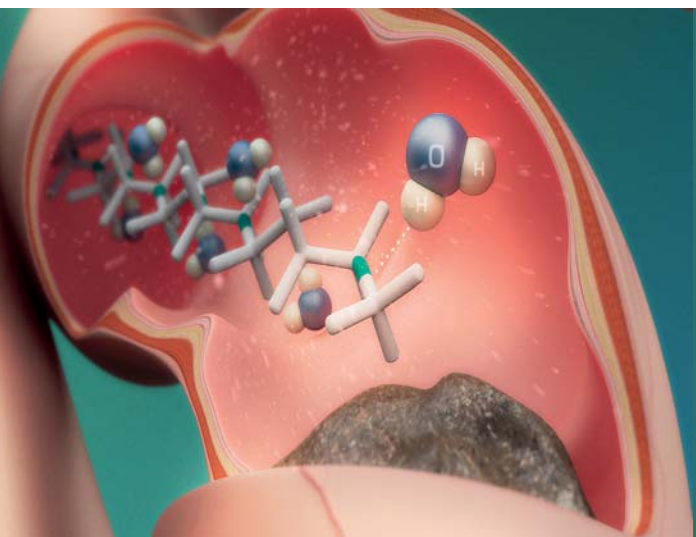
Таким образом, в основной и контрольной группах наблюдалась статистически достоверная ($p < 0,05$), но не имеющая достоверных различий между группами динами-

ка показателей оценки в баллах самочувствия по шкале ВАШ, количества дефекаций в неделю. Также отмечалась положительная динамика параметра «Тип кала» по Бристольской шкале. При анализе выраженности абдоминальной боли установлено, что на визите скрининга и визите включения выраженность абдоминальной боли в основной и контрольной группах практически не имела отличий. Ко 2-му визиту как в основной, так и в контрольной группе не выявлено значимой динамики выраженности абдоминальной боли. К 3-му визиту в обеих группах отмечено сопоставимое снижение выраженности абдоминальной боли в основной (-8,6%) и контрольной (-10,4%) группах, различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$). При этом практически отсутствовало различие в выраженности абдоминальной боли в основной и контрольной группах на 3-м и 4-м визитах ($p > 0,05$).

При анализе выраженности синдрома запоров установлено, что на визите скрининга и визите включения выраженность синдрома запоров в основной и контрольной группах практически не имела отличий. К 3-му визиту отмечено значимое уменьшение выраженности синдрома запоров в основной (-30,35%) и контрольной (-34,48%) группах до $3,8 \pm 0,7$ в контрольной группе. При этом практически отсутствовало различие в выраженности синдрома запоров в основной и контрольной группах на 3-м визите. К 4-му визиту отмечено дальнейшее уменьшение выраженности синдрома запоров: -51,8% в основной группе, -55,17% в контрольной группе, динамика была статистически значимой как по сравнению с визитом скрининга

ЛАВАКОЛ®

Победа
любит
подготовку!



Эффективное очищение кишечника перед исследованиями и операциями

- Эффективно очищает кишечник
- Не содержит сахара и сахарозаменителей
- Обладает нейтральным вкусом
- Не влияет на состав микрофлоры кишечника и электролитный баланс
- Фармакоэкономически выгоден
- Удобно дозируется
- Отпускается без рецепта

Совместная разработка ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии» и ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика»

Лавакол. Форма выпуска: порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 15 пакетов по 14 г.
Состав: Полиэтиленгликоль ММ 4000 -120 г, Натрия сульфат безводного -10 г, Натрия гидрокарбонат - 0,6 г, Натрия хлорид - 0,2 г, Калия хлорид - 0,2 г. **Показания к применению:** Подготовка к эндоскопическому или рентгенологическому исследованию толстой кишки, а также к оперативным вмешательствам, требующим отсутствия содержимого в кишечнике (хирургические операции в гастроэнтерологии, проктологии, гинекологии и др.). **Способ дозирования:** 1 пакетик препарата разводят в 1 стакане воды (200 мл) комнатной температуры. Всего необходимо принять 3 литра раствора.



Реклама



МосФарма

ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика»

www.mosfarma.ru

www.lavakol.ru

Таблица 1. Динамика показателей по шкале опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) у пациентов основной и контрольной групп на фоне проводимого лечения

	Визит 1 Скрининг		Визит 2 Рандомизация Начало лечения		Визит 3 7±1 день		Визит 4 28±3 дня	
	основ. гр.	контр. гр.	основ. гр.	контр. гр.	основ. гр.	контр. гр.	основ. гр.	контр. гр.
Абдоминальная боль	2,3±0,3	2,4±0,2	2,3±0,3	2,4±0,2	2,4±0,4	2,4±0,3	2,1±0,2	2,15±0,4
Синдром запоров	5,6±0,6	5,8±0,4	5,6±0,6	5,8±0,4	3,9±0,3*	3,8±0,4*	2,7±0,1*	2,6±0,2*

*статистически значимые различия по сравнению с визитом скрининга

и визитом рандомизации ($p < 0,05$), так и с предыдущим визитом ($p < 0,05$).

На фоне применения сравниваемых препаратов серьезных нежелательных явлений не наблюдалось. Переносимость Лавакола и Форлакса расценена как хорошая.

Заключение: Лавакол, назначаемый в суточной дозе 12–24 г, и Форлакс, назначаемый в суточной дозе 10–20 г, равно эффективны и безопасны для лечения хронических запоров у пациентов с СРК и ФЗ.

Литература

1. Drossman A. D. Rome IV—Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction // Gastroenterology. 2016. Vol. 150. P. 1257–1261.
2. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника // РЖГК. 2014. № 2. С. 92–101 [Ivashkin V.T., Shelygin Ju.A., Baranskaja E.K. i dr. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoi associacii, Associacii kolo-proktologov Rossii po diagnostike i lecheniju bol'nyh s sindromom razdrazhennogo kishechnika // RZhGK. 2014. № 2. S. 92–101 (in Russian)].
3. Минущин О.Н. Функциональный запор: рекомендации по диагностике и лечению // РМЖ. 2016. № 11. С. 703–707 [Minushkin O.N. Funkcional'nyj zapor: rekomendacii po diagnostike i lecheniju // RMZh. 2016. № 11. S. 703–707 (in Russian)].

4. Lacy B.E., Mearin F., Chang L. et al. Bowel Disorders // Gastroenterology. 2016. Vol. 150. P. 1393–1407.
5. De Giorgio R., Cestari R., Corinaldesi R. et al. Use of macrogol 4000 in chronic constipation // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2011. Vol. 15. P. 960–966.
6. Seinela L., Sairanen U., Laine T. et al. Comparison of polyethylene glycol with and without electrolytes in the treatment of constipation in elderly institutionalized patients: a randomized, double-blind, parallel-group study // Drugs Aging. 2009. Vol. 26. P. 703–713.
7. Connor A., Tolan D., Hughes S. et al. Consensus guidelines for the safe prescription and administration of oral bowel-cleansing agents // Gut. 2012. Vol. 61(11). P. 1525–1532. Doi:10.1136/gutjnl-2011-300861.
8. El-Sherif N., Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis // Cardiology Journal. 2011. Vol. 18(3). P. 233–245.
9. Beaulieu S., Brousseau G., Dallaire G., Frenette A.J. Seizure Associated with Hyponatremia Possibly Related to the Use of Polyethylene Glycol and Electrolytes Preparation // J Clin Toxicol. 2015. Vol. 5(1). 1000229.
10. Ford A.C., Suares N.C. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis // Gut. 2011. Vol. 60. P. 209–218.
11. Lee-Robichaud H., Thomas K., Morgan J., Nelson R.L. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. // Cochrane Database Syst Rev. 2010. Vol. (7): CD007570.
12. Belsey J.D., Geraint M., Dixon T.A. Systematic review and meta analysis: polyethylene glycol in adults with non-organic constipation // Int J Clin Pract. 2010. Vol. 64. P. 944–955.

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

Журнал РМЖ «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 пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа 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.regmed.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.

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 на английском. 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.

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.

Хронический запор: акцент на слабительные средства, стимулирующие перистальтику

Профессор А.И. Парфенов, Л.Х. Индейкина, М.В. Павлов

ГБУЗ «Московский клинический научный центр» ДЗМ

РЕЗЮМЕ

Высокая распространенность хронических запоров (ХЗ) является одной из актуальных проблем в гастроэнтерологии. В настоящее время выделено 3 основных патогенетических варианта ХЗ: дискинезия толстой кишки, свойственная синдрому раздраженного кишечника (СРК) и функциональному запору, в соответствии с Римскими критериями – I тип; медленный кишечный транзит, обусловленный мио- и нейропатией различного происхождения (инертная толстая кишка), – II тип; диссинергия мышц тазового дна, вызывающая расстройство координированной деятельности мышц, участвующих в эвакуации кала, – III тип. Для лечения ХЗ существует достаточно широкий арсенал слабительных препаратов (СП) с различными механизмами действия. Пациенты особенно часто используют препараты из группы стимулирующих слабительных. Это связано с их невысокой стоимостью, общедоступностью и развитием относительно стабильного эффекта. СП хорошо переносятся при использовании в дозах, которые стимулируют мягкий, сформированный стул. Основные правила применения СП – кратковременность и подбор минимально эффективной дозы, что дает возможность избежать побочных эффектов. В статье подробно описаны алгоритм диагностики ХЗ, патогенетическое действие разных групп препаратов, некоторые немедикаментозные методы лечения ХЗ.

Ключевые слова: хронический запор, слабительные, Римские критерии, алгоритм диагностики, лечение хронического запора.

Для цитирования: Парфенов А.И., Индейкина Л.Х., Павлов М.В. Хронический запор: акцент на слабительные средства, стимулирующие перистальтику // PMJ. 2016. № 17. С. 1167–1171.

ABSTRACT

Chronic constipation: focus on laxatives, stimulating peristalsis

Parfenov A.I., Indeikin L.H., Pavlov M.V.

Moscow Clinical Research Center

High prevalence of chronic constipation (HC) is one of the urgent problems in gastroenterology. Currently 3 basic pathogenetic variants of HC are allocated: colon dyskinesia, characteristic for irritable bowel syndrome (IBS) and functional constipation, according to the Rome criteria - type I; slow intestinal transit, due to myo- and neuropathy of different origins (inertial colon) - type II; pelvic floor dyssynergia, causing discoordination of muscles, involved in stool evacuation - type III. HC can be treated with a wide arsenal of laxatives with different mechanisms of action. Patients often use drugs from the group of stimulant laxatives due to their low cost, accessibility and relatively stable effect. Laxatives are well tolerated when used in doses that stimulate soft formed stool. Basic rules of laxatives usage are shortness of use and selection of minimal effective dose, making it possible to avoid side effects. The paper gives detailed HC diagnostic algorithm, pathogenetic action of different groups of drugs, some non-drug treatments for HC.

Key words: chronic constipation, laxatives, Rome criteria, algorithm of diagnostics, treatment of chronic constipation

For citation: Parfenov A.I., Indeikin L.H., Pavlov M.V. Chronic constipation: focus on laxatives, stimulating peristalsis // RMJ. 2016. № 17. P. 1167–1171.

Под запором подразумевается симптом, при котором частота акта дефекации достигает 3 р./нед. и реже, характеризующийся выделением твердого, скудного кала, сопровождающийся чувством неполного опорожнения прямой кишки, требующий дополнительных усилий (натуживание). Из данного определения следует вывод, что частота стула не является единственным критерием ХЗ. Даже если частота дефекаций превышает 3 р./нед., но при этом имеются вышеперечисленные симптомы, то данное состояние должно быть расценено как ХЗ. Распространенность ХЗ у взрослого населения Москвы составляет от 15% у лиц в возрасте 18–24 лет до 50% у лиц в возрасте 65 лет и старше (в среднем 16,5%) [1]. В странах Европы запорами страдают от 28 до 50% взрослого населения [2]. ХЗ мо-

жет быть первичным и вторичным. На частоту первичных ХЗ влияет множество факторов, среди которых называли малоподвижный образ жизни, уменьшение потребления растительной клетчатки, преобладание в рационе животного белка, несоблюдение питьевого режима, стрессы и многие другие влияния внешней и внутренней среды. Исследования, проведенные в первом десятилетии XXI в., показали, что в патогенезе первичного ХЗ лежат 3 различных механизма:

– дискинезия толстой кишки, свойственная СРК и функциональному запору, в соответствии с Римскими критериями – I тип;

– медленный кишечный транзит, обусловленный мио- и нейропатией различного происхождения (инертная толстая кишка), – II тип;

– диссинергия мышц тазового дна, вызывающая расстройство координированной деятельности мышц, участвующих в эвакуации кала, – III тип [3–5].

Кроме того, существуют смешанные формы, когда ХЗ вызван совокупностью различных причин. Поэтому результаты лечения во многом определяются степенью воздействия на ключевые факторы патогенеза ХЗ.

Клинические особенности хронического запора

Дискинезия толстой кишки, свойственная СРК и функциональному запору, характеризуется наличием болевого абдоминального синдрома или дискомфорта в животе, связанных с изменением частоты и консистенции стула, и интенсивность их уменьшается после дефекации. Диагноз СРК устанавливается на основании отсутствия органических причин для их возникновения, в соответствии с Римскими критериями. Основным клиническим проявлением инертной толстой кишки является постепенно прогрессирующий копростаз с отсутствием ответа на пищевые и фармакологические стимуляторы. Для проктогенных запоров характерно значительное увеличение времени, затрачиваемого на опорожнение прямой кишки. Больной вынужден длительно и безуспешно тужиться, иногда пользоваться ручным пособием для освобождения прямой кишки от кала. Появляется чувство неполного опорожнения либо отсутствуют позывы к дефекации. Возможно образование каловых камней в прямой кишке. Необходимо заметить, что проктогенные запоры могут сочетаться с инертной толстой кишкой.

Алгоритм диагностики

Обследование пациентов с симптоматикой ХЗ должно включать тщательный опрос и осмотр пациента, оценку образа жизни и медикаментозного анамнеза, изучение общего и биохимического анализа крови, копрограммы. Эти данные определяют алгоритм дальнейшего обследования. Выявление «симптомов тревоги» (лихорадка, потеря веса, анемия, увеличение СОЭ, кровь в стуле) делают необходимым проведение



эндоскопического или рентгенологического исследования кишечника. На рисунке 1 показан алгоритм диагностики основных патофизиологических вариантов ХЗ.

Ирригоскопия с двойным контрастированием позволяет исключить или выявить рак, полипы, дивертикулит, болезнь Крона и ее осложнения, язвенный колит, ишемический и радиационный колит, болезнь Гиршпрунга, болезнь Пайра. Только рентгенологическое исследование в полной мере дает возможность оценить топографию толстой кишки, врожденные нарушения положения, фиксации и осложнения, вызванные ими (рис. 2). Оцениваются протяженность и ширина просвета (по клиническим рекомендациям), выраженность гаустрации, образование дополнительных изгибов. Исключаются врожденный или приобретенный долихо- и мегаколон или их сочетание (рис. 2).

На прямой ирригограмме, сделанной после заполнения толстой кишки, проводят измерения поперечников слепой, поперечной ободочной и сигмовидной кишки, вычисляют индексы их соответствия. По изменению соотношения всех 3-х полученных индексов судят о ведущем патогенетическом звене в нарушении моторной функции толстой кишки и характере колостазов либо по гипертоническому, либо по гипотоническому типу [6].

После исключения механической причины запора, оценки топографии, протяженности и ширины необходима оценка времени транзита толстокишечного содержимого.

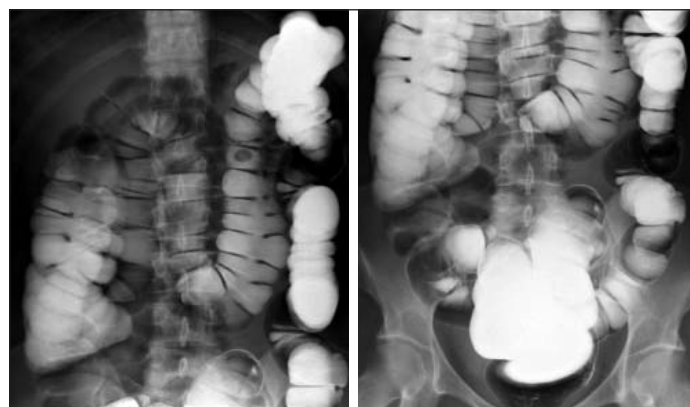


Рис. 2. Ирригограммы пациентки с тотальным долихоколомом. Все отделы удлинены, образуют дополнительные изгибы

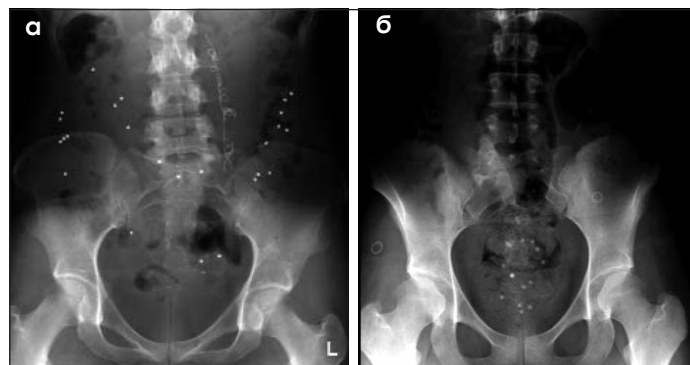


Рис. 3. Рентгенограммы брюшной полости через 120 ч после приема рентгеноконтрастных маркеров
а – медленно-транзитный запор. Распределение рентгеноконтрастных маркеров равномерно по толстой кишке; **б** – инертная прямая кишка (функциональная обструктивная дефекация). Маркеры располагаются в прямой кишке

Метод транзита рентгеноконтрастных маркеров является физиологичным и достаточно информативным, позволяет оценить моторно-эвакуаторную функцию, документировать степень, локализацию замедления транзита и правильно выбрать вариант лечения. За 2 сут до начала теста и на всем протяжении исследования не разрешено использование клизм и слабительных средств (разрешен прием препаратов клетчатки). Для исследования используют сферические маркеры диаметром 3–4 мм, которые пациент принимает внутрь в количестве 18–20 штук. Через 120 ч оценивают кишечный транзит на рентгенограмме брюшной полости, выполненной в горизонтальном положении и разделенной на 5 сегментов (рис. 3). По количеству маркеров в толстой кишке диагностируют легкую, умеренную и выраженную степень нарушения толстокишечного транзита. Исследование дает возможность выявить сегментарные нарушения транзита. Метод может быть использован для оценки эффективности слабительных и прокинети-ческих препаратов.

При отсутствии рентгеноконтрастных маркеров возможно пероральное применение бариевой взвеси для оценки транзита по толстой кишке. Данная методика менее физиологична и может привести к ложноположительному выводу. Кроме того, необходимо исключить органические заболевания, чтобы не спровоцировать острую кишечную непроходимость.

Для диагностики проктогенных запоров применяют аноректальную манометрию и дефекографию.

Аноректальная манометрия (АРМ) применяется для диагностики функциональных нарушений дефекации, т. е. дискоординации абдоминальных, ректоанальных мышц и мышц тазового дна. АРМ основана на применении баллона, вводимого в прямую кишку. АРМ позволяет исследовать такие параметры прямой кишки и анального канала, как давление покоя (тонус внутреннего анального сфинктера), максимальное давление и выносливость сжатия (сила и выносливость наружного анального сфинктера и пуборектальной мышцы), ректальные функции (содружественность работы мышц, порог чувствительности), рефлекс (кашлевой, ректоанальный ингибиторный), ректоанальная координация (тест натуживания, тест выдавливания баллона).

Дефекография считается «золотым» стандартом диагностики ректоцеле (рис. 4а), ректальной инвагинации

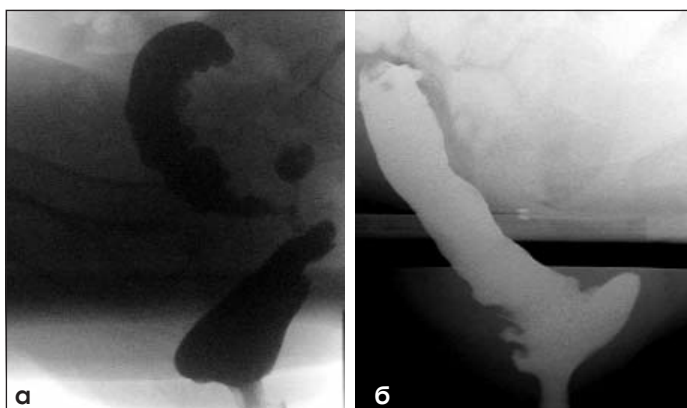
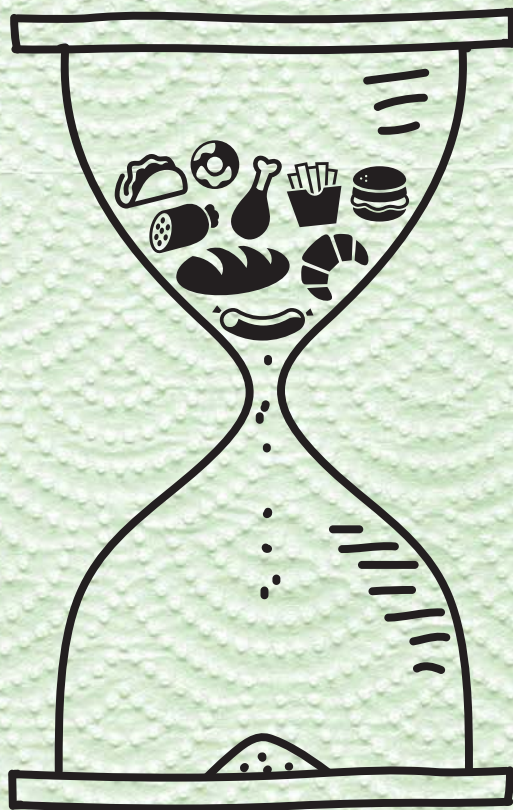


Рис. 4. Дефекограммы

а – фаза опорожнения кишки, формируется переднее ректоцеле; **б** – фаза опорожнения кишки, формируется «воронка» – «внедрение» вышележащего отдела прямой кишки в нижележащий – ректальная инвагинация

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.

(рис. 4б), ректального пролапса, сигмоцеле и опущения промежности [7].

Оценивают рентгенологические параметры: положение аноректальной зоны в покое, при волевом сокращении и натуживании относительно лобково-копчиковой линии; величину аноректального угла в покое, при волевом сокращении и натуживании; наличие переднего и заднего ректоцеле, ректальной инвагинации; выраженность пубо-ректального вдавления по задней стенке прямой кишки в покое, при волевом сокращении и натуживании; время эвакуации; остаточный объем [7].

Лечение

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике, лечение ХЗ на сегодняшний день является довольно трудной задачей. Проблема обусловлена отсутствием комплексного подхода к лечению, а также тем, что больной не понимает необходимость регулярного соблюдения подобранного режима, желает получить незамедлительный эффект. Залогом успешного лечения являются установление доверия пациента к врачу, детальное выявление жалоб, особенностей анамнеза болезни и жизни, тщательный осмотр. Все это необходимо для формирования индивидуального плана обследования и лечения пациента.

Лечение ХЗ должно базироваться на таких основных моментах, как:

- а) коррекция образа жизни;
- б) изменение характера питания;
- в) правильное применение медикаментозных препаратов.

Коррекция образа жизни предусматривает увеличение двигательной активности, потребление большего количества жидкости. Важно восстановить рефлекс на дефекацию (опорожнение в определенное время).

Изменение характера питания касается увеличения в рационе доли продуктов, стимулирующих пассаж кишечного содержимого. Необходимо увеличить в рационе количество пищевых волокон до 25–32 г/сут, что соответствует 400–450 г овощей и фруктов. Следует применять отруби, которые удерживают воду в просвете кишки, увеличивают объем кишечного содержимого, ускоряют его транзит.

Медикаментозная терапия. При отсутствии эффекта от вышеупомянутых мероприятий рекомендуется прием слабительных препаратов (СП).

В группу СП включают:

- пищевые волокна, вызывающие увеличение объема каловых масс (балластные средства): отруби, оболочки семян подорожника;
- средства, повышающие осмотическое давление кишечного содержимого: лактулоза, полиэтиленгликоль, магния сульфат, сорбитол, маннитол;
- средства раздражающего действия, стимулирующие секрецию и действующие на кишечный эпителий, рецепторный и мышечный аппарат толстой кишки: производные дифенилметана, группа препаратов, содержащая антрахиноны (препараты сенны);
- агенты, смягчающие содержимое кишечника (лубриканты): вазелиновое и другие минеральные масла, ректальные микроклизмы и свечи.

В комплексной терапии запоров I и II типа успешно применяются регуляторы моторики. К этой группе относятся прокинетики и спазмолитические средства.

В настоящее время из группы прокинетиков разрешен к использованию лишь прукалоприд. Прукалоприд наиболее селективен, обладает высокой аффинностью к 5-НТ4-серотониновым рецепторам толстой кишки, что стимулирует высокоамплитудные сокращения толстой кишки и минимизирует риск сердечно-сосудистых осложнений.

Следующее направление поиска препаратов, регулирующих моторику кишечника, находится в области исследования нейропептидов: эндорфинов и энкефалинов. Попытки применения синтетических аналогов энкефалина в качестве регуляторов моторики привели к созданию тримебутина. Тримебутин способен стимулировать или подавлять перистальтическую деятельность кишки.

Одними из часто используемых препаратов при лечении запора у пациентов разных возрастных групп являются стимулирующие слабительные – это группа препаратов, содержащая антрахиноны (препараты, в составе которых содержатся лист сенны, крушины, ревеня) или производные дифенилметана. Эти препараты эффективны и наиболее распространены среди больных. В целом эти слабительные хорошо переносятся при использовании в дозах, которые стимулируют мягкий, сформированный стул. Низкие дозы предотвращают всасывание воды и натрия, в то время как высокие дозы стимулируют секрецию натрия и воды в просвете ободочной кишки.

Однако эти средства не лишены недостатков, основные из них – снижение чувствительности к препарату и потеря терапевтического эффекта, что вызывает необходимость постепенного увеличения дозы. Для правильного, эффективного использования препаратов этой группы необходимо применять их строго по показаниям и понимать механизмы развития как основного действия, так и побочных эффектов. Широкая распространенность использования данных СП связана с их невысокой стоимостью, общедоступностью и развитием относительно стабильного эффекта. Эффективность этих лаксативов обусловлена двойным действием – секреторным и местнораздражающим. Первое определяется взаимодействием с эпителиальными структурами кишечника, стимуляцией активности аденилатциклазы на мембране эпителиоцитов и увеличением синтеза внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, что приводит к активной секреции жидкости и электролитов в просвет кишки. Второй механизм обусловлен прямой стимуляцией синтеза или высвобождения из нервных окончаний подслизистого сплетения серотонина, субстанции Р и других стимуляторов перистальтики.

Слабительные, содержащие антрахиноны (в их состав входят лист сенны, крушины, ревеня), возбуждают перистальтику кишечника, способствуют секреции жидкости и солей в его просвет. Благодаря бактериальному гидролизу антрахиноновые гликозиды расщепляются с освобождением агликонов (эмодинов), большая часть которых метаболизируется в слизистой оболочке и выделяется с калом. Если препараты на основе антрахинонов применять перед едой, то их действие наступает через 6 ч. Прием больших доз может вызвать боли в животе, для их предотвращения необходимо уменьшить дозу или разделить ее на 2–3 приема. При длительном использовании препаратов, содержащих антрахинон, возможно развитие меланоза слизистой оболочки кишечника.

Слабительные стимулирующего ряда предпочтительнее назначать пациентам при запорах, связанных с изменением пищевого поведения, на фоне эмоционального стресса, при некомфортных условиях для дефекации (запоры путешественников). Их используют для облегчения дефекации при воспалительных процессах в аноректальной зоне (геморрой, проктит, трещины заднего прохода) и при подготовке к хирургическим вмешательствам, инструментальным и рентгенологическим исследованиям.

Основные противопоказания – повышенная чувствительность к препаратам; кишечная непроходимость; острые воспалительные заболевания кишечника и острые заболевания органов брюшной полости (в т. ч. острый аппендицит, язвенный колит, перитонит); острая абдоминальная боль, сопровождающаяся тошнотой и рвотой, которая может указывать на острые воспалительные заболевания; тяжелая дегидратация; I триместр беременности; период лактации.

Пациентам пожилого возраста эти СП следует назначать с осторожностью, так же как и при гипокалиемии, повышенном содержании магния в крови, астении, во II–III триместрах беременности.

Основные правила применения данной группы СП – кратковременность и подбор минимально эффективной дозы – дают возможность избежать грозных побочных эффектов. Длительное применение данных препаратов может привести к электролитному дисбалансу и гипокалиемии, а также стать причиной привыкания [8, 9].

Производные дифенилметана гидролизуются до активного метаболита. Бисакодил гидролизует под действием кишечных ферментов и действует в тонкой и толстой кишках. Препараты пикосульфата натрия (например, Гуттасил) гидролизуются под действием бактериальных сульфатаз и превращаются в активную форму бисфенол, который стимулирует чувствительные нервные окончания слизистой оболочки кишечника, тем самым усиливает моторику. Применение Гуттасила при правильном подборе дозы не сопровождается тенезмами и спазмами кишечника. Слабительный эффект развивается через 6–12 ч после приема. Удобство применения Гуттасила также обусловлено наличием 2-х форм выпуска: таблеток и капель (такая форма позволяет легко подобрать индивидуальную дозу). Режим дозирования таблеток Гуттасил (7,5 мг): взрослым и детям после 10 лет по 1 таблетке в сутки. Рекомендованная дозировка капель Гуттасил: взрослым и детям после 10 лет – по 13–27 капель (5–10 мг); детям 4–10 лет – 7–13 капель (2,5–5 мг); детям до 4 лет рекомендуется дозирование 250 мкг/кг массы тела, что соответствует 2 каплям на 3 кг массы тела ребенка.

При проктогенной форме запоров – диссинергической дефекации используется методика биофидбек-терапии, основанная на адаптационном самоуправлении актом дефекации. Это разработка специфической формы поведения, когда путем тренировок вырабатывается способность контролировать соматические функции под контролем мониторингового обучения [3].

Заключение

Выбор СП должен осуществляться с учетом патогенетического механизма запора. При сочетании нескольких патогенетических вариантов ХЗ целесообразно использовать несколько препаратов с различным механизмом действия. Для достижения постоянного эффекта следует менять ритм приема и дозу СП, делать перерывы в их приеме или осуществлять замену препарата другим, обеспечивающим положительное влияние на патогенетический тип запора. При стойкой утрате дефекационного позыва необходимо использовать местнораздражающие средства (свечи с глицерином, бисакодил, гелевые микроклизмы и др.). При диссинергической дефекации успешно используется методика биофидбек-терапии.

Литература

1. Прилепская С.И., Парфенов А.И., Лазебник Л.Б. 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 [Prilepskaja S.I., Parfenov A.I., Lazebnik L.B. i dr. Rasprostranennost' i faktory riska zaporov u vzroslogo naselenija Moskvy po dannym populjacionnogo issledovanija MUZA // Jekspirim. i klin. gastrojenterologija. 2011. № 3. S. 68–73 (in Russian)].
2. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. et al. Functional bowel disorders // Gastroenterology. 2006. Vol. 130. P. 1480–1491.
3. Парфенов А.И. Патогенетическое лечение хронического запора // Терапевтический архив. 2012. № 84 (8). С. 4–9 [Parfenov A.I. Patogeneticheskoe lechenie hronicheskogo zapora // Terapevticheskij arhiv. 2012. № 84 (8). S. 4–9 (in Russian)].
4. Белоусова Е.А. Идиопатический медленно-транзитный запор: механизмы развития и возможности лечения // Фарматека. 2010. № 209 (15). С. 18–23 [Belousova E.A. Idiopaticheskij medlenno-tranzitnyj zapor: mehanizmy razvitiya i vozmozhnosti lechenija // Farmateka. 2010. № 209 (15). S. 18–23 (in Russian)].
5. Murray C., Emmanuel A. Colonic disorders // Pathophysiology of the enteric nervous system. Ed. Spiller R., Grundy D. Blackwell. 2004. P. 148–160.
6. Левин М.Д., Дегтярев Ю.Г., Аверин В.И. и др. Стандартизация рентгенологического исследования толстой кишки и аноректальной зоны // Новости хирургии. 2013. № 4 (21). С. 90–98 [Levin M.D., Degtyarev Ju.G., Averin V.I. i dr. Standartizacija rentgenologicheskogo issledovanija tolstoj kishki i anorekta'noj zony // Novosti hirurgii. 2013. № 4 (21). S. 90–98 (in Russian)].
7. Зароднюк И.В. Рентгенологическая дефекография в обследовании колопроктологических больных // Радиология – практика. 2004. № 2. С. 26–30 [Zarodnjuk I.V. Rentgenologicheskaja defekografija v obsledovanii koloproktologicheskikh bol'nyh // Radiologija – praktika. 2004. № 2. S. 26–30 (in Russian)].
8. Самсонов А.А. Лаксативная болезнь – оборотная сторона нерациональной терапии хронического запора // Фарматека. 2013. № 259(6). С. 98–104 [Samsonov A.A. Laksativnaja bolezni – oborotnaja storona neracional'noj terapii hronicheskogo zapora // Farmateka. 2013. № 259(6). S. 98–104 (in Russian)].
9. Hallmann F. Toxicity of commonly used laxatives // MedSciMonit. 2000. Vol. 6(3). P. 618–628.

Рабепразол через призму «метаболизм – эффективность»

Профессор Е.Н. Карева

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва
ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) в настоящее время являются основой лечения кислотозависимых заболеваний. Хотя все ИПП являются весьма эффективными, антисекреторное действие различных лекарственных средств (ЛС) этого класса может отличаться у разных пациентов. Одной из причин этого являются различия в метаболизме ИПП.

В данной статье основное внимание уделяется фармакологической оценке роли метаболизма ЛС в проявлении их эффективности и безопасности, механизмам индукции и ингибирования ферментов лекарственного метаболизма, влиянию генетического полиморфизма цитохрома P450 (CYP) 2C19 на фармакокинетику и фармакодинамику ИПП. Препараты, не являющиеся субстратами цитP450, не влияют на метаболизм средств сопутствующей терапии, в то время как последние не влияют на действие самого препарата.

Метаболизм и фармакокинетика рабепразола существенно отличаются от таковых у других ИПП. Принципиально важно то, что клиренс рабепразола в значительной степени осуществляется неферментативно и мало зависит от активности микросомальных ферментов печени. Поэтому эффекты рабепразола предсказуемы, и он безопасен для пациентов, принимающих несколько препаратов одновременно (нет риска межлекарственного взаимодействия). К основным отличительным эффектам рабепразола также относят активацию в широком диапазоне pH.

Ключевые слова: метаболизм, микросомальные ферменты, цитохром P450, ингибиторы протонной помпы, рабепразол, риск межлекарственных взаимодействий.

Для цитирования: Карева Е.Н. Рабепразол через призму «метаболизм – эффективность» // ГМЖ. 2016. № 17. С. 1172–1176.

ABSTRACT

Rabeprazole through «metabolism – efficiency» prism
Kareva E.N.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Proton pump inhibitors (PPIs) are nowadays the base of acid disorders treatment. Although PPIs are highly effective, antisecretory action of various drugs may vary from patient to patient. One of the reasons is different metabolism of PPIs.

The paper focuses on pharmacological evaluation of role of drugs metabolism, influencing their efficacy and safety, mechanisms of induction and inhibition of drug metabolism enzymes, influence of genetic polymorphisms of cytochrome P450 (CYP) 2C19 on PPIs pharmacokinetics and pharmacodynamics. Drugs, that are not substrates for CYP, do not influence the metabolism of concomitant treatment and independent from their action.

Rabeprazole metabolism and pharmacokinetics significantly differs from other PPIs. Rabeprazole clearance is largely performed non-enzymatically and slightly dependent on activity of microsomal liver enzymes. Therefore rabeprazole effects are predictable, and it is safe for patients taking multiple drugs at the same time (there is no risk of drug-drug interactions). Main distinctive effects of rabeprazole also include activation in a wide pH range.

Keywords: metabolism, microsomal enzymes, cytochrome P450, proton pump inhibitors, rabeprazole, risk of drug-drug interactions.

For citation: Kareva E.N. Rabeprazole through «metabolism - efficiency» prism // RMJ. 2016. № 17. P. 1172–1176.

Судьба ЛС в организме определяется его физико-химическими свойствами и функциональным состоянием органов метаболизма и выделения у конкретного пациента [1]. Сразу заметим, что не существует специальных ферментов «лекарственного метаболизма» (как и рецепторов, и транспортеров), заточенных специфически на ЛС, и этот термин используется исключительно для удобства восприятия. На самом деле ЛС попадают в общие метаболические потоки (энергетические, пластические, регуляторные) организма, отвечающие за гомеостаз. То есть ЛС за счет наличия определенных радикалов, идентичных таковым у эндоген-

ных молекул (чаще – регуляторных, реже – субстратов и коферментов), вначале транспортируются в ткани и органы (специфическими транспортерами – например, «транспортером органических анионов»), затем связываются с рецепторами эндогенных регуляторных молекул и изменяют их активность. Мишенями действия ЛС могут служить не только рецепторы, но и сами транспортеры, ферменты, ионные каналы и т. д. Одно остается общим – ЛС вмешивается в существующие механизмы контроля гомеостаза организма и корректирует их по потребности. Количество ЛС в области мишени и длительность его экспозиции должны быть достаточными для проявления те-

рапевтического действия. Доза, кратность и путь введения конкретного ЛС подбираются таким образом, чтобы обеспечить должную концентрацию ЛС в плазме/ткани пациента. Очевидно, что интенсивность метаболизма ЛС будет играть ключевую роль в скорости снижения его концентрации в организме человека после введения.

Метаболизм лекарственных веществ обычно включает 2 фазы: фазу метаболического превращения (фаза I, не-синтетическая) со значительным нарушением структуры лекарственного вещества в результате окисления, восстановления или гидролиза. Все реакции 1-й фазы метаболизма, называемые также метаболической трансформацией лекарственных препаратов, можно разделить в зависимости от локализации 2-х основных биотрансформирующих систем на 2 группы: а) основную группу реакций, по которым метаболизируют большинство ЛС, это реакции, катализируемые ферментами ЭПР гепатоцитов, или микросомальные реакции; б) реакции, катализируемые ферментами другой локализации, немикросомальные реакции. Микросомальные реакции окисления или восстановления ЛС происходят при участии монооксигеназных систем, основными компонентами которых являются цитохром P450 и НАДФН. Дальнейшее окисление ЛС происходит под влиянием других окислительных ферментов, таких как оксидазы и редуктазы, при обязательном участии НАДФ и молекулярного кислорода. Микросомальные ферменты в основном катализируют процессы окисления гидрофобных ЛС. Реакции восстановления и гидролиза этих средств связаны не только с микросомальными, но и немикросомальными энзимами. Хотя немикросомальные ферменты участвуют в биотрансформации небольшого числа ЛС, они все же играют важную роль в их метаболизме.

Гидролиз ЛС может осуществляться не только в печени, но и в плазме крови (суксаметоний холинэстеразой), в легких – простагландины, в клетках кишечника – тирамин, салбутамол. Он может осуществляться как с помощью ферментов, так и неэнзиматическим путем (рабепразол) [2].

Фаза II (синтетическая) представляет собой фазу конъюгации. В результате присоединения к лекарственным веществам или их метаболитам остатков глюкуроновой или серной кислот, аминокислот и др. образуются метаболиты более сложной структуры. Они обычно имеют большую полярность, лучше растворяются в воде, легче выделяются почками. Большинство лекарственных веществ проходит обе фазы метаболизма. Эволюционно более древний путь биотрансформации – это присоединение к ксенобиотику (конъюгация) высокополярных групп: глюкуроновой кислоты, сульфата, глицина, фосфата, ацетила, эпоксидной группы, делающих ксенобиотики более растворимыми в воде. Эволюционно более молодой путь – окислительно-восстановительный (реакции окисления, восстановления, гидролиза) рассматривается как начальная фаза биотрансформации.

В целом в реакциях биотрансформации (метаболизма) образуются более полярные, неактивные метаболиты, которые легко выводятся из организма. В некоторых случаях метаболиты обладают значительной биологической активностью или токсическими свойствами. Реакции фазы I обычно приводят к потере фармакологической активности, хотя есть примеры ее сохранения или повышения. Неактивные пролекарства быстро преобразуются в биологи-

чески активные метаболиты часто путем гидролиза сложноэфирной или амидной связи. Пример успешного пролекарства – ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые активируются только при очень низких значениях pH (в кислых условиях) [3, 4]. Такая сильная кислотность присуща внутрипротоковой среде париетальных (обкладочных) клеток слизистой желудка, секретирующих протоны (соляную кислоту). Очутившись в просвете протоков, пролекарство превращается в сульфенамид – заряженное соединение, которое успешно и практически необратимо блокирует протонный насос на люминальной мембране и не способно покинуть среду канальцев (катионная ловушка). Наличие протонных насосов на люминальной мембране (=активация) является обязательным условием действия ИПП. Таким образом, ИПП активируются именно там и тогда, где и когда они нужны.

Ферменты метаболизма распределены в разных тканях и субклеточных структурах. Основное место локализации ферментов метаболизма в клетке – эндоплазматический ретикулум (микросомы, так называемые микросомальные ферменты = цитP450). Кроме того, ферменты, участвующие в метаболизме ЛС, присутствуют в лизосомах, митохондриях, пероксисомах, цитозоле, ядерной оболочке и плазматической мембране. Наибольшая концентрация (плотность) ферментов метаболизма приходится на гепатоциты, хотя каждая ткань имеет некоторую метаболическую активность. Ферментные системы, участвующие в реакциях фазы I, расположены преимущественно в эндоплазматической сети, в то время как локализация системы конъюгации ферментов фазы II – в основном цитозольная.

Многие ферменты лекарственного метаболизма существуют в виде так называемых изоферментов. Каждый такой изофермент отличается от остальных молекулярной структурой и специфичностью по отношению к субстрату. В то же время каждый изофермент может проявлять максимальную или минимальную активность при наличии полиморфизма гена данного фермента. Полиморфизм генов чаще всего проявляется в виде замены единичных аминокислот, что приводит к изменению некоторых свойств фермента, в первую очередь таких, как степень активности, чувствительность к температурному фактору, электрофоретическая подвижность и т. д.

Большое количество изоферментов цитP450 позволяет охватить практически все возможные варианты имеющихся радикалов в структуре гидрофобных ксенобиотиков. Более 70% печеночных цитP450 закодированы 3 семействами генов (CYP 1, 2, 3). Лекарственный метаболизм че-

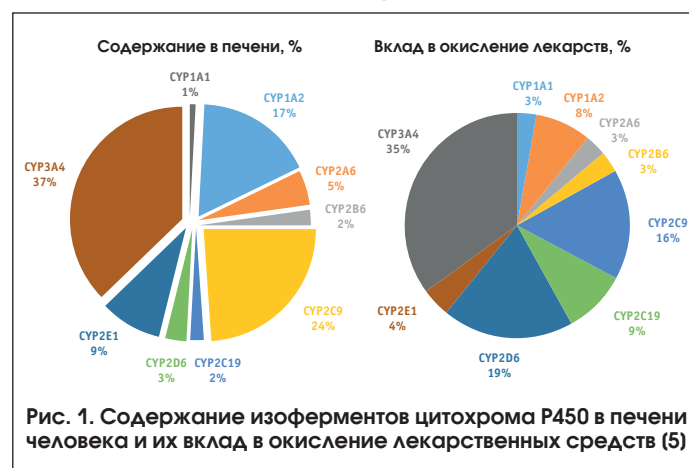


Рис. 1. Содержание изоферментов цитохрома P450 в печени человека и их вклад в окисление лекарственных средств (5)

ловека зависит от 7 изоформ фермента: CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4. Максимальная функциональная нагрузка приходится на CYP 3A4 (~37 и 35%), далее по возрастанию следуют CYP 2D6 и 2C9. Усредненный спектр цитохромов человека приведен на рисунке 1.

Система цитохромов является самонастраивающейся, т. к. количество и состав ферментов зависят от количества и свойств используемых субъектом субстратов. В основе саморегулирования лежит способность ферментов к индукции (возрастание активности) и ингибированию (депрессия микросомальных ферментов). Обычно стимулируют или тормозят активность ферментов те же молекулы, которые выступают в качестве субстратов. Так, субстратами изофермента CYP 3A4/5 являются варфарин, карбамазепин, верапамил, нифедипин, половые гормоны и многие другие (по разным данным, до 50% всех ЛС); индукторами: карбамазепин, глюкокортикоиды, фенobarбитал, рифампицин, трава зверобоя, никотин, морфин, кофеин, циклоспорин, эналаприл; ингибиторами: верапамил, кетоконазол, макролиды, нифедипин, циметидин, флавоноиды грейпфрута.

Если индукция ферментов осуществляется преимущественно за счет активации синтеза молекул ферментов, то ингибирование чаще связано с конкуренцией за сайты связывания или прямой инактивацией. Поэтому эффект индукции проявляется через несколько дней/недель после начала приема препарата, тогда как результат ингибирования становится очевидным уже через сутки.

Следует помнить, что такая настройка системы цитохромов предназначена для адаптации организма человека к рациону питания, однако эти же механизмы способны вмешаться в проявление терапевтического действия лекарств. Изменение концентрации (количества) ЛС, безусловно, отразится на его эффекте [6]. Индукторы усиливают не только метаболизм ЛС в печени, но и их выведение с желчью, при этом ускоряется метаболизм не только вводимых вместе с ними лекарственных препаратов, но и самих индукторов. Тем самым быстрее снижается концентрация ЛС в области мишени и не достигается должный терапевтический эффект [7]. Особое значение индукция ферментов метаболизма имеет в антибактериальной терапии, когда на фоне индукторов не только не происходит уничтожение патогенов, но и создаются идеальные условия для селекции устойчивых бактерий [8]. Или при использовании ИПП, когда создание оптимальных условий кислотности содержимого желудка критично для заживления эрозий.

При снижении активности (ингибировании) ферментов, инактивирующих ЛС, возможно развитие побочных эффектов, связанных с длительной циркуляцией этих соединений в организме.

Эффект ЛС зависит от наследственных факторов, наличие полиморфизмов генов ферментов метаболизма позволяет разделить пациентов на быстрых и медленных метаболизаторов. Эта характеристика специфична по отношению к метаболизму отдельных препаратов. Поэтому один пациент может быть сильным, слабым и умеренным метаболизатором в отношении разных ЛС.

Интенсивное развитие фармакогенетики позволяет надеяться на то, что знание об экспрессии и активности конкретных изоформ ферментов метаболизма у конкретного индивида позволит врачу адаптировать фармакотерапию для улучшения результатов лечения и сведения к минимуму риска токсичности или лекарственных взаимодействий.

Итак, метаболизм ЛС зависит от расовой принадлежности больного, возраста, пола, питания (у вегетарианцев скорость биотрансформации лекарств меньше), состояния нервной системы, пути введения, одновременного использования с другими ЛС. Относительная независимость терапевтического эффекта от флуктуаций активности ферментов метаболизма имеется у препаратов, не являющихся субстратами цитP450. В этой ситуации используемое средство не влияет на метаболизм (концентрацию – эффект – безопасность) средств сопутствующей терапии, ровно как и последние не влияют на действие самого препарата. Изменение активности ферментов метаболизма – основная причина отрицательного взаимодействия ЛС (возрастает такая опасность при полипрагмазии), поэтому препараты с минимальным влиянием на ферменты печени отличаются наибольшей предсказуемостью эффекта (их эффект не зависит от приема других веществ, и они сами не влияют на действие других препаратов). Такая характеристика (внепеченочный метаболизм) является отличительной чертой ЛС и очевидным преимуществом перед метаболизируемыми в печени аналогами.

В качестве примера рассмотрим характеристики представителей ИПП [3]. Все ИПП подвергают метаболизму системой микросомального окисления в печени (CYP 2C19, 3A4, 2D6), их метаболиты хорошо растворяются в воде и выводятся с мочой и желчью [9]. При этом участие изоферментов в метаболизме разных препаратов различается: среди всех ИПП рабепразол в минимальной степени метаболизирует с помощью ферментов микросомального окисления и единственный претерпевает неферментное превращение в плазме крови (80% – образование тиюэфира) [10]. Какое терапевтическое значение может иметь указанное свойство препарата?

Описан генетический полиморфизм CYP 2C19 – основного изофермента, обеспечивающего биотрансформацию ИПП [11–13]. Полиморфизм гена – это вариант нормы, который с разной частотой встречается в разных популяциях. Обычно гомозиготные пациенты по «дикому» варианту гена («диким» считают наиболее часто встречающийся) отличаются высокой активностью фермента (сильные метаболизаторы). Носитель гомозиготного варианта полиморфизма гена фермента отличается низкой активностью соответствующего фермента (слабые метаболизаторы), у него метаболизм конкретного лекарства снижен (концентрация ЛС выше ожидаемой – при хорошем терапевтическом эффекте высока опасность токсических проявлений) – требуется снижение дозы [14]. Большая часть европеоидной и азиатской популяций – быстрые метаболизаторы ИПП (только ~ 3–5% европеоидов и 15–20% азиатов – слабые (медленные) метаболизаторы). Генотипирование жителей Московской области (европеоиды) – 428 мужчин и 543 женщины в возрасте 44,6±11,9 года с язвенной болезнью желудка – позволило выявить наличие полиморфизмов CYP 2C19: 32,65% пациентов оказались быстрыми метаболизаторами, 39,75% – сверхбыстрыми, 25,85% – промежуточными и 1,75% – медленными (слабыми) [15].

Как влияет генотип фермента цитP2C19 на способность разных ИПП оказывать влияние на pH желудка?

На рисунке 2 приведены основные результаты сравнительного анализа эффективности кислотоснижающей терапии в зависимости от результатов генотипирования пациентов. Оказалось, что, в отличие от лансопризола, эффективность которого почти в 2 раза выше у слабых мета-

болайзеров (красный), чем у сильных (синий, зеленый) (рис. 2), действие рабепразола не зависит от полиморфизма печеночных ферментов [16].

Еще в одном исследовании было показано, что у быстрых метаболизирователей (по CYP 2C19) уровень pH, достигаемый при приеме рабепразола, достоверно выше, чем у пациентов, принимавших омепразол и лансопразол, что свидетельствует о высокой эффективности рабепразола [17].

Таким образом, генетический полиморфизм CYP 2C19 может влиять на эффективность практически всех ИПП, кроме рабепразола [18, 19].

Так как при пероральном приеме все ИПП подвергаются пресистемному метаболизму (первичному прохождению через печень), то влияние их на активность ферментов собственной биотрансформации будет проявляться в отношении биодоступности препаратов (долю ЛС, попавшего в кровоток после приема внутрь, от введенной дозы) [20]. Оказалось, что биодоступность эзо-, оме-, лансо-, пантопразола зависит от генетического полиморфизма CYP 2C19 [21, 22], что может быть причиной вариации биодоступности и, как следствие, неоднородных клинических результатов. Единственный ИПП, биодоступность которого не зависит от генетического полиморфизма CYP 2C19, – рабепразол, поэтому клинический эффект рабепразола предсказуем [23, 24].

Влияние препаратов ИПП или их метаболитов на ферменты собственного метаболизма может отражаться на времени достижения постоянно действующей концентрации ЛС при длительном применении. Клинические (фармакокинетические) данные показали, что некоторые ИПП (омепразол, эзомепразол) при регулярном применении имеют некоторый латентный период, необходимый для достижения постоянной концентрации в плазме крови [25]. На рисунке 3 приведены данные площади под кривой

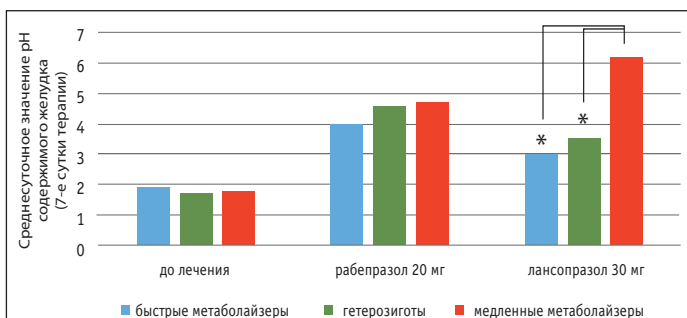


Рис. 2. Влияние полиморфизма гена CYP 2C19 на эффективность ИПП (по Adachi K., 2000 (16))

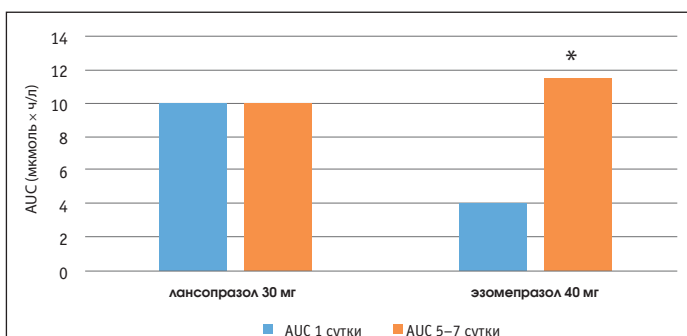


Рис. 3. AUC (плазма) при повторном применении ИПП (Hassan-Alin M., 2000 (26))

* $p < 0,05$

«концентрация – время» (AUC) у пациентов на 1 и 5–7 сут ежедневного приема ИПП.

Очевидно, что AUC лансопразола (аналогичные данные получены для рабепразола и пантопразола) на 1-й и 7-й день идентичны, в то время как AUC эзомепразола на 5-й день приема более чем в 2 раза превышает исходное значение. Объяснение этого феномена кроется в изменении метаболизма и клиренса при повторном применении эзомепразола. После первого приема эзомепразол разрушается 2 ферментами: CYP 2C19 и 3A. Это приводит к образованию эзомепразола сульфона, и этот метаболит ингибирует CYP 2C19. Таким образом, при повторном введении практически весь метаболизм эзомепразола осуществляется только одним ферментом – CYP 3A. Это торможение длится в течение более 24 ч и вызывает прогрессивное снижение клиренса последующих ежедневных доз эзомепразола [26].

В таблице 1 приведены сводные данные об изменении биодоступности ИПП при повторном его применении и влиянии на биодоступность ИПП генетического полиморфизма гена основного фермента метаболизма CYP2C19.

Очевидно, что единственный ИПП, биодоступность которого не зависит от приведенных факторов, – рабепразол.

Преимущественный внепеченочный метаболизм рабепразола определяет его высокую степень безопасности, т. к. пациентам с нарушениями функции печени корректировка дозы препарата не требуется, и рабепразол обладает минимальным риском межлекарственных взаимодействий среди всех ИПП.

Таким образом, рабепразол обладает рядом отличительных особенностей среди остальных ИПП:

1. Эффект рабепразола максимален уже после первого приема (препарат активируется в широком диапазоне pH 0,8–4,9).

2. Доза рабепразола ниже по сравнению с дозами других ИПП (наивысшая фармакологическая активность).

3. Рабепразол надежнее подавляет секрецию соляной кислоты, потому что его разрушение в печени не зависит от наличия полиморфизмов гена цитР450 – эффекты рабепразола предсказуемы.

4. Рабепразол безопасен для пациентов, принимающих несколько препаратов одновременно.

Все ИПП в настоящее время утратили патентную защиту, и у них в большом количестве имеются дженерические препараты. Основными признанными ориентирами в выборе дженерических препаратов являются репутация компании-производителя, соответствие производства критериям GMP, биоэквивалентность оригинальному препарату, наличие препарата в «Оранжевой книге» FDA, доступ-

Таблица 1. Биодоступность ингибиторов протонной помпы и активность CYP 2C19

ИПП	Биодоступность ИПП изменяется при его повторном введении (торможение CYP2C19)	Биодоступность ИПП зависит от полиморфизма гена CYP2C19
Эзомепразол	Да++	Да
Омепразол	Да+	Да
Пантопразол	Нет	Да
Лансопразол	Нет	Да
Рабепразол	Нет	Нет

ность терапии. Все вышеперечисленное можно отнести к новому рабепразолу компании «Д-р Редди'с» – РАЗО, который уже доступен в России. Все производственные линии на всех заводах компании имеют сертификат GMP. Качество производства постоянно подтверждается международными аудиторами. Компания «Д-р Редди'с» имеет значительный опыт работы и заслуженный авторитет в нашей стране, она разрабатывает и поставляет большому количеству фармацевтических компаний (в т. ч. оригинаторов) качественные субстанции ЛС. Доказана биоэквивалентность РАЗО оригинальному препарату, и рабепразол компании «Д-р Редди'с», зарегистрирован FDA в «Оранжевой книге» в категории АВ (препарат полностью взаимозаменяем с оригинальным – имеет идентичный состав, форму выпуска, ингредиенты, дозу действующего вещества, путь введения).

Таким образом, на российском рынке ИПП появился новый многообещающий препарат рабепразола – РАЗО компании «Д-р Редди'с», имеющий уникальное сочетание свойств: высокое качество (эффективность и безопасность) при доступной цене.

Литература

1. Dresser G.K., Bailey D.G. A basic conceptual and practical overview of interactions with highly prescribed drugs // Can J Clin Pharmacol. 2002. Vol. 9(4). P. 191–198.
2. Gerson L.B., Triadafilopoulos G. Proton pump inhibitors and their drug interactions: an evidence-based approach // Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001. Vol. 13(5). P. 611–616.
3. Horn J. Review article: relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors-focus on rabeprazole // Aliment Pharmacol Ther. 2004. Vol. 20(6). P. 11–19.
4. Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M. et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors // Aliment Pharmacol Ther. 2003. Vol. 17(12). P. 1507–1514.
5. Principles of clinical pharmacology, Second Edition. Academic Press is an imprint of Elsevier, 2007.
6. Yacyszyn B.R., Thomson A.B. The clinical importance of proton pump inhibitor pharmacokinetics // Digestion. 2002. Vol. 66(22). P. 67–78.
7. Humphries T.J., Merritt G.J. Review article: drug interactions with agents used to treat acid-related diseases // Aliment Pharmacol Ther. 1999. Vol. 13(3). P. 18–26.
8. Tang H.L., Li Y., Hu Y.F. et al. Effects of CYP 2C19 loss-of-function variants on the eradication of H. pylori infection in patients treated with proton pump inhibitor-based trip-

- le therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials // PLoS One. 2013. Vol. 8(4). P. e62162, doi: 10.1371/journal.pone.0062162.
9. Williams M.P., Usselman B., Chilton A. et al. Eradication of Helicobacter pylori increases nocturnal intragastric acidity during dosing with rabeprazole, omeprazole, lansoprazole and placebo // Aliment Pharmacol Ther. 2003. Vol. 17(6). P. 775–783.
10. Ishizaki T., Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors-emphasis on rabeprazole // Aliment Pharmacol Ther. 1999. Vol. 13(3). P. 27–36.
11. Chong E., Ensom M.H. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review // Pharmacotherapy. 2003. Vol. 23(4). P. 460–471.
12. Shirai N., Furuta T., Moriyama Y. et al. Effects of CYP 2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH // Aliment Pharmacol Ther. 2001. Vol. 15(12). P. 1929–1937.
13. Attar M., Lee V.H. Pharmacogenomic considerations in drug delivery // Pharmacogenomics. 2003. Vol. 4(4). P. 443–461.
14. Sakai T., Aoyama N., Kita T. et al. CYP 2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects // Pharm Res. 2001. Vol. 18(6). P. 721–727.
15. Sychev D.A., Denisenko N.P., Sizova Z.M. et al. The frequency of CYP 2C19 genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors // Pharmacogenomics Pers Med. 2015. Vol. 27(8). P. 111–114, doi: 10.2147/PGPM.S78986.
16. Adachi K., Katsube T., Kawamura A. et al. CYP 2C19 genotype status and intragastric pH during dosing with lansoprazole or rabeprazole // Aliment Pharmacol Ther. 2000. Vol. 14(10). P. 1259–1266.
17. Sugimoto M., Shirai N., Nishino M. et al. Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP 2C19 genotype in Japanese // Eur J Clin Pharmacol. 2014. Vol. 70(9). P. 1073–1078, doi: 10.1007/s00228-014-1713-y.
18. Horai Y., Kimura M., Furuie H. et al. Pharmacodynamic effects and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP 2C19 genotypes // Aliment Pharmacol Ther. 2001. Vol. 19. Kita T., Sakaeda T., Baba T. et al. Different contribution of CYP 2C19 in the in vitro metabolism of three proton pump inhibitors // Biol Pharm Bull. 2003. Vol. 26(3). P. 386–390.
20. Fuhr U., Jetter A. Rabeprazole: pharmacokinetics and pharmacokinetic drug interactions // Pharmazie. 2002. Vol. 57(9). P. 595–601.
21. Goldstein J.A. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP 2C subfamily // Br J Clin Pharmacol. 2001. Vol. 52(4). P. 349–355.
22. Desta Z., Zhao X., Shin J.G., Flockhart D.A. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism // Clin Pharmacokinet. 2002. Vol. 41(12). P. 913–958.
23. Lin C.J., Yang J.C., Uang Y.S. et al. Time dependent amplified pharmacokinetic and pharmacodynamics responses of rabeprazole in cytochrome P450 2C19 poor metabolizers // Pharmacotherapy. 2003. Vol. 23(6). P. 711–719.
24. Saitoh T., Fukushima Y., Otsuka H. et al. Effects of rabeprazole, lansoprazole and omeprazole on intragastric pH in CYP 2C19 extensive metabolizers // Aliment Pharmacol Ther. 2002. Vol. 16(10). P. 1811–1817.
25. Andersson T., Hassan-Alin M., Hasselgren G. et al. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole // Clin Pharmacokinet. 2001. Vol. 40(6). P. 411–426.
26. Hassan-Alin M., Andersson T., Bredberg E., R hss K. Pharmacokinetics of esomeprazole after oral and intravenous administration of single and repeated doses to healthy subjects // Eur J Clin Pharmacol. 2000. Vol. 56(9–10). P. 665–670.

Тромбоз воротной вены у пациента с острым панкреатитом и хроническим алиментарно-токсическим гепатитом

К.м.н. Г.Г. Карнута¹, С.Ю. Зиновьева¹, к.м.н. Т.Е. Юркова², к.м.н. О.И. Костюкевич³

¹НУЗ «Дорожная клиническая больница им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД», Москва

²ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва

³ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Тромбоз воротной вены (ТВВ) – это процесс образования тромба в портальной системе, обусловленный многими факторами, может быть острым или хроническим. При остром тромбозе ввиду массовой гибели гепатоцитов развиваются печеночно-клеточная недостаточность, прогрессирующая портальная гипертензия, некроз кишечника, желудочно-кишечные кровотечения, что приводит в конечном счете к крайне неблагоприятным последствиям и часто летальному исходу. Частота ТВВ у больных циррозом печени (ЦП) и портальной гипертензией колеблется от 2 до 43 %, при гепатоцеллюлярной карциноме – до 30%. В 50% случаев причина остается неустановленной. Клинические проявления зависят от локализации и протяженности ТВВ, быстрой его развития и природы предрасполагающего заболевания печени. Сочетание ТВВ с тромбозом брыжеечных вен в большинстве случаев летально. При хроническом процессе тромбоз формируется медленно, вследствие чего успевает развиться коллатеральный кровоток, а воротная вена со временем реканализируется. Даже при относительно благоприятном течении развивается портальная гипертензия. Диагностика заболевания основывается на данных УЗИ, МСКТ, результатах коагулограммы, при необходимости – ангиографии. В статье освещены некоторые аспекты клинической кар-

тины ТВВ, принципы его диагностики и лечения. Подчеркивается, что ТВВ является серьезным заболеванием. Необходимы его немедленная диагностика и интенсивное лечение с целью профилактики жизнеугрожающих осложнений и прогрессирования портальной гипертензии. На обсуждение представлен клинический случай ТВВ у пациента с острым панкреатитом и хроническим алиментарно-токсическим гепатитом.

Ключевые слова: тромбоз воротной вены, портальная гипертензия, острый панкреатит, хронический токсический гепатит, антикоагулянтная терапия.

Для цитирования: Карнута Г.Г., Зиновьева С.Ю., Юркова Т.Е., Костюкевич О.И. Тромбоз воротной вены у пациента с острым панкреатитом и хроническим алиментарно-токсическим гепатитом // РМЖ. 2016. № 17. С. 1176–1180.

ABSTRACT

Portal vein thrombosis in the patient with acute pancreatitis and chronic alimentary toxic hepatitis

Karnuta G.G.¹, Zinovieva S.Yu.¹, Yurkova T.E.², Kostyukevich O.I.³

¹Road Clinical Hospital named after N.A. Semashko, JSC «Russian Railways»

²Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Portal vein thrombosis (PVT) is the process of thrombus formation in portal system, due to many acute or chronic factors. In acute thrombosis hepatocellular failure, progressive portal hypertension, bowel necrosis, gastrointestinal bleeding develop due to mass death of hepatocytes, which lead to extremely unfavourable outcome, and frequently death. PVT prevalence in patients with liver cirrhosis and portal hypertension (PH) ranges from 2 to 43%, with hepatocellular carcinoma - up to 30%. In 50% of cases the cause remains unknown. Clinical manifestations depend on the location and extent of PVT, speed of its development and the nature of predisposing liver disease. Combination of PVT and mesenteric vein thrombosis in most cases is lethal. In chronic process, thrombosis is formed slowly, so collateral blood flow develops and portal vein recanalizes over time. Even in case of relatively favorable course PH develops. Diagnosis is based on ultrasound data, MSCT, coagulogram, if necessary - angiography. The paper highlights some aspects of PVT clinical picture, principles of its diagnosis and treatment. It is emphasized that PVT is a serious condition requiring immediate diagnosis and intensive treatment to prevent life-threatening complications and PH progression. A clinical case of PVT in patients with acute pancreatitis and chronic alimentary toxic hepatitis is reported.

Key words: portal vein thrombosis, portal hypertension, acute pancreatitis, chronic toxic hepatitis, anticoagulant therapy.

For citation: Karnuta G.G., Zinovieva S.Yu., Yurkova T.E., Kostyukevich O.I. Portal vein thrombosis in the patient with acute pancreatitis and chronic alimentary toxic hepatitis // RMJ. 2016. № 17. P. 1176–1180.

Тромбоз воротной вены (ТВВ) – это процесс образования тромба вплоть до полной окклюзии просвета основного ствола и ветвей воротной вены с прогрессирующим нарушением кровотока в печени и ЖКТ. Прижизненные случаи тромбоза воротной вены впервые описали основоположники и корифеи русской медицины С.П. Боткин (1862) и Н.Д. Стражеско (1934) [1–3]. Среди зарубежных клиницистов первое описание ТВВ принадлежит Balfur и Stewart (1868) на примере пациента со спленомегалией, асцитом и варикозно расширенными венами [1, 2]. К сожалению, четких статистических данных по данной патологии ни в нашей стране, ни за рубежом нет. По данным аутопсий, в США частота портальных тромбозов колеблется от 0,05 до 0,50% [4, 5]. В европейской популяции ТВВ обусловлено до 10% всех случаев портальной гипертензии, в то же время в развивающихся странах эта цифра достигает 40% [6, 7]. Частота ТВВ у больных циррозом печени (ЦП) и портальной гипертензией, по разным литературным данным, колеблется от 2 до 43% [4, 6]. При пересадке печени частота развития ТВВ варьирует от 2 до 26% [6]. Известно, что ТВВ часто возникает у больных гепатоцеллюлярной карциномой (до 30%). В 50% случаев причина остается неустановленной.

Клиническая картина зависит от локализации и протяженности ТВВ, скорости его развития и природы predisposing заболевания печени [8]. ТВВ может быть острым или хроническим, но прогноз всегда серьезный и часто неблагоприятный, т. к. его исходами являются либо желудочно-кишечные кровотечения, либо прогрессирование портальной гипертензии [4, 9].

Острый тромбоз быстро приводит к смерти либо вследствие печеночной недостаточности, либо из-за развития инфаркта кишечника (с развитием перитонита, полиорганной недостаточности), либо массивного крово-

течения [4, 10]. Сочетание ТВВ с тромбозом брыжеечных вен в основной массе случаев приводит к смерти пациента.

Процесс может быть хроническим, когда заболевание развивается постепенно, т. е. кровоток в воротной вене не прекращается полностью, а лишь несколько снижается из-за тромба, который со временем растет и в последующем закрывает просвет частично или полностью. При хроническом, медленно текущем процессе кровь из органов брюшной полости устремляется в обход воротной вены по портокавальным анастомозам [3, 11]. Хронический ТВВ чаще протекает по типу некоторых других заболеваний органов брюшной полости и трудно диагностируется.

Патогенез ТВВ до конца не ясен. Возникновение ТВВ, как и других венозных тромбозов, может быть объяснено триадой Вирхова, включающей следующие элементы:

- травма стенки вены;
- снижение скорости кровотока в воротной вене: вследствие сдавления сосуда извне опухолью, рубцами, при хронической сердечной недостаточности, констриктивном перикардите, синдроме Бадда – Киари (тромбоз печеночных вен);
- повышение свертываемости крови [10, 12, 13] и/или изменение соотношения ее клеточных элементов (при миелопролиферативных заболеваниях, антифосфолипидном синдроме, после спленэктомии, в послеоперационном периоде, особенно у онкологических больных: сопровождают воспалительные заболевания, отмечаются на фоне приема пероральных контрацептивов) [13–15].

ТВВ может возникать при таких заболеваниях и клинических состояниях, как ЦП, рак печени и поджелудочной железы, аппендицит, хронический панкреатит, хронические воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), холангит, при гематологических заболеваниях, обуславливающих повышение свертываемости крови (полици-

темия) [6, 7, 15–17], травмы, ожоги, сепсис, беременность / послеродовой период, прием оральных контрацептивов, трансплантация печени. В отдельную группу риска по возникновению ТВВ можно отнести женщин, у которых в последнем триместре беременности или в родах развилась эклампсия, которая сопровождается ДВС-синдромом – свертыванием крови во всех кровеносных сосудах, не исключая воротную вену.

Каждый тромбоз имеет 2 стадии: организация тромба и его реканализация – разрушение части тромба и возобновление кровотока по вене. Исход тромбоза различен и может идти по двум путям. В случае мелкого тромбоза может произойти аутолиз тромба под действием протеолитических ферментов лейкоцитов. Крупные тромбы подвергаются процессу замещения соединительной тканью, т. е. организации тромба. По мере того как тромботические массы замещаются соединительной тканью, в них появляются щели или каналы, выстланные эндотелием, происходит так называемая реканализация тромба. Позже выстланные эндотелием каналы превращаются в сосуды, содержащие кровь, в таких случаях говорят о васкуляризации тромба, что нередко восстанавливает проходимость сосуда для крови. Однако организация тромба не всегда заканчивается его канализацией и васкуляризацией. Возможны обызвествление тромба, его петрификация; в венах при этом иногда возникают камни – флеболиты [2, 4, 12, 18, 19].

Из всего вышеизложенного следует, что ТВВ является актуальной медицинской проблемой, т. к. четких алгоритмов диагностики и профилактики данного заболевания в настоящее время не существует, невзирая на мощный арсенал современных диагностических возможностей.

В нашей клинике мы неоднократно лечили и лечим пациентов с различными поражениями печени, однако случай тромбоза портальной вены мы встретили впервые.

Пациент Б.В.Н., 1967 г. р. (49 лет). Поступил в гастроэнтерологическое отделение нашей клиники 25.07.2016 г. с направительным диагнозом: острый панкреатит, болевая форма. Хронический гепатит алиментарно-токсического генеза, высокой степени активности.

Жалобы при поступлении на общую слабость, боли в правом подреберье, околопупочной области, тошноту, потерю аппетита.

История настоящего заболевания: в анамнезе язвенная болезнь 12-перстной кишки, последнее обострение 1 мес. назад, ле-

чился по месту жительства. Внезапное ухудшение самочувствия 15.07.2016 г. после погрешности в диете, когда появились интенсивные боли в эпигастриальной области, правом подреберье, общая слабость. Самостоятельно принимал ибупрофен, боли уменьшились. Обратился к врачу. Амбулаторно выполнено УЗИ брюшной полости: признаки реактивного панкреатита. Госпитализирован для уточнения диагноза, лечения.

Эпидемиологический анамнез: в течение 3-х лет в эндемичные районы не выезжал, живет и работает в Москве. Контакт с профессиональными вредностями, химическими и бытовыми ядами не имел, лекарственных препаратов регулярно не принимал. Со слов пациента известно, что ранее злоупотреблял спиртными напитками.

Аллергические реакции, лекарственную непереносимость каких-либо препаратов отрицает.

Перенесенные заболевания: детские инфекции, ОРВИ.

Состояние при поступлении: удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение правильное, нормального питания (рост – 168 см, вес – 85 кг). Т тела – 36,7° С. Кожные покровы смуглые, отмечается иктеричность склер. Выраженные отеки стоп, голеней. Периферических отеков, варикозного расширения вен нижних конечностей нет. Перкуторный звук легочный. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД – 16/мин. Область сердца визуально не изменена. Границы относительной тупости – в пределах нормы. Тоны сердца звучные, ритм правильный. ЧСС – 78 уд/мин. АД – 120/80 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, болезненный в верхней половине живота, симметричный. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень и селезенка не пальпируются.

В отделении гастроэнтерологии у пациента выявлены высокий уровень трансаминаз: АлТ – 1098 Ед/л, АсТ – 241 Ед/л, щелочная фосфатаза – 383 Ед/л, ГГТ – 798 Ед/л, повышение уровня общего билирубина до 99,7 мкмоль/л (4 N), прямого – до 81,3 мкмоль/л (13 N). При этом альфа-амилаза – 48 Ед/л (в пределах нормы).

Диагноз пациента при поступлении был неясен. Проведены следующие обследования:

Анализ крови на ВИЧ, RW – не обнаружено.

Анализ крови на гепатиты: HBsAg, антитела к HCV – не обнаружено.

Анализ крови на белок и фракции – в пределах нормы.

Коагулограмма: все показатели коагулограммы при динамическом наблюдении оставались в пределах нормы.

Анализ мочи клинический – в пределах нормы.

Альфа-амилаза мочи: 114 (Норма: 0–700).

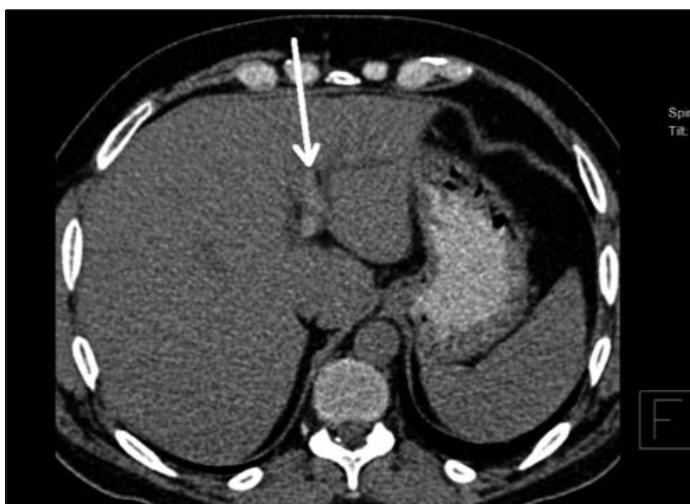


Рис. 1. Изображение фрагмента I МСКТ печени (тромбоз воротной вены)

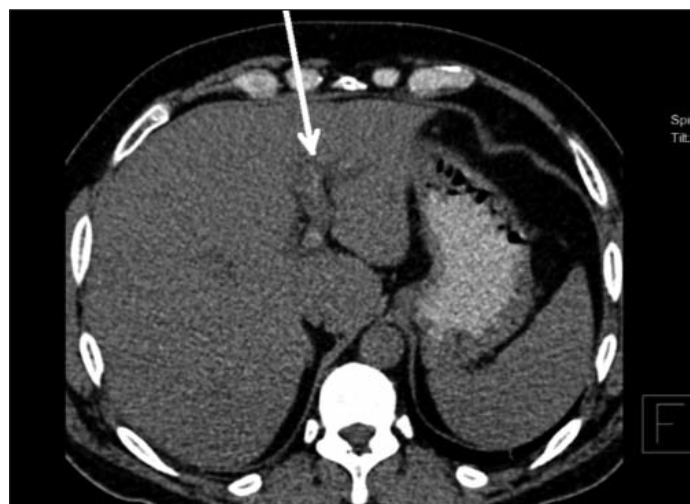


Рис. 2. Изображение фрагмента II МСКТ печени (тромбоз воротной вены)

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС – 79 уд/мин. ЭОС – нормальная. Замедление внутрижелудочковой проводимости по правой ножке пучка Гиса. Признаки нагрузки на левый желудочек.

На рентгенограмме органов грудной клетки в 2-х проекциях легочные поля обычной пневматизации. Легочный рисунок не деформирован. Корни легких структурны. Тень сердца и аорты обычных формы и размеров. Синусы свободны.

УЗИ органов брюшной полости от 15.08.2016 г. (амбулаторно). Выраженный метеоризм. Желчный пузырь расположен в типичном месте, изогнут в области шейки, размеры – $7,8 \times 2,1$ см, стенка толщиной 0,3 см, содержимое гомогенное. Гепатикохоледох и внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Ткань печени на видимых участках средней эхогенности, однородная, толщина правой доли – 13,2 см. Воротная вена – до 0,9 см. Поджелудочная железа в стандартном срезе, размеры: головка – 2,6 см, тело – 1,6 см, хвост – 2,6 см. Структура ее повышенной эхогенности, неоднородная, с участками сниженной эхогенности. Заключение: на момент исследования признаки реактивного панкреатита.

Таблица 1. Биохимический анализ крови (в динамике)

Исследование	17.08	24.08	29.08	30.08	07.09	Норма	Ед. изм.
АСТ	241	41	212	141	73	0–46	Ед/л
АЛТ	1098	314	442	360	222	0–69	Ед/л
ГГТ	798	502	–	213	136	15–73	Ед/л
ЛДГ	–	–	–	563	345	313–618	Ед/л
Глюкоза	5,3	3,60	–	5,0	4,3	4,0–6,1	ммоль/л
Мочевина	–	–	4,0	4,1	5,8	2,5–8,3	ммоль/л
Креатинин	–	–	–	–	84,2	58–110	мкмоль/л
Альфа-амилаза	48	31	40	–	–	30–110	Ед/л
Фосфатаза щелочная	383	371	307	226	156	38–126	Ед/л
Билирубин общий	99,7	45,8	30,4	–	17,7	3–22	мкмоль/л
Билирубин прямой	81,3	–	8,50	–	–	0–6,1	мкмоль/л

Таблица 2. Клинический анализ крови (в динамике)

Исследование	17.08.16	24.08.16	30.08.16	07.09.16	Норма	Ед. изм.
Гемоглобин	166	140	138	149	133–164	г/л
Эритроциты	5,50	4,60	4,55	4,91	4,0–5,6	$\times 10^{12}/л$
Гематокрит	48,2	39,4	40,8	44,5	40,0–48,0	%
Среднее содержание гемоглобина	30,2	30,4	30,3	30,3	27,0–33,0	пг/мл
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах	34,4	35,5	33,8	33,5	32–38	г/дл
Тромбоциты	203	478	798	894	180–320	$\times 10^9/л$
Тромбоцитрит	0,22	0,50	0,78	0,81	0,13–0,32	%
Лейкоциты	6,43	11,94	11,64	6,43	4,0–9,0	$\times 10^9/л$
Лимфоциты	34,4	20,4	26,1	48,5	19–37	%
Нейтрофилы	53,4	65,5	59,7	42,1	47–72	%
Моноциты	11,4	8,4	11,7	7,8	3–11	%
СОЭ	30	52	42	32	2–12	мм/ч

УЗИ органов брюшной полости от 19.08.2016 г. Желчный пузырь расположен в типичном месте, изогнут в шейке, размеры – $10,7 \times 3,8$ см, стенка толщиной 0,3 см, содержимое гомогенное. Холедох до 0,3 см, содержимое гомогенное. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Ткань печени на видимых участках умеренно повышенной эхогенности, однородная, контуры ровные, четкие, толщина правой доли – 12,9 см, толщина левой доли – 9,0 см. Воротная вена – до 1,0 см. Желчные протоки долевого – до 0,5 см. Поджелудочная железа в стандартном срезе, форма обычная. Отмечается значительное диффузное утолщение паренхимы: головка – 3,3 см, тело – 1,6 см, хвост – 2,3 см. Контуры неровные, нечеткие, без признаков нарушения целостности. Паренхима гетерогенная, в области головы, по дорсальной поверхности гипоехогенный участок размерами $2,2 \times 1,7$ см. Структуры железы дифференцированы, рисунок их нечеткий. Визуализированные фрагменты ГПП не расширены, стенки их с участками повышенной эхогенности. Признаков дополнительных организованных включений в проекции поджелудочной железы не выявлено. Селезенка размерами $8,9 \times 3,7$ см, структура ее средней эхогенности, однородная. Заключение: на момент исследования признаки диффузных изменений поджелудочной железы, наиболее выраженных в области головки, увеличения размеров желчного пузыря, признаки билиарной гипертензии.

МСКТ органов брюшной полости от 22.08.2016 г. (рис. 1, 2): на серии аксиальных томограмм брюшной полости печень с четким и ровным контуром, в размерах не увеличена (транслобарный размер – 223 мм, КВР правой доли – 143 мм, ККР/ПЗР левой доли – 64/81 мм) и не выходит за край реберной дуги (при исследовании на выдохе). Паренхима печени однородной структуры, плотностью $+49 - +53$ НУ. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Холедох – до 5,6 мм. Желчный пузырь определяется в типичном месте, стенка его толщиной до 7 мм, слоистой структуры. В просвете пузыря рентгеноконтрастных конкрементов не определяется. Смежная паравезикулярная и параколическая клетчатка вдоль печеночного угла ободочной кишки инфильтрирована. V. porta – 16,3 мм. Начиная от уровня ее деления на правую и левую ветви, в проекции просветов последней и ее сегментарных вен в левой доле печени, на фоне выраженного отека и расширения перипортальных пространств определяются гиперденсные включения (до $+81$ НУ – вероятно, тромботические массы). Между НПВ и портальной веной единичный лимфатический узел однородной структуры и с четкими контурами размерами 24×19 мм. Поджелудочная железа с четким и волнистым контуром, толщина ее в области головки 36 мм, тела – 28 мм, хвоста – 24 мм. Дольчатость строения выражена удовлетворительно, практически не определяется на уровне головки железы. Паренхима железы неоднородной структуры, плотностью $+25 - +35$ НУ. Панкреатический проток не расширен (не визуализируется). Паранепанкреатическая клетчатка умеренно инфильтрирована, отечна вдоль головки железы. Селезенка обычных размеров, структура ее паренхимы однородная. Надпочечники Y-образной формы, толщина их структур до 4 мм, с наличием участков локального утолщения до 8 мм без изменений характеристик паренхимы слева в области тела. Почки обычных размеров, расположены в типичном месте. Полостная система не расширена. Паренхима однородной структуры, толщиной до 23 мм на уровне средних сегментов, с наличием уплотнений в проекции вершечек пирамидок с обеих сторон. Конкрементов в проекции ЧЛС не выявлено. Паранефральная клетчатка фиброзно перестроена с обеих сторон. Мочеточники осмотрены на протяжении до устьев. Просветы их не расширены. Конкрементов в проекции просветов не определяется. Магистральные сосуды не расширены. Лимфатические узлы не увеличены (единичный узел 10 мм в диаметре определяется парааортально на уровне отхождения ВБА, остальные узлы до 4–6 мм в длиннике, с четким контуром, правильной округлой или овальной формы, однородной структуры и плотности). Свободной жидкости в брюшной полости не выявлено.

Заключение: КТ-картина не позволяет исключить тромбоз в системе портальной вены. Изменения поджелудочной железы соответствуют острому отечному панкреатиту с преимущественным поражением головки поджелудочной железы. Хронический холецистит. Нодулярная гиперплазия надпочечника слева.

МСКТ органов брюшной полости от 06.09.2016 г. (в динамике на фоне лечения): на серии аксиальных томограмм брюшной полости: печень прежних размеров. Паренхима печени однородной структуры. Смежная паравезикулярная и параколическая клетчатка вдоль печеночного угла ободочной кишки инфильтрирована. V. porta – 15,0 мм, в одной из сегментарных вен левой ветви, на фоне умеренного отека и расширения перипортальных пространств определяется единичное гиперденсное включение (до +48 HU – вероятно, тромботические массы). Между НПВ и портальной веной единичный лимфатический узел однородной структуры и с четкими контурами размерами 21 × 12 мм.

Поджелудочная железа прежних размеров и структуры. Паренхима железы неоднородной структуры. Панкреатический проток не расширен (не визуализируется). Парапанкреатическая клетчатка незначительно инфильтрирована вдоль головки железы. Магистральные сосуды не расширены. Лимфатические узлы не увеличены (единичный узел 10 мм в диаметре определяется парааортально на уровне отхождения ВБА, остальные узлы до 4–6 мм в длиннике, с четким контуром, правильной округлой или овальной формы, однородной структуры и плотности). Свободной жидкости в брюшной полости не выявлено.

Заключение: КТ-картина тромбоза в системе портальной вены с положительной динамикой. Хронический холецистит. При исследовании в динамике отмечаются значительное уменьшение количества тромботических масс в венах левой ветви портальной вены, умеренное улучшение денситометрических показателей паренхимы печени и поджелудочной железы с уменьшением размеров головки последней.

ЭГДС от 16.08.2016 г. Заключение: небольшая рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. Поверхностный гастродуоденит.

По результатам обследования в клинике был выставлен следующий **диагноз**:

Основной: острый панкреатит, болевая форма. Тромбоз воротной вены. Хронический алиментарно-токсический гепатит высокой степени активности.

Осложнения: синдром цитолиза, холестаза.

Сопутствующий диагноз: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ремиссия.

Пациент был переведен в хирургическое отделение, где осуществлялось дальнейшее лечение: диета ЩД 5; глюкозо-новокаиновая смесь + спазмолитики в/в капельно, платифиллин 0,2–2 мл в/м, р-р Рингера 500 мл в/в капельно, фамотидин 40 мг в/в капельно, эноксапарин 0,4 мл – по 0,4 мл п/к 2 р./сут, реополиглюкин 400 мл + гепарин 10 000 ЕД в/в 1 р./сут., панкреатин 10 000 Ед по 1 капсул. х 3 р./сут.

На фоне лечения в состоянии пациента отмечена положительная динамика: регрессировал болевой синдром в животе, уменьшилась общая слабость, улучшился аппетит, в анализе крови отмечено значительное снижение уровня трансаминаз, билирубина (табл. 1), по данным контрольной МСКТ отмечено значительное уменьшение количества тромботических масс в левой ветви портальной вены. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение гастроэнтеролога поликлиники. С учетом показателей тромбоцитов в серии анализов крови (табл. 2) пациенту показана консультация гематолога для уточнения генеза тромбоцитоза и диагноза эритромии.

Анализ данного клинического случая продемонстрировал, что у пациента с острым панкреатитом (с отеком головки поджелудочной железы), алиментарно-токсическим гепатитом, сопровождающимся холестазом, тромбоцитозом неуточненного генеза (возможно, дебют эритромии) развился ТВВ, который, безусловно, осложнил течение заболевания.

Диагностика ТВВ у данного пациента осуществлена благодаря полученным данным МСКТ на 2-й день пребывания в стационаре, что позволило начать адекватную терапию, включавшую антикоагулянты. Информативность КТ при данной патологии доходит до 85% и позволяет получить данные о состоянии стенок сосудов, характере и степени поражения печени (например, с формированием кавернозных узлов), показать протяженность тромбоза [9, 10].

Предотвращение развития ТВВ является сложной и нерешенной до конца проблемой. Профилактика этой крайне опасной патологии состоит в своевременном выявлении и лечении болезней, которые могут стать причиной ее возникновения (хронический панкреатит, хронические воспалительные заболевания кишечника: язвенный колит, болезнь Крона, цирроз и рак печени, поджелудочной железы), что позволит предотвратить неблагоприятные последствия, указанные выше, и снизить летальные исходы.

Литература

1. Пономарев А.А. Изолированный тромбоз мезентериальных ветвей воротной вены // ГМЖ. 1992. № 5 (12). С. 27–29 [Ponomarev A.A. Izolirovannyj tromboz mезenterial'nyh vetvej vorotnoj veny // GМЖ. 1992. № 5 (12). С. 27–29 (in Russian)].
2. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевание печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. С. 184–185 [Sherlok Sh., Duli Dz. Zaboлеvanie pečeni i zhelchnyh putej. M.: GЕOTAR-Media, 1999. S. 184–185 (in Russian)].
3. Rosendaal F.R. Venous thrombosis: a multicausal disease // Lancet. 1999. Vol. 353. P. 1167–1673.
4. Janssen H.L., Wijnhoud A., Haagsma E.B. et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival // Gut. 2001. Vol. 49. P. 720–724.
5. Abhasnee Sobhonslidsuk K. Rajender Reddy. Portal vein thrombosis: A Concise Review // Am J Med. 2002. Vol. 97. P. 535–541.
6. Valla D., Casadevall N., Huisse M.G. et al. Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders // Gastroenterology. 1988. Vol. 94. P. 1063–1069.
7. Cohen J., Edelman R.R., Chopra S. Portal vein thrombosis. A review // Am J Med. 1992. Vol. 92. P. 173–182.
8. Подликов Г.В., Подлесских М.Н. Тромбоз воротной вены в практике гастроэнтеролога // Фарматека. 2010. № 2. С. 54–60 [Podlikov G.V., Podlesskih M.N. Tromboz vorotnoj veny v praktike gastroenterologa // Farmateka. 2010. № 2. S. 54–60 (in Russian)].
9. Webb L.J., Sherlock S. The aetiology, presentation and natural history of extrahepatic portal venous obstruction // Q J Med. 2002. Vol. 192. P. 627–639.
10. Condat B., Valla D., Erlinger S. Acute portal vein thrombosis: characteristics and outcome // Hepatology. 1998. Vol. 28. P. 455.
11. Ueno N., Sasaki A., Tomiyama T. et al. Color doppler ultrasonography in the diagnosis of cavernous transformation of the portal vein // J Clin Ultrasound. 1997. Vol. 25. P. 221–233.
12. Valla D., Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management // J Hepatol. 2000. Vol. 32. P. 865–871.
13. Robson S.C., Kahn D., Kruskal J. et al. Disordered hemostasis in extrahepatic portal hypertension // Hepatology. 1993. Vol. 18. P. 853–857.
14. Galloway J.R., Henderson J.M. Management of variceal bleeding in patients with extrahepatic portal vein thrombosis // Am J Surg. 1990. Vol. 160. P. 122–127.
15. Vandenbroucke J.P., Koster T., Briet E. et al. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation // Lancet. 1994. Vol. 344. P. 1453–1457.
16. Bertina R.M., Koeleman R.P.C., Koster T. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C // Nature. 1994. Vol. 369. P. 64–67.
17. Cardin F., Graffeo M., McCormick P.A. et al. Adult «idiopathic» extrahepatic venous thrombosis. Importance of putative «latent» myeloproliferative disorders and comparison with cases with known etiology // Dig Dis Sci. 1992. Vol. 37. P. 335–339.
18. Janssen H.L.A., Meinardi J.R., Vleggaar F.P. et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis. Results from a collaborative case-control study // Blood. 2000. Vol. 96. P. 2364–2468.
19. Mahmoud A.E.A., Elias E., Beaugamp N. et al. Prevalence of the factor V Leiden mutation in hepatic and portal vein thrombosis // Gut. 1997. Vol. 40. P. 798–800.

28–29 ноября 2016 года

ГОСТИНИЦА "РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ" (МОСКВА, ПЛОЩАДЬ ЕВРОПЫ, 2)

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА
ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ
И ФАРМАЦЕВТИКИ

Соорганизаторы Форума

- Национальное Общество Диетологов (Россия)
- Национальная Ассоциация диетологов и нутрициологов (Россия)
- Федерация педиатров стран СНГ
- Национальное научное общество инфекционистов (Россия)
- Общество детских гастроэнтерологов (Россия)
- Глобальная инициатива по консенсусу в педиатрии и детскому здоровью (Consensus in Pediatrics)
- Европейская Ассоциация по изучению ожирения (European Association for Study of Obesity)
- Европейская группа по изучению ожирения у детей (European Childhood Obesity Group)
- Медицинская клиника «Питание и Здоровье» (Россия)
- Медицинское Маркетинговое Агентство (Россия)

Научная программа

- Активное долголетие и современные технологии антистарения
- Метаболические маркеры старения организма
- Ожирение и метаболический синдром
- Сахарный диабет и избыточный вес
- Инсульт, инфаркт, хроническая сердечная недостаточность и питание
- Роль микроэлементов в формировании сердечно-сосудистой патологии
- Остеопороз и ожирение
- Диетотерапия при хронических заболеваниях печени
- Вопросы энтерального и парентерального питания
- Пищевая аллергия
- Репродуктивное здоровье и питание женщин
- Реабилитационные программы в практике диетолога
- Диетотерапия детей раннего возраста
- Питание здорового и больного ребенка
- Культура питания
- Нейробиологические основы нарушений пищевого поведения
- Функциональные продукты и здоровье человека
- Витамины и БАД к пище
- Здоровый образ жизни и здоровое питание
- Инновационные пищевые продукты

Тезисы

Тезисы, поданные в Оргкомитет, публикуются **бесплатно**. Тезисы должны быть высланы **не позднее 30 октября 2015 г.** через сайт www.congress-pitanie.ru (правила оформления размещены на сайте).

Регистрационный взнос

Участники Форума, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на получение именного бэйджа участника и комплекта официальных материалов Форума (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская и популярная литература и др.).

Регистрационный взнос для физических лиц

Срок оплаты	До 29.08.2016 г.	С 01.09.2016 по 20.11.2016 г.	В дни работы Форума
Сумма взноса, руб. (НДС не облагается)	1500	2500	3000

Информацию о вступлении в НОД вы можете получить на сайте www.congress-pitanie.ru либо в секретариате НОД по адресу: nodinform@gmail.com

On-line оплата с помощью банковской карты на сайте Форума www.congress-pitanie.ru

Тел./факс: +7 (495) 660-6004

E-mail: dietology@mm-agency.ru

Карпинская Елена Александровна

Выставка

Выставка **Health&Nutrition** собирает на своей площадке производителей продукции для качественного питания, здоровья и красоты, широкий круг медицинских специалистов и конечных потребителей. Тематические разделы выставки охватывают полный спектр продуктов, товаров и услуг для активной, здоровой жизни, которые будут представлены зарубежными и российскими компаниями-участниками:

- диагностическая и физиотерапевтическая медицинская техника
- лекарственные средства и биологически активные добавки
- лечебное, специализированное и диетическое питание
- детское питание
- здоровая кухня
- вода и напитки
- товары для здоровья и др.

ВХОД НА ФОРУМ И ВЫСТАВКУ – СВОБОДНЫЙ!

Контактная информация

Участие в научной программе Форума

E-mail: congress@nadn.ru

Сафронова Анна Николаевна

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе Форума

Тел.: +7 (495) 517-7055

Тел./факс: +7 (495) 660-6004

E-mail: mtv@nadn.ru

Макарова Татьяна Владимировна

Размещение в гостинице

Тел./факс: +7 (495) 660-6004

E-mail: med@mm-agency.ru

Соловьева Татьяна Викторовна

Дополнительная информация на сайте
www.congress-pitanie.ru

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 атазановиром; 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 «Такеда 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