

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖКТ

Симптом изжоги в свете Римских критериев IV; профилактика и лечение НПВП-индуцированной гастропатии; рекомендации Маастрихт V по проведению эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ключевые позиции панъевропейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита; современные подходы к терапии неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Психосоматические факторы и течение заболеваний органов пищеварения; особенности терапии ГЭРБ у полиморбидного пациента; влияние длительной терапии ингибиторами протонной помпы на различные органы и системы



4 602009 279522



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

№ 10, 2017

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

медицинские редакторы

Е.В. Каннер

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

Е.В. Федорова

Е.А. Шиняпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электровзводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50000 экз. Заказ № 215466

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 входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор – 0,603

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

30.05.2017

Содержание:

ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖКТ

Симптом изжоги в свете Римских критериев IV
В.И. Симаненков, С.В. Тихонов, Н.Б. Лищук

689

*НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания
механизмов развития к разработке стратегии
профилактики и лечения*
Е.В. Балукова

697

*Применение препаратов висмута трикалия дицитрата
при воспалительных заболеваниях желудка
и двенадцатиперстной кишки*
Т.С. Шиндина, О.Е. Кропова, М.Л. Максимов,
О.В. Шишлячева, Ю.Н. Лощинина

703

*Изжога при гастроэзофагеальной рефлюксной
болезни – механизм развития и подходы к терапии*
А.С. Трухманов, Ю.В. Евсютина

707

*Выбор ингибитора протонной помпы при проведении
эрадикационной терапии Helicobacter pylori. Маастрихт V*
А.Н. Казюлин, А.Ю. Гончаренко

712

ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

*Алгоритм ведения пациентов с синдромом
раздраженного кишечника. Римские критерии IV*
И.В. Маев, С.В. Черемушкин, Ю.А. Кучерявый,
Н.В. Черемушкина

718

*Современный взгляд на возможности
коррекции кишечного микробиоценоза*
Т.В. Гасилина, С.В. Бельмер

726

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Ключевые позиции панъевропейских клинических
рекомендаций по диагностике и лечению
хронического панкреатита в фокусе гастроэнтеролога*
Д.С. Бордин, Ю.А. Кучерявый

730

*Подходы к терапии неалкогольной
жировой болезни печени*

738

А.С. Тихомирова, И.Е. Байкова, Л.М. Гогова,
В.А. Кисляков, В.М. Волынкина, А.М. Алиева, И.Г. Никитин

*Клиническое и патогенетическое обоснование
применения урсодезоксихолевой кислоты
в лечении желчнокаменной болезни*

745

Ю.О. Шульпекова, Н.В. Шульпекова, М.Ч. Семенистая,
А.А. Усанова, Ч.С. Павлов, С.С. Кардашева

Лекарственные поражения печени: в фокусе силимарин
Е.И. Вовк

750

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

*Влияние психосоматических факторов
на течение заболеваний органов пищеварения*
Е.Ю. Плотникова, Т.Ю. Грачева, Я.В. Москвина

754

*Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
у полиморбидного пациента: особенности терапии*
И.Г. Пахомова, Е.Н. Зиновьева

760

*Современные взгляды на безопасность
длительной терапии ингибиторами протонной помпы*
Обзор литературы
В.А. Ахмедов, В.А. Ноздряков

765

Главный редактор

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

Редакционная коллегия

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

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПДПО ФГБОУ ВО «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 ФГБОУ ДПО «РМАНПО» 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 ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

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

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «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 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

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

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

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО «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 ФГБОУ ДПО «РМАНПО», главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

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

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

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

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

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

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

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ МНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

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

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора ФГБУ Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи МЗ РФ 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 ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Симптом изжоги в свете Римских критериев IV

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

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Изжога – один из наиболее распространенных соматических симптомов. В РФ он встречается у 40% людей в возрасте от 18 до 59 лет и у 30% – в возрасте старше 60 лет. В статье подробно рассматривается патофизиология возникновения изжоги у пациентов с рефлюксным эзофагитом (РЭ) и неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ), при которой могут выявляться такие патологические состояния, как гиперсенситивный пищевод (ГП) или функциональная изжога (ФИ). Для диагностики и разграничения ГЭРБ и ГП от ФИ применяют микроскопическое исследование слизистой дистальной части пищевода. Также для диагностики причин изжоги применяют ФГДС и суточную pH-импедансометрию. Согласно Римским критериям IV, группа функциональных расстройств пищевода включает в себя: функциональную боль в груди, ФИ, ГП, ком в горле – «глобус» и функциональную дисфагию.

У пациентов с РЭ, НЭРБ, ГП высокоэффективна кислотосупрессивная терапия, в особенности при применении современных ингибиторов протонной помпы (ИПП). Особенностью ИПП деклансопризола является более выгодный с фармакокинетической и фармакодинамической точки зрения правовращающий изомер. Однако у пациентов с ФИ ИПП могут быть неэффективны, в этом случае нужно отдать предпочтение препаратам, уменьшающим висцеральную гиперчувствительность.

Ключевые слова: изжога, ГЭРБ, рефлюксный эзофагит, гиперсенситивный пищевод, ИПП, деклансопризол.

Для цитирования: Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Симптом изжоги в свете Римских критериев IV // PMJ. 2017. № 10. С. 691–696.

ABSTRACT

Heartburn in view of Rome IV criteria

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

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

Heartburn is one of the most common somatic symptoms. In the Russian Federation it occurs in 40% of people aged from 18 to 59 years and in 30% of the population over the age of 60. The article examines in detail the pathophysiology of heartburn in patients with reflux esophagitis (RE) and non-erosive reflux disease (NERD), in which pathological conditions such as hypersensitive esophagus (HE) or functional heartburn (PH) can be detected. The microscopic study of the mucosa of the distal esophagus is used to diagnose and distinguish between gastroesophageal reflux disease (GERD) and HE from PH. To diagnose the causes of heartburn, FGDS and daily pH-impedance measurements are made. According to the Roman criteria, the IV group of functional disorders of the esophagus includes: functional pain in the chest, FI, HE, globus pharyngeus and functional dysphagia.

In patients with RE, NERD, HE the acid-suppressive therapy is highly effective, especially when using the modern PPIs. A peculiarity of the PPI of dexlansoprazole is the dextrorotatory isomer that is more favorable from the pharmacokinetic and pharmacodynamic point of view. However, in patients with PH the PPIs can be ineffective, in this case it is necessary to give preference to the drugs that reduce visceral hypersensitivity.

Key words: heartburn, GERD, reflux esophagitis, hypersensitive esophagus, PPI, dexlansoprazole.

For citation: Simanenkova V.I., Tikhonov S.V., Lishchuk N.B. Heartburn in view of Rome IV criteria // RMJ. 2017. № 10. P. 691–696.

Вступление

В XXI в. изжогу по праву можно считать одним из наиболее частых соматических симптомов. Так, в США изжога ежедневно возникает у 25 млн человек, дважды в неделю ее испытывают более 50 млн, не менее 60 млн – не реже 1 раза в месяц [1]. Российское многоцентровое эпидемиологическое исследование МЭГРЭ демонстрирует, что изжога встречается у 39,7% населения в возрасте от 18–44 лет, у 42,9% – в возрасте 45–59 лет, у 32,2% – в возрасте 60–74 лет и у 29,8% населения старше 75 лет [2].

Согласно наиболее подробному отечественному определению, изжога – это чувство жжения за грудиной и/или под лопатками, распространяющееся снизу вверх, индивидуально возникающее в положении сидя, стоя, лежа или при наклонах туловища вперед, иногда сопровождающееся ощущением кислоты и/или горечи в глотке и во рту, нередко связанное с чувством переполнения в эпигастрии, возникающее натощак или после употребления какого-ли-

бо вида твердых или жидких пищевых продуктов, алкогольных или неалкогольных напитков и акта табакокурения [2].

Изжога наряду с регургитацией является основным классическим симптомом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), встречающейся примерно у 20% российской популяции [2]. Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют, что примерно у 70% пациентов с ГЭРБ имеется неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), а у 30% выявляется рефлюксный эзофагит (РЭ) [3]. В случае выявления НЭРБ у пациента имеются характерные беспокоящие жалобы (изжога и/или регургитация) без развития макроскопических повреждений слизистой, определяемых при проведении стандартной фиброгастроэноскопии (ФГДС).

В прошлом существовало представление, что изжога всегда вызывается попаданием кислого содержимого желудка с pH < 4 в пищевод, однако в процессе проведения

суточных рН-метрии и рН-импедансометрии и определения индекса ассоциации симптома (сочетаемости симптома изжоги и гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) во времени) данное представление было опровергнуто.

Тот факт, что пациенты с НЭРБ более резистентны к терапии ИПП по сравнению с больными с РЭ, свидетельствует о том, что в патогенезе незрозивного варианта ГЭРБ, вероятно, задействованы нарушение сократимости мышечного слоя пищевода, гиперчувствительность слизистой, особенности функционирования нервной системы [4, 5].

В ряде исследований было продемонстрировано, что только 45% пациентов с НЭРБ имеют повышенную экспозицию кислоты в пищеводе, тогда как у 55% отмечаются нормальные показатели пищевода рН-метрии. При этом среди больных, имеющих нормальные суточные рН-метрические показатели, были выявлены подгруппы пациентов, у которых изжога возникала на фоне слабокислого рефлюкса с рН от 4 до 7, а также тех, у которых изжога не была ассоциирована с наличием ни кислого, ни слабокислого ГЭР [6]. В схожей работе, включившей в себя 150 пациентов с НЭРБ, также было показано, что 58% больных имели нормальные показатели экспозиции кислого болюса в пищеводе, из них 32% имели положительную связь изжоги с ГЭР, а 26% – отрицательную [7]. При обследовании 200 больных с НЭРБ установлено, что лишь 81 пациент страдал классической НЭРБ, у 65 отмечался гиперсенситивный пищевод (ГП), у 54 была диагностирована функциональная изжога (ФИ) [8].

Таким образом, можно констатировать, что изжога, как правило, — проявление трех патологических состояний: ГЭРБ, ГП и ФИ. При этом следует отметить, что активное внедрение в научную и клиническую практику суточной рН-импедансометрии позволило расширить представления о классической НЭРБ как о патологии, в основе которой может лежать повышенная экспозиция в пищеводе не только кислого, но и слабокислого, и щелочного болюса.

Таблица 1. Патологические и физиологические кислые ГЭР (рН < 4) (4)

Условия возникновения	Физиологические ГЭР	Патологические ГЭР
Количество	≤47 за сутки	>47 за сутки
Число ГЭР длительностью более 5 минут	<3,5	>3,5
Самый длительный рефлюкс	<19 минут	>19 минут
Время с рН < 4 в пищеводе (общее в % в течение суток)	<4,5	>4,5
Клинические проявления	Отсутствуют	Изжога, регургитация, гиперсаливация, загрудинная боль
Повреждение слизистой дистального участка пищевода	Отсутствует	Расширение межклеточных пространств, эрозии, язвы, стриктуры, кишечная метаплазия, аденокарцинома
Нарушение пищеводного клиренса	Нет	Да

Патофизиология симптома изжоги

В основе гетерогенности симптома изжоги лежат сложные патофизиологические процессы, происходящие в слизистой дистального участка пищевода. Как отмечалось ранее, у большей части пациентов с ГЭРБ изжога возникает на фоне присутствия патологических кислых ГЭР с рН < 4. Немногочисленные и непродолжительные кислые ГЭР являются нормальным явлением и у здорового человека, т. е. являются физиологическими. Основные отличия физиологических и патологических ГЭР представлены в таблице 1.

Таким образом, физиологические рефлюксы не приводят к повреждению пищевода и возникновению беспокоящих жалоб. Считается, что физиологическая изжога возникает с частотой не более 1 раза в неделю, не беспокоит ночью и не оказывает выраженного влияния на повседневную активность. Патологические же по продолжительности и количеству забросы в случае НЭРБ обуславливают возникновение более частой и интенсивной изжоги, снижающей качество жизни человека [9].

На фоне хронического закисления дистальной части пищевода в его слизистой происходит ряд патологических процессов. Наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС), частота и продолжительность ГЭР, состав рефлюктата наряду с физиологическими и патофизиологическими процессами, происходящими в слизистой дистального участка пищевода, определяют, какой вариант ГЭРБ развивается у пациента – НЭРБ (70%) или эрозивная форма ГЭРБ (30%) [10]. Со стороны слизистой оболочки пищевода вероятность развития эрозивного повреждения может определяться различными фенотипами пациентов с ГЭРБ, в частности, особенностями воспалительной и иммунной реакции слизистой в ответ на диффузию H^+ , простагландиновым, цитокиновым профилем, особенностями образования и обезвреживания активных форм кислорода [11].

У пациентов с НЭРБ, РЭ и ГП начальной реакцией на хроническое попадание желудочного рефлюктата в пищевод является расширение межклеточных пространств в слизистой дистального отдела пищевода, что в дальнейшем обуславливает более легкую диффузию ионов водорода в межклеточные пространства, раздражение хеморецепторов и возникновение ощущения изжоги. Попадание H^+ вглубь слизистой пищевода приводит к запуску воспалительного каскада, который, по всей видимости, имеет фенотипические отличия у пациентов с НЭРБ и РЭ. Так, воздействие H^+ на клетки слизистой у пациентов с РЭ приводит к более выраженной продукции цитокинов, в частности интерлейкина-8 и фактора активации тромбоцитов, которые обеспечивают миграцию лейкоцитов в очаг воспаления и продукцию большего количества H_2O_2 , что обуславливало развитие более выраженного деструктивного воспаления в слизистой [11].

Отличия процессов, происходящих в слизистой у пациентов с НЭРБ и РЭ, также были продемонстрированы в многоцентровом исследовании, включившем в себя 135 пациентов с ГЭРБ. Исследование показало, что микроскопический эзофагит, проявлявшийся расширением межклеточных пространств, утолщением сосочкового слоя и гиперплазией базальных клеток, обнаруживается более чем у 90% пациентов с РЭ, но только приблизительно у 2/3 пациентов с НЭРБ, при этом выраженность инфильтрации иммунокомпетентными клетками была значительно выше в группе РЭ [12].

В настоящее время одним из способов разграничения ГЭРБ и ГП от ФИ является микроскопическое исследование слизистой дистальной части пищевода. Микроскопический эзофагит, в основном проявляющийся расширением межклеточных пространств, выявляется у 15% здоровых людей, 13% пациентов с ФИ, 65% – с ГП и 77% больных ГЭРБ [13].

Особенностью пациентов с НЭРБ по сравнению с пациентами с РЭ является то, что данные больные характеризуются более выраженной чувствительностью пищевода к химическим и механическим раздражителям вследствие повышенной экспрессии чувствительных к кислоте рецепторов в эпителиальном слое и особенностей функционирования афферентных волокон в собственной пластинке слизистой пищевода [14].

В настоящее время основной теорией, объясняющей возникновение изжоги, является пенетрационная теория, согласно которой в основе данного симптома лежит раздражение чувствительных рецепторов слизистой дистального участка пищевода, возникающее вследствие диффузии H^+ через расширенные межклеточные промежутки слизистой. Со временем данное состояние усугубляется снижением порога болевой чувствительности рецепторного аппарата, а также гиперактивацией нейронов, расположенных в ЦНС, в частности на уровне спинного мозга. Также в патогенезе изжоги важную роль может играть растяжение пищевода желудочным болюсом [15].

Основными рецепторными структурами, способными реагировать на присутствие H^+ в слизистой пищевода, являются кислото-чувствительные ионные каналы (ASIC – Acid-Sensing Ion Channels) – нейронные потенциал-независимые катионные каналы, активируемые внеклеточными протонами; ванилоидные рецепторы (TRPV1), являющиеся своеобразными «интеграторами» болевой чувствительности, и пуринергические рецепторы P2X и P2Y [16]. Ванилоидные рецепторы типа TRPV1 избыточно экспрессируются на нейронах слизистой оболочки пищевода у пациентов с ГЭРБ [17]. Активация данных нейронов может усиливать изжогу, вплоть до ощущения жгучей боли, а также способна обуславливать развитие нейрогенного воспаления за счет высвобождения вещества P и пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP – calcitonin gene-related peptide). Умеренная активация данных структур может играть позитивную роль, активируя местное кровообращение, что обеспечивает возрастание протективного потенциала слизистой [18].

Функциональные расстройства пищевода в Римских критериях IV

В настоящее время группа функциональных расстройств пищевода согласно Римским критериям IV включает в себя: функциональную боль в груди, ФИ, ГП, ком в горле – «глобус» и функциональную дисфагию.

В клинической практике интернисту и гастроэнтерологу наиболее часто приходится проводить дифференциальный диагноз между НЭРБ, гиперсенситивным пищеводом и ФИ. Говоря о патогенетических отличиях данных состояний, следует отметить, что в случае классической НЭРБ у пациента имеются патологические забросы как кислого, так и не кислого содержимого желудка в пищевод, которые, как правило, ассоциированы с симптомом изжоги. Под ГП понимают состояние, когда у пациента отсутствует патологическая экспозиция болюса в пищеводе, а чувство изжоги возникает при попадании в пищевод рефлюктата с pH от 4 до 7, которого в норме здоровый человек не ощущает. При этом сле-

дует отметить, что ряд специалистов относят к ГП клинические состояния, при которых у пациента с нормальным временем экспозиции желудочного болюса в пищеводе изжога ассоциируется со всеми вариантами ГЭР. При ФИ у пациента также отсутствует патологическая экспозиция желудочного болюса в пищеводе, а чувство изжоги не ассоциировано с какими-либо ГЭР и возникает при поступлении в пищевод жидкости, к примеру, при проглатывании слюны, пищевого комка, при перистальтике пищевода.

В Римских критериях IV приводятся следующие диагностические критерии ГП:

- Симптоматика должна присутствовать по меньшей мере 2 раза в неделю.
- Симптоматика должна присутствовать в течение последних 3-х мес., при дебюте за 6 мес. до постановки диагноза.
- У пациента должны присутствовать все нижеперечисленные симптомы:

1. Ретростернальные симптомы, включая изжогу и/или загрудинную боль.
2. Нормальная эндоскопическая картина и отсутствие доказательств, что причиной симптомов является эозинофильный эзофагит.
3. Отсутствие больших эзофагеальных моторных расстройств (ахалазия кардии, обструкция пищевода, диффузный эзофагеальный спазм, пищевод *jackhammer* («отбойный молоток»)), других перистальтических нарушений.
4. Наличие ассоциации изжоги и ГЭР (преимущественно с $pH > 4$) на фоне нормальной экспозиции желудочного болюса в пищеводе, регистрируемого при проведении рН-метрии и рН-импедансометрии. При этом позитивная динамика в ответ на антисекреторную терапию не исключает диагноз.

У пациентов с ГП, так же как у пациентов с НЭРБ, является расширение межклеточных пространств, при этом у данной подгруппы пациентов, возможно, имеется повышенная чувствительность к низким концентрациям H^+ как на уровне рецепторного аппарата, так и на разных уровнях ЦНС. Данные особенности могут быть обусловлены модуляцией болевой чувствительности брадикинином, гистамином и цитокинами [19-21].

В Римских критериях IV описываются следующие диагностические критерии ФИ:

- Симптоматика должна присутствовать по меньшей мере 2 раза в неделю.
- Симптоматика должна присутствовать в течение последних 3-х мес. при дебюте за 6 мес. до диагностики.
- У пациента должны присутствовать все нижеперечисленные симптомы:

1. Жжение за грудиной и/или ретростернальная боль.
2. Отсутствие позитивной клинической динамики при проведении оптимальной антисекреторной терапии.
3. Отсутствие доказательств того, что кислый и/или не кислый ГЭР ассоциирован с симптоматикой заболевания по данным рН-импедансометрии или что у пациента имеется эозинофильный эзофагит.
4. Отсутствие больших эзофагеальных моторных расстройств (ахалазия кардии, обструкция пищевода, диффузный эзофагеальный спазм, пищевод *jackhammer* («отбойный молоток»)), других перистальтических нарушений.

Исследования с применением ФГДС и суточной рН-импедансометрии демонстрируют, что функциональный генез выявляется у 10–40% пациентов с изжогой [22]. Кли-

нически ФИ в течение дня возникает в дневное время, может провоцироваться определенными продуктами питания, горизонтальным положением, наклонами вперед и физическими упражнениями [23]. Среди пациентов с ФИ преобладают женщины, по сравнению с пациентами с НЭРБ у них достоверно чаще встречаются другие функциональные расстройства: постпрандиальный дистресс-синдром, тошнота, рвота, синдром раздраженного кишечника. При этом в группе пациентов с НЭРБ чаще встречается синдром эпигастральной боли. Как правило, показатели у больных с ФИ (индекс массы тела, наличие ГПОД, показатели рН-импедансометрии, особенности моторной функции гастроэзофагеальной зоны) не отличаются от популяционных показателей [23, 24].

Патогенез развития ФИ не до конца ясен, при этом в качестве рабочей гипотезы предполагается, что пациенты с ФИ являются чувствительными к механическим и/или химическим не кислотным раздражителям, однако изучение этого феномена требует проведения дальнейших исследований [25]. При этом пациенты с ФИ достоверно чаще испытывают хронический стресс, страдают расстройствами тревожного или депрессивного спектра, что может приводить к извращенному восприятию процессов, происходящих в дистальном отделе пищевода [26].

Для проведения дифференциальной диагностики между пациентами с ГЭРБ, ГП и ФИ основным методом является суточная рН-импедансометрия. Алгоритм дифференциальной диагностики с применением данного метода исследования представлен на рисунке 1.

Необходимо отметить, что в клинической практике могут встречаться пациенты с синдромом «перекреста» ФИ или ГП с классической ГЭРБ. У данных пациентов с доказанной в прошлом при проведении ФГДС и/или суточной рН-импедансометрии ГЭРБ на фоне проводимой терапии ИПП сохраняется симптом изжоги. В случае негативной ассоциации симптома изжоги с ГЭР у таких пациентов диагностируется коморбидность ГЭРБ и ФИ. В случае позитивной ассоциации симптома с ГЭР у таких пациентов диагностируется коморбидность ГЭРБ и ГП.



Заключение

В серии работ, посвященных рефрактерности ГЭРБ, демонстрируется, что у 5–17% пациентов двойная доза ИПП является недостаточно эффективной [27, 28]. Одной из многочисленных причин сохранения изжоги у таких пациентов является наличие ГП и ФИ. Рассматривая последовательно цепочку заболеваний РЭ, НЭРБ, ГП и ФИ, мы можем констатировать, что роль кислотного фактора в патогенезе данных заболеваний неуклонно снижается на фоне нарастания значимости гиперчувствительности слизистой. Данный феномен представлен на рисунке 2.

Таким образом, мы вправе ожидать высокой эффективности кислотосупрессивной терапии у пациентов с РЭ, НЭРБ, а также с ГП, в особенности при применении современных ИПП. Именно к такой категории ИПП относится правовращающий изомер лансопризола – деклансопризол (Дексилант®). Препарат был одобрен Food and Drug Administration (FDA) 30 января 2009 г., в Российской Федерации деклансопризол под торговым наименованием Дексилант® был зарегистрирован в 2014 г. В настоящее время основным показанием к применению данного лекарственного средства является инициальная и поддерживающая терапия у пациентов с НЭРБ и РЭ [29]. Особенности Дексиланта® являются не только используемый правовращающий изомер деклансопризола, более выгодный с фармакокинетической и фармакодинамической точки зрения, но и уникальная форма доставки с использованием технологии двойного высвобождения. Кислотоустойчивая капсула препарата содержит 2 типа гранул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, которые высвобождают активное вещество в зависимости от pH в различных областях тонкого кишечника. Технология двойного высвобождения разработана для продления действия препарата: так, гранулы 1-го типа начинают высвобождать активное вещество в течение 1 ч, а гранулы 2-го типа обеспечивают второе высвобождение активного вещества через 4–5 ч после приема препарата. Данная уникальная форма доставки позволяет принимать препарат 1 р./сут и вне зависимости от приема пищи, что оказывает позитивное влияние на приверженность лечению пациентов с ГЭРБ [30, 31].

В исследовании W. Zhang et al. было продемонстрировано, что на 5-й день приема 60 мг деклансопризола у здоровых добровольцев pH в желудке поддерживается на уровне >4 в течение 17 ч. В многочисленных клинических исследованиях была показана высокая эффективность Дексиланта® у пациентов с различными формами ГЭРБ в режиме как стартовой, так и поддерживающей терапии [30–32]. Вышеописанные фармакокинетические и фармакодинамические преимущества Дек-



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

силанта® позволяют рассматривать его в качестве препарата, способного преодолевать резистентность к стандартной кислотосупрессивной терапии, в частности у пациентов с ГП [30].

Следует подчеркнуть, что, несмотря на высокую эффективность ИПП у пациентов с классической ГЭРБ, эти препараты будут практически неэффективны при применении у пациентов с ФИ. У данной когорты пациентов могут быть востребованы препараты, уменьшающие висцеральную гиперчувствительность, в частности антидепрессанты [33].

Литература

1. The American College of Gastroenterology Digestive Disease Specialists Committed to Quality in Patient Care. Is it just a little HEARTBURN or something more serious? 2013. 17 p. <http://s3.gi.org/patients/pdfs/UnderstandGERD.pdf>.
2. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» («МЭГРЭ») // Терапевтический архив. 2011. № 1. С. 5–50 [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. et al. Rezul'taty mnogocentrovogo issledovaniya «Jepidemiologija gastroezofageal'noj refljuxnoj bolezni v Rossii» («MJeGRJe») // Terapevticheskij arhiv. 2011. № 1. S. 5–50 (in Russian)].
3. Ronkainen J., Aro P., Storskrubb T. et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report // Scand J Gastroenterol. 2005. Vol. 40. P. 275–285.
4. Orlando R.C. The pathogenesis of gastroesophageal reflux disease: the relationship between epithelial defense, dysmotility, and acid exposure // Am J Gastroenterol. 1997. Vol. 92. P. 3–5.
5. Trimble K.C., Pryde A., Heading R.C. Lowered oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD // Gut. 1995. Vol. 37. P. 7–12.
6. Martinez S.D., Malagon I., Garewal H.S. et al. Nonerosive reflux disease (NERD) – acid reflux and symptom patterns // Aliment Pharmacol. Ther. 2003. Vol. 17. P. 537–545.
7. Savarino E., Zentilin P., Tutuian R. et al. The role of nonacid reflux in NERD – Lessons learned from impedancepH monitoring in 150 patients off therapy // Am J Gastroenterol. 2008. Vol. 103. P. 2685–2693.

8. Savarino E., Pohl D., Zentilin P. et al. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease // Gut. 2009. Vol. 58. P. 1185–1191.
9. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 704 с. [Ivashkin V.T., Lapina T.L. Gastroenterologiya. Nacional'noe rukovodstvo. M.: GJeOTAR-Media, 2008. 704 s. (in Russian)].
10. Armstrong D. Endoscopic evaluation of gastro-esophageal reflux disease // Yale J Biol Med. 1999. Vol. 72. P. 93–100.
11. Altomare A., Ma J., Guarino M.P. et al. Platelet-activating factor and distinct chemokines are elevated in mucosal biopsies of erosive compared with non-erosive reflux disease patients and controls // Neurogastroenterol. Motil. 2012. Vol. 24. P. 943–963.
12. Isomoto H., Saenko V.A., Kanazawa Y. et al. Enhanced expression of interleukin-8 and activation of nuclear factor kappa-B in endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease // Am J Gastroenterol. 2004. Vol. 99. P. 589–597.
13. Savarino E., Zentilin P., Mastracci L., et al. Microscopic esophagitis distinguishes patients with nonerosive reflux disease from those with functional heartburn // J Gastroenterol. 2013. Vol. 48. P. 473–482.
14. Bhat Y.M., Bielefeldt K. Capsaicin receptor (TRPV1) and nonerosive reflux disease // Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006. Vol. 18. P. 263–270.
15. Bredenoord A.J. Mechanisms of reflux perception in gastroesophageal reflux disease: a review // Am J Gastroenterol. 2012. Vol. 107. P. 8–15.
16. Barlow W.J., Orlando R.C. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: a unifying hypothesis // Gastroenterology. 2005. Vol. 128. P. 771–778.
17. Guarino M.P., Cheng L., Ma J. et al. Increased TRPV1 gene expression in esophageal mucosa of patients with non-erosive and erosive reflux disease // Neurogastroenterol Motil. 2010. Vol. 22. P. 746–751.
18. Ma J., Altomare A., Guarino M. et al. HCl-induced and ATP-dependent upregulation of TRPV1 receptor expression and cytokine production by human esophageal epithelial cells // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2012. Vol. 303. P. 635–645.
19. Savarino E., Tutuian R., Zentilin P. et al. Characteristics of reflux episodes and symptom association in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease: study using combined impedancepH off therapy // Am J Gastroenterol. 2010. Vol. 105. P. 1053–1061.
20. Cao W., Cheng L., Beghar J. et al. Proinflammatory cytokines alter/reduce esophageal circular muscle contraction in experimental cat esophagitis // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2004. Vol. 287. P. 1131–1139.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



XXVI Научно-практическая конференция Болезни органов пищеварения. Фармакотерапия с позиции доказательной медицины

6 сентября 2017

Здание Правительства Москвы

НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения

К.М.Н. Е.В. Балукова

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский ГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее распространенных лекарственных средств в клинической практике. Вместе с тем, наряду с высокой фармакотерапевтической эффективностью по основным показаниям, с приемом НПВП ассоциируется целый спектр осложнений. Особую актуальность приобретает негативное специфическое действие НПВП на слизистую оболочку ЖКТ, проявляющееся легкой диспепсией либо развитием эрозий, пептических язв, кровотечений. Опубликованные практические рекомендации направлены на снижение риска развития желудочно-кишечных расстройств при применении НПВП и позволяют клиницистам принять обоснованное решение относительно выбора препарата, необходимости профилактики и принципов лечения НПВП-гастропатий в конкретном клиническом случае. Наряду с назначением селективных НПВП с наименьшим числом нежелательных явлений с целью профилактики и лечения гастропатий показано применение ингибиторов протонной помпы (ИПП). Пантопразол (оригинальный препарат Контролок) обладает не только клинической эффективностью, но и минимальными лекарственными взаимодействиями. Данный факт позволяет считать пантопразол наиболее безопасным ИПП, отдавать ему предпочтение в случаях, когда необходимо назначать несколько препаратов со сходным путем метаболизма в печени, при этом быть уверенным в отсутствии риска развития симптомов передозировки или уменьшении эффекта этих препаратов.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), НПВП-гастропатии, ингибиторы протонной помпы, пантопразол, Контролок.

Для цитирования: Балукова Е.В. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения // РМЖ. 2017. № 10. С. 697–702.

ABSTRACT

NSAID-induced gastropathy: from the mechanisms comprehension to the development of prevention and treatment strategy

Balukova E.V.

The first St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most common drugs in clinical practice. At the same time, along with the high pharmacotherapeutic efficacy according to the main indications, a wide range of complications is associated with the intake of NSAIDs. It is especially important that NSAIDs have a negative specific effect on the mucosa of the gastrointestinal tract, manifested by mild dyspepsia or the development of erosions, peptic ulcers, bleeding. The published practical recommendations are aimed at reducing the risk of developing gastrointestinal disorders when using NSAIDs and allow clinicians to make an informed decision regarding the choice of the drug, the need for prevention and the principles of treatment of NSAIDs in a particular clinical case. Along with the appointment of selective NSAIDs with the least number of adverse events for the prevention and treatment of gastropathies, the use of proton pump inhibitors (PPI) is indicated. Pantoprazole (the original drug Controlock) has not only clinical efficacy, but also minimal drug interactions. This fact allows us to consider pantoprazole as the safest PPI, and gives it an advantage in cases where it is necessary to prescribe several drugs with a similar way of metabolism in the liver, while being sure that there is no risk of developing symptoms of an overdose or reducing the effect of these drugs.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), NSAIDs-gastropathies, proton pump inhibitors, pantoprazole, Controlock

For citation: Balukova E.V. NSAID-induced gastropathy: from the mechanisms comprehension to the development of prevention and treatment strategy // RMJ. 2017. № 10. P. 697–702.

В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) активно используются в клинической практике и повседневной жизни при широком круге заболеваний и входят в арсенал врачей разных специальностей. Ежедневно в мире свыше 30 млн человек употребляют НПВП как обезболивающие, противовоспалительные и антиагрегантные средства. В конце прошлого и начале нынешнего столетия отмечается тенденция к увеличению потребления НПВП в 2–3 раза каждые 10 лет. В течение года число принимающих НПВП составляет более 300 млн человек,

при этом лишь 1/3 из них принимают НПВП по назначению врача [1, 2]. Следствием такого бесконтрольного приема оказывается высокая частота возникновения гастроинтестинальных нежелательных явлений, спектр которых достаточно широк и варьирует от легкой диспепсии до развития эрозий (часто множественных) и пептических язв [3]. Так, при использовании НПВП более 6 нед. гастрит и дуоденит формируются у 70% пациентов [4]. У 30–40% пациентов, длительно принимающих НПВП, развиваются симптомы НПВП-ассоциированной диспепсии. У 1/2 пациентов с симптомами диспепсии, связанной с прие-

мом НПВП, при эндоскопическом исследовании обнаруживаются эрозии и геморрагии, а у каждого четвертого – пятого – язвы. У больных ревматоидным артритом, длительно принимающих НПВП, риск госпитализации или смерти из-за гастроэнтерологических проблем оценивается в 1,3–1,6% в год, что позволяет рассматривать желудочно-кишечные (ЖКТ) осложнения в качестве одной из частых причин смерти при этом заболевании [5]. Согласно проведенным G. Singh расчетам, ежегодно в США прогнозируется 107 тыс. госпитализаций и 16 500 смертей вследствие опасных осложнений со стороны ЖКТ, связанных с приемом НПВП [6].

Кроме того, прием НПВП рассматривается и как независимый фактор риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). У лиц, принимающих НПВП не реже 1 раза в неделю, чаще присутствуют симптомы ГЭРБ, чем у лиц, не принимающих НПВП или принимающих эти препараты реже 1 раза в неделю [7]. Е.А. Каратеев и соавт. провели работу по изучению частоты синдрома поражения пищевода у больных с ревматическими заболеваниями, получающих лечение НПВП, и по определению факторов риска развития данной патологии. Проведен ретроспективный анализ результатов эзофагогастродуоденоскопии у 5608 больных ревматическими заболеваниями, не менее 1 мес. принимавших НПВП [8]. В результате этого было установлено, что клинические проявления, связанные с наличием патологии пищевода (изжога, отрыжка, за грудиной боли и дисфагия), отмечались у 35,0% больных, тогда как органическое поражение пищевода – эрозивный эзофагит встречался только у 2,2% больных. Кроме того, в 12,6% случаев выявлялись язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК), что подтверждает более высокий риск развития НПВП-гастропатии, чем НПВП-эзофагопатии, у данной категории пациентов.

Клинические варианты НПВП-гастропатии

НПВП-индуцированная гастропатия может протекать в нескольких клинических формах: в виде субъективных симптомов со стороны ЖКТ (желудочной диспепсии), гастрита, эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки желудка и ДПК, в т. ч. острых язв, кровотечений из эрозий и язв желудка и ДПК, реже – перфорации язв.

Среди больных, регулярно принимающих НПВП, диспепсия возникает у 20–40%, при этом около 10% больных прерывают прием НПВП из-за развития неприятных симптомов со стороны ЖКТ [9]. В отличие от НПВП-гастропатии, патогенез диспепсии в большей степени связан с контактным действием НПВП. Эти препараты оказывают местное негативное влияние на мембраны эпителиоцитов, приводящее к обратной диффузии ионов водорода в слизистую оболочку, с последующим снижением pH в подслизистом слое, стимулирующим болевые рецепторы. Определенное значение в патогенезе диспепсии имеет способность НПВП ускорять или замедлять моторику ЖКТ. Диспепсию способны вызывать все НПВП, включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК), однако на фоне приема селективных НПВП она возникает реже, чем при приеме неселективных НПВП. Это осложнение чаще отмечают у лиц с наличием язвы в анамнезе и лиц, принимающих высокие дозы НПВП [7].

Практически в 100% случаев прием НПВП приводит к развитию эндоскопических признаков острого гастрита в течение 1 нед. после начала лечения (Дроздов В.Н., 2005).

[10]. К основным симптомам НПВП-индуцированных эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК относятся: эпигастральная боль, ощущение дискомфорта в эпигастрии, изжога, потеря аппетита, тошнота, дискомфорт в животе, диарея [11, 12]. Между тем очень часто при НПВП-гастропатиях отсутствует субъективная симптоматика, т. е. наличие в 70% случаев так называемых «немых язв», которые могут манифестировать перфорацией или тяжелым гастродуоденальным кровотечением. Отсутствие симптоматики у больных с НПВП-индуцированными поражениями ЖКТ обусловлено как торможением биосинтеза простагландинов – медиаторов боли и воспаления, так и сугубо субъективными ощущениями, проявляющимися не истинным отсутствием проявлений, а тем, что жалобы, связанные с основным заболеванием, беспокоят пациента существенно больше, нежели симптоматика со стороны ЖКТ [13]. Поэтому эндоскопическое исследование является единственным своевременным и точным методом диагностики НПВП-гастропатии. Дифференциально-диагностические критерии язвенной болезни и НПВП-гастропатии представлены в таблице 1 [7].

Кроме того, в отличие от классической язвенной болезни, к характерным особенностям НПВП-гастропатии относят рецидивирующий характер течения; дебют клинической (или часто только эндоскопической картины), в основном в первые 1–3 мес. от начала приема НПВП; внезапное развитие поражения ЖКТ, которое может быть спрогнозировано только по совокупности факторов риска.

Механизмы возникновения данных побочных эффектов общеизвестны и обусловлены ulcerогенным действием НПВП на слизистую оболочку ЖКТ. При этом независимо от локализации эрозивно-язвенного поражения возможны два варианта влияния препарата. Первый – непосредственное повреждение слизистой оболочки во время всасывания НПВП (что справедливо в отношении АСК и ее производных, как указывалось выше). Второй – повреждение, связанное с ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента в каскаде метаболизма арахидоновой кислоты, которая является предшественником простагландинов, простаглицлинов и тромбоксанов. Кроме того, возможно повторное попадание активных метаболитов НПВП с желчью в результате печеночной экскреции в ДПК и желудок при дуоденогастральном рефлюксе.

Именно ингибирование ЦОГ-2-индуктивной изоформы (которая в норме в большинстве тканей отсутствует) рассматривается как один из важнейших механизмов противовоспалительной, анальгетической и антипиретической активности. Это связано с тем, что ее экспрессия и актив-

Таблица 1. Дифференциально-диагностические критерии язвенной болезни и НПВП-гастропатий

Язвенная болезнь	НПВП-гастропатия
Язвы желудка выявляются значительно реже, чем язвы ДПК (в соотношении примерно 1:4)	Язвы желудка выявляются значительно чаще, чем язвы ДПК (в соотношении примерно 1,5:1)
Язвы локализуются в ДПК, антральном отделе и теле желудка	Локализация язв преимущественно в антральном отделе желудка
Чаще одиночные язвенные дефекты различной глубины и размеров на фоне воспаления и отека изменений слизистой оболочки	Язвенные дефекты чаще множественные, относительно небольшого размера и глубины, при минимальных воспалительных изменениях слизистой оболочки

ность проявляются локально под действием воспалительных стимулов (митогены, цитокины, фактор роста), приводя к повышению уровня провоспалительных веществ как в месте воспаления, так и системно после контакта с инфекцией. Ингибирование конститутивной изоформы ЦОГ-1 создает дефицит простагличина I₂, ухудшая кровоток в стенке желудка, а снижение синтеза простагличина E₂ ведет к уменьшению секреции бикарбонатов и слизи, повышению кислотопродукции, что усиливает дисбаланс факторов защиты и агрессии и способствует ульцерогенезу [7, 13]. Закономерность развития неблагоприятных эффектов, особенно на фоне длительного приема НПВП, отмечается во всех отделах ЖКТ, но чаще всего выражена в участках гастродуоденальной зоны и прежде всего в антральном отделе желудка, где более высокая плотность рецепторов простагличидинов.

Факторы риска развития повреждений слизистой оболочки ЖКТ

Возможно ли прогнозировать развитие НПВП-индуцированной гастропатии? Известно, что побочное действие НПВП проявляется не у всех пациентов, принимающих эти лекарственные средства. Объяснение данного феномена связано с наличием факторов риска развития повреждений слизистой оболочки ЖКТ, ведущими из которых являются:

- возраст старше 65 лет;
- язвенная болезнь (пептическая язва) и ее осложнения в анамнезе;
- высокие дозы НПВП;
- одновременный прием нескольких НПВП или НПВП с АСК или другим антиагрегантом;
- сопутствующая терапия глюкокортикостероидными гормонами;
- продолжительность терапии; заболевание, требующее длительного приема НПВП;
- наличие *Helicobacter pylori*;
- женский пол [14–16].

При этом при стратификации факторов риска пациентов можно разделить на 3 группы:

- 1) высокого риска – имеющие осложнения язвенной болезни в анамнезе, особенно недавние, а также 3 и более факторов риска;
- 2) среднего/умеренного риска – 1–2 фактора риска;
- 3) низкого риска – отсутствие факторов риска [12, 17].

Таблица 2. Шкала для расчета риска развития кровотечений

Фактор риска	Расчет
Возраст, годы	*2
Указание в анамнезе на симптомы НПВП-гастропатии	+50
III группа инвалидности	+10
II группа инвалидности	+20
I группа инвалидности	+30
Доза НПВП (полная или частичная)	+15
Текущее использование преднизолона	+40

Формула: риск развития кровотечения (%) = общая сумма баллов – 100/40

Пример: пациентка 60 лет, которая принимает в сутки 150 мг диклофенака и 20 мг преднизолона, имеет в анамнезе указание на развитие эрозий желудка на фоне приема НПВП и II группу инвалидности

Расчет: $(60 \cdot 2 + 50 + 20 + 15 + 40 - 100) / 40 = 3,6\%$. У пациентки риск развития кровотечения в течение года составляет 3,6%.

Американская коллегия гастроэнтерологов (ACG (American College of Gastroenterology)) к факторам риска дополнительно относит: начальный период приема НПВП (первые 1–2 нед.); прием препаратов натошак (до еды); употребление алкоголя, курение, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Американская ревматологическая ассоциация в свою очередь создала специальную формулу для расчета риска развития кровотечений у пациентов с РА, получающих НПВП (табл. 2) [18].

Длительное время в развитии НПВП-гастропатии неоднозначно трактовалась возможная роль инфекции *Helicobacter pylori*. Согласно данным метаанализа рандомизированных исследований, а также Маастрихтскому соглашению IV, инфекция *H. pylori* и прием НПВП признаны независимыми факторами риска развития гастродуоденальных язв и язвенных кровотечений [19]. При этом риск развития гастродуоденальной язвы при сочетанном влиянии НПВП и *H. pylori* возрастает в 61,1 раза, а риск развития язвенных кровотечений – в 6,13 раза по сравнению с изолированным влиянием (4,85 и 1,79 раза соответственно) [20]. В настоящее время в отношении инфекции *H. pylori* и приема НПВП были приняты следующие международные утверждения и рекомендации [21]:

1. Инфекция *H. pylori* ассоциирована с увеличением риска неосложненных или осложненных язв желудка и ДПК у пациентов, принимающих НПВП или АСК в низких дозах.

2. Эрадикация снижает риск развития осложненных или неосложненных язв желудка и ДПК у пациентов, принимающих НПВП или АСК в низких дозах.

3. Эрадикация *H. pylori* оказывает благоприятное воздействие перед началом приема НПВП. Эрадикация абсолютно показана пациентам с язвенной болезнью в анамнезе.

4. Эрадикация *H. pylori* не снижает частоту возникновения язв желудка и ДПК у пациентов, уже принимающих НПВП в течение длительного времени. В этом случае, помимо эрадикации, показан длительный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП).

5. Пациентам с язвенной болезнью в анамнезе, принимающим АСК, показано проведение тестов на *H. pylori*. По результатам долгосрочного наблюдения после эрадикации частота язвенных кровотечений у таких пациентов низкая даже при отсутствии гастропротективного лечения.

В свою очередь в 2009 г. было опубликовано Канадское национальное руководство по профилактике НПВП-гастропатии, включившее последние достижения в этой области и положения международных согласительных документов [22, 23]. Ряд положений и алгоритм профилактики гастропатии, предложенные консенсусом, представлены ниже:

- традиционные НПВП и АСК увеличивают частоту кровотечений и других осложнений со стороны ЖКТ. Увеличение частоты ЖК осложнений наблюдается при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2, но реже, чем при приеме традиционных. Риск желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) возрастает, если пациенту, получающему традиционный НПВП или селективный ингибитор ЦОГ-2, назначить АСК. При дополнительном назначении к АСК клопидогрела риск ЖКК возрастает;

- в случае использования НПВП и/или АСК риск ЖКК возрастает при наличии у пациентов инфекции *H. pylori*;

- НПВП и АСК повышают частоту клинических жалоб, характерных для патологии верхних отделов ЖКТ;
- назначение пациентам с предшествующим язвенным кровотечением селективных ингибиторов ЦОГ-2 или добавление к традиционному НПВП ИПП не исключают возможности повторного кровотечения. Однако риск кровотечения при использовании селективных ингибиторов ЦОГ-2 вместе с ИПП значительно ниже, чем при применении одного с ЦОГ-2;
- ИПП уменьшают клинические проявления НПВП-гастропатий;
- эрадикация *H. pylori* уменьшает риск верхних ЖК осложнений у больных, уже принимающих АСК. Вместе с тем при наличии ЖК риска только эрадикации *H. pylori* недостаточно для профилактики НПВП-гастропатии: необходимо использовать еще и ИПП.

Лечение и профилактика НПВП-гастропатий

При появлении побочных эффектов от приема НПВП в первую очередь необходимо пересмотреть показания к их использованию, а при невозможности отмены лекарства – уменьшить его дозу либо назначить препарат с наименьшим числом побочных эффектов (селективные НПВП). Однако необходимо помнить, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 при наличии двух и более факторов риска в той же степени, что и неселективные, вызывают грозные побочные эффекты [24]. Так, по данным британских исследователей, у 9407 пациентов с язвами желудка, принимавших НПВП, сохранялся достаточно высокий риск развития кровотечений, независимо от селективности применяемого НПВП [25]. Кроме того, появившиеся сообщения о нежелательных побочных эффектах некоторых из селективных ингибиторов ЦОГ-2 на сердечно-сосудистую систему привели к прекращению контролируемых клинических исследований в этом направлении и широкому использованию их в клинической практике [26]. Также имеются работы, в которых было показано присутствие ЦОГ-2 в некоторых тканях (головной и спинной мозг, почки, костная ткань) в качестве «конститутивной» изоформы [27]. Данные J.L. Wallace et al. свидетельствуют о том, что фермент ЦОГ-2 может быть необходим для защиты желудка, а ЦОГ-1 – принимать участие в развитии воспаления, особенно на ранних стадиях [28].

Согласно рекомендациям Американской ревматологической ассоциации (2002), для профилактики НПВП-гастропатий необходимо оценить риск возникновения повреждения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны на фоне приема НПВП (табл. 3).

Клинические особенности НПВП-гастропатий, а именно клиническая картина с минимальным количеством жалоб, чаще диспепсического характера, невыраженность или полное отсутствие сигнального болевого синдрома за

счет анальгетического действия НПВП; наличие медикаментозной нагрузки, связанной с лечением основного заболевания (НПВП или НПВП в комбинации с препаратами других групп), заставляют врача более тщательно выбирать как профилактические, так и лечебные средства при возникновении диспепсии или эрозивно-язвенных поражений ЖКТ. С учетом исследований последних лет всем этим требованиям отвечают ИПП.

При выборе ИПП у пациента с сочетанной (ревматической, кардиологической и неврологической) патологией большую роль играют особенности лекарственного взаимодействия антисекреторных препаратов. Важное значение придается воздействию на изофермент печени CYP2C19, поскольку он участвует в метаболизме значительного количества лекарственных препаратов. Показано, что омепразол и, частично, лансопризол замедляют метаболизм антипирин, карбамазепина, циклоспорина, диазепама, дигоксина, нифедипина, фенитоина, теофиллина, R-варфарина, клопидогрела [29]. Среди ИПП пантопризол имеет самую низкую аффинность к системе цитохрома P450, поскольку после инициального метаболизма в этой системе дальнейшая биотрансформация происходит под воздействием сульфотрансферазы цитозоля. Это объясняет меньший потенциал межлекарственных взаимодействий пантопризола, чем других ИПП [30]. Данный факт позволяет считать пантопризол наиболее безопасным ИПП, отдавать ему преимущество в случаях, когда необходимо назначать несколько препаратов со сходным путем метаболизма в печени, при этом быть уверенным в отсутствии риска развития симптомов передозировки или уменьшении эффекта этих препаратов.

Кроме того, важна pH-селективность ИПП, низкое значение которой обсуждается в качестве патогенетического механизма потенциальных побочных эффектов при длительной терапии ИПП, т. к. протонные помпы (H^+/K^+ - или H^+/Na^+ -АТФазы) помимо париетальных клеток выявлены в клетках других органов и тканей: в эпителии кишечника и желчного пузыря, почечных канальцах, эпителии роговицы, мышцах, клетках иммунной системы (нейтрофилах, макрофагах и лимфоцитах), остеокластах и др. [31]. Из этого следует, что при условии активации ИПП за пределами секреторных канальцев париетальной клетки существует теоретическая возможность их воздействия на все эти структуры. Из известных ИПП пантопризол является наиболее pH-селективным, а рабепразол – наименее pH-селективным ИПП [32]. Клиническое значение данного обстоятельства трудно переоценить, поскольку блокада протонных помп, расположенных вне обкладочных клеток главных желудочных желез, может вызывать серьезные осложнения при длительном приеме препарата. Например, торможение активности нейтрофилов может приводить к увеличению заболеваемости пневмониями, а нарушение созревания остеокластов – к высокому риску перелома шейки бедра, что особенно важно для полиморбидных пациентов пожилого возраста, длительно принимающих неселективные ИПП.

Единственным представителем оригинального пантопризола, представленного в России, является препарат Контролок. Данный препарат соответствует всем требованиям надлежащей клинической (GCP) и надлежащей производственной практики (GMP), обладает высокой клинической эффективностью и отвечает всем требованиям безопасности применения. Поскольку среди полиморбидных

Таблица 3. Профилактика возникновения повреждения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны на фоне приема НПВП

Риск возникновения повреждения	Меры профилактики
Высокий (2 и более фактора риска, осложнения в анамнезе)	Замена неселективных НПВП на селективные ингибиторы ЦОГ-2 в комбинации с ИПП
Средний (1 фактор риска)	Селективные ингибиторы ЦОГ-2
Низкий (факторов риска нет)	Применение классических НПВП

Когда контроль жизненно необходим

- Оригинальный препарат пантопразола¹
- Низкий риск лекарственного взаимодействия²
- Удобная упаковка для длительных курсов лечения³



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

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. Торговое название препарата: Контролок®. МНН: Пантопразол. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 40 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения), эрозивный гастрит, синдром Золлингера — Эллисона, эрадикация *Helicobacter pylori* в комбинации с антибактериальными средствами. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, а также к соев; диспепсия невртического генеза; совместное применение с атазанавиром; возраст до 18 лет; беременность, период лактации. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Контролок® принимают внутрь до еды, не разжевывая и не измельчая, запивая достаточным количеством жидкости. **Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит:** по 40–80 мг в сутки. Курс лечения — 2 недели при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и 4–8 недель при обострении язвенной болезни желудка. Противорецидивное лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки — по 20 мг в сутки. **Эрадикация *Helicobacter pylori*:** по 20–40 мг 2 раза в сутки в комбинации с антибактериальными средствами. Курс лечения 7–14 дней. **Синдром Золлингера — Эллисона:** по 40–80 мг в сутки. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** наиболее частыми нежелательными побочными реакциями являются диарея и головная боль — наблюдаются примерно у 1 % пациентов. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** перед началом лечения следует исключить возможность злокачественного новообразования, поскольку препарат может маскировать симптомы и отсрочить правильную постановку диагноза. Пациенты должны проконсультироваться с врачом, если им предстоит проведение эндоскопии или мочевинового дыхательного теста, а также если имеются следующие случаи: непреднамеренная потеря веса, анемия, желудочно-кишечное кровотечение, расстройство глотания, постоянная рвота или рвота с кровью; ранее перенесённое хирургическое вмешательство на желудочно-кишечном тракте или язва желудка; непрерывное симптоматическое лечение диспепсии и изжоги в течение 4 недель и более; заболевания печени и другие серьёзные заболевания. Пациенты в возрасте старше 55 лет при наличии новых или недавно изменившихся симптомов должны проконсультироваться с врачом. Незначительно повышается риск желудочно-кишечных инфекций. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Ссылки:** 1. Махов В. М. и соавт. Ингибиторы протонной помпы — основное звено в лечении кислотозависимой патологии. РМЖ. 2013, №13. 2. Wedemeyer R. S., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. Drug Saf. 2014; 37 (4): 201–11. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Контролок®, рег. номер П N011341/01 от 28.04.08. Дата выхода рекламы: февраль 2016 г. ООО «Такеда Фармэсьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1. Тел.: +7 (495) 933 55 11, факс: +7 (495) 502 16 25. www.takeda.com.ru

пациентов, использующих в терапии лекарства с раздражающим и повреждающим действием на слизистую верхних отделов ЖКТ, большую часть составляют больные старших возрастных групп, требующие медикаментозной терапии, важно правильно выбрать препарат для профилактики и лечения последствий ulcerогенного влияния лекарственной терапии либо для лечения любой кислото-зависимой патологии, прежде всего ГЭРБ и язвенной болезни. Подобным требованиям отвечает Контролок, важным свойством которого также является отсутствие необходимости коррекции дозы у пациентов пожилого возраста, в т. ч. при почечной и печеночной недостаточности [33]. В работе F. Mearin et al. [34] было проведено плацебо-контролируемое сравнение эффективности лансопризола, пантопризола и мизопристола (200 мг 4 р./сут) в устранении проявлений НПВП-индуцированной диспепсии, включавшей боль в животе, изжогу, вздутие живота, чувство переполнения в желудке / быстрого насыщения / растяжения живота, так и отдельно боль и изжогу. К концу 12-й нед. лечения пантопризолом исчезли проявления диспепсии в 66% случаев, боли в животе – в 77%, изжоги – в 87% случаев независимо от применяемой дозы.

Вопросы надежной профилактики поражений желудка и ДПК, возникающих при лечении НПВП, остаются предметом дискуссий. ИПП наиболее эффективно предотвращают появление язв желудка и ДПК, ассоциированных с НПВП. Пациенты могут получать ИПП по показаниям настолько длительно, сколько требует клиническая ситуация. Между тем следует учитывать преимущества отдельных представителей этого класса (пантопризол (Контролок)), позволяющие нивелировать теоретические и потенциальные риски.

Литература

1. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практикующих врачей / под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2007. 434 с. [Racional'naja farmakoterapija revmaticheskikh zabolevanij: Rukovodstvo dlja praktikujushchih vrachej / pod obshh. red. V.A. Nasonovoj, E.L. Nasonova. M.: Litterra, 2007. 434 s. (in Russian)].
2. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // РМЖ. 2006. № 25. С. 1769 [Nasonov E.L., Karateev A.E. Primenenie nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov. Klinicheskie rekomendacii // RMZh. 2006. № 25. S. 1769 (in Russian)].
3. Lanas A. A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective // Rheumatology. 2010. Vol. 49(2). P. 3–10.
4. Маев И.В., Лебедева Е.Г. Терапия гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у лиц пожилого возраста // Справочник поликлинического врача. 2011. № 3. С. 26–31 [Maev I.V., Lebedeva E.G. Terapija gastropatii, inducirovannoj priemom nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov, u lic pozhilogo vozrasta // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2011. № 3. S. 26–31 (in Russian)].
5. Brown T.J., Hooper L., Elliott R.A. et al. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modeling // Health Technol Assess. 2006. Vol. 10(38). P. 1183.
6. Singh G., Ramey D.R., Morfeld D. et al. Gastrointestinal tract complications of non-steroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis // Arch. Intern. Med. 1996. Vol. 156. P. 1530–1536.
7. Поражения органов пищеварения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / под общ. ред. А.В. Шаброва, Ю.П. Успенского. СПб.: ИнформМед, 2013. 284 с. [Porazhenija organov pishhevarenija, inducirovannye priemom nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov: monografija / pod obshh. red. A.V. Shabrova, Ju.P. Uspenskogo. SPb.: InformMed, 2013. 284 s. (in Russian)].
8. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Прием НПВП и патология пищевода: связь с основными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), частота развития и факторы риска эрозивного эзофагита // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2008. № 3. С. 11–16 [Karateev A.E., Uspenskij Ju.P., Pahomova I.G., Nasonov E.L. Priem NPVP i patologija pishheвода: svjaz' s osnovnymi simptomami gastroezofageal'noj refljusknoj bolezni (GJeRB), chastota razvitiia i faktory riska jerozivnogo jezofagita // Jeksperim. i klin. gastrojenterologija. 2008. № 3. S. 11–16 (in Russian)].
9. Пахомова И.Г. Новые возможности в минимизации риска НПВП-индуцированных гастропатий // РМЖ. 2014. № 10. С. 772 [Pahomova I.G. Novye vozmozhnosti

- v minimizacii riska NPVP-inducirovannyh gastropatii // RMZh. 2014. № 10. S. 772 (in Russian)].
10. Дроздов В.Н. Гастропатии, вызванные нестероидными противовоспалительными препаратами: патогенез, профилактика и лечение // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2005. Т. 7. № 1. С. 35–38 [Drozdov V.N. Gastropatii, vyzvannye nesteroidnymi protivovospalitel'nyimi preparatami: patogenez, profilaktika i lechenie // Consilium Medicum. Gastrojenterologija. 2005. T. 7. № 1. S. 35–38 (in Russian)].
11. Трухан И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности // Consilium Medicum. 2014. № 8. С. 14–19 [Truhan I. Vybore nesteroidnogo protivovospalitel'nogo preparata s pozicij profilaktiki NPVP-gastropatii i lekarstvennoj bezopasnosti // Consilium Medicum. 2014. № 8. S. 14–19 (in Russian)].
12. Лапина Т.Л. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами: пути решения проблемы // РМЖ. 2009. № 2. С. 54 [Lapina T.L. Gastropatija, inducirovannaja nesteroidnymi protivovospalitel'nyimi preparatami: puti reshenija problemy // RMZh. 2009. № 2. S. 54 (in Russian)].
13. Пахомова И.Г., Белоусова Л.Н. Поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2014. № 5. С. 49 [Pahomova I.G., Belousova L.N. Porazhenija verhnih otdelov zheludочно-kishechnogo trakta, associirovannye s priemom nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov // Jeffektivnaja farmakoterapija. Nevrologija. 2014. № 5. S. 49 (in Russian)].
14. Hawkey C.J., Lanas A.I. Doubt and certainty about nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the year 2000: a multidisciplinary expert statement // Am J Med. 2001. Vol. 110. P. 79–100.
15. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Орлов О.Ю., Александрова Ю.А. НПВП-ассоциированная патология желудочно-кишечного тракта: выбор препарата, тактика ведения пациентов // Справочник поликлинического врача. 2014. № 8. С. 42–47 [Uspenskij Ju.P., Baryshnikova N.V., Orlov O.Ju., Aleksandrova Ju.A. NPVP-associirovannaja patologija zheludочно-kishechnogo trakta: vybor preparata, taktika vedenija pacientov // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2014. № 8. S. 42–47 (in Russian)].
16. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / под ред. А.Е. Каратеева. М.: ИМА-пресс, 2009. 167 с. [Karateev A.E., Jahno N.N., Lazebnik L.B. i dr. Primenenie nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov. Klinicheskie rekomendacii / pod red. A.E. Karateeva. M.: IMA-press, 2009. 167 s. (in Russian)].
17. Chan F.K., The David Y. Graham lecture: use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in a COX-2 restricted environment // Am J Gastroenterol. 2008. Vol. 103(1). P. 221–227.
18. Lanza F.L., Chan F.K., Quigley E.M. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications // Am J Gastroenterol. 2009. Vol. 104. P. 728–738.
19. Fries J.F. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factor models // Amer. J. Med. 1991. Vol. 91. P. 213–222.
20. Venerino M., Malfertheiner P. Interaction of Helicobacter pylori infection and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Gastric and Duodenal Ulcers // Helicobacter. 2010. Vol. 15. P. 239–250.
21. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // Gut. 2012. Vol. 61. P. 646–664.
22. Rostom A., Moayyedi P., Hunt R. Canadian consensus guidelines on long-term non-steroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks // Aliment. Pharmacol. Ther. 2009. Vol. 29. P. 481–496.
23. Пиманов С.И., Семенова Е.В., Макаренко Е.В. и др. Гастродуоденальные язвы, вызываемые антиагрегантами и нестероидными противовоспалительными препаратами: профилактика по новым рекомендациям // Consilium Medicum. 2009. № 8. С. 13–20 [Pimanov S.I., Semenova E.V., Makarenko E.V. i dr. Gastroduodenal'nye jazvy, vyzvayemye antiagregantami i nesteroidnymi protivovospalitel'nyimi preparatami: profilaktika po novym rekomendacijam // Consilium Medicum. 2009. № 8. S. 13–20 (in Russian)].
24. Hawkey C.J., Skelly M.M. Gastrointestinal safety of selective COX-2 inhibitors // Curr. Pharm. Des. 2002. Vol. 8. P. 1077–1089.
25. Kean W.F., Buchanan W.W. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective // Inflammopharmacol. 2005. Vol. 13(4). P. 343–370.
26. FDA Public Health Advisory: FDA announces important changes and additional warnings for COX-2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm].
27. Martel-Pelletier J., Lajeunesse D., Reboul P., Pelletier J.P. Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs // Ann. Rheum. Dis. 2003. Vol. 62(6). P. 501–509.
28. Wallace J.L. et al. Cyclooxygenase 1 contributes to inflammatory responses in rats and mice: implications for gastrointestinal toxicity // Gastroenterol. 1998. Vol. 115. P. 101–109.
29. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B.S. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors // Drug Safety. 2006. Vol. 29(9). P. 769–784.
30. Гилева В.В., Кветная Т.В., Прошаев К.И. и др. Нейроэндокринные аспекты полиморбидной патологии // Сборник материалов 65-й студ. конф. и 36-й конф. мол. уч. СГМА. Смоленск, 2008. С. 53–54 [Gileva V.V., Kvetnaja T.V., Proshaev K.I. i dr. Nejro-jendokrinnye aspekty polimorbidnoj patologii // Sbornik materialov 65-oj stud. konf. i 36-j konf. mol. uch. SGMA. Smolensk, 2008. S. 53–54 (in Russian)].
31. Cot G.A., Howden C.W. Potential adverse effects of proton pump inhibitors // Curr Gastroenterol Rep. 2008. Vol. 10(3). P. 208–214.
32. Moldin I.M., Sachs G. Acid related diseases. Biology and treatment // Schetztop-Verlag GmbH D-Konstanz. 1998. P. 126–145.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Применение препаратов висмута трикалия дицитрата при воспалительных заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки

К.М.Н. Т.С. Шиндина¹, О.Е. Кропова¹, Д.М.Н. М.Л. Максимов², О.В. Шишлячева¹,
к.м.н. Ю.Н. Лощинина³

¹ФГБУ «Поликлиника № 5» УДП РФ, Москва

²ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ, Москва

³ФБА ГП «Лечебно-реабилитационный центр» МЭР РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

В настоящее время, несмотря на большое число публикаций, методических рекомендаций по профилактике и лечению язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), сохраняется высокая распространенность данной патологии, в т. ч. и у лиц трудоспособного возраста. Практикующие врачи, опираясь на знания механизмов формирования заболевания, применяют в лечении данной патологии препараты, не только снижающие уровень кислотной продукции, но и обладающие защитным и цитопротективным действием. К данной группе лекарственных препаратов относится висмута трикалия дицитрат (ВТД). В статье описаны результаты различных сравнительных исследований по применению ВТД при эрозивно-язвенных поражениях желудка и ДПК и хронических гастритах. Представлены данные, касающиеся повышения эффективности и преодоления резистентности стандартной эрадикационной терапии, достижения ремиссии и снижения частоты рецидивирования заболевания путем добавления к схеме ВТД, в т. ч. согласно рекомендациям Маастрихт V. Приведены основные свойства (в т. ч. и антимикробные), механизмы действия, показания и данные по безопасности применения препаратов висмута.

Ключевые слова: висмута трикалия дицитрат, *Helicobacter pylori*, Новобисмол, антихеликобактерная активность, противоязвенный препарат, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, антибиотикорезистентность, ингибиторы протонной помпы, механизм действия, клиническая фармакология.

Для цитирования: Шиндина Т.С., Кропова О.Е., Максимов М.Л. и др. Применение препаратов висмута трикалия дицитрата при воспалительных заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки // РМЖ. 2017. № 10. С. 703–706.

ABSTRACT

The use of bismuth tricalcium dicitrate preparations for the treatment of inflammatory diseases of the stomach and duodenum

Shindina T.S.¹, Kropova O.E.¹, Maksimov M.L.², Shishlacheva O.V.¹, Loshchinina Yu.N.³

¹Clinic №5 of the Facilities and Property Management Office under the RF President, Moscow

²Scientific Center for Expertise of Medical Applications, Moscow

³Treatment and Rehabilitation Center of MEDT of Russia, Moscow

Currently, despite a large number of publications, methodological recommendations for the prevention and treatment of gastroduodenal ulcer, the prevalence rate of this pathology remains high among people of working age. Mechanisms of the formation of the disease make the doctors use not only drugs that reduce the level of acid production, but also have a protective and cytoprotective effect. This group of medicines includes bismuth tricalcium dicitrate. The article describes the results of various comparative studies on the use of bismuth tricalcium dicitrate in erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum and chronic gastritis. There are data on increasing the efficacy and overcoming the resistance of standard eradication therapy to achieve remission and reduce the frequency of recurrence by adding tricalcium dicitrate to the bismuth scheme, according to the recommendations of Maastricht-V. The article presents the main properties (including antimicrobial ones), mechanisms of action, indications and data on the safety of the use of bismuth preparations.

Key words: bismuth tricalcium dicitrate, antibiotic resistance, proton pump inhibitors, eradication, mechanism of action, bismuth subcitrate colloid, bismuth titrate dicitrate, clinical pharmacology, bismuth preparations, antihelicobacter activity, antiulcer medication, gastroduodenal ulcer, preparations of colloidal bismuth, eradication of *H. pylori*, Novobismol.

For citation: Shindina T.S., Kropova O.E., Maksimov M.L. et al. The use of bismuth tricalcium dicitrate preparations for the treatment of inflammatory diseases of the stomach and duodenum // RMJ. 2017. № 10. P. 703–706.

Введение

Воспалительные процессы в желудке и двенадцатиперстной кишке (ДПК) развиваются с высокой частотой в любом возрасте, требуют пристального внимания и своевременного лечения. Среди них одну из лидирующих позиций занимает язвенная болезнь (ЯБ) – острое или хроническое, рецидивирующее заболевание, склонное к прогрессированию, с вовлечением в патологический процесс, наряду с желудком и ДПК, ряда других органов системы

пищеварения, с развитием осложнений, угрожающих жизни больного. Эта болезнь поражает людей в наиболее активном, трудоспособном возрасте, часто обуславливая временную, а порой и стойкую нетрудоспособность. ЯБ является социально значимой проблемой в связи с широкой распространенностью заболевания, высокой стоимостью обследования и лечения таких больных.

В настоящее время наблюдаются утяжеление течения ЯБ с частыми рецидивами, нивелирование сезонности об-

острений, бессимптомных форм. Одна из причин – прием препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Остается до конца не определенной тактика в отношении больших и длительных не рубцующихся язв, до сих пор не определен подход к выбору лечения: хирургическое или консервативное [1, 2].

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез ЯБ изучены достаточно хорошо. Общим началом в процессе образования пептических повреждений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта следует считать нарушение равновесия между силой воздействия факторов агрессии и эффективностью противостояния им механизмов защиты. К условно повреждающим факторам агрессии следует отнести те эндогенные химические соединения, которые и в нормальных условиях постоянно контактируют с покровным эпителием пищевода, желудка, ДПК. К ним относятся желудочный сок, содержащий 0,16 N соляную (хлористоводородную) кислоту, пепсин, липазу и желчь, в состав которой, в свою очередь, входят гипертонические растворы различных химических соединений и олеиновая кислота, оказывающие повреждающее действие на слизистую желудка при частых рефлюксах желчи в антральный отдел желудка (табл. 1) [3].

Таблица 1. Основные факторы агрессии

Факторы	Повреждающие вещества
Эндогенные (условно повреждающие)	Соляная кислота Пепсин Липаза желчного сока Желчь
Экзогенные	Этанол Составляющие табачного дыма НПВП
Инфекционные	Бактерии <i>H. pylori</i>
Сочетанные заболевания: обструктивные заболевания легких эмфизема легких цирроз печени почечная недостаточность	Системный ацидоз Усиление обратной диффузии ионов H^+ в слизистую оболочку желудка и ДПК

Лечение язвенной болезни

В последние годы в научной литературе данные о значении факторов защиты при кислотозависимых заболеваниях встречаются редко. Связано это с тем, что в настоящее время при обсуждении вопросов профилактики и лечения ЯБ подтверждается большое значение эрадикации *H. pylori* и применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) [4]. При этом повышение резистентности *H. pylori* к антибиотикам ведет к поиску терапии, помогающей преодолеть антибиотикорезистентность и дающей возможность выбора для каждого конкретного больного наиболее оптимального плана диагностики и лечения. Также не стоит забывать о том, что, по данным ряда исследователей, *H. pylori* выявляется не у всех больных с ЯБ, и эта группа составляет от 13 до 30% [5].

С учетом всех факторов, влияющих на развитие воспалительного процесса в желудке и ДПК, подход к лечению должен быть комплексным. Для повышения эффективности лечения воспалительных заболеваний желудка и ДПК гастроэнтерологи и терапевты применяют препараты висмута трикалия дицитрата (ВТД), обладающие широким спектром действия. Соединения висмута вошли в медицинскую практику со времен Средневековья, а первый научный доклад о содержащем висмут препарате для лечения диспепсии был сделан в 1786 г. На сегодняшний день наиболее часто используемым среди таких препаратов является ВТД [6]. Различные формы соединений висмута представлены в таблице 2.

ВТД во многих странах используется в качестве безрецептурного препарата для быстрого купирования изжоги, тошноты и диареи.

Механизмы действия ВТД:

1. Гастропротективное действие.

А. Защитное действие:

- снижение активности пептина;
- связывание солей желчных кислот;
- образование плотного альбумината на поверхности язвенного дефекта и слизистой ЖКТ.

Б. Цитопротективное действие:

- увеличение образования простагландинов:
 - а) увеличение секреции слизистой и бикарбонатов;

Таблица 2. Сравнительная характеристика соединений висмута, применяемых при патологии желудочно-кишечного тракта

Соединение	Растворимость	Содержание Bi, %	Абсорбция	МИК (<i>H. pylori</i>), мг/л	Основные показания к применению	Регистрация в РФ
Bi субкарбонат	Не растворим в воде	80–82,5	Очень низкая	НД	Желудочные расстройства	–
Bi субнитрат		72–79		>128–400	СРК, желудочные расстройства, запор	+
Bi алюминат		54,4		НД	Желудочные расстройства	–
Bi субсалицилат		56,6–60		64	Диарея путешественников, хеликобактерная инфекция	–
Bi ранитидина цитрат	Растворим в воде	50	Низкая	16	ЯБЖ и ДПК, неязвенная диспепсия, хеликобактерная инфекция	–
Bi трикалия дицитрат (субцитрат коллоидный)		52,5		4–12,5		+
Bi субгаллат	Жирорастворим	46–53	Высокая	32	Установленный калоприемник (улучшение консистенции стула и запаха)	В РФ разрешено ректальное применение

Примечание: МИК – минимальная ингибирующая концентрация; СРК – синдром раздраженного кишечника; НД – нет данных; ЯБЖ – язвенная болезнь желудка; ДПК – двенадцатиперстная кишка

- б) улучшение микроциркуляции;
- фиксация EGF (эпидермального фактора роста) в зоне язвенного дефекта;
- стимуляция репаративно-регенеративных процессов.

2. Антимикробное действие:

- снижение подвижности *H. pylori* и его адгезии к эпителиальным клеткам;
- нарушение целостности и функции цитоплазматической мембраны *H. pylori*;
- подавление ферментативных систем *H. pylori*;
- нарушение метаболизма никеля, железа и цинка;
- ингибирование синтеза АПФ, белка и компонентов мембран;
- подавление уреазы, каталазы, алкогольдегидрогеназы, липазы/фосфолипазы *H. pylori*;
- проникновение в эпителиоциты с последующим влиянием на бактерии внутри клеток.

Механизм антибактериального действия ВТД связан с нарушением не только адгезии микроорганизмов к эпителию слизистой оболочки, но и синтеза АТФ в бактериальной клетке. Так, в исследовании *in vitro* инкубация *H. pylori* с ВТД приводила к выраженному угнетению роста микроорганизма и его последующей гибели. Благодаря антихеликобактерной активности препараты коллоидного висмута позволяют повысить или сохранить эффективность эрадикационной терапии, особенно в условиях растущей антибиотикорезистентности *H. pylori*. Антихеликобактерный моноэффект ВТД составляет в среднем 14–40% [7].

Основными показаниями к применению ВТД являются:

- ЯБЖ и ДПК в фазе обострения (в т. ч. ассоциированная с *H. pylori*);
- хронический гастрит и гастродуоденит в фазе обострения (в т. ч. ассоциированные с *H. pylori*);
- синдром раздраженного кишечника, протекающий преимущественно с симптомами диареи;
- функциональная диспепсия, не связанная с органическими заболеваниями ЖКТ.

Безопасность висмута трикалия дицитрата

Несмотря на то, что висмут относится к тяжелым металлам, он и его соединения считаются нетоксичными. Нетоксичность соединений висмута объясняется преимущественно их нерастворимостью в нейтральных водных растворах и биологических жидкостях и крайне низкой биодоступностью. Низкая биодоступность связана с тем, что висмут практически не всасывается в кровь и именно поэтому проявляет свой максимальный эффект в ЖКТ. Большинство соединений висмута являются даже менее токсичными, чем хлорид натрия [8].

Так, например, С. Ford et al. в рамках метаанализа, проведенного по публикациям баз Medline и Embase, включающего 35 рандомизированных контролируемых исследований с участием 4763 пациентов, пришли к выводу, что терапия ЯБЖ с использованием препаратов висмута безопасна и хорошо переносится. Наиболее часто встречающимся побочным эффектом является потемнение стула за счет образования сульфида висмута [9]. Этот эффект не опасен для здоровья пациента и не требует отмены препарата. Но следует предупреждать пациента о таком эффекте во избежание самостоятельной отмены терапии.

У очень небольшой части больных может встречаться легкое кратковременное повышение уровня трансаминаз, однако оно исчезает после окончания курса терапии [10].

Язва? Гастрит?

НОВОБИСМОЛ®

висмута трикалия дицитрат



- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- Хронический гастрит и гастродуоденит
- Эрадикация *Helicobacter pylori*¹

Режим дозирования

Взрослым и детям старше 12 лет:
1 таб. 3 раза/сут. и 1 таб. на ночь
или по 2 таб. 2 раза/сут.

Детям в возрасте от 4 до 8 лет:
8 мг/кг/сут.; суточную дозу
разделяют на 2 приема.

Детям в возрасте от 8 до 12 лет:
1 таб. 2 раза/сут.

Препарат применяется за 30 минут до еды. Курс лечения 4–8 недель.

¹ Хеликобактер пилори

РУ: ЛП–001879 от 01.06.2016;
АО «ФП «Оболenskoe» www.obolenskoe.ru.



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В работе А.С. Сухих, Е.Ю. Плотниковой и соавт. (2014) сравнивались характеристики инфракрасных спектров 2-х наиболее востребованных лекарственных форм ВТД – препаратов Новобисмол и Де-Нол [11]. Спектральные характеристики изучались на инфракрасном фурье-спектрометре «ФСМ-1202» (Россия). Данное исследование показало полную фармацевтическую эквивалентность исследованных препаратов. Результаты исследования представлены на рисунке 1.

В ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны РФ (Москва) проводилось исследование, целью которого было сравнение эффективности и безопасности препаратов коллоидного висмута Новобисмол и Де-Нол в лечении ЯБ. Обследовано 212 пациентов: 83 – с ЯБЖ, 129 – с ЯБ ДПК. Все пациенты были разделены на 2 группы, в которых применялись препараты коллоидного висмута как для рубцевания язвенного дефекта, так и для проведения эрадикации *H. pylori*.

В обеих группах пациентов, использовавших препараты коллоидного висмута, отсутствовали достоверные различия по срокам рубцевания язвенных дефектов, динамике болевого и диспепсического синдромов, эрадикации *H. pylori*. При применении препаратов Новобисмол и Де-Нол серьезных побочных эффектов не выявлено [12].

Следует отметить, что препараты висмута используются и при различных формах гастрита. Так, в своем докладе, прозвучавшем в рамках XXIII научно-практической конференции, посвященной заболеваниям органов пищеварения (актуальные вопросы диагностики и фармакотерапии с позиции доказательной медицины), д.м.н., профессор О.Н. Минушкин представил данные о клинической эффективности, безопасности и переносимости препарата Новобисмол у пациентов с хроническим гастритом (ХГ) в фазе обострения.

В исследовании участвовали 30 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 80 лет с основными формами ХГ в фазе обострения: 5 пациентов с аутоиммунным гастритом, 17 – с ХГ, ассоциированным с *H. pylori*, 8 – с ХГ, не ассоциированным с *H. pylori*.

В процессе наблюдения и по результатам комплексного лабораторно-инструментального обследования нежелательных явлений у пациентов, принимавших препарат Новобисмол, не зарегистрировано. Все пациенты по окончании лечения отметили хорошую переносимость и значительный положительный эффект исследуемого препарата на клинические проявления ХГ; 3-е больных указали на ме-

таллический привкус во рту, 1 – на сладкий привкус, но это не мешало приему препарата и не влияло на лечение.

Таким образом, результаты исследования монотерапии препаратом Новобисмол продемонстрировали его положительную клиническую, эндоскопическую, морфологическую эффективность. Зафиксировано значительное снижение клинических проявлений: купирование болевого синдрома (100% случаев), снижение частоты и интенсивности проявлений симптомов желудочной диспепсии. У 4-х (13,3%) пациентов сохранилась изжога, у 2-х (6,6%) – чувство тяжести в эпигастрии после еды. Эти проявления, скорее всего, по мнению докладчика, были обусловлены нарушенной моторикой по типу функциональной диспепсии. Отмечались отчетливая положительная динамика состояния слизистой оболочки желудка, эпителизация эрозий, уменьшение степени воспаления и обсемененности слизистой оболочки *H. pylori*.

Прием препарата Новобисмол в течение 4 нед. оказался безопасным для пациентов, что подтверждено данными субъективных, физикальных и лабораторных исследований [13].

Согласно рекомендациям Маастрихт V по диагностике и лечению *H. pylori*, в регионах с высоким уровнем (более 15%) резистентности к кларитромицину рекомендуют использовать схему квадротерапии, которая включает, помимо ИПП и антибиотиков, препараты ВТД [14], например, Новобисмол.

Их преимущество состоит в том, что не существует естественной или приобретенной резистентности *H. pylori* к ионам висмута. Сочетание 2-х базисных препаратов – ИПП и ВТД с 2 антибиотиками позволяет преодолеть резистентность штаммов *H. pylori* к производным нитримидазолов либо кларитромицину.

Заключение

Таким образом, результаты различных исследований показывают высокую эффективность препаратов ВТД (Новобисмол) при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями желудка и ДПК, в т. ч. и ассоциированными с *H. pylori*.

Продемонстрирована положительная клиническая, эндоскопическая и морфологическая эффективность. Зафиксировано значительное снижение клинических проявлений: купирование болевого синдрома, снижение частоты и интенсивности проявлений симптомов желудочной диспепсии. Выявлены отчетливая положительная динамика состояния слизистой оболочки желудка, эпителизация эрозий, уменьшение степени воспаления, степени обсемененности слизистой оболочки *H. pylori*.

Прием препарата ВТД оказался безопасным для пациентов, что подтверждено данными субъективных, физикальных, лабораторных исследований, и редко вызывает нежелательные явления.

Также следует отметить, что ВТД входит в перечень стратегически значимых лекарственных средств (ЛС), производство которых должно быть обеспечено на территории России (утвержденный распоряжением правительства РФ от 06.07.2010 г. № 1141-р). Таким ЛС является Новобисмол – препарат висмута трикалия дицитрата, производящийся в России в соответствии со стандартами GMP из европейской субстанции.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

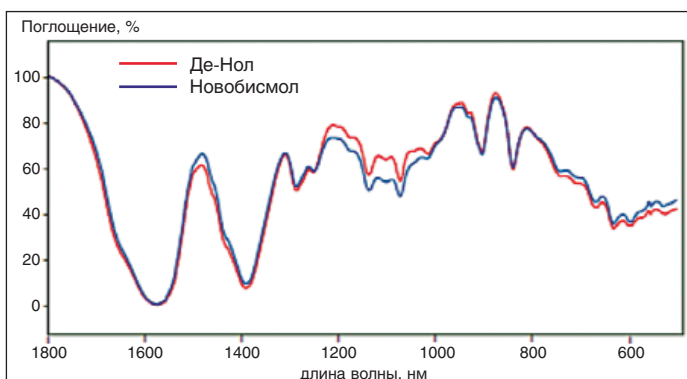


Рис. 1. Спектральные характеристики Де-Нол и Новобисмола на инфракрасном фурье-спектрометре

Изжога при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – механизм развития и подходы к терапии

Профессор А.С. Трухманов, к.м.н. Ю.В. Евсютина

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены основные патогенетические механизмы развития изжоги у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и современные подходы к ее терапии. Изжога является основным симптомом ГЭРБ. Механизмами ее развития выступают: патологические кислые и некислые рефлюксы, нарушение перистальтики пищевода, повышенная висцеральная гиперчувствительность. Изжога является самым частым симптомом ГЭРБ.

Звеньями патогенеза ГЭРБ выступают: нарушение антирефлюксного барьера, замедление клиренса пищевода, наличие патологических кислых, слабокислых и слабощелочных рефлюксов, снижение резистентности слизистой пищевода к повреждающим агентам, повышенная висцеральная гиперчувствительность.

Лечение ГЭРБ должно включать в себя комбинированную терапию, основу которой составляют ингибиторы протонной помпы (ИПП) в сочетании с препаратами адъювантной терапии, в частности антацидными средствами. ИПП являются препаратами выбора в лечении ГЭРБ. Назначение антацидов в комплексном лечении ГЭРБ позволяет быстро купировать изжогу, что значительно повышает качество жизни пациентов. Антацидные препараты эффективны в лечении умеренно выраженных и редко возникающих симптомов, особенно тех, которые связаны с несоблюдением рекомендованного образа жизни.

Ключевые слова: изжога, ГЭРБ, рефлюкс, ИПП, антациды.

Для цитирования: Трухманов А.С., Евсютина Ю.В. Изжога при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – механизм развития и подходы к терапии // PMJ. 2017. № 10. С. 707–710.

ABSTRACT

Heartburn with gastroesophageal reflux disease - the mechanism of development and approaches to therapy

Trukhmanov A.S., Evsyutina Yu.V.

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

The review presents the main pathogenetic mechanisms of heartburn in patients with gastroesophageal reflux disease and modern approaches to its therapy. Heartburn is the main symptom of gastroesophageal reflux disease. Mechanisms of its development are: pathological acid and non-acid reflux, esophageal dysperistalsis, increased visceral hypersensitivity. Heartburn is the most common symptom of gastroesophageal reflux disease.

The elements of GERD pathogenesis are: violation of the antireflux barrier, slowing of the esophagus clearance, the presence of pathological acidic, slightly acidic and slightly alkaline reflux, a decreased resistance of the esophageal mucosa to damaging agents, and increased visceral hypersensitivity.

PPIs are the drugs of choice in the treatment of GERD. Treatment of GERD should include a combination therapy, based on proton pump inhibitors in combination with adjuvant therapy, particularly antacid agents. The appointment of antacids in the complex treatment of GERD allows quickly to stop heartburn, which significantly improves the quality of life of patients. Antacid preparations are effective in treating moderately expressed and rarely occurring symptoms, especially those associated with non-compliance with the recommended lifestyle.

Key words: heartburn, GERD, reflux, PPI, antacids.

For citation: Trukhmanov A.S., Evsyutina Yu.V. Heartburn with gastroesophageal reflux disease - the mechanism of development and approaches to therapy // PMJ. 2017. № 10. P. 707–710.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) вышла на одно из первых мест по распространенности среди хронических заболеваний за последние десятилетия. Симптомы рефлюкс-эзофагита определяются у 25,9% лиц, проживающих в европейских странах [1]. Например, в Москве такие симптомы ГЭРБ, как частая и периодическая изжога обнаруживаются у 17,6 и 22,1% индивидуумов соответственно, часто и периодически беспокоящая регургитация – у 17,5 и 21,8%. При этом частота ГЭРБ в популяции составила 15,4% среди мужчин и 29,5% среди женщин [2].

Клиническая картина и патогенез

Типичный рефлюксный синдром включает в себя такие симптомы, как изжога, отрыжка, срыгивание, дисфагия

(нарушение прохождения пищи по пищеводу, которое пациенты ощущают как затруднение при глотании, локализованное ретростернально или у мечевидного отростка), одинофагия (боль при прохождении пищи по пищеводу во время ее проглатывания). При этом самым частым клиническим симптомом ГЭРБ является изжога. Она встречается более чем у 80% больных и усиливается при погрешностях в диете, приеме алкоголя, газированных напитков, физическом напряжении, наклонах туловища и в горизонтальном положении [3].

На настоящий момент выделяют большое число патогенетических факторов ГЭРБ. Основными из них являются: нарушение антирефлюксного барьера, замедление клиренса пищевода (как объемного (клиренса болюса), так и химического (клиренса кислоты)), наличие патологических

рефлюксов (как кислых, так и некислых), снижение резистентности слизистой пищевода к повреждающим агентам [4, 5].

У пациентов с ГЭРБ происходит нарушение функции нижнего пищеводного сфинктера (НПС) за счет первичного снижения давления в нем, в результате увеличения числа преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС), а также по причине полной или частичной деструктуризации НПС, например, при грыже пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) [6].

Среди причин нарушения антирефлюксного барьера ведущая роль отводится ПРНПС. ПРНПС контролируются ваго-вагальным рефлексом и осуществляются через те же проводящие пути от дорсального ядра блуждающего нерва, которые опосредуют перистальтику пищевода и расслабление НПС у здорового человека. Механорецепторы, расположенные в верхней части желудка, реагируют на растяжение стенки органа и передают сигналы в задний мозг по афферентным волокнам блуждающего нерва. В тех центрах заднего мозга, которые воспринимают данные сигналы, происходит формирование структурированных моторных программ ПРНПС, по нисходящим путям достигающих НПС. Эфферентные пути осуществляются через блуждающий нерв, где оксид азота (NO) является постганглионарным нейротрансмиттером. Этот процесс в значительной мере подвержен влиянию высших центров, вследствие чего, например, ПРНПС блокируются во время глубокого сна или общего наркоза [7, 8].

У подавляющего большинства пациентов с ГЭРБ эпизоды рефлюкса возникают преимущественно во время ПРНПС. В этот период антирефлюксный барьер между желудком и пищеводом исчезает обычно на 10–15 с. ПРНПС возникают вне связи с актом глотания у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ), а также с умеренно выраженным эрозивным эзофагитом, которые в совокупности составляют подавляющее большинство больных ГЭРБ. Они могут быть причиной эпизодов рефлюкса почти в 85% случаев [7]. Необходимо отметить, что у пациентов с ГЭРБ ПРНПС в 2 раза чаще ассоциированы с кислыми рефлюксами [9].

У пациентов с ГПОД достоверно чаще возникают изжога и другие симптомы ГЭРБ. При этом причинами возникновения рефлюксов, ассоциированных с симптомами, являются: исчезновение угла Гиса, нарушение клапанного механизма кардии и уменьшение запирающей функции ножек диафрагмы [10].

Согласно данным ряда авторов, первичная недостаточность НПС имеет большое значение на начальной стадии заболевания, по мере же его прогрессирования все большую и большую роль приобретают уменьшение резистентности слизистой оболочки пищевода и продолжительность воздействия рефлюктата на нее. Результаты исследований свидетельствуют о том, что тяжесть рефлюкс-эзофагита коррелирует с длительностью контакта агрессивного рефлюктата со слизистой и определяется нарушениями пищеводного клиренса. При этом более чем у 50% пациентов с ГЭРБ выявляется снижение пищеводного клиренса, что обусловлено ослаблением перистальтических сокращений пищевода [5].

Основными компонентами рефлюктата у пациентов с ГЭРБ являются: соляная кислота, желчные кислоты, пепсин, трипсин, лизолецитин. Среди них соляной кислоте отводится ключевая роль в развитии клинических симпто-

мов (в особенности изжоги), эндоскопических и морфологических изменений. Патологические кислые рефлюксы часто являются причиной развития эрозивного эзофагита, в особенности у пациентов с часто рецидивирующей формой заболевания.

За последние годы было опубликовано большое количество исследований, в которых говорится о роли дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР) в повреждении слизистой оболочки пищевода. В частности, показано, что конъюгированные желчные кислоты (в первую очередь тауриновые конъюгаты) и лизолецитин обладают более выраженным повреждающим эффектом на слизистую пищевода при кислом pH, что определяет их синергизм с соляной кислотой в патогенезе эзофагита. Неконъюгированные желчные кислоты и трипсин более токсичны при нейтральном и слабощелочном pH, т. е. их повреждающее действие в присутствии ДГЭР усиливается на фоне медикаментозного подавления кислого рефлюкса [11]. В связи с этим необходимо помнить, что изжога у пациентов с ГЭРБ обусловлена наличием не только кислых рефлюксов, но и ДГЭР. Именно такие больные наряду с изжогой отмечают чувство горечи во рту, отрыжку горьким [12].

Висцеральная гиперчувствительность играет важную роль в развитии изжоги и других симптомов у пациентов с НЭРБ. Так, в исследовании K.C. Trumble et al., в котором осуществлялось введение баллона в центральную часть пищевода с его дальнейшим раздуванием воздухом, было продемонстрировано, что болевой синдром возникал у пациентов с НЭРБ при значительно меньшем объеме баллона, чем у здоровых добровольцев [13]. В исследовании H. Miwa et al. показано, что боль в области мечевидного отростка в ответ на введение небольшого количества соляной кислоты возникала достоверно быстрее у пациентов с НЭРБ, по сравнению со здоровыми лицами или больными с эрозивным эзофагитом [14]. Повышенная висцеральная гиперчувствительность у пациентов с НЭРБ является следствием нарушения барьерной функции слизистой, повышения восприятия пищеводных ноцицепторов, в частности ваниллоидных (transient receptor potential vanilloid-1), а также acid-sensing ion channel 3, protease-activated receptor 2, увеличением экспрессии субстанции P и кальцитонин ген-связанного пептида и сенсилизации чувствительных нейронов спинного мозга [15, 16].

Пациенты с избыточной массой тела и ожирением часто отмечают изжогу и рефлюкс кислым. Взаимосвязь между ИМТ, наличием симптомов ГЭРБ, экспозицией кислоты и осложнениями ГЭРБ на настоящий момент очень хорошо изучена. В исследовании, включавшем 80 тыс. индивидуумов, было показано, что увеличение объема талии, так же как и ИМТ, ассоциировано с высокой частотой симптомов ГЭРБ [17]. В 2-х исследованиях, основанных на измерении висцерального жира при использовании КТ, оказалось, что количество абдоминального жира строго ассоциировано с риском развития и тяжестью эрозивного эзофагита [18, 19].

Висцеральный жир может накапливаться и в месте пищеводно-желудочного соединения, что частично объясняет высокую распространенность ГЭРБ у лиц с ожирением (механическая теория). Помимо этого, у пациентов с ожирением уменьшается продукция противовоспалительного адипонектина и увеличивается экспрессия провоспалительных цитокинов, таких как лептин, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-8, что может объяснять ча-

стое развитие у них эрозивного эзофагита [20]. Повышение уровня эстрогенов также связывают с возникновением симптомов ГЭРБ как у беременных, так и у женщин с ожирением (синтез эстрогенов происходит в жировой ткани) [21].

Увеличение потребления жиров животного происхождения, которое часто имеет место у лиц с избыточной массой тела, само по себе ассоциировано с усилением изжоги. М. Fox et al. показали, что рацион, богатый жирами, повышает частоту возникновения изжоги и регургитации по сравнению с рационом с низким содержанием жиров, независимо от калорийности продуктов [22]. Именно поэтому пациентам с ГЭРБ рекомендуют ограничить употребление жирной пищи. Механизмами, объясняющими возникновение симптомов ГЭРБ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, являются: замедление эвакуации желудочного содержимого, низкое давление НПС, увеличение числа ПРНПС, повышение висцеральной гиперчувствительности, наличие ГПОД [23].

ГЭРБ относится к заболеваниям, ассоциированным со снижением качества жизни. Свидетельством этого могут служить результаты многочисленных популяционных исследований, которые с помощью опросников (EQ5D, SF-36, QoRad и др.) продемонстрировали снижение качества жизни таких больных [24, 25]. В недавно опубликованном исследовании М. Bjelović et al. было показано, что среди 1593 пациентов с диагностированной ГЭРБ 43,9% отмечали относительно удовлетворительное или плохое самочувствие, среднее количество дней с плохим самочувствием в течение месяца составляло 10,4 дня, из них 4,3 дня – с ограничением активности. Помимо этого, 24,8% включенных в анализ отмечали более 14 дней с неудовлетворительным самочувствием, 14,9% – 14 дней с расстройствами физического характера, 11,8% – 14 дней с расстройствами психологического характера, 9,4% – ≥ 14 дней с ограничением повседневной активности [26]. Большинство авторов подчеркивают, что качество жизни пациентов с ГЭРБ снижается пропорционально тяжести симптомов [27–29]. При этом ночные симптомы ГЭРБ ассоциированы со значительным нарушением качества жизни больных. Это важно учитывать, т. к. ночные рефлюксы являются более «агрессивными» по сравнению с дневными, что связано со снижением клиренса пищевода в этот период суток, выраженным уменьшением частоты глотательных движений и секреции слюны, физиологическим снижением тонуса НПС [30]. Негативное действие ночных рефлюксов приводит к резкому повышению риска развития аденокарциномы пищевода у пациентов, у которых отмечается наличие ночных симптомов ГЭРБ ≥ 5 лет (отношение шансов 10,8) [31]. Поэтому при расспросе больных необходимо обращать внимание не только на симптомы, беспокоящие в дневное время, но и на те, которые пациенты отмечают ночью. С учетом высокой распространенности заболевания нарушение качества жизни и снижение степени работоспособности, диагностика и лечение ГЭРБ принадлежат к числу социально значимых проблем современного здравоохранения.

Лечение

Согласно современным клиническим рекомендациям по медикаментозной терапии ГЭРБ (Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Американская гастроэнтерологическая ассоциация), ИПП являются препаратами вы-

бора, т. к. они обеспечивают эффективный контроль над симптомами и способствуют заживлению повреждений слизистой оболочки. Назначение ИПП в стандартной дозе 1 р./сут необходимо для лечения эрозивного эзофагита в течение не менее 8 нед. при наличии В и большей стадии по Лос-Анджелесской классификации или 2-й и большей стадии эзофагита по классификации Savary – Miller и не менее 4 нед. при наличии эзофагита (А) 1-й стадии [32].

Однако применение ИПП не всегда сопровождается быстрым исчезновением симптомов, что связано с особенностью механизма их действия – препараты вступают в ковалентную связь и необратимо блокируют только активные, встроенные в мембрану секреторных канальцев париетальной клетки, протонные насосы. Динамическое равновесие наступает в среднем к 3-м сут терапии ИПП 1-го поколения, когда заблокированными оказываются примерно 70% помп [33, 34]. При этом необходимо помнить, что мотивация и степень соблюдения пациентами схемы назначенного лечения тем выше, чем эффективнее терапия обеспечивает купирование симптомов заболевания. При этом 70% пациентов оценивают проводимое лечение как неудовлетворительное, если у них сохраняются 2 и более умеренных приступов изжоги в неделю [35]. Для быстрого купирования изжоги у пациентов с ГЭРБ применяются антациды.

Антацидные препараты эффективны в лечении умеренно выраженных и редко возникающих симптомов, особенно тех, которые связаны с несоблюдением рекомендованного образа жизни. В основном антациды используют в схемах комплексной терапии ГЭРБ [32].

Механизм действия современных антацидных средств состоит в нейтрализации свободной HCl в желудке; предотвращении обратной диффузии ионов водорода; адсорбции пепсина и желчных кислот; цитопротекции; спазмолитическом действии; нормализации гастродуоденальной эвакуации [36]. Все вышеперечисленное определяет требования, предъявляемые к современным антацидным препаратам, которые должны обладать высокой способностью к связыванию HCl и поддержанию pH на уровне 3,5–5,0; иметь высокую способность к адсорбции желчных кислот, лизолецитина и пепсина; предупреждать феномен обратного пика секреции HCl; незначительно влиять на минеральный обмен, моторную активность ЖКТ и pH мочи; обладать минимальной энтеральной абсорбцией ионов алюминия и магния; иметь оптимальное соотношение Al/Mg; устранять метеоризм; быстро купировать болевой и диспепсический синдромы, иметь значительную продолжительность действия; иметь несколько лекарственных форм препарата; иметь приятный вкус [36, 37].

Механизм действия антацидов, содержащих карбонат кальция и карбонат магния, основан на нейтрализации соляной кислоты в желудке и не зависит от системной абсорбции. При взаимодействии карбоната кальция и магния с HCl происходит образование воды и растворимых минеральных солей. Несмотря на то, что Ca и Mg могут быть абсорбированы из этих веществ, степень их всасывания очень мала [38]. Если говорить о кальций-содержащих антацидах, то, по результатам исследований, примерно 15–30% пероральной дозы всасывается. У пациентов с нормальной функцией почек при использовании разрешенной суточной дозы препарата нет опасности развития гиперкальциемии [39]. R.J. Wood оценивали абсорбцию кальция у пациентов с нормальной продукцией соляной

кислоты (контроль), а также при повышении (атрофический гастрит) и снижении pH желудочного сока. Выполненный анализ продемонстрировал, что всасывание кальция в контрольной группе составило в среднем 15%, при повышенной кислотности – 19%, а при сниженном pH – 2% [40]. Если говорить о магний-содержащих антацидах, то, по данным С. Schaefer et al., только 5–10% пероральной дозы магния может быть абсорбировано [39].

Отличительными свойствами растворимых в желудочном соке кальция карбоната, натрия гидрокарбоната, магния оксида, магния карбоната являются: очень быстрый обезболивающий эффект, купирование изжоги вследствие большой кислотосвязывающей способности. Кислотосвязывающая емкость 1 г антацида наибольшая у окиси магния, на втором месте – карбонат кальция, затем следуют бикарбонат натрия и гидроокись алюминия [41].

Характерной особенностью препарата Ренни®, содержащего кальция карбонат и магния карбонат, можно считать скорость наступления антацидного эффекта, обусловленную быстрым повышением внутрижелудочного pH. Демонстрацией этого служат результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, сравнивавшего время наступления pH в желудке >3,0 при применении Ренни®, ранитидина, фамотидина и плацебо [42]. Анализ показал, что целевое значение pH в желудке достигалось через 5,8, 64,9, 70,1 и 240,0 мин соответственно. Необходимо отметить, что антацидные препараты превосходят по скорости наступления эффекта любые другие классы лекарственных препаратов, использующиеся при симптоматической терапии ГЭРБ, что позволяет быстро купировать симптомы и повысить качество жизни пациентов [43].

При назначении антацидов, содержащих карбонат кальция, врачи часто опасаются развития «кислотного рикошета» (увеличения продукции соляной кислоты после прекращения приема препарата). Этот феномен был изучен в нескольких исследованиях. В частности, в 2-х работах, оценивающих «кислотный рикошет» после однократного приема 1 или 2 таблеток Ренни®, было продемонстрировано, что средний pH в желудке в течение 60–90 мин после применения препарата, 90–120 мин, 120–150 мин и 150–180 мин не имеет статистически значимых различий по сравнению со значениями pH после приема плацебо [44]. Явление «кислотного рикошета» было также изучено в исследовании S. Hürlimann et al., которые оценивали изменение внутрижелудочного pH по данным 24-часовой pH-метрии на фоне 4-кратного применения Ренни®, Маалокса® в стандартной дозе и плацебо через 1 ч после основных приемов пищи и на ночь [45]. Проведенный анализ не выявил синдрома «кислотного рикошета» в течение 60–180 мин после применения антацидных препаратов. Отсутствие «кислотного рикошета» в вышеописанных исследованиях может объясняться входящим в состав Ренни® магнием, который способен выступать антагонистом кальций-индуцированной желудочной гиперсекреции.

Препарат Ренни® продемонстрировал свою эффективность и безопасность в купировании изжоги и таких диспепсических жалоб, как отрыжка кислым, тошнота у беременных женщин. В одном отечественном исследовании было показано, что препарат быстро устранял изжогу в течение 3–5 мин после рассасывания таблетки, при этом курсовое лечение также приводило к стойкому исчезновению изжоги уже через 5–7 дней [46]. Важно отметить, что

проведенное исследование содержания кальция в сыворотке крови не выявляло превышения нормального уровня электролита после недельного курса лечения. У одной пациентки с исходно низким уровнем кальция сыворотки (1,7 ммоль/л) через 1 нед. выявлено его повышение до нормального уровня (2,04 ммоль/л). Ни у одного из обследуемых не отмечалось изменений в кислотно-щелочном равновесии, что может быть обусловлено отсутствием системного действия препарата [46]. Все это свидетельствует о безопасности данного антацидного препарата.

Применение антацидов в составе комплексной терапии ГЭРБ ассоциировано с повышением качества жизни пациентов. Так, в работе И.В. Маева и соавт. проводилось сравнение показателей качества жизни больных ГЭРБ после 8 нед. монотерапии ИПП и комбинированной терапии ИПП и антацидным препаратом. Результаты анализа показали, что пациенты, получавшие комплексное лечение, имели не только выраженную положительную динамику в клинической картине ГЭРБ, но и достоверное улучшение эмоционального состояния (значительное уменьшение частоты плохого настроения, беспричинного уныния, плаксивости, повышенной утомляемости, нарушения сна, болезненной фиксации тревожных мыслей на состоянии своего здоровья) [47]. Таким образом, комбинация ИПП с препаратами адьювантной терапии, в частности антацидными средствами, является более предпочтительной, чем монотерапия ИПП [48].

Заключение

Изжога является основным симптомом ГЭРБ. Механизмами ее развития выступают патологические кислые и не-кислые рефлюксы, нарушение перистальтики пищевода, повышенная висцеральная гиперчувствительность. Лечение ГЭРБ должно включать в себя комбинированную терапию, основу которой составляют ИПП. Назначение антацидов в комплексном лечении ГЭРБ позволяет быстро купировать изжогу, что значительно повышает качество жизни пациентов.

Литература

1. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // Gut. 2014. Vol. 63. P. 871–880.
2. Bor S., Lazebnik L.B., Kitapcioglu G. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow // Dis Esophagus. 2016. Vol. 29(2). P. 159–165.
3. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Ведение пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ // РМЖ. 2015. № 28. С. 1684–1688 [Evsiutina Ju.V., Truhmanov A.S. Vedenie pacientov s refrakternoj formoj GJeRB // RMZh. 2015. № 28. S. 1684–1688 (in Russian)].
4. Vattier J., Ramdani A., Vitre M.T., Mignon M. Antacid activity of calcium carbonate and hydrotalcite tablets. Comparison between in vitro evaluation using the «artificial stomach duodenum» model and in vivo pH metry in healthy volunteers // Arzneimittelforschung. 1994. Vol. 44(4). P. 514–518.
5. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джахая Н.Л. Нарушения пищевода клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции // РЖГТК. 2012. № 2. С. 14–21 [Storonova O.A., Truhmanov A.S., Dzahajia N.L. Narusheniya pishhevodnogo klirensa pri gastroezofageal'noj refluksojnoj bolezni i vozmozhnosti ih korrekcii // RZhGGK. 2012. № 2. S. 14–21 (in Russian)].
6. Кайбышева В.О. Реакция пищевода на кислый и щелочной рефлюксы у больных ГЭРБ: Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 2015 [Kajbysheva V.O. Reakcija pishhevoda na kislyj i shhelochnoj refluksy u bol'nyh GJeRB: Avtoreferat diss. ... k.m.n. M., 2015 (in Russian)].
7. Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Кайбышева В.О., Сторонова О.А. Новые аспекты рекомендаций по лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Гастроэнтерология и гепатология. 2013. № 1(4). С. 1–9 [Truhmanov A.S., Dzahajia N.L., Kajbysheva V.O., Storonova O.A. Novye aspekty rekomendacij po lecheniju bol'nyh gastroezofageal'noj refluksojnoj bolezni // Gastroenterologija i gepatologija. 2013. № 1(4). S. 1–9 (in Russian)].
8. Tack J. Recent developments in the pathophysiology and therapy of gastroesophageal reflux disease and nonerosive reflux disease // Curr Opin Gastroenterol. 2005. Vol. 21. P. 454–460.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Ренни®

ИЗЖОГУ УСТРАНЯЕТ ЖЕЛУДОК ЗАЩИЩАЕТ

Ренни – препарат выбора¹ для быстрого устранения изжоги с минимальным риском нежелательных явлений³

- **Эффективен при гастро-эзофагеальном рефлюксе**
- **Уже с первых минут превращает кислоту в воду²**
- **Содержит естественные для организма вещества – кальций и магний**
- **Является антацидом с высокой степенью безопасности³:**
 - не содержит алюминий
 - не вызывает феномена рикошета⁴
- **Разрешен к применению у беременных**



Краткая инструкция. Таблетки жевательные. МНН: кальция карбонат + магния карбонат. Одна жевательная таблетка содержит действующие вещества – кальция карбонат 680 мг, магния гидроксикарбонат 80 мг. Показания к применению: симптомы, связанные с повышенной кислотностью желудочного сока и рефлюкс-эзофагитом, – изжога, кислая отрыжка, периодические боли в области желудка, чувство переполнения или тяжести в эпигастральной области, диспепсия, в том числе вызванные погрешностью в диете, приемом лекарств, злоупотреблением алкоголем, кофе, никотином, диспепсия беременных. Противопоказания: тяжелая почечная недостаточность, гиперкальциемия, гипофосфатемия, нефрокальциноз, повышенная чувствительность к компонентам препарата, детский возраст до 12 лет. Побочное действие: при соблюдении рекомендованных доз препарат хорошо переносится, тем не менее возможны аллергические реакции – сыпь, отек Квинке, анафилактические реакции. Способ применения и дозы: взрослые и дети старше 12 лет – если врачом не рекомендовано иначе, при появлении симптомов 1-2 таблетки разжевать или держать во рту до полного рассасывания. При необходимости можно повторить прием препарата через 2 часа. Максимальная суточная доза – 11 таблеток. Полная информация: см. инструкцию по препарату.

1. Васильев Ю. В. Быстродействующие антацидные препараты в терапии кислотозависимых заболеваний // РМЖ. – 2009. – Т.11, № 1. – С. 21–24.
2. В течение 3–5 минут согласно инструкции. 3. Тютюнник В. Л., Елохина Т. Б. Профилактика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у беременных // РМЖ. – 2009. – Т. 17, № 15. – С. 3–6. 4. Simoneau G. Absence of rebound effect with calcium carbonate. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1996. Oct-Dec. 21(4): 351–7.

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

LRU.MKT.CC.05.2016.1272



Выбор ингибитора протонной помпы при проведении эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. Маастрихт V

Д.м.н. А.Н. Казюлин, к.м.н. А.Ю. Гончаренко

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Статья обзорного типа, посвященная одной из ведущих проблем гастроэнтерологии – выбору ингибитора протонной помпы (ИПП) с целью повышения эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. На основании анализа результатов экспериментальных и клинических исследований был сделан вывод о том, что рабепразол обладает рядом отличительных особенностей среди остальных ИПП, определяющих высокую целесообразность его выбора для проведения успешной эрадикационной терапии. Среди них – максимальный эффект уже после первого приема; доза рабепразола ниже по сравнению с дозами других ИПП (наивысшая фармакологическая активность); рабепразол надежнее подавляет секрецию соляной кислоты, потому что его разрушение в печени не зависит от наличия полиморфизмов гена *цитP450*, и эффекты рабепразола предсказуемы; рабепразол безопасен для пациентов, принимающих несколько препаратов одновременно; рабепразол обладает рядом плеiotропных эффектов. Существенным доводом в пользу назначения дженериков всегда была их меньшая стоимость по сравнению со стоимостью оригинального препарата, однако они далеко не всегда обладают должной биологической, фармацевтической и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату. В настоящее время врачам и их пациентам предлагается произведенный компанией «Д-р Редди'с» Разо® – дженерик рабепразола, который сочетает в себе высокую клиническую эффективность оригинального препарата, безопасность применения, экономическую доступность и высокую культуру производства в соответствии с критериями GMP, зарегистрированный FDA в «Оранжевой книге» в категории AB.

Ключевые слова: эрадикация *H. pylori*, ингибиторы протонной помпы, рабепразол, дженерик, Разо®.

Для цитирования: Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю. Выбор ингибитора протонной помпы при проведении эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. Маастрихт V // ГМЖ. 2017. № 10. С. 712–717.

ABSTRACT

The choice of proton pump inhibitor in the eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection. Maastricht V

Kazyulin A.N., Goncharenko A.Yu.

Moscow State Medical Stomatological University named after A.I. Evdokimov

The review is devoted to one of the main problems in gastroenterology - the choice of proton pump inhibitor (PPI) in order to increase the effectiveness of eradication therapy of *Helicobacter pylori*. Based on the analysis of the results of experimental and clinical studies, it has been concluded that rabeprazole has a number of distinctive features among the other PPIs that determine the high feasibility of its choice for successful eradication therapy. Among them - the maximum effect after the first intake; the dose of rabeprazole is lower in comparison with the doses of other PPIs (the highest pharmacological activity); rabeprazole reliably suppresses the secretion of hydrochloric acid, because its destruction in the liver does not depend on the presence of polymorphisms of the *cytP450* gene, and the effects of rabeprazole are predictable; rabeprazole is safe for patients taking several drugs at the same time; rabeprazole has a number of pleiotropic effects. The lower cost of generics compared to the cost of the original drug has always been an important reason for their appointment, but they do not always have the proper biological, pharmaceutical and therapeutic equivalence to the original drug. At present, doctors and their patients are offered the Razo® generic rabeprazole produced by Dr Reddy's®, which combines the high clinical efficacy of the original drug, safety of use, economic accessibility and high production culture in accordance with GMP criteria, registered FDA in the "Orange Book" in the AB category.

Key words: *H. pylori* eradication, proton pump inhibitors, rabeprazole, generic, Razo®.

For citation: Kazyulin A.N., Goncharenko A.Yu. The choice of proton pump inhibitor in the eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection. Maastricht V // RMJ. 2017. № 10. P. 712–717.

Эпидемиология *Helicobacter pylori*. С момента открытия этиопатогенетической роли *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) прошло более 30 лет. Распространенность *H. pylori* достигает 50–80%, причем в развивающихся странах Африки и Азии она составляет 80–90%, среди жителей Восточной Европы, Южной Америки – 40–80%, в развитых странах Европы и Северной Америки – 25–40%

[1–6]. В Москве этот показатель составляет, по данным различных исследований, от 60,7% [7] до 88% [8], в Санкт-Петербурге – 63,6% [9], в Восточной Сибири – около 90% [10].

Сегодняшний этап изучения *Helicobacter pylori*. Инфицированность *H. pylori* рассматривается в качестве этиологического фактора у 90–100% больных с атрофиче-

ским гастритом, у 70–80% пациентов с язвенной болезнью (ЯБ) желудка, у 90–100% – с ЯБ двенадцатиперстной кишки, у 80% лиц с аденокарциномой, у 40–75% – с мальтомой желудка, у 50% – с функциональной диспепсией [7, 11, 12]. Соответственно, эффективная эрадикационная терапия (ЭТ) позволяет снизить риск развития вышеперечисленных патологий гастродуоденальной зоны. Сегодняшний этап изучения инфекции *H. pylori* связан с негативным трендом снижения эффективности классических схем эрадикации. Этот вызов современной медицине делает чрезвычайно актуальным продолжение поиска и разработки оптимальных протоколов диагностики и лечения инфекции [1]. Результаты этих усилий нашли свое отражение в рекомендациях V Маастрихтского/Флорентийского консенсуса по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, основные положения которого в 2015 г. были доложены на 19-й Международной конференции по хеликобактерной инфекции и микробиоте в сентябре 2016 г. в Магдебурге (Германия) и опубликованы в журнале Gut (Великобритания) в январе 2017 г. [13].

Обоснование необходимости подавления секреции в желудке. Анализируя пути оптимизации ЭТ, необходимо учитывать, что внутренняя среда желудка влияет на успешность эрадикации *H. pylori*, т. к. бактерия находится в нереплицирующемся, но жизнеспособном состоянии (т. е. становится фенотипически резистентной), когда окружающая ее среда имеет pH от 3 до 6 [14, 15]. Повышение pH более 6 дает бактериям возможность перейти в репликативное состояние, когда они становятся чувствительными к амоксициллину и кларитромицину, причем на данном уровне pH отмечается наибольшая устойчивость амоксициллина и кларитромицина [15]. Соответственно, при уровне внутрижелудочного pH < 4,0 менее 10% продолжительности суток и/или при среднесуточном pH > 6,0 эрадикация *H. pylori* отмечается практически облигатно вне зависимости от резистентности к антибактериальным препаратам [16]. Это подтверждается результатами мониторинга pH в желудке лиц на 6-й день эффективной и неэффективной тройной ЭТ. Так, средняя величина pH у пациентов с эффективной ЭТ была 6,4 (5,0–7,6), что достоверно выше, чем у пациентов с отсутствием эрадикации – 5,2 (2,2–6,2), $p=0,0131$, при этом доля времени с внутрижелудочным pH < 4,0 у пациентов с успешной эрадикацией была существенно ниже – 0,5% (0,0–31,6%) против 26,7% (6,0–72,2%), $p=0,0017$, у лиц с неэффективной ЭТ [16]. Эти данные подтверждают, что эффективность ЭТ напрямую зависит от подавления pH в желудке [14].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) – самые мощные на сегодняшний день блокаторы желудочной секреции, причем ввиду необратимости взаимодействия с ферментами эффект сохраняется в течение нескольких дней. Антисекреторное действие ингибиторов H⁺/K⁺-АТФазы определяется количеством ингибитора, накопившегося в канальцах париетальной клетки, и периодом полужизни протонной помпы.

Для того чтобы клетка снова начала продуцировать HCl, необходимо вновь синтезировать протонные помпы, свободные от связи с ингибитором. Продолжительность эффекта блокирования обусловлена скоростью обновления протонных помп. Обычно половина помп обновляется у человека за 30–48 ч. Таким образом, ИПП обеспечивают активное, мощное и длительное подавление кислотной продукции. Длительность действия разных ИПП при ис-

пользовании равных доз у пациентов с уровнем интрагастральной pH < 2,0 практически одинакова. Повышение дозы ИПП приводит к увеличению его концентрации и усилению антисекреторного эффекта. Следует отметить несоответствие временных характеристик фармакокинетики и фармакодинамики. Максимальная антисекреторная активность лекарственного вещества отмечается тогда, когда его уже нет в плазме. ИПП присущ феномен функциональной кумуляции (в силу необратимости ингибирования протонной помпы идет накопление эффекта, а не препарата). Важно отметить отсутствие феномена «рикошета» после отмены лекарственных средств этой группы [17–21]. Помимо высокой эффективности ИПП являются препаратами с хорошим профилем безопасности. Побочные явления при применении ИПП встречаются редко. Так, по данным литературы, при коротких курсах терапии возможны побочные эффекты со стороны ЦНС, такие как повышенная утомляемость (2%), головная боль (2–3%), головокружение (1%), и со стороны ЖКТ (диарея – у 2% больных или запоры – у 1%). Однако в клинической практике это, как правило, единичные случаи [18, 19].

Эти и многие другие данные в отношении ИПП нашли свое отражение в рекомендациях V Маастрихтского/Флорентийского консенсуса по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* [13], переведенных на русский язык [3, 22]. Так, в соответствии с рекомендациями рабочей группы 3 «Лечение», положение 10 звучит так: ИПП являются обязательным компонентом трехкомпонентных, четырехкомпонентных, гибридных схем ЭТ, последовательной терапии. По данным экспертов, роль ИПП в схемах ЭТ подтверждается результатами нескольких метаанализов, демонстрирующих повышение эффективности ЭТ при удвоении дозы ИПП в тройной терапии [23, 24]. В свою очередь эффективность ИПП детерминирована полиморфизмами генов, оказывающих влияние на метаболизм этих препаратов (CYP2C19, MDR-1). Эти полиморфизмы могут повлиять на успешность ЭТ; соответственно, контролирование pH желудка высокими дозами ИПП может играть решающую роль для эффективной ЭТ у «быстрых» метаболизаторов [25–28]. По данным ряда метаанализов, наличие полиморфизма CYP2C19 влияет на частоту успешной эрадикации при использовании трехкомпонентной терапии с омепразолом и лансопразолом, но не для схем с рабепразолом [29–32] и эзомепразолом [32]. В качестве ИПП, наименее подверженного влиянию генотипа CYP2C19, был предложен рабепразол, т. к. он преимущественно метаболизируется посредством неферментативного процесса. Данные метаанализа свидетельствуют, что превышение эффективности ЭТ при использовании рабепразола в дозе 10 или 20 мг 2 р./сут возможно при использовании эзомепразола в дозе 40 мг 2 р./сут [32].

Выбор ИПП для проведения ЭТ. Для повышения эффективности ЭТ необходимо отдать предпочтение препарату с наиболее быстрым и продолжительным антисекреторным и, соответственно, высоким клиническим эффектом. Кроме того, необходимо учитывать, что ИПП придется часто применять в условиях полипрагмазии, поэтому предпочтение следует отдавать препарату, в наименьшей мере вступающему в конкурентную борьбу за общие пути метаболизма, приводящую к накоплению метаболитов различных препаратов, что резко увеличивает риск нежелательных побочных эффектов и снижает эффективность протоколов. Необходимо отметить, что все применяе-

мые в настоящее время ИПП являются достаточно эффективными, однако различия в структуре ингибиторов приводят к изменению скорости ингибирования и концентрации ингибитора, которая обеспечивает максимальный эффект [33]. Наибольшая скорость наступления антисекреторного эффекта рабепразола в сравнении с таковой других ИПП показана в многочисленных клинических исследованиях [3, 18, 34–38], что объясняется рядом свойств препарата.

Все ИПП являются липофильными слабыми основаниями, ионизирующимися и активирующимися при низком уровне pH. Неионизированные или непротонированные формы ИПП легко пенетрируют мембрану париетальных клеток. В активных париетальных клетках протонные помпы создают градиент pH, обеспечивая высокий уровень ацидификации секреторных канальцев (pH ~ 0,8). При поступлении в клетку ИПП в условиях кислого pH происходят активация и протонирование препарата, что, в свою очередь, приводит к его связыванию с протонной помпой в секреторных канальцах. Скорость накопления ИПП в канальцах париетальных клеток определяется показателем константы ионизации или диссоциации (pKa), варьирующей от 3,8 до 5,0 у разных представителей ИПП. Чрезвычайно низкий уровень pH в просвете секреторного канальца и уровни pKa позволяют ИПП избирательно накапливаться в париетальной клетке более чем в 1000-кратном количестве по отношению к концентрации в крови. Однако различия между ИПП по величине pKa приводят к их различной аккумуляции в париетальных клетках, кислотоустойчивости и степени активации [18, 33, 35, 39–42].

Рабепразол имеет наивысший по сравнению с этим показателем у других ИПП показатель pKa (пантопразол, лансопразол – 3,83; омепразол/эзомепразол – 4,06; рабепразол – 4,53) [41]. Это является причиной его более ранней трансформации в активную форму в сравнении с другими ИПП, что предопределяет более быстрое блокирование протонной помпы и, соответственно, ингибирование кислотообразования. Рабепразол является наименее стабильным в кислотном окружении благодаря уровню pKa и поэтому легко активируется не только при низком, но и при достаточно высоком уровне pH, т. е. в слабокислой среде, в то время как активность других ИПП при повышении уровня pH снижается. Соответственно, наиболее быстро ингибирует кислотообразование именно рабепразол как самый кислотнеустойчивый агент, более медленно — омепразол и лансопразол, самое медленное действие оказывает пантопразол. Большинство париетальных клеток имеет pH около 1, но часть из них — около 3. Последнее обстоятельство объясняется различной степенью стимуляции париетальных клеток и их возрастом. Поскольку рабепразол крайне нестабилен даже при средних значениях pH=3, то он активируется и в этих условиях ингибирует протонную помпу как «старых», так и недостаточно стимулированных «молодых» париетальных клеток. Это позволяет ему обеспечивать свое преимущество по отношению к другим ИПП при средних показателях pH в просвете секреторных канальцев (в среднем примерно в 10 раз сильнее) [40].

Метаболический профиль рабепразола в существенной мере отличается от такового остальных ИПП. Уникальным аспектом препарата по сравнению с другими ИПП является тот факт, что цитохромы CYP2C19 и CYP3A4 лишь частично вовлекаются в метаболизм рабе-

празола. Основным путем его метаболизма является не-энзиматическое восстановление в тиоэфир-рабепразол (80%) [39, 40, 43, 44], что обеспечивает более стабильный антисекреторный эффект вне зависимости от того, к какому типу метаболизаторов относятся пациенты: к «быстрым», «промежуточным» и «медленным» [33, 40, 45, 46], как отмечено в рекомендациях V Маастрихтского/Флорентийского консенсуса.

Показано, что соотношение средних уровней показателей «область под кривой время — концентрация (AUC)» для лиц с медленным метаболизмом и быстрым метаболизмом отличается у различных ИПП: омепразол, лансопразол, пантопразол и рабепразол (6,3, 4,7, 6,0 и 1,8 соответственно) [40]. Соответственно, рабепразол имеет наименьшие различия в показателях AUC между группами субъектов с медленным и быстрым метаболизмом ИПП в сравнении с таковыми у других представителей этого класса. Указанные факты наглядно подтверждают теоретические предпосылки относительно меньшей зависимости метаболизма рабепразола от генетического полиморфизма CYP2C19 [40]. Предлагается ранжировать зависимость ИПП от генетического полиморфизма CYP2C19 в такой последовательности: омепразол > пантопразол > лансопразол > рабепразол. Наиболее интересно то обстоятельство, что повторные дозы омепразола у субъектов с медленным метаболизмом увеличивают AUC, а при назначении рабепразола этот эффект отсутствует [18, 40]. Таким образом, генетический полиморфизм CYP2C19 может влиять на эффективность практически всех ИПП, кроме рабепразола [39, 47, 48]. Это обосновывает его предпочтительное использование в странах Европейского региона (в т. ч. в России), где высока распространенность фенотипа «быстрых» метаболизаторов [13].

Известно, что при пероральном приеме все ИПП подвергаются пресистемному метаболизму (первичному прохождению через печень), влияние их на активность ферментов собственной биотрансформации будет проявляться в отношении биодоступности препаратов. Причем биодоступность эзо-, оме-, лансо-, пантопразола закономерно зависит от генетического полиморфизма CYP2C19 [49–52], что может быть причиной вариации биодоступности и, как следствие, неоднородных клинических результатов. Единственный ИПП, биодоступность которого не зависит от генетического полиморфизма CYP2C19, — рабепразол, поэтому его клинический эффект предсказуем [52, 53].

Влияние препаратов ИПП или их метаболитов на ферменты собственного метаболизма может отражаться и на времени достижения постоянно действующей концентрации ИПП при длительном применении [39]. Фармакокинетические исследования продемонстрировали, что некоторые ИПП (омепразол, эзомепразол) при регулярном применении имеют некоторый латентный период, необходимый для достижения постоянной концентрации в плазме крови [20, 52]. Этот эффект объясняется тем, что после первого приема эзомепразол разрушается двумя ферментами: CYP2C19 и 3A, что приводит к образованию эзомепразола сульфона, ингибирующего CYP2C19. Таким образом, при повторном введении практически весь метаболизм эзомепразола осуществляется только одним ферментом — CYP3A. Это торможение длится в течение более 24 ч и вызывает прогрессивное снижение клиренса последующих ежедневных доз эзо-

празола [53]. В течение первых 5–7 дней лечения такой блокирующий эффект нарастает, а затем стабилизируется; этим можно объяснить различия, наблюдаемые в ходе исследований с применением однократных или повторных доз препарата [20].

Данные свойства рабепразола крайне важны для пациентов, принимающих большое количество лекарственных препаратов, важным фактором является меньшее сродство препарата с системой цитохрома P450, и это позволяет избежать избыточного лекарственного взаимодействия у пациентов с сочетанной патологией [54, 55].

Наряду с основным действием рабепразола большой интерес медицинского сообщества вызывают плеiotропные эффекты ИПП. Так, продолжает изучаться прямой антихеликобактерный эффект рабепразола. В исследовании *in vitro* продемонстрировано, что рабепразол и его активный метаболит тиюэфир более чем в 64 раза эффективнее омепразола в редукции двигательной активности *H. pylori* [56]. В другом исследовании показано выраженное подавляющее действие рабепразола и его метаболита тиюэфира на рост и двигательную активность штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину, многократно превышающее таковое у омепразола [57]. Одним из возможных механизмов данного действия является блокирование подвижности *H. pylori*, которая осуществляется полярно расположенными жгутиками, она необходима для колонизации слизистой оболочки желудка и является одним из важнейших факторов вирулентности. Концентрация для подавления 50% активности *H. pylori* составляет для деривата рабепразола тиюэфира, рабепразола, лансопразола и омепразола соответственно 0,25, 16, 16 и более 64 мг/мл. Соответственно, из всех ИПП наибольшим подавляющим подвижность инфекта действием обладают рабепразол и его дериват тиюэфир, другие кислотоподавляющие препараты или противохеликобактерные средства не обладают таким эффектом [56, 58].

В настоящее время появляется все больше данных, свидетельствующих о снижении эффективности ЭТ *H. pylori* при использовании стандартных схем, что в значительной мере объясняется увеличением устойчивости бактерии по отношению к антибиотикам за счет формирования биопленок на поверхности микроорганизма, что усложняет проникновение лекарственных средств внутрь патогена, генетической вариативностью вида.

В связи с этим особый интерес представляет информация о том, что рабепразол усиливает активность различных антибиотиков. В частности, минимальные ингибиторные концентрации метронидазола и амоксициллина при действии на штаммы с множественной лекарственной устойчивостью в присутствии рабепразола снижаются в 4 раза [59]. Одно из возможных объяснений этого явления заключается в том, что ИПП выводятся из клетки *H. pylori*, как и антибиотиков, за счет работы системы, обеспечивающей экспорт лекарственных препаратов из клетки с конкуренцией за выход из нее, вследствие чего их выход будет уменьшаться, что приведет к усилению активности антибиотиков. Рабепразол как наиболее гидрофобный из всех ИПП может легко пассивно входить через мембрану. При выходе через систему переноса он, конкурируя с антибиотиками за систему, обеспечивающую экспорт лекарственных средств из клетки, может уменьшать выход антибиотиков, что приведет к увеличению их концентрации внутри клетки *H. pylori* и, соответственно, увеличит их активность [58].

Кроме того, ряд исследований продемонстрировал действие рабепразола на моторику верхних отделов ЖКТ. Показаны клинический эффект купирования симптомов, изменение его эвакуаторной функции. Оценка эвакуаторной функции желудка методом дыхательного теста с приемом жидкой пищи и 13С-ацетатом продемонстрировала, что назначение рабепразола замедляет скорость эвакуации пищи из желудка, что сопровождается улучшением его аккомодации [60–62]. Ключевым механизмом возникновения постпрандиального дистресс-синдрома является нарушение аккомодации желудка к поступающей пище, что лежит в основе симптома раннего насыщения и чувства переполнения после приема даже небольших объемов пищи. Назначение рабепразола увеличивало время эвакуации жидкости из желудка, что демонстрировал дыхательный тест с 13С-ацетатом ($0,65 \pm 0,12$ ч против исходного $0,77 \pm 0,12$ ч, $p=0,035$), так же как и замедление экскреции $^{13}\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе [58]. Кроме того, было показано, что рабепразол замедляет эвакуацию жидкости с растворенными твердыми компонентами. Скорость эвакуации жидкости из желудка отражает взаимосвязь между внутрижелудочным давлением и резистентностью его пилорического отдела, вероятно, рабепразол снижает внутригастральное давление, тем самым улучшая аккомодацию желудка [58].

Быстрое введение 1 л воды приводит к повышению давления на стенки желудка. В случае нарушения аккомодации желудка происходит быстрая эвакуация жидкости. Признаки замедления эвакуации большого объема введенной жидкости отражают улучшение функции аккомодации. Возможным механизмом данного эффекта рабепразола является усиление продукции оксида азота, что приводит к расслаблению проксимальных отделов желудка в ответ на прием пищи [62].

В эксперименте при неоднократном применении (1 р./сут в течение 3 дней) рабепразол усиливал заживление эрозий слизистой оболочки желудка у крыс, вызванных введением абсолютного этанола [63]. Общая длина эрозий после 3 дней приема рабепразола уменьшалась на 80%. Есть мнение, что данный эффект связан с воздействием препарата на NO-синтазу, т. к. вызванные индометацином язвы устраняются под действием L-аргинина (субстрата NO-синтазы) и нитроглицерина (донора NO) [64].

Еще одним плеiotропным эффектом рабепразола является его гастропротективный эффект за счет воздействия на слизисто-бикарбонатный барьер желудка [46, 58, 65]. Так, в двойном слепом исследовании на добровольцах под воздействием рабепразола статистически достоверно возросла концентрация муцина как в стимулированную пентагастрином ($3,36 \pm 0,39$ против $1,50 \pm 0,32$ мг/мл, $p<0,001$), так и в базальную фазы секреции ($3,31 \pm 0,38$ против $2,28 \pm 0,36$ мг/мл, $p<0,01$). Содержание слизи выросло с $0,96 \pm 0,08$ против $0,36 \pm 0,06$ мг/мл, $p<0,0001$, и с $0,82 \pm 0,09$ против $0,58 \pm 0,09$ мг/мл, $p<0,05$, соответственно. Вязкость желудочного сока также возросла в обе фазы – $p<0,01$ и $p<0,05$ соответственно [66]. Необходимо подчеркнуть, что при этом ни один из других ИПП не продемонстрировал подобного эффекта [58].

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании на здоровых добровольцах выявлено, что напроксен (500 мг/сут) совместно с плацебо в течение 7 дней снижал базальную секрецию муцина железами желудка на 39% ($p<0,01$), а стимулированную пен-

тагастрином – на 49% ($p < 0,003$). Концентрация желудочного муцина на фоне приема напроксена и плацебо снижалась с 0,54 (0,40–0,77) мг/мл до 0,42 (0,22–0,47) мг/мл; $p < 0,05$. При последующем приеме напроксена совместно с рабепразолом (20 мг/сут) секреция муцина увеличивалась на 40% ($p = 0,05$) и 67% ($p = 0,003$) соответственно 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, $p < 0,001$ [67]. Считается, что после применения рабепразола увеличение содержания муцина может быть вызвано только усилением его синтеза слизеобразующими клетками с последующим высвобождением в просвет желудка [58].

Данный плейотропный эффект рабепразола распространяется и на слизисто-бикарбонатный барьер пищевода. В исследовании, включавшем 15 больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью до и после 8-недельной терапии рабепразолом в дозе 20 мг/сут, наблюдение проводили в 4 этапа, во время которых 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 рабепразола наблюдалось на всех этапах исследования: от 118% ($p = 0,013$) на I этапе до 455% на IV этапе ($p < 0,001$) [67]. Данные эффекты в настоящее время также объясняют воздействием рабепразола на NO-синтазу, а как известно, NO – один из основных регуляторов слизисто-бикарбонатного барьера [64].

Таким образом, рабепразол обладает рядом отличительных особенностей среди остальных ИПП, определяющих высокую целесообразность его выбора для проведения успешной ЭТ [20, 39, 46, 58]:

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 цитP450 – эффекты рабепразола предсказуемы.

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

5. Препарат обладает рядом плейотропных эффектов.

Оригинальные препараты и дженерики: проблемы выбора. Для понимания сути проблемы необходимы четкие терминологические понятия. Так, на фармацевтическом рынке присутствуют два вида препаратов – оригинальные и воспроизведенные. Согласно статье 4 Федерального закона № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», определены понятия оригинального и воспроизведенного лекарственного препарата [68].

Оригинальное лекарственное средство – лекарственное средство, содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических исследований лекарственных средств и клинических иссле-

дований лекарственных препаратов, защищенное патентом на срок до 20 лет. В документах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) применяется термин «*innovator pharmaceutical product*» – это продукт, впервые разрешенный к применению на основе документа о его качестве, безопасности и эффективности. В литературе наиболее часто употребляются термины «оригинальный» препарат или «брендируемый» (англ. *innovator product, branded product*) [17].

Воспроизведенное лекарственное средство – лекарственное средство, содержащее такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального лекарственного средства. В отношении данных препаратов применяют термин «дженерик» (англ. *generic product*), что в дословном переводе с английского означает «непатентованный». ВОЗ, ввиду разной трактовки термина «дженерик» в разных странах, рекомендует использовать термин «мультиисточниковые лекарственные препараты» (англ. *multi-source pharmaceutical products*) – фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты, которые могут быть или не быть терапевтически эквивалентными. Термин «дженерик» возник в 1970-е гг., когда считалось, что препараты-аналоги надо называть родовым «дженерическим» именем, в то время как оригинальные препараты имели свое торговое название, для того чтобы отличать оригинальный препарат от препаратов-аналогов. Сейчас это правило не соблюдается, и большинство дженериков имеют свое собственное название.

Существенным доводом в пользу назначения дженериков всегда была их меньшая стоимость по сравнению со стоимостью оригинального препарата. 80% стоимости оригинального лекарственного средства составляет стоимость исследований эффективности и безопасности, а 20% – стоимость его синтеза. В то же время 50% себестоимости дженерика составляет стоимость действующего вещества, 50% – расходы на рекламу и продвижение препарата. Для того чтобы снизить стоимость лекарственных средств, ряд фармацевтических компаний либо изменяют методы синтеза, либо приобретают наиболее дешевые действующие вещества. Дженерики могут отличаться от оригинальных препаратов по технологии производства и степени очистки. Соответственно, дженерики далеко не всегда обладают должной биологической, фармацевтической и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату в силу использования некачественных субстанций и вспомогательных веществ [17, 18, 69, 70].

Пути решения проблемы. Чтобы избежать приема больным малоэффективного, неапробованного препарата, содержащего потенциально токсичные примеси, основными признанными ориентирами в выборе дженерических препаратов являются репутация компании-производителя, соответствие производства критериям GMP, биоэквивалентность оригинальному препарату, регистрация в странах с развитой контрольно-разрешительной системой, к которым относятся члены PIC–PI C/S – «Конвенции и схемы сотрудничества по фармацевтическим инспекциям» («старые» члены Евросоюза, США, Япония, Канада, Австралия, Австрия, Швейцария, Норвегия, Венгрия, Чехия, Словакия, Сингапур) [71].

Все вышеперечисленные требования можно отнести к рабепразолу, произведенному компанией «Д-р Редди'с», – Рazo®, который уже доступен для пациентов в России. Необходимо отметить, что все производственные линии на всех заводах компании имеют сертификат GMP с постоянным подтверждением соответствия критериям GMP международными аудиторами. Компания «Д-р Редди'с» имеет значительный опыт работы и заслуженный авторитет в нашей и других странах, она разрабатывает и поставляет большому количеству фармацевтических компаний (в т. ч. оригинаторов) качественные субстанции лекарственных средств. Доказана биоэквивалентность Рazo® 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), Appl № A076824. Таким образом, врачам и их пациентам предлагается препарат, который сочетает в себе высокую клиническую эффективность при проведении ЭТ, плеiotропные эффекты, безопасность применения даже в условиях полипрагмазии при коморбидности, экономическую доступность и высокую культуру производства в соответствии с критериями GMP.

Литература

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 976 с. [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Infekcija Helicobacter pylori. M.: GjeOTAR-Media, 2015. 976 s. (in Russian)].
2. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция Helicobacter pylori. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 256 с. [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Infekcija Helicobacter pylori. M.: GjeOTAR-Media, 2016. 256 s. (in Russian)].
3. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Заборовский А.В., Парцвания-Виноградова Е.В. Диагностика и лечение инфекции Helicobacter pylori: положение консенсуса Маастрихт V (2015 г.) // Архив внутренней медицины. 2017. № 2. С. 85–94 [Maev I.V., Andreev D.N., Kucherjavij Ju.A., Dicheva D.T., Zaborovskij A.V., Parcvania-Vinogradova E.V. Diagnostika i lechenie infekcii Helicobacter pylori: polozhenija konsensusa Maastriht V (2015 g.) // Arhiv# vnutrennej mediciny. 2017. № 2. S. 85–94 (in Russian)].
4. Калинин А.В. Хронический гастрит. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. М.: Миклош, 2007. С. 59–92 [Kalinin A.V. Hronicheskiy gastrit. Gastroenterologija i gepatologija: diagnostika i lechenie. M.: Miklosh, 2007. S. 59–92 (in Russian)].
5. Ford A.C., Axon A.T. Epidemiology of Helicobacter pylori infection and public health implications // Helicobacter. 2010. Vol. 15 (1). P. 1–6.
6. Tonkic A., Tonkic M., Lehours P., Megraud F. Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection // Helicobacter. 2012. Vol. 17 (1). P. 1–8.
7. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербак П.Л. и др. Helicobacter pylori: распространенность, диагностика и лечение // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 2. С. 3–7 [Lazebnik L.B., Vasil'ev Ju.V., Shherbakov P.L. i dr. Helicobacter pylori: rasprostranennost', diagnostika i lechenie // Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastroenterologija. 2010. № 2. S. 3–7 (in Russian)].
8. Герман С.В., Зыкова И.Е., Модестова А.В., Ермаков Н.В. Распространенность инфекции H. pylori среди населения Москвы // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 2. С. 25–30 [German S.V., Zyкова I.E., Modestova A.V., Ermakov N.V. Rasprostranennost' infekcii H. pylori sredi naselenija Moskvy // Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2010. № 2. S. 25–30 (in Russian)].
9. Барышникова Н.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Современные аспекты состояния проблемы Helicobacter pylori-ассоциированных заболеваний // Гастроэнтерология. Болезни взрослых / под общ. ред. Л.Б. Лазебника, П.Л. Щербак. М.: МК, 2011. С. 103 [Baryshnikova N.V., Tkachenko E.I., Uspenskij Ju.P. Sovremennye aspekty sostojanija problemy Helicobacter pylori-associirovannyh zaboolevanij // Gastroenterologija. Bolezni vzroslyh / pod obshh. red. L.B. Lazebnika, P.L. Shherbakova. M.: MK, 2011. S. 103 (in Russian)].
10. Цуканов В.В., Хоменко О.В., Ржавичева О.С. и др. Распространенность Helicobacter pylori и ГЭРБ у монголоидов и европеоидов Восточной Сибири // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009. № 19(3). С. 38–41 [Cukanov V.V., Homenko O.V., Rzhavicheva O.S. i dr. Rasprostranennost' Helicobacter pylori i GjeRB u mongoloidov i evropoidov vostochnoj Sibiri // Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2009. № 19(3). S. 38–41 (in Russian)].
11. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.А. Хронический гастрит, вызванный инфекцией Helicobacter pylori: диагностика, клиническое значение, прогноз. Пособие для врачей. РГА. М., 2009. 23 с. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Lapina T.A. Hronicheskiy gastrit, vyzvannyj infekciej Helicobacter pylori: diagnostika, klinicheskoe znachenie, progniz. Posobie dlja vrachej. RGA. M., 2009. 23 s. (in Russian)].
12. Лоранская И.Д., Ракитская Л.Г., Мамедова Л.Д. Проблемы лечения хеликобактерной инфекции // РМЖ. 2013. № 31. С. 1638–1641 [Loranskaja I.D., Rakitskaja L.G., Mamedova L.D. Problemy lechenija helikobakternoj infekcii // RMZh. 2013. № 31. S. 1638–1641 (in Russian)].
13. Malfethertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. on behalf of the European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V. Florence Consensus Report // Gut. 2017. Vol. 66(1). P. 6–30.
14. Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. Выраженность кислотосупрессивного действия ингибиторов протонной помпы и эффективность современных эрадикационных схем // Фарматека. 2013. № 10. С. 11–17 [Kucherjavij Ju.A., Barkalova E.V. Vyrazhennost' kislotosupressivnogo dejstviya ingibitorov protonnoj pompy i jeffektivnost' sovremennyh jeradikacionnyh shem // Farmateka. 2013. № 10. S. 11–17 (in Russian)].
15. Scott D., Weeks D., Melchers K. et al. The life and death of Helicobacter pylori // Gut. 1998. Vol. 43(1). P. 56–60.
16. Sugimoto M., Furuta T., Shirai N. et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to Helicobacter pylori eradication by triple therapy // Helicobacter. 2007. Vol. 12(4). P. 317–323.
17. Казюлин А.Н., Самсонов А.А., Павлеева Е.Е. Особенности выбора ингибитора протонной помпы для лечения кислотозависимых заболеваний в практике клинициста // Consilium Medicum. 2014. № 08. С. 9–13 [Kazulin A.N., Samsonov A.A., Pavleeva E.E. Oso-bennosti vybora ingibitora protonnoj pompy dlja lechenija kislotozavisimyh zaboolevanij v praktike klinicista // Consilium Medicum. 2014. № 08. S. 9–13 (in Russian)].
18. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Е., Гончаренко А.Ю. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы // Медицинский вестник МВД. 2013. № 3(64). С. 9–14 [Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.E., Goncharenko A.Ju. Farmakoterapevicheskie aspekty primeneniya ingibitorov protonnoj pompy // Medicinskij vestnik MVD. 2013. № 3(64). S. 9–14 (in Russian)].
19. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний // Справ. поликли. 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 zaboolevanij // Sprav. poliklin. vracha. 2013. № 7–8. S. 42–44 (in Russian)].
20. Блюме Х., Донат Ф., Варнке А., Шуг Б.С. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия с участием ингибиторов протонной помпы // РМЖ. 2009. № 9. С. 622 [Bljume H., Donat F., Varnke A., Shug B.S. Farmakokineticheskie lekarstvennyje vzaimodejstviya s uchastiem ingibitorov protonnoj pompy // RMZh. 2009. № 9. S. 622 (in Russian)].
21. Самсонов А.А. Ингибиторы протонной помпы – препараты выбора в лечении кислотозависимых заболеваний // Фарматека. 2007. № 6. С. 10–15 [Samsonov A.A. Ingibitory protonnoj pompy – preparaty vybora v lechenii kislotozavisimyh zaboolevanij // Farmateka. 2007. № 6. S. 10–15 (in Russian)].
22. Захарова Н.В., Бакулин И.Г., Симаненков В.И., Маслыгина А.А. Обзор рекомендаций пятого Маастрихтского/Флорентийского консенсуса по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori // Фарматека. 2016. № 5. С. 8–26 [Zaharova N.V., Bakulin I.G., Simanenkov V.I. Maslygina A.A. Obzor rekomendacij pjatogo Maastrihtskogo/Florentijskogo konsensusa po diagnostike i lecheniju infekcii Helicobacter pylori // Farmateka. 2016. № 5. S. 8–26 (in Russian)].
23. Villoria A., Garcia P., Calvet X. et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for Helicobacter pylori eradication // Aliment Pharmacol Ther. 2008. Vol. 28. P. 868–877.
24. Valle M., Vergara M., Gisbert J.P. et al. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis // Aliment Pharmacol Ther. 2002. Vol. 16. P. 1149–1156.
25. Molina-Infante J., Gisbert J.P. Optimizing clarithromycin-containing therapy for Helicobacter pylori in the era of antibiotic resistance // World J Gastroenterol. 2014. Vol. 20. P. 10338–10347.
26. Furuta T., Ohashi K., Kamata T. et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for Helicobacter pylori infection and peptic ulcer // Ann Intern Med. 1998. Vol. 129. P. 1027–1030.
27. Sharara A.I. Rabepazole: the role of proton pump inhibitors in Helicobacter pylori eradication // Expert Rev Anti Infect Ther. 2005. Vol. 3. P. 863–870.
28. De Francesco V., Ierardi E., Hassan C. et al. Helicobacter pylori therapy: present and future // World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2012. Vol. 3. P. 68–73.
29. Tang H.L., Li Y., Hu Y.F. et al. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of H. pylori infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials // PLoS One. 2013. Vol. 8. P. e62162.
30. Padol S., Yuan Y., Thabane M. et al. The effect of CYP2C19 polymorphisms on H. pylori eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis // Am J Gastroenterol. 2006. Vol. 101. P. 1467–1475.
31. Zhao F., Wang J., Yang Y. et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis // Helicobacter. 2008. Vol. 13. P. 532–541.
32. McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P. et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabepazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection // Aliment Pharmacol Ther. 2012. Vol. 36. P. 414–425.
33. Лопина О.Д., Маев И.В. Семейство ингибиторов протонного насоса слизистой оболочки желудка // Харківська хірургічна школа. 2004. № 4. С. 123 [Lopina O.D., Maev I.V. Cemejstvo ingibitorov protonnogo nasosa slizistoj obolochki zheludka // Har'kivs'ka hirurgichna shkola. 2004. № 4. S. 123 (in Russian)].
34. Маев И.В., Труханов А.С. Клинико-функциональная оценка эффективности применения рабепразола, омепразола и эзомепразола у больных неэрозивной рефлюксной болезнью, ассоциированной с бронхальной астмой // РЖГТК. 2004. № 5. С. 22–30 [Maev I.V., Truhanov A.S. Kliniko-funkcional'naja ocenka jeffektivnosti primeneniya rabeprazola, omeprazola i jezomeprazola u bol'nyh nejerozivnoj refljusknoj bolezni'ju, associirovannoj s bronhial'noj astmoj // RZhGKG. 2004. № 5. S. 22–30 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Алгоритм ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Римские критерии IV

Академик РАН И.В. Маев¹, к.м.н. С.В. Черемушкин^{1,2}, к.м.н. Ю.А. Кучерявый¹,
к.м.н. Н.В.Черемушкина¹

¹ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

²НУЗ «ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД», Москва

РЕЗЮМЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – рецидивирующее функциональное расстройство ЖКТ, диагноз которого остается исключительно клиническим. В статье подробно рассмотрены Римские критерии IV, которые были опубликованы в 2016 г. и имеют ряд принципиально важных отличий от предыдущей редакции. В этиопатогенезе СРК ключевую роль играют социально-экономический статус, генетическая предрасположенность, психологические аспекты, висцеральная гиперчувствительность, нарушения моторики ЖКТ, изменения в нейроэндокринной системе, low-grade воспаление, концепция постинфекционного СРК, дисбаланс микробиоты и, наконец, различные факторы питания. Многокомпонентность причин и механизмов формирования СРК имеется и при других функциональных заболеваниях ЖКТ, что может привести к перекресту функциональной патологии у одного и того же больного. Вследствие этого лечение больных СРК остается очень сложной задачей, а рецидивирование заболевания зависит от состояния психоэмоциональной сферы, наличия в большинстве случаев коморбидности и синдрома «перекреста». Применение препарата Иберогаст® значительно улучшает качество жизни пациентов с СРК, существенно влияя на болевой абдоминальный синдром и уменьшая его. Накопленный опыт применения препарата Иберогаст® в лечении СРК позволил включить его в новейшие российские клинические рекомендации «Синдром раздраженного кишечника».

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, Иберогаст®, Римские критерии IV, функциональные заболевания ЖКТ.

Для цитирования: Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В. Алгоритм ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Римские критерии IV // PMJ. 2017. № 10. С. 718–722.

ABSTRACT

Algorithm for managing patients with irritable bowel syndrome. Roman criteria IV

Maev I.V.¹, Cheryomushkin S.V.^{1,2}, Kucheryavy Yu.A.¹, Cheryomushkina N.V.¹

¹ Moscow State Medical Stomatological University named after A.I. Evdokimov

² Central Clinical Hospital of Russian Railways named after N.A. Semashko

Irritable Bowel Syndrome (IBS) is a recurrent functional disorder of the gastrointestinal tract, the diagnosis of which remains exclusively clinical. The article thoroughly examines the Roman criteria IV, which were published in 2016 and included a number of fundamentally important differences from the previous version. In the etiopathogenesis of IBS the main role is played by socioeconomic status, genetic predisposition, psychological aspects, visceral hypersensitivity, gastrointestinal motility disorders (GMD), changes in the neuroendocrine system, low-grade inflammation, the concept of post-infection IBS, the imbalance of the microbiota, and, finally, various nutritional factors. The multicomponent nature of the causes and mechanisms of IBS formation play a role also in other functional diseases of the digestive tract, which can lead to a cross-functional pathology in the same patient. As a consequence, the treatment of IBS patients remains a very difficult task, and relapse of the disease depends on the state of the psychoemotional sphere, the presence of comorbidity and the "cross" syndrome. The use of Iberogast® significantly improved the quality of life of patients with IBS and significantly affected the pain abdominal syndrome, reducing it. The accumulated experience of using Iberogast in the treatment of IBS made it possible to include it in the latest Russian clinical guidelines "Irritable Bowel Syndrome."

Key words: irritable bowel syndrome, Iberogast®, Roman criteria IV, functional gastrointestinal diseases.

For citation: Maev I.V., Cheryomushkin S.V., Kucheryavy Yu.A., Cheryomushkina N.V. Algorithm for managing patients with irritable bowel syndrome. Roman criteria IV // RMJ. 2017. № 10. P. 718–722.

Введение

Функциональные заболевания кишечника (ФЗК) очень широко распространены во всем мире. Эти расстройства затрагивают все слои общества, независимо от пола, возраста, расы, вероисповедания, цвета кожи или социально-экономического статуса. В 2016 г. были опубликованы Римские критерии IV [1], надежды на которые, к сожалению, не вполне оправдались, т. к. гастроэнтерологи-интернисты так и не получили универсальные инструменты для курации «функциональных» пациентов. В то же время обновленные критерии представляют собой не прекращающиеся адаптироваться

клинические рекомендации, определяющие вектор клинического мышления как в случаях постановки диагноза, так и в случаях выбора методов терапии.

В отличие от предыдущей классификации, в разделе функциональных заболеваний кишечника появилась новая форма – «опиоид-индуцированный запор», призванная обратить внимание клиницистов на резко возросшую частоту применения опиатов и связанное с этим большое количество побочных эффектов. Эта форма не рассматривается как отдельное заболевание, а классифицируется как опиоид-индуцированное неблагоприятное последствие.

Римские критерии IV. Раздел С. Функциональные расстройства кишечника:

- C1. Синдром раздраженного кишечника.
- C2. Функциональный запор.
- C3. Функциональная диарея.
- C4. Функциональное вздутие.
- C5. Неспецифическое функциональное кишечное расстройство.
- C6. Опиоид-индуцированный запор.

Определение и эпидемиология

Сегодня синдром раздраженного кишечника (СРК) – это рецидивирующее функциональное расстройство ЖКТ, главным симптомом которого является боль в животе в непрямой ассоциации с изменением кишечной функции, проявляющимся преобладанием либо диареи (СРК-Д), либо запоров (СРК-З) или их чередованием (СРК-С, смешанный вариант). Диагноз СРК остается исключительно клиническим. Сложность изучения СРК, особенно с позиций его эпидемиологии, заключается в отсутствии до сих пор универсального и специфичного биологического маркера.

Согласно метаанализу, опубликованному в 2012 г., в который по довольно строгим критериям отбора вошло 80 клинических исследований (с общим числом пациентов 260 960), распространенность СРК в мире составляет 11,2% (95% ДИ: 9,8–12,8%) [2]. Заболеваемость оценивается как 1,35–1,5%, о чем свидетельствуют 2 отдельных популяционных исследования длительностью 10 и 12 лет [3, 4]. Встречаемость СРК среди женщин остается более высокой, чем среди мужчин. Молодые люди более подвержены развитию заболевания, нежели лица старше 50 лет. Любой случай манифестации клинической картины СРК у пациентов старшей возрастной категории должен настораживать интерниста в отношении исключения органической патологии.

Этиопатогенез СРК очень сложен и до сих пор до конца не изучен. На заре изучения этой проблемы из публикаций мы знали о феномене висцеральной гиперчувствительности, который объяснялся нарушением моторики ЖКТ, с безуспешными попытками увязать особенности этого нарушения с каким-либо вариантом СРК, и недостаточными на тот момент знаниями о нарушениях по оси «головной мозг – ЖКТ». Сегодня среди звеньев этиопатогенеза синдрома как наиболее актуальные рассматриваются социально-экономический статус, генетическая предрасположенность, возможность формирования заболевания у ребенка родителя-

ми, страдающими СРК, психологические аспекты, висцеральная гиперчувствительность, нарушения моторики ЖКТ, изменения в нейроэндокринной системе (ось «головной мозг – ЖКТ»), low-grade воспаление, концепция постинфекционного СРК, дисбаланс микробиоты и, наконец, факторы питания [5]. В концепции формирования заболевания в каждом конкретном случае, очевидно, имеет значение несколько этиологических факторов, запускающих несколько патофизиологических механизмов (рис. 1). И сложность курации подобных больных заключается в том, что в каждом конкретном случае сочетание этиопатогенетических механизмов индивидуально [6].

Принимая во внимание многокомпонентность причин и механизмов формирования СРК, необходимо отметить, что все эти звенья играют такую же роль и при других функциональных заболеваниях ЖКТ. Факт возможности перекреста функциональной патологии у одного и того же больного сегодня безоговорочно принят Римским соглашением, а наиболее частым «соседом» СРК в этом перекресте является функциональная диспепсия [7, 8]. Это, в свою очередь, существенно усложняет курацию пациентов, приводит к назначению врачами большого количества порой ненужных препаратов и объясняет низкий уровень приверженности пациентов проводимому лечению. Все это крайне важно учитывать при лечении так называемых «функциональных» больных.

Концепция Римских диагностических критериев IV и классификация СРК

Современные Римские диагностические критерии СРК IV [1] имеют ряд принципиально важных отличий от предыдущей редакции. Среди них – анамнез (начало клинических проявлений в течение не менее 6 мес. до постановки диагноза), текущая активность (наличие симптомов в течение последних 3 мес.), частота (указанные в критериях симптомы присутствуют не реже 1 раза в неделю, в отличие от 3 дней в месяц, как предлагалось в Римских критериях III), и все это – при отсутствии очевидных анатомических и физиологических отклонений при проведении рутинного клинического обследования по показаниям, иными словами, при отсутствии «симптомов тревоги».

Римские диагностические критерии СРК IV

Рецидивирующая абдоминальная боль в среднем как минимум 1 день в неделю за последние 3 мес., ассоциированная с 2 и более следующими симптомами:

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



Рис. 1. Этиопатогенетические взаимосвязи при СРК

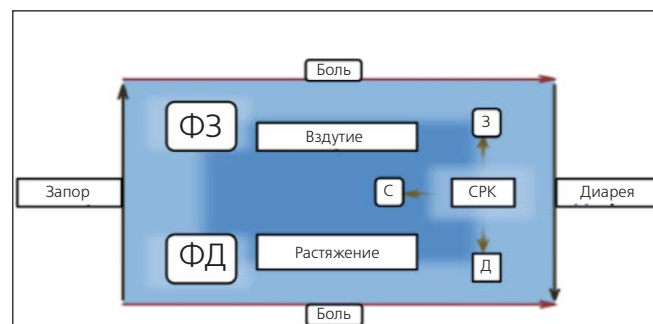


Рис. 2. Концептуальный взгляд на диагностику ФЗК (адаптировано из В.Е. Lacy et al., 2016)

Критерии валидны при условии их наличия в течение последних 3 мес. с началом симптомов не менее 6 мес. назад!

Кроме того, в отличие от предыдущих редакций Римских критериев, из текущего определения исключен термин «дискомфорт» на том основании, что, во-первых, не все языки мира имеют в своем арсенале это слово, а во-вторых, и это, пожалуй, главное, – различная и неопределенная трактовка понятия «дискомфорт» пациентами часто приводит к ошибочному диагнозу. И этот последний факт был документально подтвержден в клиническом исследовании [9].

Таким образом, сегодня главный отличительный симптом СРК – это боль в животе, связанная с дефекацией, в неразрывной ассоциации с нарушением кишечной привычки, а не дискомфорт, вздутие, растяжение или какие-либо другие ощущения, которые могут встречаться у боль-

ных с другой функциональной патологией, например, при функциональном запоре или диарее. Эта концепция, отражающая современный взгляд на диагностику ФЗК, наглядно представлена на рисунке 2.

Еще одной отличительной чертой обновленных рекомендаций является замена фразы «облегчение после дефекации» на «связанную с дефекацией», т. к. мировой клинический опыт показывает, что у довольно значительной части больных этого облегчения не происходит, более того, ряд пациентов с СРК отмечают ухудшение после дефекации.

Мы полагаем, что все эти нюансы нового взгляда на СРК позволят существенно снизить количество ложных диагнозов и, наоборот, его гипердиагностики.

Принцип классификации СРК остался неизменным и основан на Бристольской шкале формы стула [10], типы 1 и 2 которой свидетельствуют о запоре, а типы 6 и 7 – о диарее. Более того, использование Бристольской шкалы

Таблица 1. Препараты для возможного купирования преобладающего симптома СРК, рекомендованные Римским консенсусом IV

Симптом	Терапия	Доза	Комментарии
Диарея	Лоперамид	2–4 мг по требованию, максимально до 16 мг/сут	Снижает частоту стула, не влияет на симптомы СРК, нельзя принимать длительно, ситуационный прием
	Диета	С низким содержанием глютена или безглютеновая, с низким содержанием FOD-MAP-углеводов	
	Секвестранты желчных кислот: - холестирамин - колестипол - колесевелам	9 г 2–3 р./сут 2 г 1–2 р./сут 625 мг 1–2 р./сут	Недоступны в РФ сегодня (ранее были зарегистрированы)
	Пробиотики, содержащие отдельные штаммы микроорганизмов или их комбинацию	согласно инструкции	Исследованные штаммы не зарегистрированы в РФ
	Рифаксимин	550 мг 3 р./сут, курс – 14 дней	С осторожностью, избегать повторных назначений – антибиотикорезистентность!
	Антагонисты 5-HT ₃ -серотониновых рецепторов: - алосетрон - ондасетрон - рамосетрон	0,5–1 мг 2 р./сут 4–8 мг 3 р./сут 5 мг 1 р./сут	Не зарегистрированы в РФ. Назначение возможно только врачами, аккредитованными в специальной программе
	Элюксадолин (комбинированный агонист μ -опиоидных рецепторов / антагонист δ -опиоидных рецепторов)	100 мг 2 р./сут	Не зарегистрирован в РФ
Запор	Псиллиум	Максимально до 30 г в день, раздельный прием	Доступен в РФ. Эффективность отмечена в РКИ и метаанализе
	Полиэтиленгликоль	17–34 г/сут	Возможно уменьшение дозы в 2 раза при хорошем эффекте. Предполагается эффект последствия (т. н. обучения кишки) после курсового лечения
	Любипростон	8 мг 2 р./сут	Не зарегистрирован в РФ
	Линаклотид	290 мг 1 р./сут	Не зарегистрирован в РФ
Абдоминальная боль	Гладкомышечные миорелаксанты	Согласно инструкции. В РФ доступны для длительного применения: пинаверия бромид, гиосцина бутилбромид, тримебутин, альверина цитрат, мебеверин	
	Масло мяты перечной	Кишечнорастворимые капсулы 250–750 мг 2–3 р./сут	Не зарегистрированы в РФ
	Трициклические антидепрессанты	Стартовая доза – 10–50 мг, далее коррекция дозы	Антихолинергические побочные эффекты
	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Начало с малых доз, постепенное увеличение дозы	Возможны побочные эффекты со стороны ЖКТ, рвота, диарея
	Любипростон	8 мг 2 р./сут	Не зарегистрирован в РФ
	Линаклотид	290 мг 1 р./сут	Не зарегистрирован в РФ
	Алосетрон	0,5–1 мг 2 р./сут	Не зарегистрирован в РФ

формы стула позволит не только избежать диагностической ошибки, но и значительно сократить время приема пациента, что в современных условиях работы поликлинического врача является чрезвычайно полезным.

Таким образом, как это было и ранее, опираясь на описанную выше шкалу, принимая во внимание частоту встречаемости того или иного типа стула, врач устанавливает форму СРК. При этом надо помнить, что один и тот же пациент в ходе естественного течения своего заболевания может иметь различные варианты СРК.

Этапы диагностики и дифференциальная диагностика СРК

Как уже не раз говорилось, любая функциональная патология является диагнозом исключения. И когда жалобы и анамнез больного позволяют предположить, например,

СРК, следующим обязательным этапом диагностики, равно как и в любом другом случае, является физикальный осмотр, который позволяет успокоить пациента и исключить или заподозрить органическую патологию.

Следующим шагом в диагностике СРК является выполнение лабораторных тестов и инструментального обследования, если таковые не проводились ранее или к ним есть определенные показания. Они включают в себя оценку клинического анализа крови, маркеров воспаления, в частности, С-реактивного белка крови, эндоскопическое исследование (колоноскопию) всем лицам старше 50 лет либо во всех случаях семейного анамнеза колоректального рака, имеющегося гематозезиса, подозрения на микроскопический колит. Кроме того, по показаниям необходимо выполнять серологическую диагностику целиакии у пациентов с преобладанием диареи и

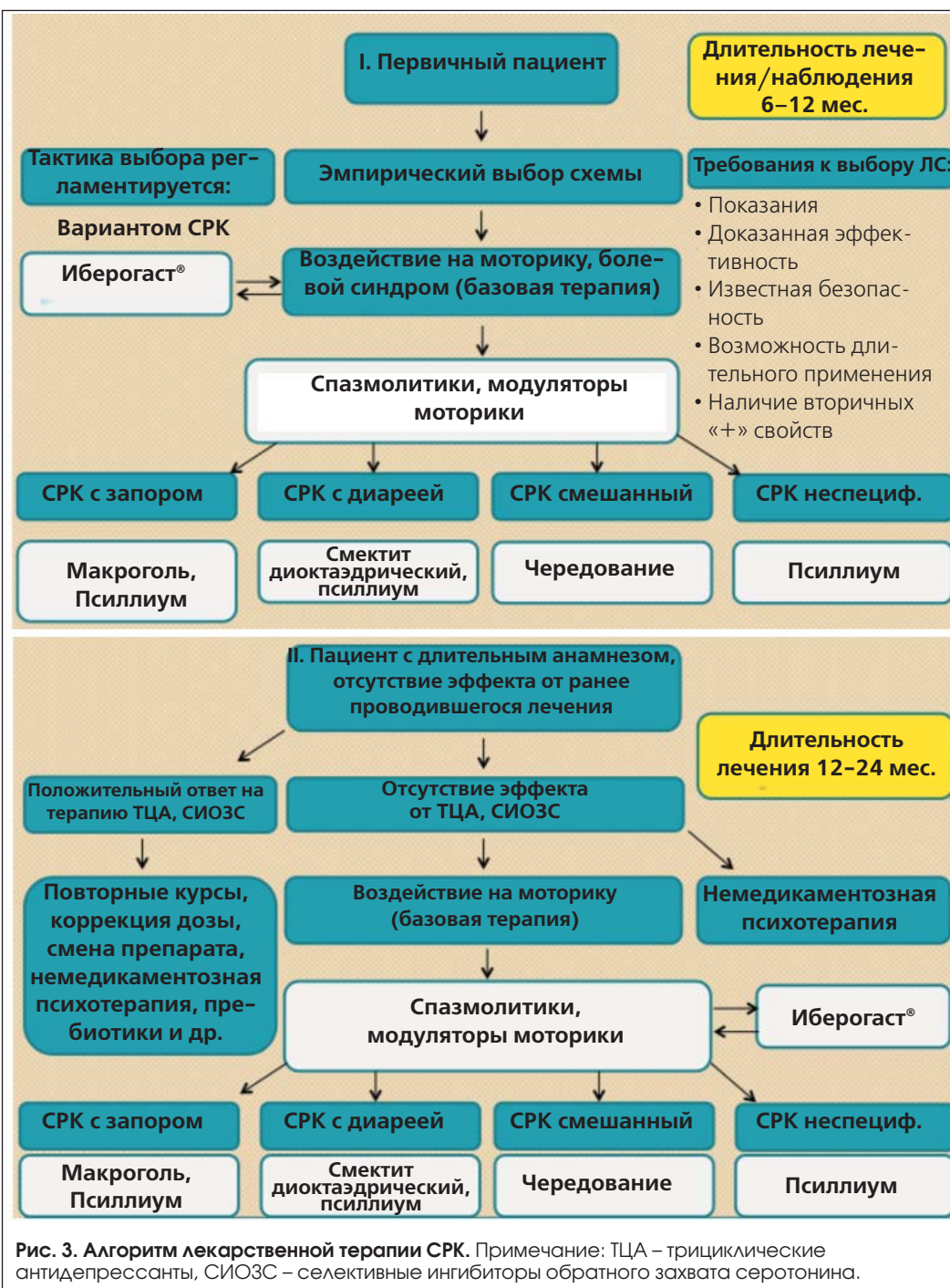
при смешанном варианте, особенно у тех, кто не ответил на инициированную эмпирическую терапию, оценивать маркеры функции щитовидной железы при клинических подозрениях на ее патологию; исключить инфекционную природу диареи, синдром мальабсорбции желчных кислот, панкреатическую недостаточность, *Clostridium difficile*-ассоциированную болезнь, провести дыхательные тесты и др.

Перечень нозологий, с которыми должна проводиться дифференциальная диагностика, и их особенностей представлен в наших предыдущих публикациях [11]. Следует отметить, что объем обследования больного СРК в итоге, безусловно, зависит от уровня профессионализма врача и должен быть регламентирован показаниями.

Лечение

Лечение больных СРК, даже с учетом обновленных клинических рекомендаций, остается очень сложной задачей. Это связано с многообразием факторов, приводящих к развитию заболевания, о чем говорилось выше, чрезвычайно сильной зависимостью рецидивирования заболевания от состояния психоэмоциональной сферы, наличием коморбидности и синдрома «перекреста».

В настоящее время в арсенале интерниста при курации пациента с СРК нет уни-



версального инструмента, а именно препарата или комбинации препаратов, которые были бы эффективны в большинстве случаев хотя бы одного из вариантов заболелания.

Попытки разработать эффективную схему терапии СРК с пролонгированным действием до сих пор остаются безуспешными. Это связано еще и с тем, что проблема поиска и объективной оценки эффективности того или иного препарата очень непроста из-за чрезвычайно высокого эффекта плацебо у «функциональных» пациентов, который, по самым взвешенным оценкам, составляет от 25% до 59%, в среднем – 42% [12, 13].

Вот почему, согласно Римским рекомендациям IV, лекарственную терапию, так же как и в предыдущих редакциях, предлагается назначать по принципу преобладающего симптома (табл. 1).

Несмотря на заметное прибавление лекарственных препаратов новых классов, очевидно, что, как и в прошлых версиях клинических рекомендаций, российский гастроэнтеролог располагает лишь 1/3 из предложенных препаратов ввиду отсутствия их регистрации в РФ. Вероятно, поэтому на фоне недобросовестной рекламы «препаратов для СРК» фармакотерапия таких пациентов в реальной практике приводит к необоснованной полипрагмазии. Так, среди назначаемых средств для лечения СРК можно обнаружить ферментные препараты, антациды, препараты, которые вообще трудно классифицировать, имеющие нераспознанный механизм действия, и многое другое.

В качестве так называемой базисной или приоритетной терапии СРК, направленной на борьбу с висцеральной гиперчувствительностью и, соответственно, с болью, свою актуальность сохранили спазмолитики с NNT 5 и трициклические антидепрессанты, также имеющие NNT 5 [14]. Далее в зависимости от варианта нарушения стула рассматривается назначение псиллума, полиэтиленгликоля и других препаратов с целью нормализации стула, в ряде случаев с дополнительным положительным влиянием на боль.

Что касается появления в рекомендациях группы пробиотиков, то здесь имеется диссонанс. Дело в том, что практически ни один штамм, прошедший в западных странах научную оценку возможности применения при СРК, не зарегистрирован в РФ. И мы полагаем, что экстраполировать эффективность этих штаммов на все препараты с пробиотическими свойствами, представленными в российской аптечной сети, ошибочно.

В связи с таким многообразием указанных проблем необходимо отметить растущий интерес к изучению влияния на клинику СРК так называемой комплементарной медицины и, в частности, фитотерапии, прежде всего, с позиции доказательности [15].

Таким комбинированным фитопрепаратом является Иберогаст® (смесь экстрактов 9 растений), который изначально использовался в основном для лечения функциональной диспепсии в Германии [16]. Иберогаст® является одним из наиболее изученных фитопрепаратов и существует на европейском рынке уже более 30 лет. В его состав входят экстракты из иберийки горькой, дягиля лекарственного, расторопши пятнистой, тмина обыкновенного, чистотела майского, ромашки аптечной, солодки голой, Melissa лекарственной и мяты перечной [17]. Важно отметить, что многоцелевой характер действия препарата Иберогаст® реализуется путем влияния на различные патогенетические аспекты СРК (спазмолитическое, прокине-

тическое действие, снижение газообразования, противовоспалительное (антиоксидантное) действие, увеличение секреции хлоридов в кишечнике и т. д.) за счет многокомпонентного состава.

Клинические свойства препарата Иберогаст® были изучены в Германии у 208 пациентов с СРК с различными вариантами течения синдрома в 4-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Было продемонстрировано, что применение препарата значительно улучшало качество жизни пациентов с СРК и существенно влияло на болевой абдоминальный синдром, уменьшая его, при этом 94% пациентов отметили переносимость препарата Иберогаст® как «хорошую» или «очень хорошую», при отсутствии значимых в отношении безопасности изменений лабораторных параметров [18]. Этот клинический эффект был опосредован влиянием препарата Иберогаст® на серотониновые (5-НТЗ и 5-НТ4), мускариновые (МЗ) и опиоидные рецепторы ЖКТ [17].

Накопленный опыт применения препарата Иберогаст® в лечении СРК позволил включить его в новейшие российские клинические рекомендации «Синдром раздраженного кишечника» в качестве потенциальной дополнительной терапии для достижения курации всего спектра симптомов заболелания [19]. Подобные выводы были и в опубликованном в 2011 г. Кохрейновском метаанализе [20].

Таким образом, в нашем арсенале мы имеем еще один препарат, который может назначаться в зависимости от конкретной клинической ситуации и фенотипа больного как в качестве основной или первичной терапии, так и дополнительной, особенно в случаях сочетания СРК с функциональной диспепсией (рис. 3). Эта рекомендация поддерживается Российским экспертным советом во главе с академиком В.Т. Ивашкиным [21].

Литература

1. Lacy B.E., Mearin F., Chang L. et al. Bowel Disorders // Gastroenterology. 2016. Vol. 150. P. 1393–1407.
2. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis // Clin Gastroenterol Hepatol. 2012. Vol. 10. P. 712–721.
3. Ford A.C., Forman D., Bailey A.G. et al. Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior // Am J Gastroenterol. 2008. Vol. 103. P. 1229–1239.
4. Halder S.L., Locke G.R. 3rd, Schleck C.D. et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study // Gastroenterology. 2007. Vol. 133. P. 799–807.
5. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. О роли висцеральной гиперчувствительности и способах ее коррекции. Методическое пособие. М., 2016. 64 с. [Maev I.V., Cherjomushkin S.V., Kucherjavij Ju.A. Sindrom razdrazhennogo kishchnika. Rimskie kriterii IV. O roli viscerajnoj giperchuvstvitel'nosti i sposobah ee korrckcii. Metodicheskoe posobie. M., 2016. 64 s. (in Russian)].
6. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV // Consilium Medicum. 2016. T. 18. № 8. С. 79–85 [Maev I.V., Cherjomushkin S.V., Kucherjavij Ju.A., Cheremushkina N.V. Sindrom razdrazhennogo kishchnika. Rimskie kriterii IV // Consilium Medicum. 2016. T. 18. № 8. S. 79–85 (in Russian)].
7. Ford A.C. et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia // Clin Gastroenterol Hepatol. 2010. Vol. 8(5). P. 401–409.
8. Kim H.G. et al. G-Protein Beta3 Subunit C825T Polymorphism in Patients With Overlap Syndrome of Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome // J Neurogastroenterol Motil. 2012. Vol. 18(2). P. 205–210.
9. Palsson O., Heymen S., Whitehead W.E. Abdominal pain versus abdominal discomfort: implications for diagnostic assessment of irritable bowel syndrome (IBS) // United Eur Gastroenterol J. 2014. Vol. 2. P. 405.
10. O'Donnell L.J.D., Virjee J., Heaton K.W. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate // Br Med J. 1990. Vol. 300. P. 439–440.
11. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. Эволюция представлений о синдроме раздраженного кишечника. Методическое пособие для врачей. М., 2013. 80 с. [Maev I.V., Kucherjavij Ju.A., Cheremushkin S.V. Jevolucija predstavlenij o sindrome radrazhennogo kishchnika. Metodicheskoe posobie dlja vrachej. M., 2013. 80 s. (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи



www.rmj.ru



Полные тексты статей по заболеваниям
органов пищеварения в разделе
«Гастроэнтерология».

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

УСТРАНЕНИЕ² МНОЖЕСТВЕННЫХ СИМПТОМОВ НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ ЗА СЧЁТ УНИКАЛЬНОГО СОСТАВА³

Пациенты с функциональными расстройствами ЖКТ часто не получают облегчения симптоматики на фоне лечения препаратами синтетического происхождения.

ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВАХ⁴



НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ПРИЧИНЫ:



Стресс



Еда, напитки



Лекарства

ИБЕРОГАСТ — УНИКАЛЬНАЯ ФОРМУЛА³ 9 РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ⁵

Лекарственные травы усиливают действие друг друга и доказанно облегчают множественную желудочно-кишечную симптоматику.^{2,4}



ВРЕМЯ НАЧАЛА ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА ИБЕРОГАСТ ДОКАЗАНО КЛИНИЧЕСКИ⁵



По данным исследований, клинически значимое улучшение симптомов отмечалось к 15 минуте.^{1,5}

КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАННЫЙ ВЫСОКИЙ ПРОФИЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ²

Иберогаст — один из наиболее изученных препаратов растительного происхождения для лечения функциональных желудочно-кишечных расстройств в мире.

>20 НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ на более **50.000 ПАЦИЕНТАХ**

ИБЕРОГАСТ — МНОГОЦЕЛЕВОЕ (МУЛЬТИТАРГЕТНОЕ) ДЕЙСТВИЕ

Воздействует на различные патогенетические механизмы одновременно.



№1 У ВРАЧЕЙ в рекомендациях безрецептурных препаратов в Германии⁶

>60 МИЛЛИОНОВ ПАЦИЕНТОВ ДОВЕРЯЮТ ЕМУ

ИБЕРОГАСТ — ПРЕДСТАВЛЕННОСТЬ В МИРЕ

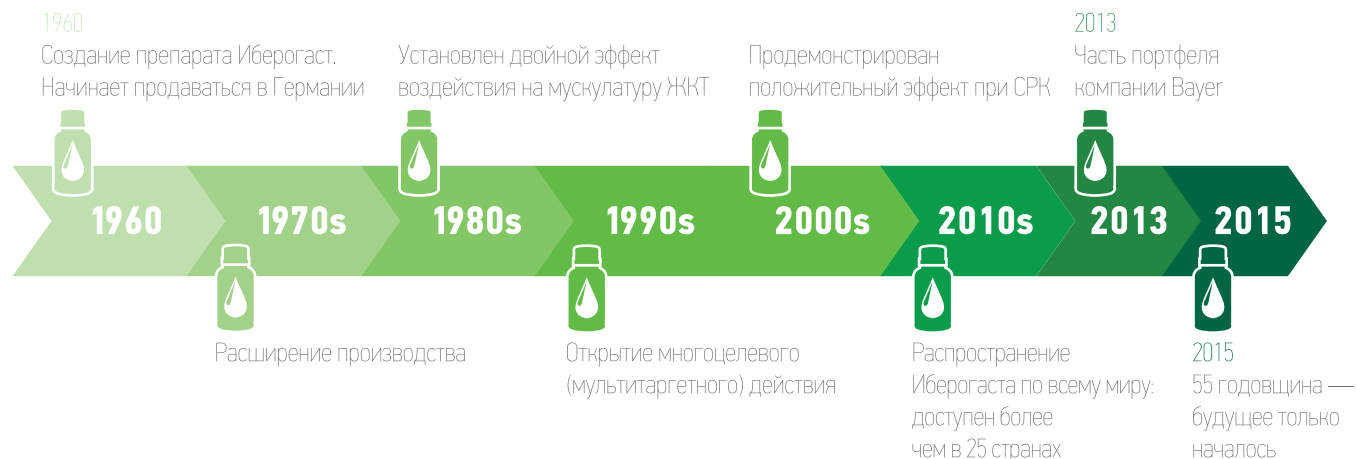
Иберогаст имеется в наличии в:



...без рецепта

> 25 СТРАН МИРА
И РАСПРОСТРАНЯЕТСЯ В НОВЫХ СТРАНАХ

ИБЕРОГАСТ — БОЛЕЕ 55 ЛЕТ ИСТОРИИ ПРИМЕНЕНИЯ^{1,4}



АО "БАЙЕР" 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, стр. 2. Тел. +7 (495) 231-12-00, факс +7 (495) 231-12-02
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Современный взгляд на возможности коррекции кишечного микробиоценоза

К.м.н. Т.В. Гасилина, профессор С.В. Бельмер

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

РЕЗЮМЕ

За последние десятилетия наши представления о кишечном микробиоценозе человека значительно расширились и углубились. В настоящее время известно более 70 тыс. видов микроорганизмов, населяющих толстую кишку и выполняющих жизненно важные функции. Установлена важная роль кишечных микробов в развитии многих заболеваний, включая синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительные заболевания кишечника, а также ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа, атеросклероз, аутизм и рассеянный склероз. В связи с этим профилактика дисбиоза и его коррекция представляются важными задачами при лечении указанных заболеваний, которые решаются не только назначением пре- и пробиотиков. Дисбиоз всегда является вторичным нарушением, поэтому поиск значимого в его развитии состояния или заболевания с последующей их коррекцией представляется важной задачей. Коррекция дисбиотических нарушений должна начинаться с устранения их причины.

В комбинации с про- и пребиотиками назначаются препараты с антибактериальной активностью. Таким препаратом, в частности, является нифурател, который в многочисленных отечественных и зарубежных исследованиях показал свою эффективность и безопасность как у детей, так и у взрослых. Важной особенностью нифуратела является то, что, обладая широким спектром действия, подавляя рост условно-патогенной микрофлоры кишечника, он способствует увеличению численности бифидобактерий и лактобацилл.

Ключевые слова: кишечная микрофлора, дисбиоз, СИБР, пребиотики, пробиотики, нифурател.

Для цитирования: Гасилина Т.В., Бельмер С.В. Современный взгляд на возможности коррекции кишечного микробиоценоза // РМЖ. 2017. № 10. С. 726–729.

ABSTRACT

Modern view on the possibility of intestinal microbiocenosis correction

Gasilina T.V., Belmer S.V.

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Over the past decade our knowledge of the human intestinal microbiocenosis has significantly expanded and deepened. Currently, more than 70,000 species of microorganisms inhabiting the large intestine and performing vital functions are known. The important role of intestinal microbes in the development of many diseases, including irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, obesity, type II diabetes, atherosclerosis, autism and multiple sclerosis has been established. In this regard, prevention of dysbiosis and its correction seem to be important tasks in the treatment of these diseases, which are solved not only by prescribing pre- and probiotics. Dysbiosis is always a secondary disorder, so finding a significant state in its development or disease with subsequent correction is an important task. Correction of dysbiotic disorders should begin with the elimination of the cause.

Pro- and prebiotics are prescribed in combination with antibacterial drugs. One of these drugs is nifuratel, which has shown its effectiveness and safety both in children and adults in numerous domestic and foreign studies. An important feature of nifuratel is that it promotes an increase in the number of bifidobacteria and lactobacilli, having a broad spectrum of action, suppressing the growth of opportunistic microflora of the intestine.

Key words: intestinal microflora, dysbiosis, small bowel bacterial overgrowth syndrome (SBBOS), prebiotics, probiotics, nifuratel.

For citation: Gasilina T.V., Belmer S.V. Modern view on the possibility of intestinal microbiocenosis correction // RMJ. 2017. № 10. P. 726–729.

За последние десятилетия благодаря появлению и широкому внедрению в исследовательскую практику новых, в первую очередь молекулярно-генетических методов, наши представления о кишечном микробиоценозе претерпели существенные изменения. Микроорганизмы кишечника человека представляют собой огромную популяцию, насчитывающую миллионы бактериальных клеток. Так, именно микроорганизмы составляют 90% совокупности клеток макроорганизма и микробов и 75% – суммы генетического материала (метагеном) [1]. В соответствии с современными представлениями в кишечном микробиоценозе насчитывается 395 филогенетических групп, из которых 244 (62%) – новые, выделенные за последние десятилетия, а по крайней мере 195 – некультивируемые, т. е. вырастить их существующими сегодня микробиологическими методами не-

возможно. Последнее обуславливает и значительные трудности в определении их функционального значения как на уровне ЖКТ, так и для организма человека в целом. На сегодня преобладающими в кишечнике микроорганизмами считаются представители филоотипов *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* [2]. При этом на долю *Firmicutes* и *Bacteroidetes* приходится 70% [3], а разнообразие микробного населения толстой кишки превышает 70 тыс. видов.

Изменились представления и об организации микробного сообщества кишечника. Микроорганизмы, находящиеся на поверхности эпителиальных клеток, зафиксированы в матрице полимерных структур, продуцируемых самими микробами. При этом данная структура имеет вполне определенную организацию, а микроорганизмы взаимодействуют между собой, в значительной степени координи-

нируя свою активность. Данное наблюдение заложило основу для введения понятия Quorum Sensing (QS) («чувствительный кворум»), определяющего взаимодействие микробов в популяции. Распределенные в толще слизи и просвете кишечника микробы через QS обеспечивают координированное симбиотное пищеварение, колонизационную резистентность, функциональную активность, взаимодействие с клетками макроорганизма.

В связи с жизненно важными функциями, которые выполняет кишечная микрофлора, а также с учетом ее многочисленности и строгой организации данное сообщество должно рассматриваться как еще один орган человеческого организма. Именно поэтому в последние годы термин «кишечная микрофлора» (intestinal flora) заменяется термином «кишечная микробиота» (gut microbiota) [4].

Основными функциями кишечной микробиоты являются:

- антиинфекционная защита;
- питание толстой кишки;
- всасывание минералов, воды;
- синтез витаминов группы В и К;
- регуляция липидного обмена;
- регуляция азотистого обмена;
- регуляция кишечной моторики;
- иммунные функции.

Здоровье кишечной микрофлоры определяется факторами внутриутробного развития, условиями жизни ребенка в течение первых месяцев жизни, а также многочисленными факторами на протяжении всей жизни человека. Тем не менее именно первые годы жизни, особенно первые месяцы, являются в этом отношении наиболее критическими – в связи с процессом колонизации кишечника и становлением кишечного микробиоценоза.

Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры (дисбиоз) наблюдается при многих заболеваниях и состояниях. Так, дисбиозу принадлежит ключевая роль в развитии функциональных нарушений моторики органов пищеварения, в первую очередь СРК. В частности, синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке выявляется у 75–80% детей с СРК. По данным B.S. Collins и H.C. Lin (2010), водородный дыхательный тест (ВДТ) с лактулозой выявил СИБР у 91% детей 8–18 лет с хроническими функциональными абдоминальными болями и лишь у 35% в контрольной группе (OR = 16,7, 95% доверительный интервал: 6,0–57,5, $p < 0,0001$) [5]. По данным E. Scarpellini (2009), СИБР при проведении ВДТ был выявлен у 65% детей с СРК 4–18 лет (28/43) и у 7% в контрольной группе (4/56; OR 3,9, 95% ДИ 7,3–80,1, $p < 0,00001$) [6].

По результатам работ Е.А. Корниенко и соавт., дисбактериоз наблюдается у 100% детей с СРК в возрасте от 5 до 17 лет и выражается в снижении количества бифидобактерий, лактобактерий, типичной кишечной палочки, а также превышении количества лактозонегативной кишечной палочки. Наличие условно-патогенной флоры (*Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter anitratus*) также характерно для этого состояния. СИБР был выявлен у 88% детей. При этом у всех детей была повышена висцеральная чувствительность, что является характерным признаком СРК [7].

Кишечная микрофлора способна модулировать висцеральную рецепцию. Было установлено, что при приеме

L. acidophilus увеличивается число опиоидных и каннабиноидных рецепторов у животных в эксперименте, что приводит к ингибированию висцеральной чувствительности эквивалентно приему 0,1 мг морфина на кг массы тела животного [8]. *E. coli* Nissle 1917 в эксперименте подавляет висцеральную гиперчувствительность при химически индуцированном колите [9]. *L. paracasei* снижает висцеральную гиперчувствительность при воспалении, связанном с нарушением микрофлоры после приема антибиотиков [10].

Таким образом, кишечная микрофлора играет важную роль в развитии функциональных расстройств органов пищеварения.

В то же время дисбиоз имеет большое значение для развития заболеваний, на первый взгляд не связанных напрямую с состоянием кишечника. К таким заболеваниям относятся, в частности, ожирение, СД 2-го типа, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, ревматоидный артрит, аутизм, рассеянный склероз.

Обсуждая вопросы профилактики и лечения кишечного дисбиоза, следует отметить, что в его профилактике имеет большое значение адекватное количество пребиотиков и пробиотиков в продуктах питания. В первую очередь речь идет о пищевых волокнах и кисломолочных продуктах. Что касается коррекции уже имеющихся дисбиотических нарушений, то начинать ее следует с устранения их причины. Дисбиоз всегда является вторичным нарушением, и поиск значимого в его развитии состояния или заболевания с последующей их коррекцией – задача первостепенной важности. Нужно отметить, что в связи с нашими ограниченными знаниями о кишечной микрофлоре говорить о целенаправленном воздействии на нее невозможно. В то же время коррекция ее состава и функционального состояния вполне возможна с помощью средств, изменяющих внутреннюю среду в кишке, создающих благоприятные условия для самовосстановления микробиоценоза. С этой целью назначаются пре- и пробиотики в составе лекарственных препаратов. Также перспективным методом коррекции является фекальная трансплантация, однако до ее внедрения в повседневную практику предстоит пройти еще длительный путь исследований и клинических испытаний.

Пребиотики – углеводы, неперевариваемые в верхних отделах ЖКТ, которые в толстой кишке избирательно стимулируют рост и/или метаболическую активность «полезной» микрофлоры. Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на здоровье человека.

Пребиотики являются основным субстратом для энергетического метаболизма нормальной микрофлоры ЖКТ, в первую очередь толстой кишки. Через процессы брожения микроорганизмы получают энергию, выделяя в окружающую их среду летучие жирные кислоты, молочную кислоту, водород и ряд других метаболитов, которые необходимы для нормального течения многих жизненно важных для макроорганизма процессов как в толстой кишке, так и за ее пределами. В частности, бутират является основным источником энергии для толстой кишки, регулятором процессов пролиферации и дифференцировки колоноцитов. Таким образом, нормальное питание кишечной микрофлоры является важнейшим фактором здоровья организма человека в целом. В грудном молоке содержатся обладающие пребиотическим действием олигосахариды,

а смеси для искусственного вскармливания должны обязательно включать их в свой состав. В дальнейшем фрукто-олигосахариды, инулин, пищевые волокна должны присутствовать в рационе человека, однако в обычном рационе питания современного человека количества пребиотиков недостаточно.

К пробиотическим микроорганизмам относятся определенные штаммы бифидобактерий, лактобацилл, а также некоторые энтерококки (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus ramosus* GG, *Lactobacillus fermentum*, *Streptococcus faecium* SF68, *S. Thermophiles*, *Bifidobacterium* spp.) и грибы (в частности, *Saccharomyces boulardii*).

Пробиотики применяются при таких заболеваниях, как острые диареи (кишечные инфекции), антибиотик-ассоциированная диарея, диарея путешественников, СРК, функциональные запоры, младенческие колики, хеликобактерная инфекция, некротизирующий энтероколит у не-

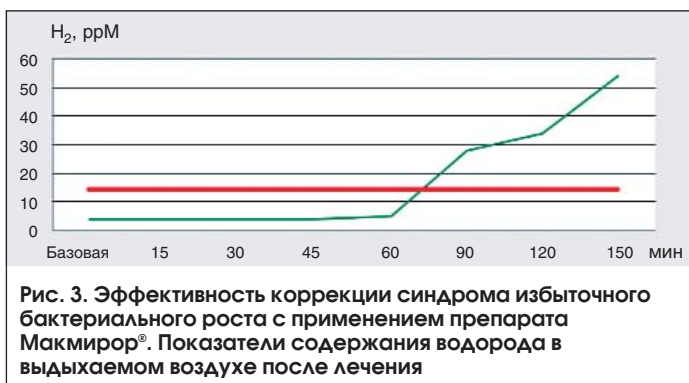
доношенных детей, аллергия и атопический дерматит [11]. Для используемых в качестве пробиотиков микроорганизмов доказана их безопасность, а минимальные побочные эффекты развиваются крайне редко [12, 13].

Однако далеко не всегда удается достичь хороших результатов лечения дисбиоза кишечника, применяя только пре- и пробиотики. Нередко используются препараты с антибактериальной активностью для санации кишечника согласно протоколу ведения больных с дисбактериозом кишечника (приказ Минздрава РФ от 09.06.2003 № 231) [14].

На фармацевтическом рынке РФ представлен оригинальный препарат европейского производства нифурател (Макмирор®), который относится к нитрофурановому ряду. Он может назначаться уже на начальном этапе коррекции дисбиоза наряду с адсорбентами, ферментными препаратами, про- и пребиотиками. Макмирор® хорошо всасывается в ЖКТ и обладает широким спектром действия в отношении бактерий, простейших, грибов (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella* spp., *Rettgerella* spp., *Pragia fontium*, *Budvicia aquatica*, *Rachnella aquatilis* и *Acinetobacter* spp., энтеробактерий, трихомонад, амieb, лямблий, *Proteus*, *Pseudomonas*, грибов рода *Candida*). При дисбактериозе кишечника часто отмечается избыточный рост грибов рода *Candida*. Макмирор®, обладая противогрибковой активностью, подавляет рост грибов рода *Candida* и предотвращает развитие кандидоза слизистых оболочек, в отличие от антибиотиков. Важно при этом, что Макмирор® снижает количество условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике, способствуя одновременно росту бифидо- и лактобактерий (рис. 1) [14].

Биодоступность нифуратела составляет 95%. Нифурател вмешивается в метаболические процессы на уровне бактериальной клетки, блокирует ряд энзимных цепочек и тем самым препятствует размножению и росту микроорганизмов, обладая бактериостатическим действием. К нифурателю не формируется резистентность микроорганизмов, т. к. он препятствует появлению устойчивых штаммов (развитию устойчивости у микроорганизмов). Препятствует он и развитию перекрестной резистентности к антибиотикам (макролидам, аминогликозидам, линкозамидам, тетрациклам, стрептограминам, хлорамфениколу и т. д.).

Эффективность препарата Макмирор® доказана при лечении пациентов с СИБР, который сформировался на фоне СРК. По данным клинического исследования, у 30 пациентов с СРК показатели ВДТ с лактулозой превышали нормальные, что указывало на наличие СИБР. При построении общего (усредненного) графика результата тестов у пациентов с СРК-СИБР наблюдаются 2 пика повышения концентрации выдыхаемого водорода, что характерно для избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки. У исследуемых контрольной группы наблюдается только 1 пик. Известно, что в нормальной толстой кишке лактулоза метаболизируется нормальной анаэробной толстокишечной микрофлорой до короткоцепочечных жирных кислот с выделением молекулярного водорода. Этот водород регистрируется при его выдыхании из легких специальным прибором (Gas-



trolizer). У пациентов с СИБР в тонкой кишке наблюдается избыточная контаминация толстокишечной анаэробной (нефизиологичной) микрофлорой, поэтому метаболизм лактулозы наблюдается значительно раньше, т. е. в тонкой кишке. Этот феномен регистрируется при ВДТ, делая его положительным. Макмирор® подавляет рост флоры в тонкой кишке, снижая количество водорода в выдыхаемом воздухе. Каждый пациент принимал нифурател (Макмирор®) по 400 мг 3 р./сут в течение 7 дней. Результаты исследования представлены на рисунках 2 и 3 [15].

После деконтаминации тонкой кишки с применением препарата Макмирор® большинство пациентов (28 человек, 93,3%) отмечали значительное уменьшение или полное купирование метеоризма, нормализацию стула или уменьшение его частоты, полное или значительное купирование болевого синдрома.

Макмирор® показан в следующих случаях: дисбактериоз кишечника, СИБР, кишечные инфекции, амебиаз, лямблиоз, хронические заболевания верхних отделов ЖКТ, ассоциированные с *H. pylori*. Противопоказаниями являются гиперчувствительность, а также дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Побочные эффекты редки: диспепсические расстройства и аллергические реакции. Детям с массой тела менее 40 кг Макмирор® назначают в дозе 30 мг/кг/сут в 2–3 приема, а взрослым и детям с массой тела более 40 кг – по 2 таблетки 2–3 р./сут. Курс терапии – 7 дней.

В настоящее время очевидно, что нарушения состава и функции кишечной микрофлоры играют важную роль в патогенезе многих заболеваний у детей и взрослых, однако многие вопросы, связанные с коррекцией кишечного микробиоценоза, остаются недостаточно разработанными. Тем не менее эффективный путь решения данной проблемы существует – это своевременная и адекватная коррекция кишечной флоры.

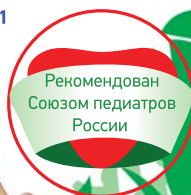
Литература

1. Чернин В.В., Парфенов А.И., Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В., Червинец В.М. Симбионтное пищеварение человека. Физиология. Клиника, диагностика и лечение его нарушений. Тверь: Триада, 2013. 232 с. [Chernin V.V., Parfenov A.I., Bondarenko V.M., Rybalchenko O.V., Chervinec V.M. Simbiotnoe pishhevarenie cheloveka. Fiziologiya. Klinika, diagnostika i lechenie ego narushenij. Tver': Triada, 2013. 232 s. (in Russian)].
2. Zoetendal E.G., Rajilic-Stojanovic M., de Vos W.M. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota // Gut. 2008. Vol. 57. P. 1605–1615.
3. Mariat D., Firmesse O., Levenez F. et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age // BMC Microbiol. 2009. Vol. 9. P. 123.
4. Di Bella S., Drapeau C., Garcia-Almodovar E., Petrosillo N. Fecal microbiota transplantation: the state of the art. Infectious // Disease Reports. 2013. Vol. 5. P. 13.
5. Collins B.S., Lin H.C. Chronic abdominal pain in children is associated with high prevalence of abnormal microbial fermentation // Dig Dis Sci. 2010. Vol. 55(1). P. 124–130.
6. Scarpellini E., Giorgio V., Gabrielli M. et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: a case-control study // J Pediatr. 2009. Vol. 155(3). P. 416–420.
7. Корниенко Е.А., Типикина М.Ю. Результаты исследования эффективности пробиотиков и коррекции моторики кишечника при СРК у детей // Фарматека. 2014. № 2. С. 33–37 [Kornienko E.A., Tipikina M.Ju. Rezul'taty issledovaniya jeffektivnosti probiotikov i korrekcii motoriki kishhechnika pri SRK u detej // Farmateka. 2014. № 2. S. 33–37 (in Russian)].
8. Rousseaux C., Thuru X., Gelot A. et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors // Nat Med. 2007. Vol. 13(1). P. 35–37.
9. Liebrechts T., Adam B., Bertel A. et al. Effect of *E. coli* Nissle 1917 on post-inflammatory visceral sensory function in a rat model // Neurogastroenterol Motil. 2005.

таблетки 200 мг **МАКМИРОР®** нифурател

Оригинальный препарат нитрофуранового ряда с широким спектром системного действия для лечения инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта, вызванных бактериями и простейшими

- ✓ Обеспечивает высокую эффективность в лечении лямблиоза у **97–100%** пациентов¹
- ✓ Повышает эффективность схем терапии язвенной болезни до **92–96%** за счет низкой резистентности *H.pylori* к нифурателу²
- ✓ Обладает высокой эффективностью в элиминации условно-патогенной и патогенной флоры кишечника¹
- ✓ Стимулирует рост лактобактерий и бифидобактерий¹
- ✓ Без аллергических реакций и токсического воздействия на печень



Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д.23, 4 этаж, пом. II.
Тел.: +7 (499) 324-96-40 www.cscrussia.info

1. Конаныхина С.Ю., Сердюк О.А., Эффективность и перспективы применения нифуратела в терапии лямблиоза у детей; Болезни и антибиотики; 2012, №2 (7),
2. Щербakov П.Л., 2002, VII Конгресс Педиатров РФ.



Ключевые позиции панъевропейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита в фокусе гастроэнтеролога

Профессор Д.С. Бордин^{1,2}, к.м.н. Ю.А. Кучерявый³

¹МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ

²ГБОУ ВПО «Тверской ГМУ» МЗ РФ

³ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Современная панкреатология является динамично развивающейся отраслью гастроэнтерологии, что закономерно отражается на растущем числе национальных (включая и Россию) согласительных документов (гайдлайнов) по диагностике и лечению хронического панкреатита (ХП), характеризующихся наличием противоречивых или неоднозначных рекомендаций. Для нивелирования подобных несоответствий впервые было принято решение о создании первого Европейского клинического протокола, составленного с соблюдением принципов доказательной медицины и содержащего научно обоснованные рекомендации по ключевым аспектам консервативного и хирургического лечения ХП. Систематические обзоры научной литературы были составлены по предварительно сформулированным клиническим вопросам 12 междисциплинарными экспертными рабочими группами (ЭРГ). Различные ЭРГ рассматривали вопросы этиологии ХП, инструментальной диагностики ХП с помощью методов визуализации, диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ), хирургического, медикаментозного и эндоскопического лечения ХП, а также вопросы лечения псевдокист ПЖ, панкреатической боли, мальнутриции и питания, панкреатогенного сахарного диабета, оценивали естественное течение болезни и качество жизни при ХП. Освещение основных положений этого консенсуса, более востребованных среди гастроэнтерологов, их анализ и необходимость адаптации к российской клинической практике явились целями написания данной статьи.

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, диагностика, лечение, препараты панкреатина.

Для цитирования: Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А. Ключевые позиции панъевропейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита в фокусе гастроэнтеролога // PMЖ. 2017. № 10. С. 730–737.

ABSTRACT

The key points of the pan-European clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis in the focus of gastroenterologist Bordin D.S.^{1,2}, Kucheryavy Yu.A.³

¹Moscow Clinical Scientific And Practical Center named after A.S. Loginov

²Tver State Medical University

³Moscow State Medical Stomatological University named after A.I. Evdokimov

Modern pancreatology is a dynamically developing branch of gastroenterology, that naturally results in a growing number of national (including Russia) guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (CP), characterized by conflicting or ambiguous recommendations. To compensate such inconsistencies there was taken a decision to make the first European clinical protocol, compiled with observance of the principles of the evidence-based medicine and containing scientifically grounded recommendations on key aspects of conservative and surgical treatment of CP. Twelve interdisciplinary expert working groups (EWG) made systematic literature reviews on the pre-formulated clinical questions. Various ERGs considered the CP etiology, CP diagnostics tools using imaging techniques, diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency, surgical, medical and endoscopic treatment, as well as issues of treatment of pancreatic pseudocysts, pancreatic pain, malnutrition and nutrition, pancreatogenic diabetes, natural history of disease and quality of life at CP. The aims of writing this article were the coverage of the main provisions of this consensus, which are in demand among gastroenterologists, their analysis and the need to adapt them to Russian clinical practice.

Key words: chronic pancreatitis, pancreatic exocrine insufficiency, diagnosis, treatment, pancreatin preparations.

For citation: Bordin D.S., Kucheryavy Yu.A. The key points of the pan-European clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis in the focus of gastroenterologist // RMJ. 2017. № 10. P. 730–737.

Введение

Последние годы ознаменовались переосмыслением наших представлений о хроническом панкреатите (ХП), что обусловлено прорывом в диагностике и открытиями в генетике и патофизиологии болезни. Закономерно об-

новился и пул рандомизированных клинических исследований (РКИ) у больных ХП. Эта тенденция была подхвачена региональными гастроэнтерологическими и панкреатологическими ассоциациями (включая и Россию) с целью создания большого числа национальных

согласительных документов (гайдлайнов) по диагностике и лечению ХП [1–3]. В основном такие клинические рекомендации близки по своей сути, однако обращают на себя внимание варьирование по количеству положений и подходам к достижению консенсуса, наличие противоречивых или неоднозначных решений. Для нивелирования подобных несоответствий впервые было принято решение о необходимости создания международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХП. Была создана рабочая группа по «Унификации принципов диагностики и лечения ХП в Европе» (HaPanEU) в сотрудничестве с Объединенной европейской гастроэнтерологической ассоциацией (United European Gastroenterology, UEG), итогом работы которой стал первый Европейский клинический протокол, составленный с соблюдением принципов доказательной медицины, опубликованный в марте 2017 г. [4]. Двенадцать междисциплинарных экспертных рабочих групп (ЭРГ) выполнили систематические обзоры научной литературы с целью получить ответы на 101 предварительно сформулированный клинический вопрос. Так, ЭРГ 1 рассматривала вопросы этиологии ХП, ЭРГ 2 и 3 – вопросы инструментальной диагностики ХП с помощью методов визуализации, ЭРГ 4 – вопросы диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ), ЭРГ 5, 6 и 7 – вопросы хирургического, медикаментозного и эндоскопического лечения ХП соответственно; ЭРГ 8, 9 и 10 – вопросы лечения псевдокист поджелудочной железы (ПЖ), панкреатической боли, мальнутриции и питания, ЭРГ 11 – вопросы панкреатогенного сахарного диабета, ЭРГ 12 – естественное течение болезни и качество жизни при ХП. Рекомендации классифицировались с использованием системы оценки, разработки и изучения рекомендаций, а ответы оценивались всей ЭРГ по дельфийскому методу в режиме онлайн. ЭРГ представили свои рекомендации в рамках ежегодной встречи Объединенной европейской гастроэнтерологической ассоциации в 2015 г. На этой однодневной интерактивной конференции были высказаны соответствующие комментарии и замечания, а каждая рекомендация была согласована путем подсчета голосов в ходе пленарного голосования (Управление тестирования и оценки). После заключительного раунда поправок, выполненных на основе этих замечаний, был составлен проект документа, который далее отсылался внешним рецензентам. В ходе подсчета голосов 70% были классифицированы как «сильные», а пленарное голосование выявило «высокую согласованность» по 99 (98%) рекомендациям. Таким образом, предложенный клинический протокол HaPanEU / Объединенной европейской гастроэнтерологической ассоциации 2016 г. содержит научно обоснованные рекомендации по ключевым аспектам консервативного и хирургического лечения ХП, составленные на основе современных научных данных, что диктует необходимость их анализа и адаптации к российской клинической практике. Именно этой цели и посвящена настоящая статья, созданная для помощи в работе практикующим врачам. Поскольку невозможно в одной статье отразить всю информацию, проработанную и одобренную ЭРГ, ниже рассмотрены те вопросы и утверждения, которые наиболее актуальны в работе гастроэнтеролога, терапевта, врача общей практики.

Основные положения панъевропейских рекомендаций, доказательность и комментарии

Для каждого клинического вопроса были предложены критерии доказательности и применимости научных данных:

1. Рекомендация: степень убедительности рекомендации по системе GRADE (1 – высокий, 2 – низкий).
2. Качество доказательной базы (А – высокое, В – среднее, С – низкое).
3. Уровень согласованности решения (высокий/низкий) в ходе пленарного голосования.

Этиология ХП (ЭРГ 1)

Вопрос 1-1. Что необходимо сделать для определения этиологии ХП у взрослых пациентов?

Утверждение 1-1. У пациентов с ХП необходимо собрать полный и подробный анамнез, выполнить лабораторные анализы и визуализирующие исследования (GRADE 2C, высокая согласованность).

Комментарии. ХП – воспалительное заболевание ПЖ с, как правило, длительным анамнезом, которое приводит к замещению собственной ткани железы фиброзной тканью, развитием эндокринной и/или экзокринной недостаточности ПЖ. У пациентов с ХП повышен риск развития рака ПЖ. Наиболее распространенным фактором риска ХП является злоупотребление алкоголем, причем риск возрастает экспоненциально, и конкретный вид потребляемого алкоголя не имеет значения. Количество и продолжительность потребления алкоголя, необходимые для развития ХП, пока однозначно не установлены. Некоторые авторы говорят о потреблении алкоголя на уровне не менее 80 г/сут в течение как минимум 6 лет. Курение является независимым фактором риска ХП и приводит к прогрессированию ХП, поэтому всем пациентам следует рекомендовать бросить курить [4, 5].

Генетические факторы также способствуют развитию ХП. Наиболее важными генетическими факторами риска являются изменения генов катионного трипсиногена (PRSS1), ингибитора сериновой протеазы типа Казал-1 (SPINK1) и карбоксипептидазы А1 (CPA1). Другими генами, указывающими на генетическую предрасположенность, считаются муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости (CFTR), хомотрипсиноген С (CTRC) и карбоксиэстролипаза (CEL) [6, 7].

Для диагностики ХП и попытки определения этиологии необходимо собрать полный анамнез жизни и болезни, провести клиническое обследование, включающее визуализирующие исследования и функциональные тесты. Этиологию ХП устанавливают после тщательного обследования пациента с учетом всех известных факторов риска, в т. ч. с оценкой алкогольного анамнеза и стажа курения, определения скрытой приверженности к алкоголю (например, с помощью вопросника AUDIT), а также с использованием скринингового блока лабораторных показателей (уровень триглицеридов, уровень ионизированного кальция для исключения первичного гиперпаратиреоза; уровень углеводно-дефицитного трансферрина / фосфатидилэтанола в крови и семейного анамнеза [4].

В соответствии с действующими согласованными рекомендациями следует исключить аутоиммунный панкреатит (АИП), в т. ч. тогда, когда не удается установить другую этиологию. К признакам АИП относят повышенный уровень сывороточного иммуноглобулина IgG4, наличие аутоантител к

лактоферрину и карбоангидразе, а также типичные признаки АИП при использовании методик визуализации [8].

Холецистолитиаз и/или холедохолитиаз сами по себе не считаются факторами риска развития ХП. Повышают ли анатомические аномалии, например, расщепленная ПЖ (*pancreas divisum*), риск ХП, пока остается предметом дискуссий; однако при наличии дополнительных факторов риска расщепленная ПЖ может привести к развитию ХП. Если этиологический фактор установить не удастся, можно предложить генетический скрининг по вариантам в генах предрасположенности [4].

В недавних клинических рекомендациях ХП классифицировали по различным формам (кальцифицирующий, обструктивный, аутоиммунный и бороздчатый (*groove pancreatitis*)). Эта классификация основывается на клинических признаках, морфологических характеристиках и ответе на лечение. При кальцифицирующем ХП, к примеру, имеют место перилобулярный фиброз и разрушение ацинарного аппарата с воспалительной инфильтрацией клеток. Обструктивный ХП развивается как вторичный процесс вследствие разрушения части ПЖ с развитием блока и дистальной дилатации протока ПЖ, последующей атрофией ацинарных клеток и фиброза. Характеристики АИП подробно обсуждаются ниже. Наконец, бороздчатый панкреатит поражает борозду между головкой ПЖ, двенадцатиперстной кишкой и желчным протоком.

Вопрос 1-4. Следует ли исключать диагноз АИП у всех пациентов с панкреатитом?

Утверждение 1-4. Если у пациента не удастся установить этиологию ХП, то следует исключить диагноз АИП (GRADE 2C, высокая согласованность).

Комментарии. АИП представляет собой редкую форму заболевания, составляющую до 5% от всех ХП с наличием гендерных отличий в пользу мужчин (отношение 2:1). Примерно у 5% пациентов с подозрением на рак ПЖ в конце концов диагностируют АИП. Условно специфичны для АИП рецидивирующая абдоминальная боль и механическая желтуха примерно у 50% пациентов. Выделяют 2 типа АИП. При АИП 1-го типа сывороточный уровень IgG4 в большинстве случаев оказывается повышенным, а гистологическая картина соответствует лимфоплазмодитарному склерозирующему панкреатиту (ЛПСП) с облитерирующим флебитом и перидуктулярным фиброзом. При АИП 2-го типа сывороточный уровень IgG4 остается в пределах нормы, гистологически выявляются идиопатический протоково-концентрический панкреатит (ИПКП) и гранулоцитарные эпителиальные поражения. Если АИП 1-го типа часто сочетается с широким спектром IgG4-ассоциированных заболеваний, то АИП 2-го типа может сопровождаться язвенным колитом [9]. Важной особенностью АИП является хороший ответ на иммунносупрессивную терапию, своевременное назначение которой может способствовать нормализации экзокринной и эндокринной функций ПЖ [10]. Однако постановка диагноза АИП остается сложной задачей, поскольку у пациентов с этим заболеванием часто присутствует атипичная симптоматика [11]. Таким образом, АИП может лежать в основе любого воспаления ПЖ, следовательно, необходимо выполнить комплексную диагностику.

Классификация

Вопрос 1-5. Существует ли рекомендованная система классификации, которую следует использовать при определении этиологии заболевания?

Утверждение 1-5. Оптимальная система классификации ХП с определением этиологии отсутствует, имеющиеся системы классифицирования необходимо изучить в рамках РКИ с конечными точками заболеваемости и смертности. Только таким образом можно будет рекомендовать в будущем наиболее обоснованную систему классификации ХП (GRADE 2C, высокая согласованность).

Комментарии. Системы классификации имеют большое значение для определения стратегий ведения пациентов, поскольку стратегия лечения не может основываться исключительно на типе и степени морфологических изменений в ПЖ, но должна включать результаты клинических, функциональных и визуализирующих исследований. К настоящему времени общепринятая система классификации не создана. Наиболее известны следующие классификации:

1. Манчестерская классификация.
2. Классификация ABC.
3. Классификация M-ANNHEIM.
4. Классификация TIGAR-O.
5. Классификация Rosemont.

Манчестерская классификация использует методы визуализации и клинические признаки ХП [12]. Степень тяжести заболевания в большей степени зависит от наличия экзокринной и/или эндокринной недостаточности или наличия осложнений, в то время как результаты визуализирующих исследований имеют второстепенное значение. Классификация ABC базируется на тех же положениях, что и Манчестерская классификация [13]. Классификация Rosemont была разработана для диагностики ХП с использованием эндо-УЗИ [14]. В классификационной системе M-ANNHEIM объединены степень, тяжесть и клинические характеристики ХП, учитывается индекс тяжести заболевания [15]. Классификация TIGAR-O включает 6 этиологических групп ХП: токсико-метаболического, идиопатического, генетического, аутоиммунного, обструктивного ХП и рецидивирующего острого панкреатита [16]. Таким образом, фактор этиологии ХП принимается во внимание только в классификациях TIGAR-O и M-ANNHEIM.

Клиническое течение ХП

Вопрос 1-6. Может ли ХП протекать по-разному?

Утверждение 1-6. В зависимости от этиологии ХП характеризуется разными клиническими вариантами течения и отдаленными осложнениями (GRADE 1B, высокая согласованность).

Комментарии. Течение ХП и риск развития рака ПЖ значительно варьируют между разными этиологическими группами. Кальцификация, экзокринная и эндокринная недостаточность развиваются у пациентов с алкогольным и наследственным ХП после более короткого периода времени, чем при другой этиологии. Отказ от потребления алкоголя позволяет снизить скорость прогрессирования заболевания, уменьшить панкреатическую боль [17, 18]. Курение признано независимым фактором риска развития ХП и кальцификации ПЖ [5]. У пациентов с ранним началом ХП (<20 лет), особенно наследственной этиологии, риск рака ПЖ значительно увеличивается, и отказ от курения может снизить риск в этой группе [19]. При наследственном ХП риск развития аденокарциномы ПЖ возрастает в 69 раз, в то время как при другой этиологии – в 13 раз [20]. Риск развития аденокарциномы ПЖ не связан с генотипом [18], ранний дебют заболевания у этих паци-

ентов и более продолжительное течение болезни являются основными причинами повышенного риска развития рака ПЖ. Комбинация различных генетических факторов риска или прочих факторов риска, например, *pancreas divisum* с генетическими мутациями [21] может увеличивать риск развития ХП. Следовательно, правильное определение этиологии заболевания врачом имеет важное значение.

Диагностика

Вопрос 2-1. Каков наилучший из всех метод визуализации для установления диагноза ХП?

Утверждение 2-1. Эндо-УЗИ, МРТ и КТ считаются лучшими методами визуализации для постановки диагноза ХП (GRADE 1C, высокая согласованность).

Комментарии. Самыми распространенными методами визуализации ПЖ являются УЗИ, эндо-УЗИ, МРТ, КТ и ЭРХПГ. Метаанализ, посвященный получению сводных оценок чувствительности и специфичности различных методов визуализации, используемых для оценки ХП (42 исследования, 3392 пациента) [22], показал, что эндо-УЗИ, ЭРХПГ, МРТ и КТ имеют сопоставимую высокую диагностическую точность при первоначальной диагностике ХП. Эндо-УЗИ и ЭРХПГ превосходят в этом другие методы визуализации, а УЗИ считается наименее точным методом. ЭРХПГ сегодня не рассматривается в качестве диагностического исследования при ХП ввиду значимой инвазивности, локальной малодоступности, высокой стоимости. Результаты метаанализа согласуются с опубликованными ранее немецкими клиническими рекомендациями S3 [23].

Вопрос 2-2. Какой метод является наиболее подходящим для выявления кальцинатов ПЖ?

Утверждение 2-2. КТ-исследование является наиболее подходящим методом для обнаружения кальцинатов ПЖ, а для выявления микрокальцинатов предпочтительной считается КТ без контрастного усиления (GRADE 2C, высокая согласованность).

Комментарии. Кальцификация ПЖ – распространенное явление у пациентов с ХП. По имеющимся оценкам, у 90% пациентов при длительном наблюдении развивается кальциноз, особенно у пациентов с алкогольным ХП [24]. Визуализация с помощью КТ в портальную фазу с болюсным контрастным усилением имеет умеренную чувствительность и очень высокую специфичность (приближающуюся к 100%) для выявления внутрипротоковых конкрементов [25]. Однако кальцификаты малого размера могут оказаться в тени контрастированной паренхимы ПЖ; таким образом, КТ в фазу без контраста может быть необходимым дополнением к КТ в портальную фазу с болюсным контрастным усилением для визуализации кальцинатов, пропущенных в более позднюю фазу.

Вопрос 2-3. Достаточно ли для постановки диагноза ХП выполнить МРТ/МРХПГ-исследование для оценки неравномерности контура главного панкреатического протока (ГПП), его патологически измененных боковых ветвей, структур и расширений?

Утверждение 2-3. Наличие признаков, типичных для ХП, на МРТ/МРХПГ считается достаточным для установления диагноза; тем не менее результаты МРТ/МРХПГ в пределах нормы не всегда позволяют исключить наличие легких форм заболевания (GRADE 1C, высокая согласованность).

Комментарии. МРХПГ в значительной мере основывается на T2-взвешенных изображениях, позволяя выявить

при ХП сужение, расширение и дефекты заполнения протоков с умеренной и высокой точностью, сопоставимой с точностью ЭРХПГ. Однако при ХП легкой степени МРХПГ характеризуется относительно низкой чувствительностью, уступая ЭРХПГ в выявлении малозаметных изменений в ГПП и его боковых ветвях.

Вопрос 2-4. Какие преимущества дает внутривенное (в/в) введение секретина при проведении МРХПГ с целью диагностики ХП?

Утверждение 2-4. Использование секретина увеличивает диагностический потенциал МРХПГ при обследовании пациентов с подтвержденным/предполагаемым ХП (GRADE 1C, высокая согласованность).

Комментарии. В/в введение секретина стимулирует экзокринную функцию ПЖ и увеличивает экскрецию секрета протоковой системой ПЖ, что обеспечивает следующие преимущества:

1. Более качественная визуализация ГПП и патологически измененных боковых ветвей по сравнению с таковыми при МРХПГ без стимуляции, что обеспечивает увеличение чувствительности диагностики ХП с 77% до 89% [26].

2. Возможность выполнить количественную оценку экзокринной функции ПЖ, коррелирующую с тяжестью панкреатита [27].

3. Теоретическая возможность диагностики внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли ПЖ, что следует доказать в специально спланированных исследованиях.

Вопрос 2-6. Какова роль УЗИ органов брюшной полости при подозрении на ХП?

Утверждение 2-6. УЗИ органов брюшной полости может использоваться только для диагностики ХП более тяжелой степени (GRADE 1A, высокая согласованность).

Комментарии. УЗИ органов брюшной полости, как правило, является первым методом визуализации, применяемым у пациентов с болями в животе и при подозрении на ХП. УЗИ широко доступно в большинстве учреждений, в т. ч. для повторных исследований без рисков, присущих другим методам визуализации (рентгеновское облучение и/или контрастные вещества). Чувствительность и специфичность УЗИ (67% / 98%) ниже, чем у КТ (75% / 91%) и эндо-УЗИ (82% / 91%) соответственно, что определяется зависимостью результатов УЗИ от опыта и знаний врача-диагноста, а также затрудненной визуализацией ПЖ у больных ожирением, при метеоризме и др. [28].

Вопрос 2-7. Какова роль УЗИ органов брюшной полости при подтвержденном ХП?

Утверждение 2-7. УЗИ можно назначать пациентам с подозрением на осложнения ХП (GRADE 2C, высокая согласованность).

Комментарии. УЗИ может использоваться для визуализации осложнений ХП, таких как скопление жидкости, псевдокисты, обострение ХП и псевдоаневризмы. РКИ, которые сравнивают УЗИ с другими методами визуализации, отсутствуют. УЗИ также можно использовать для проведения диагностических и терапевтических вмешательств на ПЖ под контролем УЗИ (биопсия, дренирование) [29].

Вопрос 2-8. Каковы показания для проведения эндо-УЗИ с контрастным усилением?

Утверждение 2-8. Эндо-УЗИ с контрастом может повысить диагностическую точность у пациентов с ХП с кистозными и солидными очагами в ПЖ (GRADE 1C, высокая согласованность).

Комментарии. Контрастирование повышает точность при описании очаговых поражений ПЖ, однако РКИ, оценивающие контрастирование при эндо-УЗИ у больных ХП, отсутствуют. Стандартный В-режим УЗИ не позволяет дифференцировать псевдотуморозный ХП от рака ПЖ. При контрастировании протоковая аденокарцинома обычно гипозоногенна в артериальную фазу из-за ее низкой васкуляризации, тогда как очаговый ХП обычно демонстрирует контрастное усиление, аналогичное тому, что наблюдается в окружающей паренхиме ПЖ [30]. При ХП с длительным анамнезом может наблюдаться гетерогенная гиповаскуляризация вследствие фиброза, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику с раком ПЖ [31].

Вопрос 2-9. Какова роль эндо-УЗИ у пациентов с подозрением на ХП?

Утверждение 2-9. Эндо-УЗИ является наиболее чувствительным методом визуализации для диагностики раннего ХП, а его специфичность возрастает с ростом числа диагностических критериев (GRADE 1B, высокая согласованность).

Комментарии. Эндо-УЗИ является наиболее чувствительным методом визуализации для диагностики ХП. Разработаны определенные критерии ХП, подразделяемые на паренхиматозные и протоковые. Для постановки диагноза ХП наиболее часто используется пороговая сумма из 3–4 критериев. Исходя из того, что не все критерии одинаково важны, классификация Rosemont предлагает конкретные диагностические критерии эндо-УЗИ с указанием их специфической достоверности [14]. По сравнению с гистологическим исследованием в качестве «золотого стандарта» чувствительность эндо-УЗИ превышает 80%, а специфичность достигает 100% [32].

Диагностика ВНПЖ

Вопрос 3-2. Каковы клинические последствия недостаточности ПЖ разной степени тяжести?

Утверждение 3-2. С учетом больших резервных возможностей ПЖ «легкая» и «умеренная» ВНПЖ могут быть компенсированы самим организмом, а явная стеаторея возникает уже тогда, когда секреция панкреатической липазы снижается до <10% от нормы («тяжелая»/«декомпенсированная» недостаточность). Однако пациенты с «компенсированной» ВНПЖ также имеют повышенный риск мальнутриции (в частности, жирорастворимых витаминов с соответствующими клиническими последствиями) (GRADE 1B, высокая согласованность).

Комментарии. Пациенты со стеатореей обычно жалуются на потерю веса и учащение дефекаций в течение дня с жирным обильным стулом, который трудно смывается в туалете (главным образом это происходит после еды с высоким содержанием жиров). При сокращении жира в рационе стеаторея может отсутствовать [33]. Клинические симптомы и признаки нарушенной абсорбции жирорастворимых витаминов включают: дефицит витамина К – экхимозы; дефицит витамина Е – атаксия, периферическая нейропатия; дефицит витамина А – нарушение зрения, ксерофтальмия; дефицит витамина D – мышечные сокращения или спазмы, остеопения и остеопороз. Кроме того, клинические последствия ВНПЖ могут включать гипероксалурию, оксалатные камни в мочевых путях, почечную недостаточность, нарушение когнитивной функции и, следовательно, работоспособности [33]. Снижение аб-

сорбции жирорастворимых витаминов возможно и в отсутствие стеатореи у пациентов с легкой и умеренной ВНПЖ [34].

Вопрос 3-5. Можно ли диагностировать или исключить ВНПЖ с помощью различных методов визуализации (морфологических исследований)?

Утверждение 3-5.1. Симптомы ХП (морфологические изменения) и функциональные нарушения обычно развиваются параллельно, хотя и не всегда (GRADE 1B, высокая согласованность).

Комментарии. У большинства пациентов с ХП отмечается ассоциация между тяжестью морфологических и функциональных изменений, но у 25% пациентов обнаруживается их несоответствие [35].

Вопрос 3-6. Какой анализ/исследование показаны для диагностики ВНПЖ в клинической практике?

Утверждение 3-6. В клинических условиях необходимо провести неинвазивное функциональное исследование ПЖ. Анализ на фекальную эластазу-1 (ФЭ-1) является широко доступным, а дыхательный тест с использованием ¹³C-смешанных триглицеридов (¹³C-СТГ-ДТ) представляется альтернативным вариантом обследования. Применение МРХПГ с секретинном может также использоваться в качестве метода диагностики ВНПЖ, но он дает только полуквантитативные данные (Grade 1B, согласованность авторами в оригинальной публикации не указана [4], но, по мнению авторов настоящей публикации, согласованность должна соответствовать высокому уровню ввиду большого количества доказательных релевантных исследований).

Комментарии. Определение ФЭ-1 (эластазный тест) – очень простой и широко доступный анализ для косвенной и неинвазивной оценки секреции ПЖ. К сожалению, эластазный тест не позволяет исключить легкую и умеренную ВНПЖ. Пороговое значение ФЭ-1, свидетельствующее о ВНПЖ, составляет менее 200 мкг/г. Нужно учитывать вероятность ложноположительных результатов из-за разжижения кала и использовать моноклональный тест в клинической практике [36].

Коэффициент абсорбции жира (КАЖ) считается «золотым стандартом» для диагностики стеатореи при тяжелой ВНПЖ и является единственным тестом, утвержденным Управлением США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) и Европейским медицинским агентством (EMA) для диагностики и динамического контроля за заместительной ферментной терапией в клинических исследованиях. Анализ на КАЖ требует от пациентов соблюдения строгой диеты, содержащей 100 г жира в день, в течение 5 дней, и сбора всего стула за последние 3 дня из этого 5-дневного периода. Показатель КАЖ < 93% считается патологическим. К недостаткам метода относятся применимость только при тяжелой ВНПЖ, низкая специфичность (ложноположительные результаты при множестве причин вторичной панкреатической недостаточности или непанкреатической мальабсорбции), низкая доступность, трудоемкость, сложности логистики. Поэтому в некоторых европейских странах он больше не используется.

¹³C-СТГ-ДТ является альтернативой тесту на КАЖ – как для диагностики ВНПЖ, так и для оценки эффективности терапии панкреатином в клинической практике, а новые модификации теста могут выявлять легкую и умеренную ВНПЖ. Однако и у этого теста есть ограничения, касающиеся специфичности (ложноположительные резуль-

таты при непанкреатической мальабсорбции жира) [37], кроме того, он еще не так широко доступен. Тест коммерциализирован только в некоторых европейских странах. В России этот тест также недоступен из-за отсутствия субстрата (13С-меченных триглицеридов).

Только прямые тесты, требующие забора дуоденального сока в ответ на гормональную стимуляцию (секретином и/или холецистокинином), позволяют количественно оценивать экзокринную секрецию ПЖ и надежно определять наличие ВНПЖ легкой или умеренной степени. На основании этого они были приняты в качестве стандарта [23]. Ранее эти тесты выполнялись путем введения назодуоденального зонда, хотя уже разработаны и эндоскопические варианты процедуры, которым в настоящее время отдается предпочтение в США и некоторых европейских странах [38]. Однако, независимо от того, какой конкретно метод используется для забора сока двенадцатиперстной кишки (ДПК), само обследование является инвазивным, трудоемким и дорогостоящим, выполнимым только в специализированных центрах.

Вопрос 3-7. Всегда ли требуется функциональное исследование ПЖ при диагностике ХП?

Утверждение 3-7. Для диагностики ХП требуется функциональное исследование (GRADE 2B, высокая согласованность).

Комментарии. Диагноз ХП основывается на комбинации клинических, гистологических, визуализирующих и функциональных критериев. Доказательство нарушения экзокринной функции с помощью функционального исследования особенно показано в случае проведения диагностики у пациентов с ХП с неубедительными морфологическими данными. Кроме того, экзокринная функция принимается во внимание в некоторых диагностических и классификационных системах [13, 15].

Вопрос 3-8. Следует ли проводить функциональное исследование ПЖ после диагностирования ХП?

Утверждение 3-8. Каждый пациент с впервые поставленным диагнозом ХП должен быть обследован на ВНПЖ (GRADE 1A, высокая согласованность).

Комментарии. Даже при убедительных морфологических признаках ХП клинические симптомы ВНПЖ не всегда проявляются на момент постановки диагноза, а отсутствие симптомов не позволяет надежно исключить экзокринную недостаточность [4].

Вопрос 3-10. Следует ли выполнять функциональное исследование ПЖ для мониторинга заместительной ферментной терапии панкреатином (ЗФТП)?

Утверждение 3-10. Для оценки эффективности ЗФТП в большинстве случаев достаточно убедиться в нормализации нутритивного статуса и улучшении клинической симптоматики. Если симптомы ВНПЖ сохраняются даже несмотря на адекватную ЗФТП, для оценки эффективности лечения рекомендуется выполнить функциональное исследование (13С-СТГ-ДТ или тест на КАЖ) (GRADE 2B, высокая согласованность).

Комментарии. Как правило, при назначении пациентам с ВНПЖ адекватной ЗФТП наблюдаются быстрое улучшение клинических симптомов и увеличение веса / индекса массы тела. Оценить эффект лечения следует и путем определения показателей нутритивного статуса в сыворотке крови в динамике, поскольку отсутствие симптомов не исключает наличия латентной ВНПЖ [39].

Вопрос 3-12. Какие параметры в крови позволяют определить мальнотрицию?

Утверждение 3-12. Необходимо выполнить анализы на доказанные маркеры мальнотриции: преальбумин, ретинол-связывающий белок, 25-ОН холекальциферол (витамин D) и минералы/микроэлементы (включая сывороточное железо, цинк и магний) (GRADE 2C, высокая согласованность).

Комментарии. Мальнотриция (истощение), вызванная ВНПЖ, ничем не отличается от нарушения питания вследствие других причин, что определяет отсутствие строго специфичных маркеров панкреатогенной мальнотриции [40].

Медикаментозное лечение экзокринной недостаточности ПЖ (ЭРГ 6)

Вопрос 4-2.1. Каковы показания для ЗФТП при ХП?

Утверждение 4-2.1. ЗФТП показана пациентам с ХП и ВНПЖ при наличии клинических симптомов или лабораторных признаков мальабсорбции. Для выявления признаков мальнотриции рекомендуется провести соответствующую оценку питания (GRADE 1A, высокая согласованность).

Комментарии. ВНПЖ при ХП четко ассоциируется с биохимическими маркерами нарушения питания (истощения). Классическим показанием для ЗФТП считается стеаторея с экскрецией жира с калом на уровне > 15 г/день. Однако количественное определение жиров в кале часто не проводится. Поэтому показаниями к ЗФТП также являются патологические результаты функционального исследования ПЖ в сочетании с клиническими признаками мальабсорбции или антропометрическими и (или) биохимическими признаками мальнотриции [40, 41]. К таким симптомам относят потерю веса, диарею, выраженный метеоризм, а также боли в животе. Низкие значения наиболее распространенных маркеров нутритивной недостаточности (жирорастворимые витамины, преальбумин, ретинол-связывающий белок и магний) также являются показанием к назначению ЗФТП. При неопределенных ситуациях допускается в качестве пробного экспериментального режима фармакотерапии назначение ЗФТП в течение 4–6 нед.

Вопрос 4-2.2. Какие ферментные препараты считаются предпочтительными?

Утверждение 4-2.2. Препаратами выбора при ВНПЖ являются микрокапсулированные препараты панкреатина в кишечнорастворимой оболочке, размер – до 2 мм. Микро- или мини-таблетки размером 2,2–2,5 мм также могут быть эффективными, хотя научных данных на этот счет намного меньше. Сравнительные РКИ различных ферментных препаратов отсутствуют (GRADE 1B, высокая согласованность).

Комментарии. Эффективность ферментных препаратов ПЖ зависит от ряда факторов: а) связь с приемом пищи; б) синхронная эвакуация вместе с пищей; в) адекватная сегрегация в ДПК; г) быстрое высвобождение ферментов в ДПК.

Эффективные препараты панкреатина представлены лекарственной формой в виде pH-чувствительных микро-сфер/микротаблеток с кишечнорастворимой оболочкой, которая защищает ферменты от кислоты желудочного сока и позволяет им быстро высвободиться панкреатин при pH 5,5 в ДПК. Препараты с кишечнорастворимой оболочкой продемонстрировали более высокую эффективность, чем обычные неэнтеросолюбильные препараты. Недавний Кокрановский обзор, посвященный оценке эффективности

панкреатина при муковисцидозе с ВПНЖ, продемонстрировал более высокую эффективность микрокапсулированных препаратов по сравнению с таблетками с кишечнорастворимой оболочкой [42].

Вопрос 4-2.3. Как следует принимать препараты панкреатина?

Утверждение 4-2.3. Пероральные препараты панкреатина должны равномерно распределяться в течение дня на все основные и дополнительные приемы пищи (GRADE 1A, высокая согласованность).

Комментарии. Эффективность ферментов ПЖ зависит от адекватности перемешивания микрочастиц панкреатина с химусом, что определяет необходимость принимать препарат во время еды. Если за 1 прием пищи нужно принимать больше 1 капсулы, разумно разделить прием всей дозы – дробно в течение всего приема пищи.

Вопрос 4-2.4. Какова оптимальная доза панкреатина при ВПНЖ на фоне ХП?

Утверждение 4-2.4. Рекомендованная минимальная доза липазы для начальной терапии составляет 40–50 тыс. ЕД с основными приемами пищи и половина этой дозы – в промежуточный прием пищи (GRADE 1A, высокая согласованность).

Комментарии. Рекомендуемая начальная доза составляет около 10% дозы липазы, физиологически секретируемой в ДПК после обычного приема пищи, т. е. для переваривания нормальной пищи требуется минимальная активность липазы на уровне 90 000 ЕД, что достигается суммированием эндогенно секретируемых ферментов и экзогенно (перорально) поступающих [4].

Вопрос 4-2.5. Как оценивать эффективность ЗФТП?

Утверждение 4-2.5. Об эффективности ЗФТП можно объективно судить по облегчению симптомов, связанных с мальдигестией (стеаторея, потеря веса, метеоризм), и нормализации нутритивного статуса пациентов. У пациентов, недостаточно ответивших на лечение, может оказаться полезным использование функциональных исследований ПЖ (анализ на КАЖ или 13С-СТГ-ДТ) на фоне ЗФТП (GRADE 1B, высокая согласованность).

Комментарии. Несмотря на то что исчезновение клинических признаков мальабсорбции стандартно считается самым важным критерием успеха ЗФТП, что связано с улучшением качества жизни, более поздние исследования продемонстрировали, что облегчение симптомов не всегда сочетается с нормализацией нутритивного статуса. Недавний обзор подтверждает, что оптимальным способом оценки эффективности ЗФТП является нормализация параметров нутритивного статуса – как антропометрических, так и биохимических [39].

Отсутствие полноценного эффекта ЗФТП может быть обусловлено вторичными механизмами. Успех ЗФТП нельзя оценить по концентрации ФЭ-1, поскольку в этом случае измеряется только концентрация натурального человеческого фермента, а не терапевтически введенного фермента, содержащегося в панкреатине. Анализ на экскрецию химотрипсина с калом не дает информации о влиянии ЗФТП на пищеварение и абсорбцию питательных веществ; однако его можно использовать для проверки комплаентности (низкие значения соответствуют неправильному приему препаратов) [23]. Только 13С-СТГ-ДТ позволяет эффективно оценить усвоение жира и пригоден для мониторинга эффективности ЗФТП [43].

Вопрос 4-2.6. Что следует делать в случае неудовлетворительного клинического ответа?

Утверждение 4-2.6. В случае неудовлетворительного клинического ответа ЗФТП следует увеличить дозу ферментов (удвоить или утроить) или добавить к терапии ингибитор протонной помпы (ИПП). Если эти терапевтические стратегии окажутся безуспешными, следует искать другую причину нарушения пищеварения (GRADE 2B, высокая согласованность).

Комментарии. Рекомендованная начальная доза на уровне 10% активности от совокупно секретируемой в ДПК липазы после нормального приема пищи (см. выше) будет достаточной для предотвращения мальабсорбции и стеатореи более чем у половины пациентов. Хотя убедительных научных данных, подтверждающих это, недостаточно, клинический опыт показывает, что некоторым пациентам требуется удвоение или утроение этой дозы, которое оказывается эффективным. Ингибирование секреции желудочного сока с помощью ИПП компенсирует недостаточный ответ на начальную дозу фермента [44]. Пока остается неясным, что более эффективно у этих пациентов – повышение дозы ферментов или добавление ИПП, поэтому обе стратегии следует рассматривать как приемлемые [4]. У пациентов с ХП часто отмечается патологически избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, что может рассматриваться в качестве возможной причины рефрактерности симптомов [45, 46].

Заключение

В данной статье представлен обзор ряда важнейших положений недавно опубликованного панъевропейского консенсуса по диагностике и лечению ХП [4], большей частью согласующихся с отечественными согласительными документами [1–3]. Данная публикация представляет собой материал, в значительной степени полезный практикующим гастроэнтерологам и терапевтам (ввиду лимита объема и невозможности рассмотреть хирургические аспекты). Суммируя вышесказанное, следует отметить, что у больных ХП в результате длительного воспалительного процесса в ткани ПЖ происходят атрофия и фиброз ацинусов, что неизбежно приводит к уменьшению числа функционирующих панкреатитов с параллельным уменьшением объема секреции панкреатических ферментов и к развитию первичной ВПНЖ. Высочайший физиологический функциональный потенциал ПЖ позволяет развиваться клинически значимой мальабсорбции при снижении объемной секреции ферментов в ДПК до 10%, что определяет необходимость использования в качестве ЗФТП высоких доз (40–50 тыс. ЕД липазы на основной прием пищи) современных ферментных препаратов, характеризующихся своевременной эвакуацией частиц панкреатина из желудка вместе с пищей, значительно повышающих вероятность адекватного контакта фермента на большой площади с химусом и уберегающих панкреатин от разрушения желудочным соком (энтеросолубильные микрокапсулы/мини-микросферы). В большинстве случаев ХП с ВПНЖ ферментные препараты назначают пожизненно, тогда на первый план выходят вопросы безопасности и стоимости лечения. Препараты «чистого» панкреатина – одни из наиболее безопасных среди применяемых в гастроэнтерологии. Существуют убедительные ретроспективные [47] и проспективные [48] фармакоэкономические исследования.

ния, демонстрирующие экономическую целесообразность применения более совершенных микрокапсулированных препаратов панкреатина по сравнению с более дешевыми, но устаревшими таблетированными формами панкреатина. Объяснением подобному фармакоэкономическому эффекту более совершенных и дорогостоящих препаратов панкреатина является форма выпуска, обеспечивающая за счет размера микротаблеток до 1,8 мм адекватный гастродуоденальный транспорт и эффективную сегрегацию частиц панкреатина с химусом в ДПК, а также адекватные дозы липазы в препарате. Ярким примером подобной лекарственной формы панкреатина является препарат «Эрмиталь®» (АО «Нижфарм», Россия), свойства которого отвечают современным требованиям к данным препаратам, сформулированным на основании экспериментальных, теоретических, биохимических и клинических работ, описанных выше.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2014. № 4 (24). С. 70–97 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Ohlobystin A.V. et al. Rekomendacii rossiyskoy gastroenterologicheskoy associacii po diagnostike i lecheniu chronicheskogo pancreatita // Ross. zhurn. gastroenterol. hepatol. coloproctol. 2014. № 4 (24). S. 70–97 (in Russian)].
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2017. № 2 (27). С. 54–80 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Ohlobystin A.V. et al. Klinicheskie rekomendacii rossiyskoy gastroenterologicheskoy associacii po diag-

- nostike i lecheniu exocrinnoi nedostatochnosti podzheleduchoy zhelezy // Ross. zhurn. gastroenterol. hepatol. coloproctol. 2017. № 2 (27). S. 54–80 (in Russian)].
3. Хатков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и соавт. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита // Тер. архив. 2017. № 2 (89). С. 105–113 [Hatkov I.E., Maev I.V., Abdulhakov S.R. et al. Rossiyskiy consensus po diagnostike i lecheniu chronicheskogo pancreatita // Ter. arhiv. 2017. № 2 (89). S. 105–113 (in Russian)].
4. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. et al. HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) // United European Gastroenterol. J. 2017. Vol. 5(2). P. 153–199.
5. Maisonneuve P., Lowenfels A.B., Mullhaupt B. et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis // Gut. 2005. Vol. 54. P. 510–514.
6. Fjeld K., Weiss F.U., Lasher D. et al. A recombined allele of the lipase gene CEL and its pseudogene CELP confers susceptibility to chronic pancreatitis // Nat. Genet. 2015. Vol. 47. P. 518–522.
7. Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Петрова Н.В. и соавт. Хронический панкреатит в свете последних открытий в молекулярной генетике // Клини. перспект. гастроэнтерол., гепатол. 2012. № 4. С. 3–10 [Kucheryavyy Y.A., Maev I.V., Petrova N.V. et al. Chronic-heskiy pancreatit v svete poslednih otkrytiy v molekulyarnoy genetike // Clin. perspect. gastroenterol. hepatol. 2012. № 4. S. 3–10 (in Russian)].
8. Shimosegawa T., Chari S.T., Frulloni L. et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology // Pancreas. 2011. Vol. 40. P. 352–358.
9. Буверов А.О., Кучерявый Ю.А. IgG4-ассоциированные болезни. М.: Форте принт, 2014. 128 с. [Bueverov A.O., Kucheryavyy Y.A. IgG4-associirovannaya bolezni. M.: Forte print, 2014. 128 s. (in Russian)].
10. Detlefsen S., Lohr J.M., Drewes A.M. et al. Current concepts in the diagnosis and treatment of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis // Rec Pat Inflamm Allergy Drug Disc. 2011. Vol. 5. P. 136–149.
11. Van Heerde M.J., Buijs J., Rauws E.A. et al. A comparative study of diagnostic scoring systems for autoimmune pancreatitis // Pancreas. 2014. Vol. 43. P. 559–564.
12. Bagul A., Siriwardena A.K. Evaluation of the Manchester classification system for chronic pancreatitis // J. Pancreas. 2006. Vol. 7. P. 390–396.
13. Ramesh H. Proposal for a new grading system for chronic pancreatitis: The ABC system // J. Clin. Gastroenterol. 2002. Vol. 35. P. 67–70.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Реклама

Эрмиталь® — классика легкого пищеварения

панкреатин



- ✓ Производится в Германии по европейским стандартам качества GMP*
- ✓ Общая стоимость терапии препаратом Эрмиталь ниже на 30% по сравнению с таблетированными препаратами**

* № Certificate of GMP compliance of a manufacturer №DE_SH_01_GMP_2012_0031 dated 10.12.2013

** И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый «Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной панкреатической недостаточностью». Фарматека № 13 № 13 — 2010

STADA

Дата выпуска рекламного модуля — май 2017 г. РУ-ЛСР-002032/08-220714

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит размещению только в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

АО «Нижфарм», Россия. 603950, Нижний Новгород, Бокс-459, ул. Салганская, 7.
Тел.: 8 (495) 648-95-01; факс: 8 (495) 648-95-03
www.stada.ru

Подходы к терапии неалкогольной жировой болезни печени

А.С. Тихомирова, к.м.н. И.Е. Байкова, к.м.н. Л.М. Гогова, к.м.н. В.А. Кисляков,
к.м.н. В.М. Волынкина, к.м.н. А.М. Алиева, профессор И.Г. Никитин

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

РЕЗЮМЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время представляет собой наиболее распространенное заболевание печени, поражающее примерно 1/3 населения мира. НАЖБП стала серьезной проблемой из-за ее распространенности, трудностей в диагностике, сложного патогенеза, а также отсутствия оптимальных, разработанных и утвержденных методов лечения. В настоящее время для терапии данного заболевания на стадии простого стеатоза принято использовать методы по коррекции образа жизни с целью снижения веса. Изменение образа жизни является первым шагом в лечении НАЖБП. Снижение веса минимум на 5% уменьшает выраженность стеатоза печени, а потеря веса на 7–10% способствует регрессу воспаления в печени. В качестве потенциально эффективных фармацевтических агентов рассматриваются: лекарственные средства, способствующие снижению веса, гипогликемические средства (тиазолидиндионы, метформин, миметики инкретина), гиполипидемические препараты (статины, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты), антиоксиданты, гепатопротекторы (урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды). Разрабатываются новые стратегии и лекарства, потенциально обладающие большей эффективностью по сравнению с зарегистрированными препаратами. Цирроз печени в исходе НАЖБП входит в тройку основных причин пересадки печени (вместе с HCV-инфекцией и алкоголизмом). Пациенты с НАЖБП, перенесшие трансплантацию, имеют высокий риск летальных исходов от сердечно-сосудистых осложнений и сепсиса, низкие риски недостаточности трансплантата.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, эссенциальные фосфолипиды, ожирение, инсулинорезистентность.

Для цитирования: Тихомирова А.С., Байкова И.Е., Гогова Л.М. и др. Подходы к терапии неалкогольной жировой болезни печени // РМЖ. 2017. № 10. С. 738–744.

ABSTRACT

Approaches to the therapy of non-alcoholic fatty liver disease.

Tikhomirova A.S., Baikova I.E., Gogova L.M., Kislyakov V.A., Volynkina V.M., Alieva A.M., Nikitin I.G.

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently the most common liver disease affecting approximately one-third of the world's population. NAFLD has become a serious problem because of its prevalence, difficulties in diagnosis, complex pathogenesis, and the lack of optimal, developed and approved treatment methods. At present, for the treatment of this disease in the stage of simple steatosis, the methods for correcting a lifestyle with the goal of reducing weight are commonly used. Changing the lifestyle is the first step in the treatment of NAFLD. Reducing the weight by at least 5% reduces the severity of steatosis of the liver, and weight loss by 7–10% contributes to the regress of inflammation in the liver. Potentially effective pharmaceutical agents are: weight loss drugs, hypoglycemic agents (thiazolidinediones, metformin, incretin mimetics), lipid-lowering drugs (statins, omega-3 fatty acids), antioxidants, hepatoprotectors (ursodeoxycholic acid, essential phospholipids). The new strategies and drugs developed today potentially have greater efficacy compared to the registered drugs. Cirrhosis of the liver in the outcome of NAFLD - is one of the top three causes of liver transplantation (along with HCV infection and alcohol). Patients with NAFLD who undergo transplantation have a high risk of fatal outcomes from cardiovascular complications and sepsis, and low risks of graft failure.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, essential phospholipids, obesity.

For citation: Tikhomirova A.S., Baikova I.E., Gogova L.M. et al. Approaches to the therapy of non-alcoholic fatty liver disease. // RMJ. 2017. № 10. P. 738–744.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время представляет собой наиболее распространенное заболевание печени, поражающее примерно 1/3 населения мира [1]. В последние годы в России наблюдается неуклонный рост распространенности НАЖБП. Так, согласно результатам российского эпидемиологического исследования DIREG 2, охватившего 16 городов страны, частота встречаемости НАЖБП у пациентов увеличилась за период с 2007 по 2015 г. на 10% – с 27 до 37,3% [2]. НАЖБП может варьировать от простого стеатоза, харак-

теризующегося благоприятным течением, до таких грозных форм, как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени, а в некоторых случаях прогрессировать до гепатоцеллюлярной карциномы [3]. Патогенез НАЖБП до конца неясен. Согласно теории «двух ударов», в основе развития НАЖБП лежит периферическая инсулинорезистентность, способствующая накоплению жиров в печени и повышению уязвимости ее клеток ко многим факторам, таким как окислительный стресс с последующим перекисным окислением липидов, провоспалительные цитокины, адипокины и митохондриальная дисфункция [4]. Наиболее

часто НАЖБП встречается у пациентов с метаболическим синдромом (МС), висцеральным ожирением, сахарным диабетом 2-го типа (СД2), дислипидемией [5]. НАЖБП стала серьезной проблемой из-за ее распространенности, трудностей в диагностике, сложного патогенеза, а также отсутствия оптимальных, разработанных и утвержденных методов лечения.

Подходы к лечению НАЖБП

Как было сказано ранее, для НАЖБП нет утвержденной терапии. В настоящее время для лечения данного заболевания на стадии простого стеатоза принято использовать методы по коррекции образа жизни с целью снижения веса. Медикаментозную терапию рекомендуют назначать лишь при прогрессировании НАСГ (мостовидный фиброз и цирроз), а также на ранней стадии НАСГ с высоким риском прогрессирования фиброза (пожилой возраст пациента; наличие ассоциированных состояний, таких как СД2, МС, повышение уровня трансаминаз) или при НАСГ с выраженной некровоспалительной активностью [3]. Далее рассмотрены некоторые подходы к терапии НАЖБП.

Снижение массы тела

Коррекция образа жизни

Изменение образа жизни является первым шагом в лечении НАЖБП [3, 5]. Снижение веса минимум на 5% уменьшает выраженность стеатоза печени, а потеря веса на 7–10% способствует регрессу воспаления в печени. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) Look Ahead исследователи изучали отдаленное влияние активного образа жизни на здоровье у людей с избыточной массой тела, ожирением и СД2, в общей сложности 96 пациентов прошли магнитно-резонансную спектроскопию для количественной оценки стеатоза печени. Через 12 мес. у участников, ведущих активный образ жизни ($n=46$), наблюдались потеря веса и снижение выраженности стеатоза больше, чем у тех, кто придерживался только стандартной диеты [6].

При выборе варианта диеты рекомендованы следующие подходы: диета с низким содержанием жиров (<30% от общей калорийности), диета с низким содержанием углеводов (<60 г углеводов в сутки) и низкокалорийная диета (800–1500 ккал/сут) [3, 5].

В нескольких исследованиях, изучавших эффективность коррекции питания с или без назначения физических упражнений, с использованием различных методов диагностики было установлено значительное снижение содержания жира в печени – в среднем на ~40% (в диапазоне от 20 до 80%) [7, 8]. В недавнем исследовании, проведенном на Кубе, с помощью низкокалорийной диеты и изменения привычек у пациентов была достигнута потеря веса на 30% в течение 1 года [9]. Тем не менее только у 19% пациентов наблюдался регресс фиброза печени, а у 16% участников с фиброзом печени заболевание прогрессировало. Хотя изменение образа жизни является основой лечения НАЖБП, по-прежнему существует недостаток РКИ, оценивающих влияние коррекции рациона питания, изменения привычек и потери веса на течение НАСГ и фиброза печени. Ранее аэробные упражнения считались лучшим способом снижения содержания жира в печени по сравнению с силовыми тренировками, но недавние исследования показали, что сочетание аэробных и силовых упражнений является более

эффективным, чем использование только аэробных упражнений. В целом степень уменьшения стеатоза прямо пропорциональна интенсивности изменения образа жизни [10].

Таким образом, при выявлении НАЖБП пациенту необходима модификация образа жизни с подбором рационального питания и аэробных нагрузок в сочетании с силовыми упражнениями.

Лекарственные средства, способствующие снижению веса

Несколько небольших исследований позволяют предположить, что потеря веса, индуцированная лекарствами, например, орлистатом или римонабантом, антагонистом каннабиноидных СВ1-рецепторов, также способствует уменьшению выраженности стеатоза и снижению уровня аланинаминотрансферазы [11, 12]. Орлистат ингибирует желудочную и панкреатическую липазы, что приводит к уменьшению всасывания жиров в тонкой кишке. Этот препарат показан пациентам с индексом массы тела (ИМТ) > 30 кг/м², а также при условии отсутствия тяжелой соматической патологии. Тем не менее существует очень мало доказательств, полученных в контролируемых клинических испытаниях, подтверждающих эффективность орлистата в улучшении течения НАЖБП в краткосрочной перспективе, и в настоящее время нет данных о долгосрочном влиянии этого препарата на исходы заболеваний печени. Римонабант, первоначально утвержденный для управления избыточным весом и связанным с ожирением риском кардиометаболических заболеваний, был отозван из-за часто возникающих суицидальных наклонностей на фоне приема препарата. Попытки избежать возможных побочных эффектов препаратов этого класса способствовали открытию периферических антагонистов СВ1 с ограниченной пенетрантностью к головному мозгу. Эффективность некоторых из этих соединений была подтверждена в доклинических моделях НАЖБП (наблюдалось благоприятное воздействие на фиброз) [13].

Бариатрическая хирургия

Целями бариатрической хирургии являются не только достижение удовлетворительной потери веса, но и улучшение течения связанных с ожирением сопутствующих заболеваний, в т. ч. НАЖБП. Однако никаких РКИ по изучению последствий бариатрической хирургии на НАЖБП в литературе найдено не было. Два метаанализа оценивали влияние бариатрической хирургии на гистологическую картину печени у пациентов с НАЖБП [14, 15].

Mumtazi et al. сообщили, что доля разрешения стеатоза, улучшения течения стеатогепатита и фиброза по результатам 15 исследований, включивших 766 парных биопсий печени после бариатрической операции, составила 91,6, 81,3 и 65,5% соответственно [14]. Полное разрешение НАСГ было установлено у 69,5% больных. Однако в недавно опубликованном Кокрановском обзоре был сделан вывод о том, что отсутствие РКИ или квази-РКИ не позволяет провести окончательную оценку преимуществ и рисков бариатрической хирургии как терапевтического подхода к ведению пациентов с НАСГ [15].

Таким образом, такие методы, как назначение препарата орлистат или бариатрическая хирургия находят свое применение при выраженной степени ожирения у пациентов с НАЖБП.

Гипогликемические препараты

Тиазолидиндионы

С учетом роли резистентности к инсулину в патогенезе НАЖБП сенситизаторы инсулина, такие как РРАР-гамма агонисты, были тщательно изучены у пациентов с НАЖБП в нескольких пилотных исследованиях, результаты которых показали благоприятное действие на течение заболевания [16–18]. Росиглитазон уменьшает уровни аминотрансфераз и стеатоз печени, однако не влияет на выраженность воспаления или фиброз [19]. В фазе II двойного слепого плацебо-контролируемого 24-месячного исследования пиоглитазон значительно снижал уровни аминотрансфераз, уменьшал выраженность стеатоза, баллонной дистрофии и воспаления у пациентов с НАСГ и нарушенной толерантностью к глюкозе или СД2. Индекс активности НАЖБП улучшился у 73% пациентов, принимавших пиоглитазон, по сравнению с 24% пациентов, принимавших плацебо, также была отмечена тенденция к улучшению течения фиброза [16]. В мультицентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании PIVENS были рандомизированы 247 пациентов с НАСГ, подтвержденным биопсией печени, и не страдающих СД. 1-я группа принимала пиоглитазон (30 мг/сут), 2-я – витамин Е (800 МЕ/сут), 3-я – плацебо в течение 24 мес. [18]. У пациентов, получавших пиоглитазон, снизились уровни АЛТ и АСТ, уменьшились стеатоз и выраженность лобулярного воспаления по данным парных биопсий. Однако препарат не повлиял на течение фиброза. В клинических рекомендациях EASL – EASD – EASO по диагностике и лечению НАЖБП авторы подчеркивают, что пиоглитазон может быть использован для лечения стеатогепатита у пациентов, страдающих СД [3]. Однако не были установлены долгосрочная безопасность и эффективность пиоглитазона у пациентов с НАСГ.

Метформин

В нескольких исследованиях изучали влияние метформина на уровни аминотрансфераз и гистологические характеристики печени у пациентов с НАСГ. В некоторых небольших открытых исследованиях было показано, что метформин снижает резистентность к инсулину и уровни аминотрансфераз [20, 21]. В РКИ по оценке эффективности метформина по сравнению с плацебо с одинаковым режимом питания и физическими упражнениями в обеих группах не удалось обнаружить существенных различий между эффективностью лечения метформином или плацебо по степени влияния на стеатоз печени, индекс активности НАЖБП, сывороточные уровни трансаминаз и маркеры резистентности к инсулину [22]. Действие метформина на стеатоз печени недостаточно в связи с его неспособностью восстанавливать уровень адипонектина сыворотки. Однако имеются данные об антиканцерогенном действии метформина в отношении гепатоцеллюлярной карциномы [3].

Миметики инкретина

Длительное применение эксенатида было связано со снижением содержания триглицеридов печени у тучных мышей [23, 24]. В открытом неконтролируемом клиническом испытании, целью которого являлась оценка безопасности препарата у пациентов с СД, было отмечено, что у 25% испытуемых, имеющих наибольшую потерю веса, наблюдалось самое значительное снижение уровня АЛТ и АСТ, а 41% пациентов, которые имели повышенные значения АЛТ на исходном уровне, достигли нормализа-

ции уровня АЛТ после 3-летнего приема эксенатида независимо от степени снижения веса [25]. В 12-месячном проспективном исследовании у пациентов с СД2 изучалось действие комбинации пиоглитазона и эксенатида по сравнению с монотерапией пиоглитазоном у пациентов, страдающих СД [26]. На исходном уровне содержание жира в печени и уровень адипонектина в плазме были схожи в 2-х группах участников. Результаты настоящего исследования показали, что использование комбинации пиоглитазона и эксенатида было связано со значительным сокращением содержания жира в печени и снижением уровня АЛТ по сравнению с таковыми на фоне монотерапии пиоглитазоном. Однако результаты исследования носят предварительный характер, и последствия комбинированного использования эксенатида и тиазолидиндиона в большой группе пациентов с НАСГ до сих пор не изучены.

Таким образом, становится очевидным, что назначение терапии пиоглитазоном, метформином и/или эксенатидом возможно только у пациентов с НАЖБП и СД2, у которых есть гистологические признаки НАСГ.

Гиполипидемические средства

Статины

Антиоксидантные и противовоспалительные свойства, частое сочетание НАЖБП с дислипидемией, а также повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с НАЖБП делают статины привлекательными для лечения данного заболевания. В недавнем кросс-секционном исследовании анализ данных 2578 пациентов показал, что пациенты с ИМТ > 27,5 кг/м², принимавшие статины более 2-х лет, имеют распространенность стеатоза в 3 раза ниже, чем группа контроля. Исследования по эффективности симвастатина были противоречивыми: так, в одном исследовании наблюдалось значительное снижение уровня АЛТ и АСТ в сыворотке, в то время как в другом исследовании не было выявлено статистически значимого уменьшения активности сывороточных аминотрансфераз, а также жировой дистрофии печени, некровоспалительной активности и выраженности фиброза печени [27, 28]. Исследования, в которых изучалась эффективность аторвастатина, показали значительное снижение активности аминотрансфераз, уровня липидов и стеатоза, а также замедления прогрессирования НАЖБП до НАСГ [29–32]. В РКИ с участием пациентов с УЗ-признаками НАЖБП и гиперлипидемией 63 участникам была назначена монотерапия аторвастатином в дозе 20 мг/сут, 62 участника получали 200 мг/сут фенофибрат, 61 пациенту проводилась терапия комбинацией фенофибрат и аторвастатина [33]. В группах аторвастатина и комбинированного лечения наблюдались более высокая степень улучшения биохимических показателей и регресс УЗ-признаков НАЖБП по сравнению с таковыми в группе фенофибрат в виде монотерапии. Таким образом, большинство исследований показывают благоприятное влияние статинов на течение НАЖБП в виде уменьшения активности трансаминаз и замедления прогрессирования заболевания до НАСГ и фиброза. Однако пока нет данных, полученных в РКИ, в которых эффективность применения статинов у пациентов с НАЖБП была подтверждена гистологически. В целом в литературе и рекомендациях поддерживается использование статинов у пациентов с НАЖБП в сочетании с гиперлипидемией [3, 5].

Омега-3 жирные кислоты

Омега-3 относится к группе жиров, называемых полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК). Они изучаются в качестве варианта лечения НАЖБП. Исследования на животных показали снижение жировой дистрофии печени, улучшение чувствительности к инсулину, а также уменьшение выраженности воспаления и окислительного стресса. У людей предварительные клинические испытания подтвердили эти данные, продемонстрировав уменьшение стеатоза печени и повышение чувствительности к инсулину, а также улучшение функциональных тестов печени в сыворотке крови [34]. Тем не менее большинство из этих исследований были открытыми. В фазе II рандомизированного двойного слепого 12-месячного клинического исследования, целью которого была оценка эффективности и безопасности эйкозапентаеновой кислоты у лиц с подтвержденным биопсией НАСГ, препарат не продемонстрировал существенного влияния на стеатоз, воспаление, баллонную дистрофию или фиброз печени, а также существенных эффектов в отношении биохимических показателей печени, резистентности к инсулину. В настоящее время использование омега-3 ЖК рекомендовано пациентам с НАСГ с гипертриглицеридемией [3, 5]. В дальнейшем необходимо проведение РКИ с целью оценки эффективности других омега-3 ЖК (например, докозагексаеновой кислоты) у пациентов с НАЖБП.

Антиоксиданты

Витамин Е

Окислительный стресс считается одним из ключевых механизмов в патогенезе НАЖБП, ведущих к гепатоцеллюлярному повреждению и прогрессированию заболевания. Витамин Е обладает антиоксидантными свойствами, что натолкнуло некоторых исследователей на мысль изучить препарат в качестве возможного средства лечения НАСГ. Витамин Е способствует снижению активности аминотрансфераз, а также благоприятно влияет на гистологическую картину у пациентов с НАСГ. Некоторые исследования также продемонстрировали полное разрешение НАСГ. Но имеются смешанные результаты его влияния на динамику фиброза печени [3, 5]. В испытании PIVENS, рассмотренном выше, авторы пришли к выводу, что витамин Е по сравнению с плацебо приводит к значительно более высокому темпу регресса некровоспалительных процессов (43% случаев против 19%), хотя препарат не оказывал никакого существенного влияния на фиброз. Влияние витамина Е на НАЖБП было также оценено во многих исследованиях в составе комбинированной терапии. В проспективном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 45 пациентов с гистологически доказанным НАСГ оценивалась эффективность комбинации витаминов Е 1000 МЕ и С 1000 мг в сравнении с эффективностью плацебо в течение 6 мес. [35]. В конце лечения группа, получавшая витамины Е и С, имела статистически значимое улучшение течения фиброза. Однако препарат не повлиял на процессы некровоспаления и активности АЛТ. В другом исследовании с использованием комбинации витамина Е с урсодезокси-холовой кислотой (УДХК), включившем 48 пациентов с НАСГ, подтвержденным биопсией печени, было продемонстрировано значительное улучшение уровней аминотрансфераз и стеатоза в группе комбинированной терапии по сравнению с таковыми у пациентов, получавших моноте-

рапию УДХК и плацебо [36]. Таким образом, витамин Е может быть использован в качестве средства лечения НАСГ без сопутствующего СД. Но следует соблюдать осторожность при назначении витамина Е у пациентов с НАЖБП ввиду того, что имеются данные о повышении общей смертности, а также риска развития рака предстательной железы [3, 37, 38].

Гепатопротекторы

Урсодезокси-холовая кислота

УДХК оказывает благоприятное влияние на заболевание гепатобилиарной системы благодаря своим цитопротекторному, иммуномодулирующему и антиапоптотическому эффектам [39]. Благоприятное действие препарата на активность АЛТ и гистологическую картину у пациентов с НАЖБП было продемонстрировано в испытаниях, изучавших влияние УДХК в комбинации с другими лекарственными средствами, однако результаты других исследований не показали существенных различий между эффективностью УДХК и плацебо [40–44]. Это согласуется с выводами, сделанными в недавнем систематическом обзоре 12 РКИ. Монотерапия УДХК оказала значимое влияние на активность ферментов печени, стеатоз и фиброз лишь в некоторых исследованиях, но применение УДХК в сочетании с другими лекарственными средствами показало заметное улучшение течения стеатоза и воспаления [45]. В целом в литературе и рекомендациях поддерживается использование УДХК у пациентов с НАЖБП.

Эссенциальные фосфолипиды

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) обладают мембранопротективным, антиоксидантным, антифибротическим эффектами, тем самым применение препаратов данной группы патогенетически оправданно. Так, в недавно опубликованном систематическом обзоре, в ходе которого изучалась эффективность применения ЭФЛ при НАЖБП и алкогольной болезни печени (АБП), было продемонстрировано благоприятное влияние данных лекарственных средств на течение заболевания в виде уменьшения стеатоза по данным визуализирующих методов исследования, снижения активности трансаминаз, а также улучшения показателей липидного профиля [46].

В 2009 г. М.В. Журавлевой и соавт. было проведено исследование, изучавшее эффективность и безопасность препарата «Эслидин®» (АО «Нижфарм», Россия) у 40 пациентов с НАЖБП. «Эслидин®» – комбинированный препарат, состоящий из фосфолипидов (липоид ППЛ-400) и метионина. В ходе исследования пациенты получали препарат по 2 капсулы 3 р./сут в течение 12 нед. На фоне приема «Эслидин®» у пациентов наблюдались регресс жалоб со стороны гепатобилиарной системы и ослабление проявлений астенического синдрома. Кроме того, у 46% испытуемых отмечалось снижение активности АЛТ [47]. Схожие результаты были получены и в исследовании, проведенном С.М. Ткачом и А. Э. Дорофеевым, включившем 60 пациентов с НАЖБП. Также авторы отметили, что препарат не только способствовал улучшению клинической картины, уменьшению стеатоза, гепатомегалии и нормализации АЛТ и АСТ, но и обладал гипохолестеринемическим эффектом [48]. И, наконец, в исследовании В.Т. Ивашкина, М.В. Маевской и соавт., включившем 1732 пациента, отмечалось положительное влияние препарата на состояние пациентов с НАЖБП, маркеры цитолиза и холестаза и липидный профиль [49]. Таким обра-

зом, применение ЭФЛ, в частности препарата «Эслидин®», для лечения пациентов с НАЖБП целесообразно.

Уменьшение содержания железа

Накопление железа в печени связано с инсулинорезистентностью, и поэтому уменьшение содержания этого элемента улучшает течение НАЖБП. В работе L. Valenti et al. было показано, что кровопускания у пациентов с НАСГ и высоким уровнем железа и ферритина, не имеющих генетического полиморфизма наследственного гемохроматоза, приводят к улучшению гистологических показателей без прогрессирования фиброза [3].

Будущие терапевтические агенты

Обетихоловая кислота (англ. obeticholic acid) — агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR), в настоящее время используется для лечения первичного билиарного цирроза. В плацебо-контролируемом РКИ обетихоловая кислота улучшила биохимические показатели и гистологические особенности НАСГ по сравнению с плацебо у пациентов без цирроза [50]. Тем не менее были отмечены значительное увеличение уровня триглицеридов в крови и ЛПНП и снижение концентрации ЛПВП. С учетом того, что многие пациенты с НАСГ умирают из-за сердечно-сосудистых заболеваний, повышенный уровень холестерина в крови за счет использования обетихоловой кислоты делает назначение препарата проблематичным [51]. Будущие исследования должны представить данные, подтверждающие положительное влияние обетихоловой кислоты на течение НАЖБП, а также уменьшить потенциальные последствия изменений липидов на сердечно-сосудистые исходы.

GKT137831 является первым в своем классе препаратом, ингибирующим никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН) — оксидазы NOX 1 и 4, участвующие в фиброгенезе печени. GKT137831 был разработан в качестве антидиабетического препарата, впоследствии расширил свой терапевтический диапазон, включая атеросклероз, идиопатический легочный фиброз, фиброз печени, а также модели ангиогенеза. Ингибитор NOX1/4 блокирует фиброгенез печени и подавляет маркеры окислительного стресса, воспаления при тестировании на животных [52]. Еще одной интересной находкой является то, что ингибитор NOX1/4 уменьшает апоптоз гепатоцитов.

Сенекривирок (CVC, TAK-652, TBR-652) — новый антиретровирусный препарат, ингибитор С-С рецепторов хемокина 2 и 5 (CCR2, CCR5) (Cenicriviroc, Tobira, фаза IIb). Рецептор СС хемокина (CCR) экспрессируется в различных иммунных клетках, в т. ч. и печеночных клетках Купфера. После повреждения печени клетки Купфера начинают синтезировать лиганды хемокина СС типа 2, обладающие хемоаттрактантными свойствами в отношении моноцитов. В печени моноциты созревают до макрофагов, секретирующих различные провоспалительные цитокины, что впоследствии приводит к активации звездчатых клеток и усугублению повреждения печени. Сенекривирок был разработан в качестве противовирусного агента для лечения пациентов с ВИЧ-1. Он показал высокую противовирусную активность и безопасность в фазе IIb клинических испытаний у пациентов со СПИДом [53]. Сенекривирок оказал благоприятное влияние на гистологическую картину печени на животных моделях. В настоящее время клинические исследования по оценке эффективности и безопасности препарата у пациентов, страдающих НАСГ, находятся в фазе II [53, 54].

Эмрикасан является мощным необратимым ингибитором пан-каспазы. Каспазы занимают важное место в процессе апоптоза, играющего ключевую роль в развитии и прогрессировании НАСГ и НАЖБП, что приводит к предположению, что ингибирование каспаз может оказать значительное положительное влияние на НАЖБП и НАСГ. Эмрикасан снижает стеатоз, воспаление, апоптоз и фиброз у животных [55]. Исследования на людях показали, что препарат может уменьшить активность сывороточных трансаминаз после внутривенного или перорального введения. В недавно завершенном рандомизированном плацебо-контролируемом 28-дневном исследовании фазы II у пациентов с НАЖБП и повышенным уровнем АЛТ использование эмрикасана привело к статистически значимому снижению уровня АЛТ и ЦК-18 (примерно на 30% по отношению к плацебо) на 28-й день. Эмрикасан, как правило, хорошо переносился, не было зарегистрировано никаких изменений в весе, уровнях холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности [56].

Элафибранор (GFT-505) — агонист к рецепторам, активирующим пролиферацию пероксисом α и δ (PPAR- α/δ). PPAR экспрессируется в печени и контролирует гены, вовлеченные в метаболизм липидов и липопротеидов. PPAR δ обладает эффектом улучшения функций митохондрий, сжигания жира и уменьшения резистентности к инсулину. В фазе II многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования 274 пациента с гистологически доказанным НАСГ получали GFT505 в дозе 80 мг/сут или 120 мг/сут либо плацебо в течение 1 года [57]. В ходе исследования наблюдалось разрешение НАСГ без ухудшения фиброза. В группе, получавшей 120 мг/сут препарата, произошло значительное улучшение всех показателей гистологических маркеров, включая фиброз. Кроме того, по сравнению с плацебо GFT505 приводит к существенному улучшению показателей метаболических маркеров. Это исследование показало, что GFT505 способствует улучшению гистологической картины у пациентов с НАСГ. В настоящее время фаза III испытания элафибранора идет полным ходом.

Арамхол — ингибитор стеариол-CoA десатуразы-1 (SCD-1), представляет собой конъюгат из 2-х природных компонентов — холевой кислоты и арахидоновой кислоты. Как показали опыты на животных моделях, ингибирование SCD-1 способствует уменьшению содержания жира в печени (включая триглицериды и свободные жирные кислоты), а также приводит к снижению резистентности к инсулину. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 60 пациентов с подтвержденной биопсией НАЖБП 6 из них имели НАСГ, испытуемые получали арамхол (в дозе 100 или 300 мг/сут) или плацебо 1 р./сут в течение 3-х мес. У 58 участников, которые завершили данное исследование, никаких серьезных неблагоприятных событий не наблюдалось. По истечении 3-х мес. авторы отметили уменьшение содержания жира в печени на 12,57–22,14% у пациентов, получавших препарат в дозе 300 мг/сут, в то время как в группе плацебо этот параметр увеличился на 6,39–36,27%. Содержание жира в печени уменьшилось и в группе, принимавшей 100 мг/сут, однако эти изменения были незначимыми [58]. В настоящее время проводится фаза IIb клинического исследования, включившего 240 больных с НАСГ, с целью определения эффективности и безопасности препарата у пациентов данной категории [59].

Эслидин®

гепатопротектор
с уникальным составом¹

Специально разработан для защиты печени
и восстановления обменных процессов
у пациентов с фоновой патологией
сосудов или ее риском.

Эссенциальные
фосфолипиды

300 мг



Метионин
(незаменимая
аминокислота)

100 мг

Эслидин® — комплексное действие:

- восстанавливает структуру и функции печени
- усиливает дезинтоксигирующую функцию печени
- снижает уровень холестерина в 2,5 раза активнее, чем препараты эссенциальных фосфолипидов без метионина²
- уменьшает отложение нейтрального жира в печени

Без рецепта!



¹Инструкция по медицинскому применению препарата
«Эслидин» по состоянию на ноябрь 2016 года.

²Вялов С.С. «Изменение иммунных маркеров
и липидного спектра при хронической патологии печени».
«Кардиосоматика», том 2, №3, 2011.

РУ- ЛСР-001048/08-26.02.2008
Дата оформления РУ-08.09.2009
Дата выпуска рекламы – январь, 2017 г.

АО «НИЖФАРМ», 603950, Российская Федерация,
Нижний Новгород, ул. Салганская, 7
Тел: +7 831 278 88 08, факс: +7 831 430 72 13
e-mail: med@stada.ru, www.stada.ru

Информация предназначена исключительно
для медицинских и фармацевтических работников
Реклама

STADA

www.stada.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



Селонсертиб (GS-4997) – ингибитор апоптоз-сигнал-регулирующей киназы 1. Апоптоз-сигнал-регулирующая киназа 1 (ASK1) активируется различными раздражителями, включая гипергликемию, TGF-бета и окислительный стимул в организме. Активированный ASK1 индуцирует апоптоз и фиброз через JNK1- и p38-зависимые сигнальные пути. У животных с НАСГ антагонист ASK1 индуцировал снижение содержания печеночного жира и фиброза. Он также способствовал уменьшению резистентности к инсулину и метаболического индекса, стимулируя потерю веса [60]. В феврале 2017 г. завершилось клиническое исследование по изучению влияния и безопасности монотерапии селонсертибом и комбинации препарата с симтузумабом у пациентов с НАСГ. Результаты исследования еще не опубликованы. Однако в 2016 г. на конференции Американской ассоциации по изучению заболеваний печени Rohit Loomba et al. доложили, что препарат способствует регрессии фиброза печени и снижению риска развития цирроза, а также уменьшению содержания жира в печени, АЛТ и ЦК-18 в сыворотке крови. Препарат показал хороший уровень безопасности [61, 62].

Симтузумаб – это гуманизированный иммуноглобулин G4, моноклональное антитело против лизилоксидазоподобного фермента-2, способствующего развитию фиброза за счет формирования поперечных связей коллагена I типа и эластина. В 2012 г. было начато рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое 96-недельное исследование с участием 222 пациентов с компенсированным фиброзом печени на фоне НАСГ. Основной целью данного исследования является оценка эффективности препарата в дозе 75 мг или 125 мг каждые 2 нед. в виде подкожных инъекций с целью предотвращения гистологического прогрессирования фиброза печени и клинического прогрессирования до цирроза печени у участников с НАСГ. Исследование подходит к концу, необходимо дождаться результатов [63].

Трансплантация печени

Цирроз печени в исходе НАЖБП входит в тройку основных причин пересадки печени (вместе с HCV-инфекцией и алкоголизмом). Пациенты с НАЖБП, перенесшие трансплантацию, имеют высокий риск летальных исходов

от сердечно-сосудистых осложнений и сепсиса, низкие риски недостаточности трансплантата. На показатели смертности в этой группе пациентов оказывают влияние ИМТ и СД2, а пациенты с ИМТ > 35 кг/м² умирают в течение 1 года после трансплантации.

Заключение

Подходы к терапии НАЖБП представлены на рисунке 1. Несмотря на значительные исследования и многочисленные клинические испытания, в настоящее время не имеется данных о достижении каким-либо фармакологическим агентом клинически значимого соотношения пользы и риска. Совместные усилия научного сообщества, фармацевтической промышленности, а также регулирующих органов в конечном итоге приведут к тому, что терапия НАЖБП будет окончательно разработана и утверждена. Для этого в дальнейшем требуется проведение развернутых мультицентровых исследований с обязательной динамической оценкой гистологической картины печени на фоне терапии.

Литература

1. Michelotti G.A., Machado M.V., Diehl A.M. NAFLD, NASH and liver cancer // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013. Vol. 10(11). P. 656–665.
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2015. № 6. С. 31–41 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. et al. Rasprostranennost' nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni u pacientov ambulatorno-poliklinicheskoy praktiki v Rossijskoj Federacii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2 // *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* 2015. № 6. S. 31–41 (in Russian)].
3. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol*. 2016. Vol. 64 (6). P. 1388–1402.
4. Duvnjak M., Lerotic I., Barsic N. et al. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease // *World J Gastroenterol*. 2007. Vol. 13. P. 4539–4550.
5. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2016. № 26(2). С. 24–42 [Ivashkin V.T., Maevskaja M.V., Pavlov Ch.S. et al. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni Rossijskogo obshhestva po izucheniju pecheni i Rossijskoj gastroenterologicheskoy associacii // *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* 2016. № 26(2). S. 24–42 (in Russian)].
6. Lazo M., Solga S.F., Horsa A. et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. P. 2156–2163.
7. Larson-Meyer D.E., Heilbronn L.K., Redman L.M. et al. Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, beta-cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29(6). P. 1337–1344.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Клиническое и патогенетическое обоснование применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении желчнокаменной болезни

К.м.н. Ю.О. Шульпекова¹, Н.В. Шульпекова¹, М.Ч. Семенистая¹,
А.А. Усанова², профессор Ч.С. Павлов¹, к.м.н. С.С. Кардашева¹

¹ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

²ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» МО РФ, Саранск

РЕЗЮМЕ

Камни, преимущественно состоящие из холестерина (ХС), встречаются в 75–90% случаев желчнокаменной болезни (ЖКБ). Впервые успешно растворения желчных камней удалось достичь почти 50 лет назад с помощью хенодесоксихолевой кислоты (ХДХК), однако ее применение оказалось сопряжено с нежелательными явлениями. Гидрофильная УДХК – пространственный стереоизомер (или эпимер, что более верно) ХДХК, не обладающий цитотоксичностью, показал более высокую эффективность и значительно лучшую переносимость и безопасность. Биологическое действие УДХК многогранно: влияние на насыщение желчи ХС (увеличивает дисперсию ХС с формированием жидкокристаллической фазы, снижает вязкость желчи и улучшает ее отток); противовоспалительное действие и влияние на сократительную активность желчного пузыря (ЖП) (подавляет экспрессию HLA-антигенов класса I на гепатоцитах и продукцию провоспалительных цитокинов, фагоцитоз, реакции перекисного окисления); влияние на клетки печени (активирует клеточные антиапоптотические механизмы); роль в регуляции обмена (эффекты УДХК опосредованы взаимодействием с ядерными фарнезоидными рецепторами X-клеток тонкой кишки и печени, и их активность влияет на липидный и глюкозный обмен); влияние на функциональное состояние кишечника (оказывает послабляющее действие, стимулируя кишечную секрецию и перистальтику). УДХК применяется для растворения мелких и средних холестериновых камней при условии сохраненной сократительной функции ЖП и проходимости желчных путей.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, желчнокаменная болезнь, биологическое действие, ядерные фарнезоидные рецепторы X (farnesoid X receptor, FXR), растворение камней, дозы, эффективность и безопасность, Урдокса®.

Для цитирования: Шульпекова Ю.О., Шульпекова Н.В., Семенистая М.Ч. и др. Клиническое и патогенетическое обоснование применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении желчнокаменной болезни // РМЖ. 2017. № 10. С. 745–749.

ABSTRACT

Clinical and pathogenetic rationale for the use of ursodeoxycholic acid in the treatment of cholelithiasis

Shul'pekova Yu.O.¹, Shul'pekova N.V.¹, Semenistaya M.Ch.¹, Usanova A.A.², Pavlov Ch.S.¹, Kardasheva S.S.¹

¹First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

²National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev, Saransk

Stones, mainly consisting of cholesterol (CS), are the most common (75–90% of cases of CLS). Almost 50 years ago the gallstones were successfully dissolved with the use of chenodeoxycholic acid (CDCA), but its application was associated with the adverse effects. Hydrophilic UDCA is a spatial stereoisomer (or more accurately an epimer) of CDCA, which does not have cytotoxicity, showed higher efficacy and significantly better tolerability and safety. The biological effect of UDCA is multifaceted: the effect on saturation of bile cholesterol - increases the dispersion of cholesterol with the formation of the liquid crystal phase, reduces the viscosity of bile and improves its outflow; anti-inflammatory effect and the effect on the contractile activity of the gallbladder - suppresses the expression of Class I HLA antigens on hepatocytes and the production of pro-inflammatory cytokines, phagocytosis, peroxidation reactions; effect on liver cells - UDCA activates cellular anti-apoptotic mechanisms; role in the regulation of metabolism - the effects of UDCA are mediated by interaction with nuclear farnesoid receptors of the X cells of the small intestine and liver, and their activity affects lipid and glucose metabolism; influence on the functional state of the intestine - it has a laxative effect, stimulating intestinal secretion and peristalsis. UDCA is used to dissolve small and medium cholesterol stones under the condition of preserved contractile function of the gallbladder and patency of the biliary tract.

Key words: ursodeoxycholic acid, cholelithiasis, biological action, nuclear farnesoid receptor X (farnesoid X receptor, FXR), dissolution of stones, dose, efficacy and safety, Urdoxa®.

For citation: Shul'pekova Yu.O., Shul'pekova N.V., Semenistaya M.Ch. et al. Clinical and pathogenetic rationale for the use of ursodeoxycholic acid in the treatment of cholelithiasis // RMJ. 2017. № 10. P. 745–749.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) вносит значительный вклад в общую заболеваемость и смертность населения всех стран мира. В индустриально развитых странах ее распространенность составляет 10–15%, а в

некоторых популяциях аборигенов Южной Америки шанс заболеть ЖКБ в течение жизни достигает 80%.

Камни, преимущественно состоящие из холестерина (ХС), наиболее распространены (75–90% случаев ЖКБ). Образование ХС-камней происходит на стадии образова-

ния литогенной желчи, нуклеации моногидрата ХС в толще муцинового геля (матрикса) и дальнейшего слияния и роста кристаллов.

Ведущая роль в образовании ХС желчных камней принадлежит, пожалуй, генетическим факторам. Их вклад в число случаев манифестного течения ЖКБ оценивается в 30% [1]. Генетические особенности определяют активность переносчиков основных компонентов желчи: ХС, фосфолипидов и желчных кислот (ЖК). Влияние образа жизни, сопутствующие заболевания и состояния вносят дополнительный вклад в перенасыщение желчи ХС, секрецию муцина и снижение опорожнения желчного пузыря (ЖП), а в ряде случаев играют даже основную роль. Среди них наиболее значимыми являются:

- особенности питания – избыточная углеводная нагрузка, питание с очень низкой суточной калорийностью (≤ 800 ккал/сут), возможно, большие перерывы в приеме пищи, а также полное парентеральное питание продолжительностью более 6–8 нед.;
- избыточная масса тела, инсулинорезистентность;
- колебания в содержании женских половых гормонов (повторные беременности, прием эстрогенсодержащих препаратов);
- заболевания с нарушением секреции и мальабсорбцией ЖК (первичный билиарный холангит, болезни терминального отдела подвздошной кишки);
- влияние лекарств (длительное применение октреотида).

Пигментные камни встречаются несколько реже. Их основной компонент – билирубин (БИЛ). Причинами их образования служат состояния, при которых происходит деконъюгация БИЛ под влиянием β -глюкуронидазы бактерий или эндогенной глюкуронидазы, он становится нерастворимым и включается в состав камней. Наиболее часто это наблюдается при хроническом гемолизе, бактериальной контаминации желчных путей, заболеваниях с поражением подвздошной кишки (в частности, при болезни Крона вследствие повышенной абсорбции неконъюгированного БИЛ в толстой кишке), наложении анастомозов, муковисцидозе, циррозе печени, синдроме Жильбера. Частота образования камней при гемолитической анемии у детей составляет 5%, достигая 40–50% во взрослом состоянии. При наличии гипербилирубинемии Жильбера риск образования камней возрастает в 4–5 раз [2, 3]. Повышенное содержание БИЛ моноконъюгата и неконъюгированного БИЛ способствует образованию комплексов с неорганическими ионами, преимущественно кальцием. К образованию пигментных камней приводят нарушения функции эпителия ЖП по поддержанию pH желчи и выработка бактериями фосфолипазы А, которая превращает фосфолипиды в лизолецитин и жирные кислоты, участвующие в образовании матрикса. Пигментные камни являются рентгеноконтрастными благодаря более высокому содержанию кальция.

Немаловажная роль в нарушении коллоидного состава желчи и образовании камней отводится нарушенной моторике ЖП вследствие его первичной гипокинезии или повышенного тонуса сфинктеров желчных протоков [4]. Показано, что в основе нарушенной моторики могут лежать воспалительные процессы с повышением активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), NO-синтазы и маркеров перекисного окисления липидов в слизистой ЖП и его мышечном слое. Развитие воспаления связывают с токсическим

влиянием гидрофобных ЖК и перенасыщением желчи ХС [5, 6].

Билиарный сладж можно рассматривать как ступень, предшествующую образованию ХС-камней. Согласно наблюдениям, в течение ближайших 2 лет сладж в $\approx 18\%$ случаев исчезает, в 60% – исчезает и появляется вновь, в 14% случаев образуются желчные камни, в 6% случаев возникают приступы билиарной колики. Сладж характерен для нарушения сократительной функции ЖП с гиперсекрецией муцина и ассоциирован практически с теми же факторами, что и ЖКБ [7, 8].

ЖКБ имеет симптомное течение (с билиарной болью и приступами колики) в 20% случаев, при этом наиболее высока вероятность развития осложнений. К осложнениям можно отнести часто рецидивирующие, трудно купируемые колики, острый холецистит, восходящий холангит, атаки острого билиарного панкреатита. Роль желчных камней и билиарного сладжа в патогенезе хронического панкреатита остается предметом дискуссий.

При бессимптомном носительстве заболевание обычно имеет доброкачественное течение, вероятность перехода в симптомную форму составляет не более 1–2% в год, а в течение 20 лет – 10–25%. Холецистэктомия (ХЭ) показана при манифестном течении ЖКБ, независимо от типа, числа и размера конкрементов, а также при симптомном течении билиарного сладжа. Это остается «золотым стандартом» лечения [8]. Если у пациента не было хотя бы одного эпизода билиарной боли, вероятность осложнений крайне мала. Поэтому, несмотря на широкую доступность и относительную безопасность метода лапароскопической ХЭ, большинство экспертов сходятся во мнении, что в отсутствие клинических проявлений и осложнений операция не показана, оптимальна «тактика выжидания» [9, 10].

Были предложены неинвазивные методики лечения ЖКБ: литотрипсия, контактный и пероральный литолиз. Метод экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии/пульверизации может быть эффективным у пациентов с высоким риском оперативного вмешательства: старше 70 лет, с высокой частотой сопутствующих заболеваний, при наличии единичных рентгенопрозрачных камней размером < 2 см. Этот метод выступает скорее как дополнение к пероральной терапии, поскольку позволяет увеличить площадь контакта препарата с фрагментами камней. Существенные недостатки литотрипсии – высокая частота рецидивов (11–26% в течение 24 мес.) и неблагоприятное отношение «цена/эффективность» [11]. Технология контактного растворения подразумевает введение средств, растворяющих ХС-камни (в частности, метилтретбутилового эфира) в ЖП путем чрескожной пункции или в желчный проток через эндоскоп. Метод не применяется у пациентов с высоким операционным риском. Сегодня литотрипсия и контактный литолиз в основном применяются лишь в отдельных европейских университетах и некоторых российских клиниках [12].

Пероральная литолитическая терапия

Если у пациента определяются преимущественно ХС (рентгенонегативные) камни небольшого размера или билиарный сладж в виде замазкообразной желчи, то может быть предпринята попытка растворения с помощью препарата урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Такой метод получил название «пероральная литолитическая терапия» и остается основным неинвазивным способом лечения ХС-камней [13].

История открытия УДХК. В Древнем Китае из желчи медведей выделяли лекарство, которое применялось при болезнях печени и желчных путей. В самом начале XX в. из желчи полярного медведя шведским исследователем Hammarsten выделена «урсохолевая кислота» (которая, по всей видимости, была представлена хенодезоксихолевой кислотой (ХДХК)). В 1927 г. Shoda выделил из медвежьей желчи УДХК в чистом виде и дал ей современное название. В дальнейшем было показано, что лечение ЖК приводит к растворению ХС-камней, однако первоначально применявшиеся дозы были недостаточно большими [14]. Впервые успешного растворения желчных камней удалось достичь почти 50 лет назад с помощью ХДХК – одной из важнейших первичных ЖК. Однако применение ХДХК оказалось сопряжено с нежелательными явлениями, такими как дозозависимое повышение активности аминотрансфераз, дислипидемия и развитие диареи. Такое действие объясняется гидрофобностью молекулы и способностью повреждать митохондриальные мембраны гепатоцитов и макрофагов печени. На смену ХДХК пришла более гидрофильная урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – пространственный стереоизомер (или эпимер, что более верно) ХДХК, которая показала более высокую эффективность и значительно лучшую переносимость [13, 15].

Биологические свойства УДХК. УДХК более гидрофильна, чем ХДХК. УДХК получила свое название от латинского корня «urso» («медведь»). Эта ЖК преобладает в составе медвежьей желчи, с чем связывают отсутствие склонности к образованию желчных камней у этих животных даже при продолжительном голодании во время зимней спячки. В составе желчи человека УДХК содержится в небольшом количестве (1–2%). На фоне лечения доля этой гидрофильной ЖК возрастает до 60%, а доля более токсичных гидрофобных ЖК, соответственно, падает.

Биологическое действие ЖК вообще и УДХК в частности весьма многогранно. Проявление ее лечебного эффекта определяется особенностями строения молекулы и циркуляции.

Влияние на насыщение желчи ХС. При применении УДХК (так же, как и ХДХК) существенного изменения общей концентрации ЖК в желчи не наблюдается, однако снижается степень насыщения желчи ХС. Если ХДХК снижает синтез ХС преимущественно за счет угнетения фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы, то УДХК – за счет снижения его абсорбции в кишечнике: благодаря более высокой гидрофильности УДХК увеличивает дисперсию ХС с формированием жидкокристаллической фазы [16]. Экстракция ХС из состава камней при применении ХДХК происходит за счет перевода в мицеллы, при применении УДХК – преимущественно за счет его перевода в жидкокристаллическую фазу [17, 18]. В фармакологических дозах УДХК снижает насыщение ХС желчи на 40–60% [19]. Таким образом, УДХК снижает вязкость желчи и улучшает ее отток, что также отчасти объясняет эффект растворения ХС-камней.

Противовоспалительное действие и влияние на сократительную активность ЖП. Весьма важен аспект противовоспалительного действия УДХК. В экспериментах показано, что она умеренно подавляет экспрессию HLA-антигенов класса I на гепатоцитах и продукцию провоспалительных цитокинов, фагоцитоз, реакции перекисного окисления. С этим связаны не только эффективность при заболеваниях печени, но и нормализующее влияние пре-

парата на сократительную активность ЖП при ЖКБ и билиарном сладже, и, возможно, дискинезии ЖП. Сократительная активность ЖП нарушается под влиянием литогенной желчи, вызывающей патологическую активацию циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) мышечного слоя и слизистой оболочки, что влечет снижение реакции на холецистокинин [20, 21].

Влияние на клетки печени. Вероятно, определенный вклад в растворение желчных камней вносит положительное влияние на функциональное состояние гепатоцитов, что, в свою очередь, сказывается на составе желчи. УДХК конкурентно подавляет всасывание в тонкой кишке гидрофобных ЖК, обладающих потенциальным цитотоксическим действием. Вытеснение цитотоксических ЖК предохраняет от развития митохондриальной дисфункции, сопровождающейся избыточной выработкой реактивных форм кислорода, от реакций повреждения гепатоцитов, воспаления, аномальной пролиферации желчных протоков; УДХК активирует клеточные антиапоптотические механизмы [22, 23]. С учетом такого аспекта действия УДХК широко применяется при холестатических заболеваниях печени, в т. ч. врожденных аномалиях, при которых оказывает защитный эффект в отношении повреждения холангиоцитов и гепатоцитов. Так, УДХК применяется при первичном билиарном холангите (прежнее название – первичный билиарный цирроз печени), первичном склерозирующем холангите, холестазах беременных, лекарственном холестазе, холестазе, ассоциированном с парентеральным питанием, реакции «трансплантат против хозяина», рецидивирующем семейном холестазе, синдроме Криглера – Найяра, синдроме Кабуки, как дополнительное патогенетическое средство при билиарной атрезии. При первичном билиарном холангите лечение в дозе 13–15 мг/кг/сут позволяет достичь снижения лабораторных маркеров повреждения печени, есть данные о замедлении прогрессирования фиброза и продления периода до трансплантации печени. При первичном склерозирующем холангите лечение УДХК в дозе 13–20 мг/кг/сут улучшает лабораторные показатели и положительно влияет на суррогатные маркеры прогноза [24].

На уровне посттрансляционных механизмов (активация киназ MAPK, ERK) УДХК стимулирует синтез и встраивание в каналикулярную мембрану гепатоцитов ключевых транспортеров компонентов желчи – экспортной помпы желчных солей (BSEP), экспортной помпы конъюгатов (MDR2), что особенно четко проявляется при холестазе беременных и некоторых формах лекарственного холестаза. На фоне приема УДХК повышаются уровень протеинкиназы С, кальций-зависимая секреция хлоридов и бикарбонатов холангиоцитами. Благодаря такому действию на переносчики проявляется умеренное холеретическое действие препарата. УДХК применяется как дополнительное лекарственное средство при муковисцидозе [22, 23].

Роль в регуляции обмена. Значительная часть эффектов УДХК опосредована взаимодействием с ядерными фарнезоидными рецепторами X (farnesoid X receptor, FXR) клеток тонкой кишки и печени, хотя УДХК является слабым антагонистом этих молекул [25]. FXR представляет собой своеобразный «биологический сенсор» ЖК, их активность влияет на липидный и глюкозный обмен. Однако, как показали исследования на животных, часть эффектов, связанных с изменением экспрессии генов, не имеет отношения к влиянию на FXR [26]. Другой тип рецепторов, с

которыми взаимодействуют ЖК и, в частности, УДХК, – это G-белок, сцепленный рецептор TGR5. TGR5 локализуется на клетках нейронов межмышечного сплетения кишечника, L-клетках кишечника, печени (холангиоцитах, эндотелии синусоидов, клетках Купфера) и спинного мозга. Через посредство L-клеток УДХК стимулирует секрецию глюкагоноподобного пептида-1 и нормализует секрецию инсулина [27, 28].

Влияние на функциональное состояние кишечника. Общеизвестна роль ЖК в активации панкреатической липазы, эмульгировании жирных кислот и жирорастворимых витаминов с образованием мицелл – необходимого условия их абсорбции в тонкой кишке. Благодаря взаимодействию с рецепторами толстой кишки УДХК, как и другие ЖК, оказывает послабляющее действие, стимулируя кишечную секрецию и перистальтику. УДХК положительно влияет на дифференцировку эпителия толстой кишки. В условиях избыточного содержания ЖК (предположительно дезоксихолевой в условиях запора) в фокусах эпителия с уже имеющейся мутацией APC/кадхерина, имеющих преимущество роста, они нарушают целостность эпителия толстой кишки и дополнительно стимулируют пролиферацию и повреждения ДНК [29]. По-видимому, УДХК может проявлять свойство хемоканцеропревенции.

Фармакокинетика УДХК. При приеме внутрь основная часть дозы УДХК абсорбируется в тощей и проксимальной части подвздошной кишки путем пассивной диффузии и поступает по воротной вене в печень. В печени УДХК конъюгируется с глицином или таурином и выводится в желчь, где концентрируется. В системный кровоток попадает лишь небольшое ее количество. УДХК в значительной мере подвержена энтерогепатической циркуляции, а также подвергается превращению кишечными бактериями с образованием 7-кето-литохолевой и литохолевой кислот, которые выводятся с калом. Через почки экскретируется $\approx 1\%$ дозы. Период полувыведения составляет 3–6 дней; постоянный уровень концентрации достигается в течение 3 нед. от начала терапии. В условиях билиарной обструкции прием УДХК может усугубить повреждение печени [30]. Продолжительное повышенное содержание в системной циркуляции или в просвете кишечника может оказывать токсическое действие, поэтому крайне нежелательно превышать рекомендуемые дозы препарата.

Данные об эффективности литолитической терапии. При ЖКБ УДХК применяется для растворения мелких и средних флотирующих рентгеногегативных ХС-камней (размером не более 20 мм, наиболее оптимально – до 5 мм) при условии сохраненной сократительной функции ЖП и проходимости желчных путей. Успех лечения зависит главным образом от сочетания 3 факторов: адекватного отбора пациентов (по размеру и типу камней, а также по признакам отсутствия ожирения и небольшой выраженности симптоматики), оптимальной дозировки и продолжительности лечения [31–34]. В мелких камнях включения кальция наименее выражены.

УДХК также можно назначать для профилактики образования желчных камней при быстрой потере массы тела (например, после бариатрических вмешательств и на фоне очень низкокалорийной диеты). Для растворения камней применяется доза порядка 10 мг/кг/сут, более высокие дозы не показали преимуществ. Частота растворения камней за 6 мес. лечения в группе оптимально подобранных пациентов составляет 30–60%, а при размере камней < 5 мм

вероятность растворения – 90% [35]. Самые низкие шансы, даже на протяжении терапии в течение 12 мес. – при наличии камней, близких по размеру к 20 мм, особенно множественных [35]. В целом же литолитическая терапия с эффектом может быть применена примерно у каждого десятого пациента [35].

На фоне терапии происходит снижение около 1 мм диаметра камня в месяц. После полного растворения нужно продолжить лечение УДХК на протяжении еще 3 мес. для растворения микроскопических камней, невидимых при УЗИ.

Отсутствие или минимальные изменения диаметра камней в течение 6–12 мес. лечения УДХК – плохой прогностический признак в отношении их растворения [32].

Аспект умеренного влияния УДХК на сократительную активность ЖП рассматривается как положительное свойство, поскольку отражает уменьшение степени литогенности желчи, выраженности воспаления в стенке и улучшение реакции на эндогенный холецистокинин [36]. На фоне улучшения сократительной активности ЖП при приеме УДХК не показано нарастания частоты осложнений ЖКБ. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с симптомным течением ЖКБ, которым планировалась ХЭ, показано, что применение УДХК может способствовать уменьшению выраженности симптоматики; параллельно с этим отмечалось существенное снижение содержания маркеров воспаления и перекисного окисления в тканях ЖП, улучшалась его способность к сокращению [20]. Аналогичные по сути результаты получены в неконтролируемом исследовании других авторов [21]. По-видимому, при длительном симптомном течении болезни обратимость восстановления функции ЖП может утрачиваться.

Есть и противоположные данные – об отсутствии улучшения течения симптомной формы ЖКБ на фоне лечения УДХК [37]. Разноречивость данных исследований может объясняться особенностями критериев отбора больных в исследование.

Для уменьшения активности ЦОГ-2 в мышечном слое желчных путей и связанных с этим нарушений моторики, улучшения оттока желчи в 12-перстную кишку предложено сочетать терапию УДХК со спазмолитиками и ингибиторами ЦОГ-2 [3]. Добавление в терапии УДХК прокинетики домперидона не оказывало дополнительного эффекта на фракцию сокращения ЖП [38].

Билиарный сладж – еще одно показание для применения УДХК. УДХК удлиняет время нуклеации пузырной желчи, переводя взвесь ХС из пузырьков в форму мицелл [39].

Положительный эффект приема УДХК в течение 3–6 мес. при сладже показан при идиопатическом панкреатите: на этом фоне удалось достичь снижения частоты обострений на протяжении 44 мес. [32].

Наиболее значимое ограничение терапии УДХК при ЖКБ – высокая частота рецидивов. По данным нескольких работ, частота рецидивов составляет 30–50% через 5 лет и 50–70% через 12 нед. после успешной терапии, особенно при множественных конкрементах [32, 34, 35].

Помимо способности растворять ХС-камни не менее важный аспект лечебного действия УДХК связан с ее противовоспалительной активностью. При симптомном течении ЖКБ прием УДХК способствует уменьшению частоты приступов билиарной боли и развития острого холецистита: интересно, что этот эффект не зависел от растворения камней [40]. Справедливости ради нужно отметить, что ре-

зультаты не всех работ согласуются с представленными данными, хотя пациенты могут оказаться несопоставимыми по характеру течения ЖКБ [41]. В последнем исследовании необходимость в проведении ХЭ через 100 дней достигала 75% как в группе УДХК, так и в группе плацебо.

Есть данные, что УДХК может применяться для первичной профилактики пигментных камней, поскольку подавляет секрецию мукогликопротеинов, представляющих существенный компонент матрикса черных пигментных камней. Возможно также, что УДХК в толстой кишке растворяет неконъюгированный БИЛ и препятствует образованию комплексов с кальцием [2].

Таким образом, успешное применение УДХК в лечении ЖКБ обусловлено не только ее способностью к растворению конкрементов, уменьшению литогенности желчи, но и противовоспалительным влиянием на желчные пути, а это, в свою очередь, в определенной мере способствует улучшению моторики и желчеоттока.

С учетом частого сочетания ЖКБ и неалкогольной жировой болезни печени (в особенности у лиц с избыточной массой тела и инсулинорезистентностью) и наличия у УДХК умеренного гиполипидемического, противовоспалительного и антифибротического действия этот препарат может оказывать положительное влияние на состояние печени и по показаниям назначаться в комбинации со статинами.

Оригинальный препарат Урсо (Токуо Tanabe Co., Япония) ушел с рынка РФ в 2002 г. В настоящее время на российском рынке гепатопротекторов представлены только дженерические варианты УДХК. Нужно отметить, что не все препараты УДХК демонстрируют в клинической практике сопоставимый терапевтический эффект. В этой связи заслуживает внимания препарат Урдокса®, обладающий характеристиками, аналогичными таковым референтного препарата УДХК (Германия), при инфракрасной спектроскопии [42]. Кроме того, данный препарат использовался в достаточном количестве клинических исследований, показавших его терапевтическую эффективность при различных видах патологий [43, 44]. Урдокса® производится из европейской субстанции (Industria Chimica Emiliana) по стандартам GMP на российском производстве, что позволяет предложить потребителям привлекательную цену, особенно значимую при курсовом приеме. Урдокса® входит в перечень жизненно важных лекарственных средств. Высокий профиль безопасности позволяет применять препарат у детей старше 3 лет. Благодаря доступной цене препарат Урдокса® может с успехом заменять более дорогие аналоги в рамках МНН УДХК. Каждая капсула препарата содержит 250 мг УДХК (№ 50 и № 100).

Литература

1. Nakeeb A., Comuzzie A.G., Martin L. et al. Gallstones: genetics versus environment // Ann Surg. 2002. Vol. 235. P. 842–849.
2. The Role of Ursodeoxycholic Acid in Treatment of Gallstones in Hemolytic Disorders. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02472509. <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>.
3. Chen X.W., Cai J.T. The impact of selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib on the formation of cholesterol gallstone // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2003. Vol. 42(11). P. 797–799.
4. Buser K.B. Endoscopically Obtained Bile Aspirate is an Accurate Adjunct in the Diagnosis of Symptomatic Gallbladder Disease // JSL. 2010. Vol. 14(4). P. 498–501.
5. Carotti S., Guarino M.P., Cicala M. et al. Effect of ursodeoxycholic acid on inflammatory infiltrate in gallbladder muscle of cholesterol gallstone patients // Neurogastroenterol Motil. 2010. Vol. 22(8). P. 866–873.
6. Behar J., Mawe G.M., Carey M.C. Roles of cholesterol and bile salts in the pathogenesis of gallbladder hypomotility and inflammation: cholecystitis is not caused by cystic duct obstruction // Neurogastroenterol Motil. 2013. Vol. 25(4). P. 283–290.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Урдокса®

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)



Лечение заболеваний печени и желчевыводящих путей

- Первичный билиарный цирроз при отсутствии признаков декомпенсации (симптоматическое лечение)
- Растворение холестериновых камней желчного пузыря
- Билиарный рефлюкс-гастрит
- Первичный склерозирующий холангит
- Алкогольная болезнь печени
- Неалкогольный стеатогепатит
- Кистозный фиброз (муковисцидоз)
- Дискинезия желчевыводящих путей
- Хронические гепатиты различного генеза

Субстанция ICE (Италия)

Производство в соответствии с Европейским стандартом GMP

Регистрационный номер: ЛСП-001873/09.

www.obolenskoe.ru

obc pharm

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Лекарственные поражения печени: в фокусе силимарин

К.М.Н. Е.И. Вовк

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Распространенность лекарственных поражений печени (ЛПП) — клинко-морфологических вариантов повреждения печени, вызванных приемом лекарственных средств в разных странах достигает 5–20%, что также, по некоторым данным, соответствует 10% всех побочных реакций организма человека, связанных с применением лекарственных препаратов. В данной статье подробно рассматриваются предикторы ЛПП, патогенез при первичных, генетически зависимых и токсических лекарственных реакциях, клинко-морфологические формы ЛПП, включен алгоритм медицинской помощи при ЛПП в зависимости от типа побочного действия. Препаратами первого выбора для лечения ЛПП являются гепатопротекторы, которые позволяют увеличивать устойчивость гепатоцитов к токсическим воздействиям, противостоять развитию и прогрессированию хронического воспаления в печени и препятствовать развитию ее фиброза. В статье рассматриваются свойства стандартизированного силимарина — препарата Легалон®, который одобрен FDA в США и EMEA в Европе. Эффективность применения силимарина для профилактики ЛПП доказана в ряде экспериментальных и клинических исследований у пациентов, получавших противотуберкулезную, цитостатическую терапию, а также препараты для лечения болезни Альцгеймера. Основные механизмы гепатопротекторного действия силимарина — антиоксидантный, противовоспалительный, регенеративный, мембрано-стабилизирующий и антифибротический.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, побочный эффект, силимарин, Легалон®, антиоксидант.

Для цитирования: Вовк Е.И. Лекарственные поражения печени: в фокусе силимарин // РМЖ. 2017. № 10. С. 750–753.

ABSTRACT

Drug-induced liver injury: silymarin

Vovk E.I.

Moscow State Medical Stomatological University named after A.I. Evdokimov

The prevalence of drug-induced liver injury (DILI) - clinico-morphological variants of liver damage caused by medication intake - reaches 5-20% in different countries, which according to some data corresponds to 10% of all adverse reactions of the human body associated with the use of medications. This article examines in detail the predictors of DILI, the pathogenesis of primary, genetically-dependent and toxic drug reactions, clinico-morphological forms of DILI, the algorithm of medical care depending on the type of side effect. The drugs of the first choice for the DILI treatment are hepatoprotectors, which increase the ability of hepatocytes to resist toxic effects, withstand the development and progression of chronic inflammation in the liver, and inhibit the development of liver fibrosis. The publication reflects the properties of standardized silymarin, Legalon®, which is approved by international agencies - the FDA and EMEA in the US and Europe. The effectiveness of the use of silymarin for the prevention of DILI has been demonstrated in a number of experimental and clinical studies for patients receiving anti-tuberculosis, cytostatic therapy, as well as drugs for the control of Alzheimer's disease. The main mechanisms of hepatoprotective action of silymarin are antioxidant, anti-inflammatory, regenerative, membrane-stabilizing and antifibrotic.

Key words: drug-induced liver injury, side effect, silymarin, Legalon®, antioxidant.

For citation: Vovk E.I. Drug-induced liver injury: silymarin // RMJ. 2017. № 10. P. 750–753.

Лекарственные поражения печени (ЛПП) — разнородная группа клинко-морфологических вариантов повреждения печени, вызванных приемом лекарственных средств. Точных данных о частоте ЛПП нет, однако считается, что они составляют около 10% от всех побочных реакций организма человека, связанных с применением лекарственных препаратов. В среднем частота гепатотоксичности составляет 6–8 случаев на 100 тыс. человек.

Известно, что:

- лекарственная интоксикация является причиной около 25% острой печеночной недостаточности;
- лекарства являются причиной 2–5% всех госпитализаций по поводу желтухи;
- лекарства вызывают 10% всех случаев острого гепатита и 9% случаев стеатоза печени.

Достаточно высокая частота тяжелых ЛПП (уступает только аллергиям) понятна — печень обеспечивает пер-

вичную биотрансформацию ксенобиотиков и играет центральную роль в конечном метаболизме большинства лекарственных средств. Смертность при ЛПП составляет 5–12% (без учета летальности при суицидальных отравлениях парацетамолом) [1]. Однако распространенность различных клинко-морфологических форм ЛПП варьирует в разных странах. Так, в Западной Европе острый лекарственный гепатит составляет 15–20% фульминантных гепатитов, в Японии — 10%, в России — 5%.

Известно более 1 тыс. гепатотоксичных лекарств. Чаще всего ЛПП вызывают антибиотики и препараты для лечения туберкулеза, нестероидные противовоспалительные препараты, нейроактивные лекарственные средства, гормональные, цитостатические, гипотензивные, антиаритмические препараты.

ЛПП чаще встречаются у пожилых людей и у женщин, что обусловлено более низким метаболическим потенциалом печени и более высокой частотой полипрагмазии.

Предикторами развития ЛПП являются:

- передозировка как нарушение предписанного производителем режима дозирования;
- неверное дозирование лекарств с узким «терапевтическим окном» в высоких дозах (дигоксин, диклофенак, тетрациклин и др.);
- полипрагмазия (конкуренция лекарств за пути метаболизма и выведения, а также фармакодинамическая несовместимость);
- нарушение принципов индивидуализации режима лечения (у пожилых и старых людей, при заболеваниях с нарушением функции печени и почек, при лихорадке и острых заболеваниях, низкой массе тела и кахексии, при лечении детей) (рис. 1) [2].

В развитии поражения печени при первичных, генетически-зависимых и токсических лекарственных реакциях может участвовать несколько механизмов и «патогенетических перекрестов» (табл. 1).

Но обычно гепатотоксичное лекарство поражает конкретные клеточные структуры или молекулярные процессы, участвующие в его биотрансформации (табл. 2).

Характер гепатотоксичности лекарства определяется не только его основным действием, но и фармакокинетикой: принятой дозой, характером распределения, первичным метаболизмом, путями экскреции и его взаимодействием с другими лекарствами (в т. ч. фармакогенетическим).

Таким образом, при диагностике ЛПП в медицинской практике целесообразно выделить:

- Основной из двух общих механизмов, ставший причиной гепатоцитотоксичности:
 - физико-химическое повреждение (активация свободнорадикальных процессов, повреждение плазматической и цитоплазматической мембран, нарушение функций митохондрий, внутриклеточного ионного гомеостаза, дезагрегация рибосом и эндоплазматического ретикулаума);
 - иммунные механизмы (образование неоантигенов и аутоантител, функционирование киллерных лимфоцитов, синтез провоспалительных цитокинов, активация системы комплемента).
- Клинико-морфологическую форму ЛПП.

Алгоритм медицинской помощи при ЛПП включает 2 основные стратегии:

- При идиосинкразии (побочный эффект типа В) – своевременная диагностика ЛПП и как можно более ран-

няя отмена «виновного» препарата + патогенетическая гепатотропная терапия (например, при развитии гепатита на фоне терапии парацетамолом, НПВП или антибиотиками).

- При назначении гепатотоксичных препаратов, механизм негативного действия которых на печень известен и развитие ЛПП ожидаемо (побочный эффект типа А), – активная индивидуализация режима лечения + профилактическая гепатотропная терапия ЛПП (например, при химиотерапии у онкологических больных, лечении туберкулеза или длительном приеме анаболических стероидов) (табл. 3).

При реализации любого из механизмов существует «терапевтическое окно» для уменьшения тяжести поражения, коррекции клинических проявлений и, главное, предотвращения хронизации ЛПП и уменьшения риска развития фиброза/цирроза печени. Препаратами первого выбора для лечения ЛПП являются гепатопротекторы.

Таблица 1. Патогенез лекарственных поражений печени

Патогенез	Морфологические изменения
Связывание с белками	Иммунный цитолиз, фиброгенез
Иммунное повреждение мелких протоков	Дуктулярный холестаз, билиарный цирроз, синдром исчезающих протоков
Первичная сенсibilизация клеток Ито	Фиброгенез
Поражение гепатоцитов III зоны	Пелиоз, веноокклюзионная болезнь
Первичное нарушение функции транспортных молекул	Паренхиматозно-канальцевый холестаз (синдромы Ротора, Дубина – Джонсона)
Деструкция фосфолипидов мембран	Стеатогепатит, гепатоцеллюлярный холестаз, интоксикация
Индукция ферментов I фазы. Перекисное окисление липидов	Некрозы гепатоцитов, гепатит, повреждение ДНК, стеатифиброз
Дозозависимое нарушение транспортных молекул	Паренхиматозно-канальцевый холестаз (конъюгированный)
Перегрузка II фазы	Холестаз с неконъюгированным билирубином, цитолиз, гепатит

Таблица 2. Клинико-морфологические формы лекарственных поражений печени

<i>Острый гепатит</i>	
Острый некроз гепатоцитов	Изониазид, диклофенак, фентонин, галотан, сульфаниламиды, парацетамол, кетоконазол
<i>Стеатоз</i>	
Макровезикулярный	Метотрексат, кортикостероиды, нифедипин, парентеральное питание, колестирамин
Микровезикулярный	Вальпроевая кислота, тетрациклин, пироксикам, аспирин
Фосфолипидоз	Амиодарон
<i>Холестаз</i>	
Острый	Ампициллин, эритромицин, сульпиндак
Хронический	Хлорпромазин, имидазол, триметоприм, сульфаметоксазол, тетрациклин, ибупрофен
Гранулематозный гепатит	Карбамазепин, аллопуринол, гидралазин
Цирроз/фиброз	Фенотиазины, метилдопа, нитрофураны, метотрексат

Осложнения фармакотерапии составляют 51–70% всех неблагоприятных последствий лечения, гепатопатии – 10–15% [2].

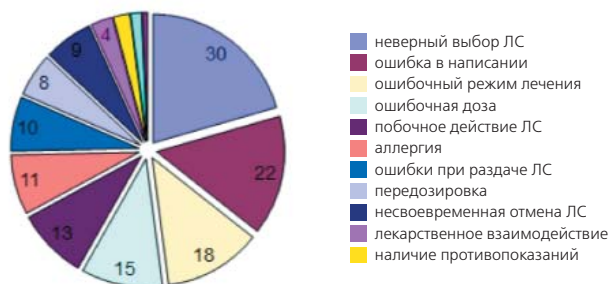


Рис. 1. Причины лекарственных поражений печени (на каждые 100 случаев)

В настоящее время гепатопротекторы рассматриваются как класс препаратов различной структуры и механизмов действия, которые способны (ВОЗ, 2000):

- стимулировать функциональную активность гепатоцитов и увеличивать их устойчивость к токсическим воздействиям;
- противостоять развитию и прогрессированию хронического воспаления в печени;
- препятствовать развитию фиброза печени.

Основные требования к «идеальному» гепатопротектору были сформулированы R. Preisig [3]:

- достаточно полная абсорбция;
- наличие эффекта «первого прохождения» через печень;
- выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

Стандартизированный силимарин – немецкий препарат Легалон® удовлетворяет практически всем этим требованиям. Силимарин, получаемый из плодов расторопши пятнистой, содержит смесь флавонолигнанов, среди которых силибинин обладает наибольшей биологической активностью. В препарате Легалон®, по сравнению с другими лекарствами этого ряда, доля силибинина составляет не менее 60% по отношению к другим фракциям.

Существенно увеличить содержание очищенного силибинина позволило внедрение процесса совместной преципитации, обеспечивающего высокую очистку первичного силимарина. Это позволило увеличить биодоступность до 85%. При приеме внутрь Легалон® быстро растворяется и поступает в кишечник. После всасывания в кишке через систему воротной вены 85% силибинина через 45 мин поступает в печень и избирательно распределяется в гепатоцитах. Силимарин метаболизируется в печени: I фаза – с участием СУР450 3A4, II фаза – путем сульфатирования или глюкуронизации с активной секрецией метаболитов в желчь с участием гликопротеина Р (MDR2) и Na⁺-зависимого транспортера органических анионов и солей желчных кислот через каналикулярную мембрану гепатоцита (BSEP). Максимальная концентрация в желчи в 100 раз выше, чем в плазме. При ЛПП Легалон® восстанавливает процессы нормальной биотрансформации и уменьшает кон-

центрацию электрофильных метаболитов физиологическим путем. Препарат одобрен международными агентствами – FDA и EMEA в США и Европе.

История применения силимарина в медицине насчитывает более 2 тыс. лет, а современная доказательная база его эффективности содержит свыше 1500 исследований (PubMed) [4]. В настоящее время накоплены научные доказательства, касающиеся основного механизма гепатопротекторного действия силимарина – антиоксидантного. Доказано, что силимарин способен инактивировать свободные радикалы и нивелировать перекисное окисление липидов (ПОЛ) (основную причину окислительной деградации полиненасыщенных жирных кислот в биологических мембранах), которое развивается при перегрузке печени различными ксенобиотиками: алкоголем, экологическими токсинами, токсикантами пищи и лекарствами. Этот процесс запускается при внутриклеточном окислительном стрессе, когда происходит увеличение производства свободных радикалов и перекисей, которое критически снижает ресурсы и эффективность антиокислительных защитных систем клетки. На модели гепатотоксического действия высоких доз ацетаминофена (ПОЛ, истощение глутатиона, деструкция клеточных мембран, некроз гепатоцитов) силибинин продемонстрировал способность предотвращать истощение глутатиона и ПОЛ, вызванных острой ацетаминофеновой интоксикацией [5].

В плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) G. Palasciano et al. у 60 пациентов, принимавших препараты фенотиазинового ряда и/или бутирофеноны не менее 5 лет без симптомов ЛПП, силимарин в дозе 800 мг/сут достоверно снижал в плазме содержание маркера свободнорадикального окисления жирных кислот клеточных мембран – малонового диальдегида [6]. Авторы также считают, что силимарин обладает выраженным мембраностабилизирующим действием.

Эффективность применения силимарина для лечения и профилактики ЛПП на фоне лечения туберкулеза была показана в ряде экспериментальных и клинических исследований [7, 8]. Так, в работе D. Magula et al. была показана эффективность 8-недельной комбинированной терапии силимарином и фумарией в профилактике гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов (изониазид, рифампицин) [9]. По данным Н.С. Белоусовой, Легалон® (70 и 140 мг силимарина) эффективно предупреждал развитие побочных эффектов и ЛПП при приеме противотуберкулезных препаратов у 96 пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью туберкулеза (МЛУ/ШЛУ-ТБ). По мнению автора, для улучшения пере-

Таблица 3. Типы побочного действия

Тип побочного действия	Тип А Adverse effect	Тип В Adverse reaction / side effect
Описание	Не намеренное, но известное по симптомо-комплексу и ожидаемое повреждающее действие – около 65% неблагоприятных последствий лечения	Неблагоприятная реакция на правильно назначенное лечение, когда альтернатива отсутствует и характер повреждающего действия может быть не известен – 35% неблагоприятных последствий лечения
Возможные причины	Недостаточная индивидуализация лечения. Недоучет коморбидного статуса. Нежелательное лекарственное взаимодействие. Прямые ошибки назначения. Недостаточная профилактика известных побочных эффектов лечения	Аллергия. Реализация известного риска побочного действия. Измененная или нетипичная реактивность больного

носимости и предотвращения ранней отмены противотуберкулезных препаратов 2-го ряда терапию препаратом Легалон® необходимо назначать одновременно с началом химиотерапии [10]. Allain et al. изучали способность силимарина предотвращать развитие побочных реакций такрина у пациентов с болезнью Альцгеймера в 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ. Несмотря на незначимые различия биохимических показателей (АЛТ и АСТ) в обеих группах, в группе силимарина отмечалось значительное уменьшение частоты развития побочных реакций такрина, особенно гастроинтестинальных, что позволило авторам рекомендовать силимарин как средство, уменьшающее риск развития осложнений терапии такрином [11]. Терапия силимарином также оказалась эффективной в отношении уменьшения цитолиза гепатоцитов (острый гепатит) при химиотерапевтическом лечении детей с острым лимфобластным лейкозом. В плацебо-контролируемом двойном слепом РКИ у 50 детей (24 — опытная группа, 26 — плацебо) ЛПП были вызваны приемом цитостатиков (винкристина, метотрексата, меркаптурина, тиогуанина и др.), которые назначались согласно стандартным протоколам лечения. На 56-й день лечения у пациентов, получавших силимарин, было выявлено достоверное уменьшение титров АСТ ($p=0,05$) и АЛТ ($p=0,07$). Важно, что в группе, получавшей силимарин, не отмечено снижения эффективности цитостатиков, она оставалась такой же, как и у пациентов группы плацебо [12].

Таким образом, очищенный силимарин (Легалон®) обладает комплексным противовоспалительным, антиоксидантным, регенеративным, мембрано-стабилизирующим и антифибротическим действием при ЛПП различной этиологии и может использоваться для их профилактики.

Способы применения препарата Легалон® различаются в зависимости от клинического течения ЛПП и цели лечения. При ЛПП с умеренно выраженным синдромом цитолиза рекомендуется прием по 70 мг 3 р./сут в течение 3–4 мес.; при ЛПП с тяжелым цитолизом — по 140 мг 3 р./сут 3–4 нед., с переходом на поддерживающую дозу — 70 мг 3 р./сут 3–4 мес.; при ЛПП с холестазами — в комбинации с адеметионином и урсодезоксихолевой кислотой.

При хронических интоксикациях (лекарствами, промышленными, бытовыми гепатотоксическими соединениями), при необходимости медикаментозной терапии пациентам с диффузными заболеваниями печени любой этиологии, а также для профилактики ЛПП работникам вредных производств назначают Легалон® 70 мг 3 р./сут по 3–4 мес. 2–3 раза в год. При необходимости возможно комбинирование с эссенциальными фосфолипидами (ЭФ) и витаминами группы В. Но стоит заметить, что прием оригинального силимарина может способствовать самостоятельному синтезу ЭФ.

Литература

1. Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени. Учебно-методическое пособие для врачей. М.: ИУВ ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», 2010. 64 с. [Butorova L.I., Kalinin A.V., Loginov A.F. Lekarstvennyye porazheniya pecheni. Uchebno-metodicheskoe posobie dlja vrachej. M.: IUV FGU «NMHC im. N.I. Pirogova», 2010. 64 s. (in Russian)].
2. Webb R., Curri M., Morgan C.A. et al. The Australian Incident Monitoring Study: an analysis of 2000 incident reports // Anaesth Intensive Care. 1993. Vol. 21. P. 520–528.
3. Preisig R. Supplements to the editorial "Liver protection therapy" // Schweiz Rundsch Med Prax. 1970. Vol. 59. P. 1559–1560.
4. Strader D.B., Bacon B.R., Lindsay K.L. et al. Use of complementary and alternative medicine in patients with liver disease // Am. J. Gastroenterol. 2002. Vol. 97(9). P. 2391–2397.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.tmj.ru>



Легалон®
на основе экстракта расторопши

ПОМОЖЕТ СОХРАНИТЬ ЗДОРОВЬЕ ПЕЧЕНИ



- Стандартизированный силимарин²
- Высокая биодоступность (85%) за счет особой системы очистки и стандартизации¹
- Снижение печеночной симптоматики и нормализация уровня печеночных ферментов³

МЕДА

Сделано в Германии

**УЗНАЙТЕ, КАК СОХРАНИТЬ ЗДОРОВЬЕ ПЕЧЕНИ НА
WWW.LEGALON.RU**

Легалон® 140 рег. уд. ПН011335/01 от 26.06.09 Легалон® 70 рег. уд. ПН011336/02 от 24.06.09

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

1 Инструкция по медицинскому применению Легалон 140
2 Максимальная дозировка силимарина в препарате Легалон 140 по данным IMS апр. 2017 на рынке РФ.
3 Клиническая фармакология стр. 85-92: Буторова Л.И., Цибизова Т.А., Калинин А.В. Возможности использования Легалона при неалкогольной жировой болезни печени ООО «МЕДА Фарма», 109028, г. Москва, Серебрянская наб., 29, БЦ Серебряный город, 9 этаж. Тел. (495) 660-53-03. ФС-99-02-003291 от 05.09.13. www.medapharma.ru. Реклама. RU.LEG.17.04.04 апрель 17
Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению.

Влияние психосоматических факторов на течение заболеваний органов пищеварения

Профессор Е.Ю. Плотникова¹, профессор Т.Ю. Грачева¹, Я.В. Москвина²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский ГМУ» МЗ РФ

²ГКУЗ КО «Кемеровская областная клиническая психиатрическая больница»

РЕЗЮМЕ

В возникновении и течении заболеваний желудочно-кишечного тракта особую роль играют психосоматические факторы. Для функциональных заболеваний желудка и кишечника, а также других органов (поджелудочной железы, желчных путей и желчного пузыря) характерны висцеральные боли и нарушения моторики. В ряде случаев у таких пациентов имеются коморбидные поведенческие расстройства: тревога или депрессия. Депрессия как результат хронического стресса ведет к анатомическим и биохимическим изменениям в корковых и подкорковых структурах мозга, вызывая нарушение синтеза серотонина и других нейромедиаторов, воздействующих не только на функции ЖКТ, но и на другие функции автономной нервной системы. В таких случаях функциональные желудочно-кишечные расстройства могут определяться расстройством оси «ЖКТ – мозг». Центральная схема боли изменяется при появлении хронического стресса, который также влияет на изменение моторики и проницаемости в ЖКТ. Выбор препаратов для лечения этих заболеваний должен включать психотропные препараты, соматические нейролептики и антидепрессанты.

Ключевые слова: психосоматические расстройства, гастроэнтерология, Римские критерии IV, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, нейролептики, антидепрессанты.

Для цитирования: Плотникова Е.Ю., Грачева Т.Ю., Москвина Я.В. Влияние психосоматических факторов на течение заболеваний органов пищеварения // ГМЖ. 2017. № 10. С. 754–759.

ABSTRACT

Influence of psychosomatic factors on the course of the digestive system diseases

Plotnikova E.Yu.¹, Gracheva T.Yu.¹, Moskvina Ya.V.²

¹ Kemerovo State Medical University

² Kemerovo Regional Clinical Psychiatric Hospital

In Psychosomatic factors play a special role in the occurrence and course of diseases of the gastrointestinal tract. Visceral pains and motor disorders are characteristic for functional diseases of the stomach and intestines, as well as other organs (pancreas, biliary tract and gallbladder). In some cases, such patients have comorbid behavioral disorders: anxiety or depression. Depression as a result of chronic stress leads to anatomical and biochemical changes in the cortical and sub-cortical structures of the brain, causing a disruption in the synthesis of serotonin and other neurotransmitters, affecting not only the gastrointestinal tract, but also other functions of the autonomic nervous system. In such cases, functional gastrointestinal disorders can be determined by the disorder of the axis "gastrointestinal tract (GIT) - the brain". The central scheme of pain changes with the appearance of chronic stress, which also affects the change in motility and permeability in the digestive tract. The choice of drugs for the treatment of these diseases should include psychotropic drugs, somatic neuroleptics and antidepressants.

Key words: psychosomatic disorders, gastroenterology, Rome criteria IV, functional dyspepsia, syndrome of the angry intestines, neuroleptics, antidepressants.

For citation: Plotnikova E.Yu., Gracheva T.Yu., Moskvina Ya.V. Influence of psychosomatic factors on the course of the digestive system diseases // ГМЖ. 2017. № 10. P. 754–759.

«Тайна взаимоотношений *psyche* и *soma* – это неисчерпаемый источник научного поиска, в котором интегрируются знания и усилия специалистов различного профиля для решения конкретных медико-социальных задач» [1].

Соотношение «соматического» и «психического» всегда было важно в медицинской практике. Психическое состояние человека тесно связано с функционированием системы органов ЖКТ. Сложившиеся идиоматические выражения отражают эту тесную связь: «живот сводит от страха», «печенкой чую», «желчный характер» и др. Общая патология человека абстрактно представляется как континуум этих двух видов заболеваний, находящихся между полюсами психических и соматических расстройств. Вся клинически полиморфная совокупность психосоматических расстройств и есть реальная патология. Среди психосоматических расстройств многие современные авторы выделяют

психосоматические реакции и психосоматические заболевания [2].

Группа психосоматических заболеваний, которая считается сейчас классической, выделена одним из основателей психосоматического направления, выдающимся американским психотерапевтом и психоаналитиком венгерского происхождения F. Alexander [3]. F. Alexander с 1930-х гг. трудился в Университете Чикаго, и за этой группой заболеваний впоследствии закрепилось название «чикагской семерки», или «святой семерки» – Holy Seven. Прошло уже без малого столетие, а «чикагская семерка» по-прежнему живет в лексиконе врачей и психоаналитиков. По версии F. Alexander, в эту группу входят:

- 1) язва желудка и двенадцатиперстной кишки;
- 2) язвенный колит;
- 3) нейродермит;
- 4) бронхиальная астма;
- 5) артериальная гипертензия;
- 6) гиперфункция щитовидной железы;
- 7) ревматоидный артрит.

Список психосоматических заболеваний неуклонно изменяется и дополняется. На сегодняшний день его пополнили: панические расстройства и расстройства сна, онкологические заболевания, инфаркт миокарда, синдром раздраженного кишечника, сексуальные расстройства, ожирение, нервная анорексия, булимия.

По определению академика А.Б. Смулевича, одного из ведущих ученых-клиницистов с мировым именем в области психиатрии и психосоматики, «психосоматические расстройства – группа болезненных состояний, возникающих на основе взаимодействия психических и соматических факторов и проявляющихся соматизацией психических нарушений, психическими расстройствами, отражающими реакцию на соматическое заболевание, или развитием соматической патологии под влиянием психогенных факторов» [4].

Различают 3 типа этиологических факторов психосоматических расстройств:

1) наследственно-конституциональные – личностно-типологические особенности с характерологическими чертами астеничности, ипохондрии, истероидности, депрессивности, паранойальности и др.;

2) психоэмоциональные, или психогенные, – острые или хронические внешние воздействия, влияющие на психическую сферу: массивные (катастрофические), ситуационные острые, ситуационные пролонгированные, пролонгированные со стойким психическим перенапряжением (истощающие);

3) органические – преморбидная органическая патология: пренатальные и постнатальные травмы, хронические вялотекущие инфекции, гипоксически-гипоксемические состояния (особенно в вертебробазиллярном бассейне). В данном случае человек погружается в свою болезнь, и его психические переживания сосредоточены на болезненных ощущениях.

К психосоматическим расстройствам относятся:

– болезни с основным психосоматическим компонентом (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, специфический язвенный колит и др.);

– органические невроты – соматизированные психические нарушения;

– нозогении – патологические психогенные реакции на соматическое заболевание;

– соматогении – психические расстройства, возникающие при ряде тяжелых соматических заболеваний и рассматриваемые в единстве с ними.

Психосоматические расстройства являются причиной жалоб у 36–71% больных, которые обращаются к врачам в связи с нарушениями со стороны органов пищеварения. Однако медицинская помощь этому контингенту больных часто оказывается в недостаточном объеме. Психосоматические состояния, встречающиеся в гастроэнтерологической клинике, – актуальная проблема современности. При заболеваниях органов пищеварения вторичные психопатологические проявления отсутствуют лишь у 10,3% больных. Отдельные, фрагментарные астенические нарушения отмечаются у 22,1% больных, а у 67,3% – более сложные психопатологические состояния [5].

Согласно МКБ-10 к соматоформным расстройствам отнесены следующие подгруппы:

- соматизированное расстройство;
- недифференцированное соматоформное расстройство;
- ипохондрическое расстройство;
- соматоформная вегетативная дисфункция;
- хроническое соматоформное болевое расстройство;
- другие соматоформные расстройства;
- соматоформное расстройство неуточненное [6].

Гастроэнтерология ближе всех терапевтических дисциплин прилежит к психиатрии, поскольку ЖКТ – уязвимая зона для возникновения различных психосоматических заболеваний. Считается, что тип людей с особой гастроинтестинальной лабильностью, у которых не только тягостное переживание, но и любые (положительные или отрицательные) эмоции накладывают заметный отпечаток на функции пищеварительной системы, является довольно распространенным.

Органические невроты в гастроэнтерологии, или функциональные расстройства органов пищеварения в сочетании с пограничной психической патологией:

– гастралгия – без связи с приемом пищи, обязательная связь с эмоциональными факторами и утомлением, отличается образностью и отчетливой предметностью;

– психогенные тошнота и рвота;

– эзофагоспазм;

– ком в горле (*globus hystericus*);

– аэрофагия – упорная, приступообразная, зачастую громкая отрыжка воздухом;

– психогенный галитоз – ложное ощущение пациентом неприятного запаха изо рта;

– дисгевзия – невrogenное расстройство вкуса, проявляющееся не зависящим от еды и не имеющим под собой органической природы ощущением горечи во рту;

– глоссодиния – нарушение чувствительности языка, проявляющееся жжением, давлением или покалыванием в языке и близлежащих областях;

– психогенная диарея – императивные позывы на дефекацию, возникающие, как правило, в самой неподходящей ситуации, с развитием состояния тревожного ожидания повторения этих явлений («медвежья болезнь», «понос-будильник»);

– запоры с невrogenным компонентом – повышенная забота об акте дефекации и появление тревоги в случае ее задержки, фиксация внимания на частоте, количестве и качестве своих испражнений.

В декабре 2014 г. на согласительной конференции в г. Риме были приняты новые критерии, а осенью 2015 г. – впервые опубликованы. Официальная презентация Римских критериев IV состоялась 22 мая 2016 г. на симпозиуме в рамках 52-й Американской гастроэнтерологической недели (г. Сан-Диего, США). Полностью все материалы Римских критериев IV опубликованы в большом двухтомном руководстве, а основные статьи – в специализированном выпуске журнала *Gastroenterology* [7]. Эксперты Римского консенсуса IV внесли изменения, основанием для которых послужили результаты множественных исследований, проводившихся на протяжении 10 лет. Ввиду масштабности поправок, большого количества нюансов эксперты сделали акцент на наиболее значительных из них:

• Вместо термина «функциональный» теперь корректно будет использовать термин «нарушения церебро-интестинального взаимодействия». Хотя произносить данное сло-

восочетание гораздо сложнее, в него вложен смысл реального патогенеза возникающих нарушений и более точно определен их механизм.

- Официально утвердили причастность микробов и некоторых пищевых продуктов к этиологическим факторам возникновения нарушений церебро-вазкулярного взаимодействия.

- «Гиперчувствительный рефлюкс» – новый официальный медицинский термин для нарушения церебро-вазкулярного взаимодействия (такова природа функциональных нарушений с клиническими проявлениями изжоги). Кроме того, теперь можно использовать в медицинской практике такие термины, как «синдром хронической тошноты», «синдром хронической рвоты».

- «Опиоид-индуцированный запор», «опиоид-индуцированная гипералгезия», «синдром каннабиноидной рвоты» – новые принятые термины, несмотря на то, что «функциональность происхождения» их вызывает некие сомнения. Но, с другой стороны, новые наименования нарушения церебро-вазкулярного взаимодействия гораздо точнее по смыслу в случаях применения наркотических средств, нежели бывший термин «функциональные нарушения».

- «Нарушение центрального восприятия гастроинтестинальной боли» заменило привычное выражение «функциональная абдоминальная боль».

- Дисфункция сфинктера Одди теперь исключает органическую патологию, но по-прежнему учитывает пороки развития, ферментативные нарушения как основу патологии. Внесены изменения и в подходы к терапии.

- Из определения «синдром раздраженного кишечника» исключили понятие «дискомфорт», которое не передавало диагностически значимого смысла и нередко дезориентировало самих больных. Теперь в этом понятии подразумевается конкретно боль в момент дефекации.

- «Синдром перекреста функциональных нарушений» – одновременное течение нескольких функциональных состояний или переход из одного в другое. Такой термин офи-

циально утвержден, что значительно облегчит «медицинский язык» как между коллегами, так и в беседе с пациентом.

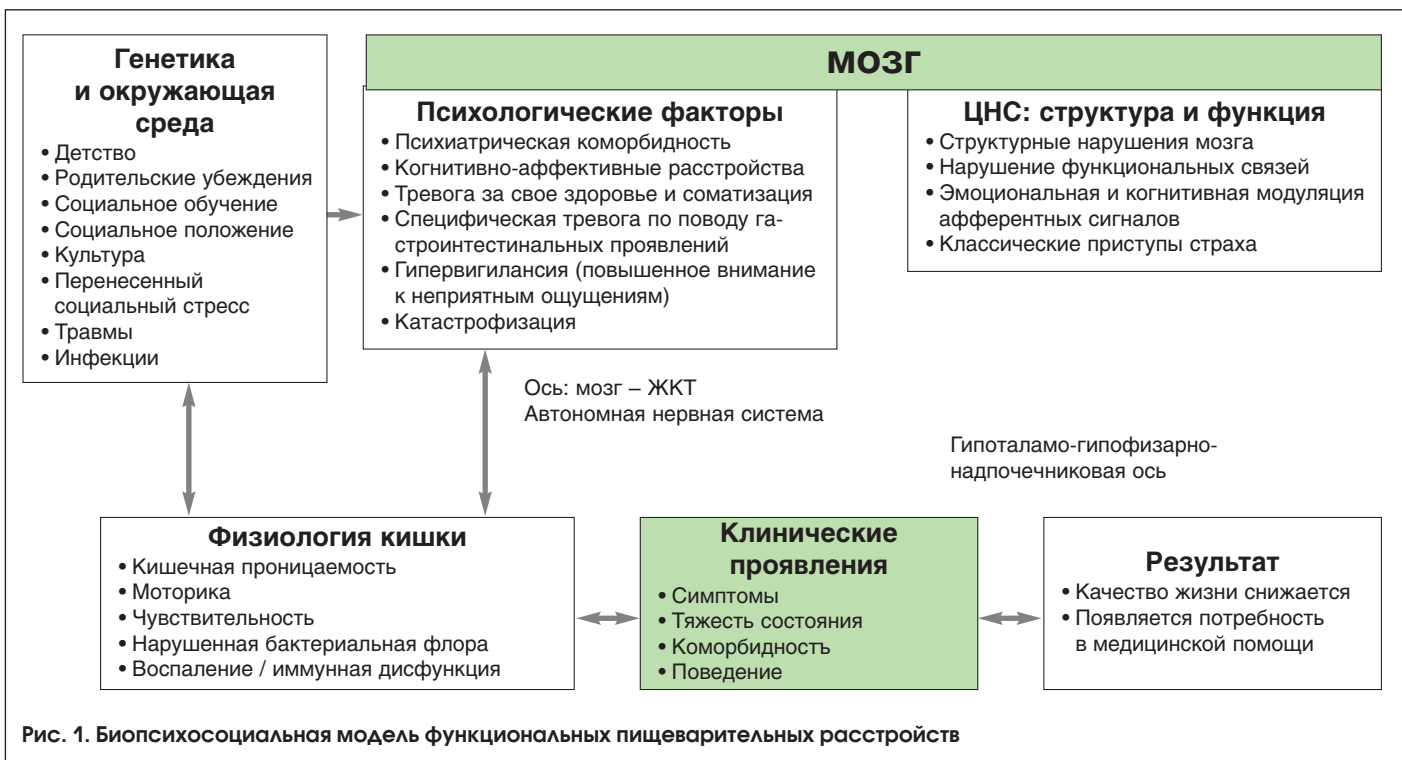
Один из разделов представленных Римских критериев IV называется «Биопсихосоциальная модель функциональных пищеварительных расстройств». В нем показано, что на развитие функционального расстройства оказывают влияние генетические факторы и окружающая среда, психоневрологические нарушения и изменения физиологии ЖКТ (рис. 1) [8].

Наследственные факторы могут оказывать влияние несколькими путями. Генетически детерминированный низкий уровень интерлейкина-10 (ИЛ-10) у некоторых больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК) влияет на чувствительность слизистой оболочки желудка и кишечника. Генетический полиморфизм ферментов обратного захвата серотонина (5-гидрокситриптамина – 5-НТ) может изменять его уровень или влиять на эффект лекарственных препаратов, блокирующих 5-НТ. Генетический полиморфизм действует на специфический протеин, который, в свою очередь, воздействует на центральную нервную систему (ЦНС) и местную нервную регуляцию на уровне кишки, и α_2 -адренорецепторы, влияющие на моторику. В настоящее время изучаются механизмы наследственного влияния ЦНС на функциональные желудочно-кишечные расстройства (ФЖКР) [9].

Психосоциальные факторы не являются критериями диагностики ФЖКР, однако они воздействуют на ось «мозг – кишка», определяют поведение больного и в конечном итоге клинические проявления. Существуют четыре основных направления воздействия психосоциальных факторов:

1. Психологический стресс обычно обостряет проявления ФЖКР и реже вызывает появление симптомов у ранее здоровых людей.

2. Психосоциальные факторы изменяют поведение пациента, заставляя чаще обращаться за врачебной помощью. Хотя больные с ФЖКР предъявляют много жалоб и



обеспокоены своим здоровьем, результаты их обследования оказываются в пределах референсных значений.

3. ФЖКР имеют психосоциальные последствия. Хроническая патология, длительные неприятные ощущения и боли снижают работоспособность и качество жизни пациента, усложняют межличностные отношения в семье и на работе.

4. Психосоциальное воздействие на болезнь, эмоциональный дистресс и неадекватное сознание приводят по принципу обратной связи к закреплению и усилению симптомов. Пациенты с тяжелой симптоматикой начинают проявлять болезненный пессимизм, катастрофизм, возникает гипервигилансия (повышенное внимание к неприятным ощущениям), тревога за свое состояние, снижаются порог болевой восприимчивости и самооценка. В таких случаях требуется бихевиоральное вмешательство (бихевиоризм изучает поведенческие реакции).

Нарушения моторики не в состоянии объяснить возникновение ряда симптомов ФЖКР: функциональную боль в грудной клетке, вероятно, связанную с пищеводом, синдромы эпигастральной боли, раздраженного кишечника, функциональной абдоминальной боли.

Висцеральная гиперсенситивность (повышенная чувствительность) позволяет объяснить проявления ФЖКР. Такие больные имеют низкий болевой порог чувствительности (висцеральная гипералгезия), что доказано при использовании баллонного растяжения кишки, или имеют повышенную чувствительность (аллодиния). Висцеральная гиперсенситивность может постепенно нарастать у пациентов с ФЖКР и в таком случае называется сенситизацией или повышенной болевой чувствительностью к повторяющимся стимулам. При этом повторное надувание баллона в кишке вызывает прогрессирующее усиление боли. Гиперсенситивность и сенситизация могут быть результатом повреждения рецепторов чувствительности слизистой оболочки кишки и мышечно-кишечного сплетения в результате воспаления. Другая возможная причина – дегрануляция мастоцитов, тесно связанных с кишечными нервами, или повышение серотониновой активности, которая может быть следствием воздействия бактериальной флоры или патологической инфекции. Возможно повышение возбудимости в результате центральной сенситизации. В результате нарушается механизм центральной тормозящей регуляции висцеральных афферентных импульсов, который в нормальных условиях уменьшает болевые ощущения.

Иммунная дисрегуляция, воспаление и нарушение барьерной функции могут способствовать возникновению симптомов, однако только в последние годы было показано, что у половины пациентов с СРК повышена активность воспалительных клеток сфинктера Одди и провоспалительных цитокинов. В связи с исследованиями постинфекционных СРК и функциональной диспепсии (ФД) возрос интерес к проницаемости кишечной мембраны в местах плотных соединений, к кишечной флоре и нарушению иммунной функции. Это согласуется с данными о том, что треть пациентов с СРК или диспепсией связывают начало заболевания с острой кишечной инфекцией.

Роль нарушения бактериальной флоры кишечника в возникновении ФЖКР требует дополнительного изучения. Имеются данные, что отношение ИЛ-10 и ИЛ-12, характерное для воспалительного ответа у пациентов с СРК, при введении *Bifidobacter infantis* нормализуется. Эти данные подтверждаются умеренным позитивным эффектом пробиотиков и антибиотиков на симптомы СРК. ФЖКР зави-

сят от пищи, диеты, которые, в свою очередь, влияют на внутрикишечную микрофлору.

Существуют двунаправленные взаимодействия оси «мозг – ЖКТ». Внешние воздействия (вид, запах), как и внутреннее восприятие (эмоции, мысли), через ЦНС влияют на желудочно-кишечную чувствительность, моторику, секрецию и воспаление. В свою очередь, висцеротопические воздействия воспринимаются головным мозгом и влияют на ощущение боли, настроение и поведение человека. Позитронно-эмиссионная томография, функциональная магнитно-резонансная томография и другие методики изучения мозга установили связь растяжения кишки с активностью определенных отделов головного мозга, причем результаты у пациентов с СРК отличались от таковых в контрольной группе здоровых людей. В настоящее время лечение пациентов с ФЖКР нередко основано на влиянии на одинаковые энтеральные и центральные мозговые рецепторы. Воздействующие вещества включают 5-НТ и его производные, энкефалины, опиоидные агонисты, субстанцию Р, кальцитонин ген-зависимый полипептид, холецистокинин, антагонисты кортикотропин-рилизинг гормона.

Пути к лечению, предложенные Римскими критериями IV

Римские критерии IV представляют 12 шагов к достижению контакта с пациентом.

1. **Доверие к врачу.** Пациент должен быть удовлетворен своим врачом. Положительное восприятие больным врача основывается на его врачебном гуманизме, профессиональной компетентности, интересе к психосоциальным факторам, которые привели к заболеванию. Необходимо искать глубинные причины расстройства. Информация, которую пациент получает от врача, должна быть надежной, доступной и не перегруженной специальными медицинскими терминами. Связь с пациентом должна включать невербальные контакты со стороны врача: доверительный взгляд глаза в глаза, мягкий тон голоса. С больным должны быть доверительные, близкие, партнерские межличностные отношения, пациент должен быть с врачом по одну сторону баррикады.

2. Собирайте анамнез без директивного и назидательного отношения. Основное внимание должно быть сосредоточено на пациенте, его мыслях, ощущениях и впечатлениях. **Исключите эмоциональную составляющую** сбора анамнеза.

3. **Определите непосредственную причину** обращения пациента. Оцените вербальную и невербальную информацию от пациента. Установите следующие возможные причины обращения:

- а) появление новых или усиление имевшихся факторов (изменение питания, появление других заболеваний, побочные эффекты от новых лекарств);
- б) личные проблемы или стрессовые ситуации в семье (смерть близкого человека или другое горе, злоупотребление алкоголем, наркотиками и пр.);
- в) усиление и появление психических расстройств (тревоги, депрессии);
- г) трудности с выполнением текущей работы;
- д) скрытые причины (злоупотребление наркотиками или слабительными препаратами, судебные разбирательства или претензии на инвалидность).

4. Необходимо проводить исследование **тщательно, учитывая его информативность**, стоимость и эффективность. Хорошо проведенное исследование имеет терапевтический эффект.

5. Установите, насколько больной **знаком с природой своего заболевания**.

6. Выясните, **как пациент понимает свои симптомы** (схему болезни), и досконально объясните их, принимая во внимание мнение пациента.

7. Определите, каковы **ожидания пациента** от лечения, и объясните реальные возможности.

8. Продемонстрируйте **связь между стрессовыми факторами и симптомами**, которые соответствуют представлениям пациента. Многие пациенты не могут или не склонны ассоциировать стрессовые факторы с заболеванием, но большинство больных понимают, что прогрессирование заболевания влияет на их эмоциональный статус.

9. Установите **твердые ограничения в лечении** заболевания.

10. **Вовлекайте больного в процесс лечения**, пусть пациент поймет, что результат лечения во многом зависит от него.

11. **Давайте рекомендации**, соответствующие интересам больного.

12. **Помогайте пациенту наладить отношения** с вами или с семейным (участковым) врачом.

Лечение заболевания рекомендуется проводить с учетом степени его тяжести.

Легкая симптоматика. Больные с легкой симптоматикой могут не обращаться за врачебной помощью или обращаются к семейному (участковому) врачу. Таких пациентов около 40%. Клиническая картина у них в основном включает проявления желудочно-кишечной дисфункции (рвота, диарея, запор и т. п.), минимальную или незначительную боль, отсутствие коморбидной патологии, психических расстройств. Качество жизни страдает незначительно. Больные ведут обычный образ жизни. Лечение следует проводить по следующим направлениям.

Образование. Пациенту следует объяснить, что ФЖКР является заболеванием, чрезмерно реагирующим на всевозможные изменения питания, гормонального профиля, лекарства и стрессовые воздействия. Боль возникает вследствие спазма или растяжения излишне чувствительной кишки. Нарушение моторной функции кишки вызывает не только боль, но и ряд других симптомов: тошноту, рвоту, диарею. Врач должен подчеркнуть, что как физиологические, так и психологические факторы способствуют возникновению беспокоящих пациента симптомов.

Подбадривание. Врач должен устранить озабоченность и беспокойство пациента и вселить уверенность в результативности лечения и благоприятном прогнозе заболевания. Следует учитывать, что если врач это делает поспешно, после поверхностного опроса и осмотра, не подтверждая результатами различных исследований, пациент может не принять рекомендации.

Диета и лекарства. Пищу, которая вызывает боли и неприятные ощущения (например, сладости, кофе, жирная пища, алкоголь), а также лекарства с негативным эффектом следует «вычислить» и по возможности устранить. При СРК рекомендуется FODMAP-диета с ограничением продуктов, вызывающих брожение, олиго-, ди-, моносахариды и полиолы. Нередко для устранения симптомов болезни достаточно соблюдать диетические рекомендации.

Умеренная симптоматика. Из пациентов с умеренной симптоматикой ФЖКР только 30–35% обращаются за первичной врачебной или специализированной гастроэнтерологической помощью – если болезнь ограничивает соци-

альную активность. Они могут отмечать тесную связь возникновения симптомов с диетическими погрешностями, путешествиями или перенапряжением. Умеренная абдоминальная боль и психологический дистресс в этой группе пациентов более выражены, чем в группе с легкой симптоматикой. Больные с умеренной симптоматикой имеют коморбидные соматические, неврологические или психиатрические проблемы и обращаются за помощью к различным специалистам. Относительно таких пациентов рекомендуется следующая тактика ведения.

Мониторинг симптомов. Пациент должен в течение 1–2-х нед. вести дневник, отмечая время и выраженность симптомов, а также возможные провоцирующие факторы. Дневник может помочь их выявить. Врач, проанализировав дневник, выявит диетические и психосоциальные факторы, которые провоцируют усиление симптоматики. Ведение дневника вовлекает пациента в процесс лечения и при улучшении формирует уверенность в успешном контроле над заболеванием.

Симптоматическая фармакотерапия. Лечить следует симптомы, которые приводят к дистрессу или нарушают повседневную работу. Выбор препарата определяется основными симптомами. В целом лекарственные препараты должны рассматриваться как дополнение к диете и образу жизни, и применять их следует при обострении заболевания.

Психотерапия. Психотерапевтические методы применяют в случае умеренных или тяжелых желудочно-кишечных проявлений заболевания и при болях. Психотерапия наиболее эффективна при обусловленности симптоматики стрессовыми факторами. Психотерапия включает: когнитивно-бихевиоральную терапию, релаксацию, гипноз и комбинированные методики, что позволяет уменьшить уровень тревоги, поддержать здоровый образ жизни, повысить ответственность и контроль пациента за лечением, толерантность к боли.

Тяжелая симптоматика. Только небольшая часть пациентов с ФЖКР имеют тяжелую или резистентную к лечению симптоматику. Такие пациенты обычно имеют психосоциальные нарушения, личностные расстройства, подвержены страхам, в результате чего нарушается их работоспособность. Не менее 10% таких больных остаются неспособными и после проведенного лечения. Иногда таким состояниям предшествуют сильные эмоциональные потрясения: потеря близких, акты насилия, плохая социальная или психологическая адаптация. Эти пациенты часто обращаются к гастроэнтерологу. Желая вылечиться, они могут отвергать роль психосоциальных факторов в развитии своего заболевания, часто бывают резистентны к психотерапии и фармакотерапии, направленной на устранение желудочно-кишечных симптомов, стойко настроены против лечения. В подобных случаях требуется определенная тактика лечения.

Пациенты с тяжелой симптоматикой нуждаются в **длительном наблюдении врача** (гастроэнтеролога или терапевта, врача общей практики). В целом врач должен: 1) осуществить диагностические исследования и основанные на объективных данных лечебные мероприятия до того, как пациент начнет их требовать; 2) установить реалистическую цель лечения, например улучшение качества жизни, а не полное устранение болей или излечение; 3) разделить ответственность за результат лечения с пациентом, вовлекая его в этот процесс; 4) сориентировать больного на неизбежность хронического течения заболевания.

Направление в центр по лечению боли. В таком центре специалисты разного профиля проводят реабилитацию наиболее тяжелых пациентов.

Лечение антидепрессантами. Трициклические антидепрессанты (ТЦА), например дезипрамин и амитриптилин, и более новые – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина контролируют боль через центральную анальгезию, а также уменьшение ассоциированных депрессивных симптомов. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) могут играть вспомогательную роль, т. к. они менее эффективны для лечения боли, но могут уменьшить ассоциированные тревогу и депрессию. Антидепрессанты должны назначаться пациентам с хронической болью и сниженной работоспособностью, сопутствующими симптомами большой, соматоформной или маскированной депрессии, симптомами тревоги или панических атак. Даже без депрессивных симптомов эти препараты могут помочь, если боль доминирует или является основной проблемой. Плохой клинический эффект может быть следствием недостаточной или неверно подобранной дозы с учетом лечебного и побочного эффектов. После достижения эффекта дозу препарата постепенно уменьшают [10].

В настоящее время в арсенале врача насчитывается более 500 психотропных препаратов. Для успешной терапии психосоматических расстройств лекарственное средство должно отвечать следующим требованиям:

- обладать широким спектром психотропной активности, эффективно влиять на тревожные, фобические, аффективные (депрессивные), ипохондрические, соматовегетативные симптомы;
- иметь ограниченное количество побочных эффектов с минимальным негативным влиянием на психическую деятельность и соматические функции;
- вызывать положительные соматотропные эффекты (снижать выраженность сопутствующей соматической патологии);
- оказывать минимальный седативный эффект – сонливость на протяжении дня, нарушение концентрации, внимания и т. д.;
- минимально взаимодействовать с другими назначаемыми препаратами.

ТЦА вызывают возбуждение центральных и периферических адренорецепторов. Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (миансерин) оказывают избирательное воздействие на один из подтипов норадренергических рецепторов – альфа-2-адренорецепторы. Ингибиторы моноаминоксидазы блокируют моноаминоксидазу, вызывающую окислительное дезаминирование и инактивацию моноаминов (норадреналина, дофамина, серотонина) с их накоплением в структурах головного мозга. СИОЗС замедляют обратное проникновение серотонина из синаптической щели внутрь пресинаптического нейрона. В отличие от них селективные стимуляторы обратного захвата серотонина облегчают захват серотонина. К антидепрессантам двойного действия, оказывающим необходимый эффект за счет потенцирования синаптической передачи в обеих нейротрансмиттерных системах, относят селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина и норадренергические селективные серотонинергические антидепрессанты. Общими показаниями к применению антидепрессантов являются депрессивные расстройства (дистимия; психогенные,

симптоматические, органические и соматогенные депрессии; депрессии, связанные с употреблением психоактивных веществ; депрессии, связанные с репродуктивным циклом у женщин), тревожно-депрессивные расстройства, тревожно-фобические расстройства (паническое расстройство, социальные фобии). Кроме того, в этот перечень входят также обсессивно-компульсивные расстройства, соматоформные и психосоматические расстройства, нарушения пищевого поведения (нервная анорексия и нервная булимия).

Основными показаниями к назначению антидепрессантов в гастроэнтерологии являются ФЖКТ, хронические диффузные заболевания печени, упорный болевой синдром при хроническом панкреатите, ожирение, нарушения пищевого поведения. Два последних обзора еще раз продемонстрировали эффективность психотропных препаратов при функциональных заболеваниях ЖКТ.

N. J. Talley et al. провели многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором в течение 12 нед. применяли антидепрессанты у пациентов с ФД. Амитриптилин был более эффективен, чем плацебо, в облегчении симптомов ФД и в улучшении качества жизни. В соответствии с протоколом анализа частота ответа была самой высокой в группе лечения амитриптилином, чем в группе плацебо и эсциталопрама: 51 (53%), 39 (40%) и 37 (38%) соответственно ($p=0,09$). Пациенты, принимавшие амитриптилин ($OR=2,1$; 95% ДИ: 1,04–4,36; $p=0,04$), имели большие шансы для адекватного облегчения [11].

F. Alexander et al. сделали систематический обзор и метаанализ, которые показали, что психотропные препараты более эффективны, чем плацебо, для лечения ФД. Тем не менее их благоприятный эффект был ограничен антипсихотическими лекарственными средствами сульпиридом и левосульпиридом, а также ТЦА амитриптилином и имипрамином. Обзор предполагает поощрять гастроэнтерологов к использованию этих средств и стимулировать дальнейшие исследования в этой области [12].

Таким образом, психосоматические расстройства в практике врача-гастроэнтеролога встречаются часто. Такие состояния характеризуются болевыми и двигательными ощущениями у пациентов. Общим признаком функциональных желудочно-кишечных расстройств с многофакторной этиологией являются висцеральная боль и моторно-эвакуаторные нарушения ЖКТ. Такие пациенты имеют коморбидные поведенческие расстройства (тревогу или депрессию), а ФЖКТ описываются как расстройство оси «ЖКТ – мозг». Стресс участвует в развитии и обострении висцеральных болевых расстройств. Хронический стресс может изменить центральную схему боли, моторику и проницаемость слизистой в ЖКТ. Доказана роль микрофлоры кишечника в двунаправленной связи вдоль оси «мозг – кишка» и последующих изменениях в поведении пациентов. Стресс и кишечная микрофлора могут взаимодействовать через дополняющие или противоположные факторы, влияя на висцеральные ноцицептивные отношения. Назначение разнонаправленного лечения при ФЖКТ должно включать психотропные препараты из групп соматических нейрорегуляторов и антидепрессантов. Самую серьезную доказательную базу среди этих препаратов имеет амитриптилин.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у полиморбидного пациента: особенности терапии

К.м.н. И.Г. Пахомова¹, к.м.н. Е.Н. Зиновьева²

¹ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

²Поликлиника «Эксперт», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Высокая распространенность, тенденция к увеличению заболеваемости не только в России, но и во всех странах мира, хроническое рецидивирующее течение и существенное влияние на качество жизни пациентов, трудности диагностики и сложность лечения ГЭРБ выделяют ее среди других видов патологии органов пищеварения. Вместе с тем достаточно часто в практике врача-клинициста встречаются пациенты, имеющие 3–5 диагнозов с превалированием в клинической картине симптомов основного заболевания, тогда как клиника ГЭРБ может оставаться «в тени». Кроме того, зачастую у полиморбидных пациентов, особенно старших возрастных групп, отмечается несоответствие симптоматики ГЭРБ и эндоскопической картины заболевания, что нередко приводит к позднему обращению – уже на стадии осложнений заболевания. Терапевтический подход к лечению ГЭРБ при наличии полиморбидности и полипрагмазии требует от врача назначения не только эффективных и рентабельных лекарственных препаратов, но и безопасных средств, с риском наименьших лекарственных взаимодействий. Препарат Гевискон ДД благодаря своему составу и механизму действия обладает высоким профилем безопасности и эффективности для полиморбидных пациентов, в т. ч. и старших возрастных групп.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, полиморбидный пациент, Гевискон ДД.

Для цитирования: Пахомова И.Г., Зиновьева Е.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у полиморбидного пациента: особенности терапии // РМЖ. 2017. № 10. С. 760–764.

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease in a polymorbid patient: features of therapy

Pakhomova I.G.¹, Zinovieva E.N.²

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

²Clinic "Expert", Saint-Petersburg

The high prevalence, the tendency to increase the incidence rate not only in Russia, but also in all countries of the world, the chronic recurrent course and a significant impact on the quality of patients' life, the difficulties of diagnosis and the complexity of treatment of GERD distinguish it among other types of pathology of the digestive system. However, in the practice of a clinician there are quite often the patients who have 3-5 diagnoses with the prevalence of symptoms of the underlying disease in the clinical picture, whereas the GERD clinic can remain "in the shadow". In addition, often in polymorbid patients, especially of older age groups, there is a discrepancy between the symptoms of GERD and the endoscopic picture of the disease, which often leads to the late treatment – already at the stage of complications of the disease. The therapeutic approach to the treatment of GERD in case of polymorbidity and polypharmacy requires administration of effective, cost-efficient, and safe medicines with the minimum risk of adverse drug interactions. Due to the composition and mechanism of action the use of preparation Gaviscon DD is effective and safe in the polymorbid patients, including the older age groups.

Key words: gastroesophageal reflux disease, polymorbid patient, Gaviscon DD.

For citation: Pakhomova I.G., Zinovieva E.N. Gastroesophageal reflux disease in a polymorbid patient: features of therapy // RMJ. 2017. № 10. P. 760–764.

Согласно общемировой статистике, в последние десятилетия отмечается значимый рост числа больных, страдающих ГЭРБ [1, 2]. Распространенность ГЭРБ среди взрослого населения составляет до 40%. В странах Западной Европы и в США широкие эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что 40% лиц постоянно (с различной частотой) испытывают изжогу – основной симптом ГЭРБ. Ежедневно в промышленно развитых странах симптомы ГЭРБ отмечаются у 4–10% населения, еженедельно – у 30%, ежемесячно – у 50% [3]. Еще в 1998 г. ГЭРБ была отнесена к 5 состояниям, которые в наибольшей мере ухудшают качество жизни пациентов [4]. Вместе с тем истинный уровень заболеваемости, по всей видимости, еще выше, если учесть, что значительная часть больных длительно наблюдается другими специалистами по поводу внепищеводных проявлений ГЭРБ или ее

осложнений. В настоящее время ГЭРБ является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний в амбулаторной гастроэнтерологической практике [5].

Этиология и патогенез. ГЭРБ – многофакторное заболевание. Среди этиологических факторов риска, способствующих появлению и прогрессированию ГЭРБ, немаловажное значение, наряду с ожирением, курением, нарушением питания, имеет и прием ряда лекарственных средств, таких как бисфосфонаты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в т. ч. и ацетилсалициловая кислота, кортикостероиды и др. [6]. С учетом вышесказанного важно подчеркнуть, что ГЭРБ как монозаболевание встречается значительно реже и может сочетаться как с патологией гепатопанкреатодуоденальной зоны, так и с заболеваниями других органов и систем (ишемической бо-

лезью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ), хроническими обструктивными заболеваниями легких, сахарным диабетом (СД)). При этом последние встречаются значительно чаще, особенно у лиц старше 60 лет, формируя соответствующий полиморбидный фон, этиопатогенетические механизмы которого зачастую тесно взаимосвязаны друг с другом. Например, нарушение обмена холестерина может привести к развитию желчнокаменной болезни, холестероза желчного пузыря, неалкогольной жировой болезни печени и является основным фактором риска развития атеросклеротического поражения сосудов сердца и головного мозга. АГ. Гипергликемия и периферическая полинейропатия при СД становятся причинами функциональной желудочной диспепсии, ГЭРБ, гастроптоза и даже кандидоза пищевода. Кроме того, согласно данным отечественных исследований, достаточно часто встречается сочетанное течение ГЭРБ и патологии гепатобилиарнопанкреатической зоны, в т. ч. и хронического панкреатита, прежде всего за счет гиперацидности, что подтверждается выявлением эзофагита той или иной степени выраженности практически у всех пациентов, страдающих хроническим панкреатитом [7, 8].

Примеров сочетанного течения нескольких заболеваний у пациента в современной медицине имеется множество, что, безусловно, требует от врача особого терапевтического подхода в каждом отдельном случае с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Вместе с тем важно подчеркнуть, что нередко при клиническом обследовании пациентов диагностируется не менее 3–5 болезней, взаимовлияние которых изменяет их классическую клиническую картину, способствует, как правило, большей торпидности течения, увеличивает количество осложнений и их тяжесть, ухудшает качество жизни и прогноз [9, 10]. Начало заболеваний, формирующих синдром полиморбидности (полиморбидность – наличие нескольких заболеваний у одного человека), а также период их накопления зачастую приходится на средний возраст, тогда как у лиц пожилого и старческого возраста уже отмечаются четко выраженные клинические проявления данного комплекса заболеваний. Больные старшей возрастной группы составляют значительную часть контингента лечебных учреждений, на каждого из них приходится в среднем 3–5 диагнозов, хотя встречаются лица, страдающие одновременно 10–12 различными болезнями.

Полиморбидность может быть связана не только с многогранным воздействием внешних факторов на организм человека, неизбежностью биологической инволюции и социальным аспектом проблемы, но и с широким спектром лекарственных препаратов на рынке (обладающих рядом нежелательных явлений), бесконтрольностью их применения, малой изученностью лекарственных взаимодействий одновременно назначаемых препаратов, их, по сути, непредсказуемо изменяющейся в данных условиях фармакокинетикой. Сами по себе лекарственные воздействия могут быть источником новых заболеваний, создавая тем самым порочный круг: лекарственно индуцированная патология, нередко развивающаяся в условиях полипрагмазии, является фактором, детерминирующим назначение новых лекарственных препаратов.

Так, с учетом значительного роста числа больных ИБС, особенно с увеличением возраста, очень часто в клиниче-

ской практике с «кардиопрофилактической» и лечебной целью назначаются низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК). Вместе с тем именно прием 50–100 мг аспирина в сутки наиболее часто потенцирует гастроинтестинальные повреждения и их осложнения. Так, согласно результатам европейских исследований, прием кардиотропных доз АСК способен существенно (примерно в 2 раза) увеличивать вероятность развития пептического эзофагита с риском образования язв, кровотечения или формированием стриктуры [11].

Симптоматика ГЭРБ у пациентов геронтологического профиля может проявиться через 6–24 мес. после назначения кардиотропной терапии. Принципиальным является факт взаимного отягощения ГЭРБ и ИБС, обусловленный дисбалансом нервной системы в сторону парасимпатикотонии под влиянием гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), что приводит к патологическому эзофагокардиальному рефлексу и уменьшению перфузии миокарда [12]. В итоге порочный круг замыкается.

Серьезность ситуации в мире в области полиморбидности и связанной с ней полипрагмазии отражают значительное число исследований и направленность фокуса внимания научной общестественности [13, 14]. При этом отмечено, что наиболее распространенными формами полиморбидности, особенно среди лиц старших возрастных групп, являются следующие заболевания в том или ином сочетании: АГ, ИБС, ожирение, СД, патология костно-суставной системы. В этой связи важно подчеркнуть необходимость назначения НПВП как эффективного и доступного средства для патогенетической терапии боли и воспаления у пациентов с суставным синдромом. Вместе с тем НПВП, обладающие широкой палитрой фармакотерапевтической эффективности, могут индуцировать развитие серьезных клинических проблем. Особую актуальность приобретает специфическое негативное действие НПВП на слизистую оболочку ЖКТ. При этом гастротоксические эффекты вызывают практически все НПВП (с разной частотой) независимо от их химического строения, лекарственной формы и способа введения. В последние годы появилось немало работ, посвященных развитию серьезных поражений пищевода, в т. ч. и развитию на фоне их приема ГЭРБ. Согласно собственным наблюдениям, НПВП-индуцированные поражения пищевода особенно часто возникают у полиморбидных больных по причине более частого применения данных лекарственных препаратов [15].

При этом следует отметить, что тяжелые заболевания, имеющиеся у пациентов с ГЭРБ, способствуют манифестации ГЭР или ухудшению его течения не только вследствие влияния лекарственных препаратов на пищевод, но и по причине комплексного нарушения моторики ЖКТ. Так, согласно данным зарубежных авторов, относительный риск ГЭРБ значительно выше у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (в 1,7 раза, ДИ – 95%, 1,4–2,1), стенокардию (в 2,5 раза, ДИ – 95%, 2,1–2,9) и острое нарушение мозгового кровообращения (в 1,6 раза, ДИ – 95%, 1,2–2,1), чем в контрольной группе [14].

Значимой составляющей полиморбидного фона у пациента нередко является ожирение, наличие которого, в свою очередь, приводит к формированию ГЭРБ. Отмечено, что интенсивность и частота изжоги (как дневной, так и ночной) прямо зависят от показателей индекса массы тела (ИМТ). В ряде популяционных европейских исследований продемонстрирована корреляционная связь между избы-

точной массой тела и появлением симптомов ГЭРБ. В метаанализе 9 эпидемиологических исследований выявлена прямая зависимость между выраженностью клинической симптоматики ГЭРБ и значением ИМТ, особенно для ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ [16]. При этом в 6 из них зафиксирована достоверная связь между значением ИМТ и развитием эрозивного эзофагита.

В настоящее время ГЭРБ рассматривается как одно из кислотозависимых заболеваний, развивающихся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта, что имеет ведущее значение лишь в начальной стадии заболевания и проявляется частыми длительными рефлюксами (страдает физиологический антирефлюксный барьер). Снижение функции антирефлюксного барьера обусловлено в первую очередь снижением давления в нижнем пищеводном сфинктере (НПС), увеличением числа эпизодов спонтанного расслабления НПС (преходящих его расслаблений, частота которых максимальна в ночные часы), полной или частичной деструктуризацией НПС, что отмечается при грыже пищеводного отверстия диафрагмы.

По мере прогрессирования ГЭРБ приоритетное патогенетическое направление приобретают факторы агрессии желудочного содержимого, среди которых ведущая роль отводится соляной кислоте и продолжительности ее воздействия на пищевод. Кроме того, в патогенезе ГЭРБ важное значение имеют снижение клиренса пищевода; повреждающие свойства рефлюктата (не только соляная кислота и пепсин, но и желчные кислоты, лизолецитин и др.); повышение внутрибрюшного (например, при ожирении, беременности, запоре) и внутрижелудочного давления (желудочный стаз, дуоденостаз функциональной или органической природы) [2]. Нередко у полиморбидных пациентов отмечается желчный компонент рефлюктата (желчные кислоты, лизолецитин и др.) в рамках дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР).

Важно отметить, что у части пациентов вследствие нарушений моторной функции желудка пища плохо перемешивается с его содержимым и формируется «озеро» кислоты вблизи кардии (так называемый «кислотный карман»). Этот механизм играет роль в возникновении постпрандиальных рефлюксов и изжоги. Патогенез этих форм различен. Так, при эрозивной форме ГЭРБ наблюдаются высокая кислотная экспозиция пищевода и нарушение противорефлюксных механизмов. Для больных с эндоскопически негативной формой рефлюксной болезни не обязательна высокая кислотная экспозиция пищевода, т. к. заболевание может возникнуть даже при низкой желудочной секреции.

Клиническая картина. ГЭРБ проявляется широким спектром пищеводных (наиболее часто встречаются изжога и регургитация) и внепищеводных проявлений (стоматологический, оториноларингологический, бронхолегочный, кардиологический и анемический синдромы). При этом с учетом достаточно часто встречающейся патологии сердечно-сосудистой и дыхательной системы у лиц с полиморбидным фоном, особенно у пациентов старших возрастных групп, особую актуальность приобретают бронхолегочная и кардиальная «маски» ГЭРБ [17]. Для бронхолегочного синдрома характерны кашель, частые бронхиты, пневмонии, бронхиальная астма (БА), легочный фиброз. ГЭР выявляется у 30–90% больных БА, предраспола-

гая к ее более тяжелому течению. Причинами развития бронхообструкции при ГЭРБ являются ваго-вагальный рефлекс и микроаспирация. Бронхолегочные проявления могут выступать единственным клиническим признаком ГЭРБ и обуславливать недостаточную эффективность лечения БА, а включение в комплексную терапию антирефлюксных препаратов повышает эффективность ее лечения. Наличие у пациента БА может способствовать возникновению или обострению ГЭРБ по причине увеличения градиента давления НПС из-за изменения легочных механизмов и медикаментозного лечения (НПВП, кортикостероиды, теофиллины и др.). Важно помнить и об анемическом синдроме, возникающем из-за хронического кровотечения из эрозий или язв пищевода (в т. ч. и на фоне применения НПВП), что особенно актуально для лиц старших возрастных групп с уже имеющимся полиморбидным фоном.

Диагностика ГЭРБ у полиморбидных больных сложна, что обусловлено наличием нескольких заболеваний, зачастую маскирующих симптомы друг друга. Основным методом обследования является эндоскопический, что позволяет непосредственно проводить оценку состояния слизистой оболочки пищевода и осуществлять ее биопсию. Вместе с тем при необходимости (исключение внепищеводных проявлений ГЭРБ) проводят рН-импедансометрию, электрокардиограмму, консультации специалистов и др. Важно подчеркнуть, что у лиц с полиморбидным фоном, страдающих ГЭРБ, зачастую симптомы последней имеют невыраженный характер либо пациент сам не придает им значения по причине превалирования жалоб со стороны основного заболевания (например, ИБС или другой патологии ЖКТ). Вместе с тем необходимо учитывать тот факт, что связи между выраженностью жалоб и характером изменений слизистой пищевода, за исключением дисфагии, которая имеет средней силы прямую корреляционную связь с тяжестью рефлюкс-эзофагита, может и не быть, особенно у пациентов старших возрастных групп [18]. На данное обстоятельство врачу-клиницисту важно обращать пристальное внимание ввиду возможного развития осложнений ГЭРБ, таких как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода.

Лечение. В соответствии с существующими стандартами и клиническими рекомендациями лечения ГЭРБ основу фармакотерапии данного заболевания составляют антисекреторные препараты, которые на современном этапе развития фармацевтического рынка достаточно востребованы и чаще всего доминируют [2]. При лечении ГЭРБ (в первую очередь эрозивного рефлюкс-эзофагита) использование ИПП в стандартных терапевтических или, если это необходимо, удвоенных дозах позволяет добиваться заживления эрозий и язв в пищеводе практически у всех пациентов в течение 8–12 нед. При этом поддерживающая терапия в дальнейшем с ежедневным приемом стандартной (или половинной) дозы ИПП обеспечивает ремиссию более чем у 80% пациентов в течение 1 года, независимо от исходной тяжести эзофагита. При назначении ИПП важно учитывать тот факт, что полиморбидный пациент получает одновременно несколько лекарственных препаратов, метаболизм которых при лекарственном взаимодействии может быть непредсказуем. Следовательно, необходимо использовать наиболее безопасные ИПП, такие как панто-

Гевискон® Двойное Действие — устраняет рефлюкс¹, нейтрализует кислотный карман²

Устраняет
рефлюкс¹

Образует
альгинатный
барьер

Нейтрализует
кислотный
карман²

Антацид облегчает
симптомы диспепсии

Лучше
контролирует
симптомы ГЭРБ
при совместном
применении
с ИППЗ³



Дата выхода материала: февраль 2016. Номер материала: 000256. Фармакотерапевтическая группа: средство лечения рефлюкс-эзофагита. Рег. Уд.: П-001624, П-001587.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Гевискон® Двойное Действие. 2. Kwiatek M.A., Roman S., Fareduddin A., et al, An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial «acid pocket» in symptomatic GERD patients. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 34:59-66. 3. Д. Бордин, О. Янова, О. Березина, Е. Трейман «ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ И АЛЬГИНАТЫ В ПЕРВЫЕ ДНИ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ: ПРЕИМУЩЕСТВА СОВМЕСТНОГО ПРИЕМА», // Врач. – 2014. – № 10. С. 22-26.

Информация предназначена для медицинских работников. Предоставляя данную информацию, наша компания не рассчитывает на первоочередную рекомендацию нашей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам. ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскэр», Россия, 115114, г. Москва, Шлюзовая наб., д.4, тел. 8-800-200-82-20

празол и рабепразол, имеющие отличные от других ИПП особенности метаболизма [19]. Так, метаболизм пантопразола, являющегося наиболее рН-селективным ИПП, проходит без участия изоферментов системы цитохрома Р450 в печени путем конъюгации (в первую очередь сульфатирования), что обеспечивает незначительное влияние пантопразола на фармакокинетику других препаратов. Преимущественный внепеченочный метаболизм рабепразола определяет его высокую степень безопасности и минимальный риск межлекарственных взаимодействий.

При лечении эндоскопически негативной ГЭРБ у определенной части пациентов не отмечается должного ответа на терапию стандартными или даже удвоенными дозами ИПП. Данное обстоятельство часто связано с отсутствием кислых рефлюксов, наличием нормальных показателей закисления дистального отдела пищевода у значительной части таких пациентов. Кроме того, выраженная длительная кислотосупрессия способна оказать отрицательное влияние на желудочную фазу пищеварения и нормальное течение процессов интрагастрального протеолиза.

Применение H₂-гистаминоблокаторов достаточно часто обуславливает такие побочные эффекты, как «синдром рикошета» или «синдром отмены», что ограничивает их использование для длительной терапии у пациентов с ГЭРБ, особенно у полиморбидных больных.

Клинико-эндоскопический эффект антацидов в отношении системного подхода к лечению ГЭРБ признан малоэффективным в силу коротких временных рамок действия данных препаратов. Однако на современном этапе данные препараты достаточно часто работают по принципу «скорой помощи» для быстрого купирования боли и диспепсии, в частности изжоги. Кроме того, антацидные лекарственные средства обладают способностью адсорбировать желчные кислоты и лизолецитин, попадающие в пищевод при ДГЭР. В силу поддержания более низких значений рН в желудке по сравнению с условиями, формирующимися в случае использования антисекреторных препаратов, антациды могут положительно влиять на скорость эвакуации из желудка, а также корректировать нарушения кишечной моторики за счет сохранения интрагастральной секреции гормонов. Побочные эффекты антацидов обычно проявляются при их неконтролируемом применении в высоких дозах.

Отдельно хотелось бы обратить внимание на альгинаты, которые можно применять не только как средство «скорой помощи» в купировании изжоги (обладают существенными временными рамками для поддержания ин-

трагастрального рН > 4 ед.), но и как препараты, препятствующие возникновению ГЭР [6]. Как известно, к основным патогенетическим аспектам развития ГЭРБ относится роль не только кислотно-пептического фактора, но и двигательной дисфункции пищевода, что проявляется частыми и длительными рефлюксами. Образуя гелевый барьер на поверхности содержимого желудка, альгинаты физически препятствуют возникновению забросов желудочного содержимого в пищевод, по сути, являясь в первую очередь антирефлюксным препаратом. Одновременно альгинатам присущи сорбционные свойства в отношении желчных кислот и лизолецитина, что уменьшает риск развития и прогрессирования ДГЭР и антрального рефлюкс-гастрита. Отсутствие системного действия у данного лекарственного средства, механизм которого имеет физическую природу, особенно актуально при использовании у полиморбидных пациентов, в т. ч. и в старших возрастных группах.

Важно подчеркнуть, что альгинаты можно использовать также с целью верификации причин изжоги (и в первую очередь ГЭРБ) в виде альгинатного теста (рис. 1). При этом положительный терапевтический эффект (полное купирование изжоги и/или регургитации к 3-му дню) после назначения препаратов указывает на наличие ГЭРБ [18].

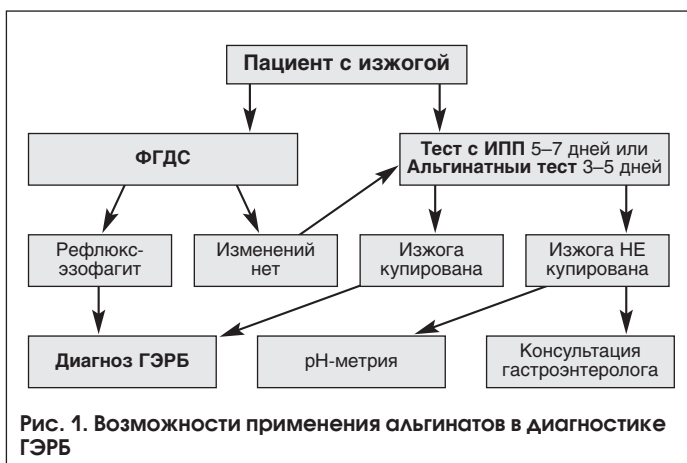
Следует отметить, что данный подход в некоторых случаях является информативным и недорогим, однако недостаточно объективным и специфичным методом, поскольку врач не имеет при его применении сведений о макроскопической картине слизистой оболочки, данных гистологических исследований, а также величине рН.

Известным представителем альгинатов на российском фармацевтическом рынке для терапии ГЭРБ является препарат Гевискон ДД, который состоит из альгината натрия (500 мг / 10 мл), бикарбоната натрия (213 мг / 10 мл), карбоната кальция (325 мг / 10 мл) и ряда полностью сбалансированных вспомогательных компонентов [20]. Благодаря своему составу Гевискон ДД не только формирует протективный барьер, препятствующий рефлюксу, но и помогает нейтрализовать избыток соляной кислоты в желудке и «кислотный карман».

Необходимо отметить, что Гевискон ДД можно рассматривать не только в качестве монотерапии, но и в комбинации с ИПП (у больных с эрозивным эзофагитом, при совместном течении ГЭРБ с язвенной болезнью, а также с хроническим панкреатитом) для достижения аддитивного эффекта. При этом одновременный прием Гевискона ДД и ИПП не влияет на фармакокинетику последних, а также на формирование и длительность альгинатного барьера.

Таким образом, течение ГЭРБ в условиях полиморбидности имеет свои особенности и требует более внимательного диагностического и терапевтического подхода в каждом отдельном случае. Принятие решения об оптимальном варианте лечения нередко усложняется возможностью выбора из нескольких классов препаратов с различными механизмами действия и возможностями межлекарственных взаимодействий. В этой связи Гевискон ДД клинически подтвердил не только высокую степень эффективности для терапии различных проявлений ГЭРБ, но и отличный уровень безопасности для полиморбидных пациентов, в том числе старших возрастных групп.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



Современные взгляды на безопасность длительной терапии ингибиторами протонной помпы.

Обзор литературы

Профессор В.А. Ахмедов, В.А. Ноздряков

ФГБОУ ВО «Омский ГМУ» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

В настоящее время в структуре обращаемости взрослого населения по поводу болезней органов пищеварения ведущая роль принадлежит кислотозависимым заболеваниям (КЗЗ). Появление ингибиторов протонной помпы (ИПП) на фармацевтическом рынке создало революционный прорыв в лечении КЗЗ. Препараты этой группы относятся к наиболее часто назначаемым. ИПП являются базисными средствами в лечении КЗЗ, обязательным компонентом эрадикационной терапии, применяются для лечения НПВП-гастропатии. При многих заболеваниях требуется длительная кислотосупрессивная терапия, что порождает вопрос о безопасности длительного назначения этих препаратов. В обзорной статье представлены современные данные о возможных нежелательных эффектах длительной терапии со стороны различных органов и систем, которые следует принимать во внимание при назначении ИПП пациентам: дефицит магния и B_{12} , гипергастринемия, риск развития опухолей, острый интерстициальный нефрит, синдром избыточного бактериального роста в кишечнике, риск сердечно-сосудистых катастроф, остеопороз и повышенный риск возникновения переломов, а также повышенный риск у больных циррозом печени. Приведен перечень профилактических мероприятий для снижения риска развития подтвержденных побочных нежелательных эффектов ИПП.

Ключевые слова: кислотозависимые заболевания, ингибиторы протонной помпы, кислотосупрессия, нежелательные эффекты.

Для цитирования: Ахмедов В.А., Ноздряков В.А. Современные взгляды на безопасность длительной терапии ингибиторами протонной помпы. Обзор литературы // РМЖ. 2017. № 10. С. 765–767.

ABSTRACT

Modern views on the safety of prolonged therapy with proton pump inhibitors. Literature review

Akhmedov V.A., Nozdryakov V.A.

Omsk State Medical University

At present, acid-dependent diseases (ADD) play the leading role in the structure of the adult population's appeal for the digestive system diseases. The appearance of proton pump inhibitors (PPIs) in the pharmaceutical market has created a revolutionary breakthrough in the treatment of ADD. Preparations of this group are most often prescribed. PPIs are the basic means in the treatment of ADD and an obligatory component of eradication therapy, they are also used to treat NSAIDs-gastropathy. Many diseases require long-term acid-suppressive therapy, which raises the question of the safety of long-term administration of these drugs. The review presents current data on the possible adverse effects of prolonged therapy on various organs and systems that should be taken into account when assigning IPP to patients: magnesium and B_{12} deficiency, hypergastrinemia, the risk of tumors growth, acute interstitial nephritis, small bowel bacterial overgrowth syndrome, the risk of cardiovascular accidents, osteoporosis and an increased risk of fractures, as well as an increased risk in patients with cirrhosis of the liver. The authors also describe preventive measures to reduce the risk of confirmed adverse effects of PPI.

Key words: acid-dependent diseases, proton pump inhibitors, acid suppression, adverse effects.

For citation: Akhmedov V.A., Nozdryakov V.A. Modern views on the safety of prolonged therapy with proton pump inhibitors. Literature review // RMJ. 2017. № 10. P. 765–767.

Введение

Кислотозависимые заболевания (КЗЗ) являются актуальной проблемой для здравоохранения в связи с их широкой распространенностью и тенденцией к неуклонному росту, необходимостью назначения сложной, многоэтапной длительной кислотосупрессивной терапии. В настоящее время в структуре обращаемости взрослого населения по поводу болезней органов пищеварения ведущая роль принадлежит КЗЗ [1]. КЗЗ могут проявляться в самом разном возрасте. Такие тяжелые состояния, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), рефлюкс-эзофагит с эрозиями слизистой оболочки пищевода, встречаются не только у взрослых и пожилых больных, но и у детей первого года жизни [2].

В настоящее время под КЗЗ подразумевают хронические многофакторные патологические процессы, требующие длительной терапии и повышающие вероятность назначения сопутствующего лечения [3]. Для лечения КЗЗ

используют средства, препятствующие образованию кислоты в желудке или способствующие ее нейтрализации.

Появление ингибиторов протонной помпы (ИПП) на фармацевтическом рынке создало революционный прорыв в лечении КЗЗ. И действительно, ИПП относятся к наиболее часто назначаемым препаратам. В настоящее время ИПП представлены препаратами: Омепразол, Лансопразол, Рабепразол, Пантопразол, Эзомепразол, Декслансопразол, Дексрабепразол [4]. Последний не имеет разрешения для применения на территории Российской Федерации. Существует ряд ИПП, находящихся на различных стадиях разработки и клинических испытаний. Наиболее известны Тенатопразол и Илапразол, последний уже применяется в Китае и Южной Корее.

При лечении КЗЗ перед врачом стоит задача снизить кислотопroduкцию желудка – основное звено патогенеза этих патологических процессов. При лечении ГЭРБ, синдрома Золлингера – Эллисона требуется длительная, а зачастую и пожизненная кислотосупрессия.

Безусловно, положительные эффекты ИПП неоспоримы, препараты этой группы вправе считаться базисным средством в лечении КЗЗ, являются обязательным компонентом эрадикационной терапии, применяются для лечения НПВП-гастропатии (поражений гастродуоденальной зоны, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов). Широта использования и длительность назначения ИПП порождают вопрос об их безопасности.

Долгосрочное лечение ИПП может вызывать ряд нежелательных эффектов, анализу которых и посвящена обзорная статья.

Дефицит магния

В настоящее время рассматривается гипотеза о том, что длительное лечение ИПП может провоцировать развитие гипомagneмии. В 2006 г. впервые было описано 2 подобных случая. Состояние гипомagneмии вызывалось применением омепразола 20 мг более одного года. Интересно, что уровень магния в сыворотке и моче быстро нормализовался после отмены приема препарата [5]. После публикации этого наблюдения ряд работ посвятили взаимосвязи ИПП и дефицита магния. Механизм развития гипомagneмии в настоящее время не ясен. Симптомы возникают при снижении уровня магния в моче менее 5 ммоль/л: тетания, аритмии, судороги [6].

В США было проведено крупномасштабное исследование, посвященное этой теме. Было обследовано 11 490 пациентов, поступивших по разным причинам на лечение в отделение интенсивной терапии. Среди них 3286 больных принимали диуретики совместно с ИПП по различным показаниям. Этот факт значительно увеличивал риск развития гипомagneмии в 1,54 раза. У тех, кто не принимал диуретики, уровень магния соответствовал референсным значениям [7].

В сентябре 2014 г. были опубликованы результаты другого крупного исследования, включающего 429 пациентов старшей возрастной группы, принимающих ИПП по разным показаниям. Результаты исследования установили отсутствие какой-либо ассоциации между лечением ИПП и гипомagneмией [8].

Гипергастринемия и риск развития опухолей

Еще одним ожидаемым нежелательным эффектом, ассоциированным с длительным приемом ИПП, является гипергастринемия, возникающая из-за реакции G-клеток слизистой оболочки желудка на повышение pH среды. Характер реакции кроется в механизме обратной связи регуляции кислотообразования [9]. Чем выше значения pH, тем сильнее секретируется гастрин, который в последующем действует на париетальные и энтерохромаффинные клетки. Итак, какие эффекты могут возникнуть из-за гипергастринемии?

Опыты, проведенные на грызунах, показали существенное увеличение уровня гастрина вследствие длительного приема ИПП и возможность развития карциноидных опухолей из ECL-клеток. Причем гиперплазия ECL-клеток зависела от дозы ИПП и пола животного [10]. В 2012 г. были описаны 2 пациента, принимающих ИПП по 12–13 лет для лечения ГЭРБ. При дополнительном исследовании были обнаружены высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли, локализованные в желудке. Признаки атрофического гастрита отсутствовали, но наблюдалась гиперплазия энтерохромаффиноподобных клеток, продуцирующих гастрин. После эндоскопического удаления опухолей и отмены ИПП опухоль регрессировала, а показатели гастрина нормализовались в течение 1 нед. после прекращения лечения [11]. Опубликованные ре-

зультаты крупного метаанализа, включавшего в общей сложности 785 пациентов, показали, что длительный прием ИПП для поддержания ремиссии у пациентов с ГЭРБ не сопровождается увеличением частоты атрофических изменений в слизистой оболочке желудка, а также гиперплазией энтерохромаффиноподобных клеток по крайней мере в течение 3-х лет непрерывного лечения по результатам рандомизированных клинических исследований [12]. Аналогичные результаты были получены в крупномасштабном 5-летнем исследовании LOTUS, которые показали, что длительная, в течение 5 лет, терапия пациентов с ГЭРБ эзомепразолом не сопровождалась появлением дисплазии и метаплазии слизистой оболочки желудка, несмотря на некоторую гиперплазию энтерохромаффиноподобных клеток [13].

Гастрин стимулирует рост некоторых типов эпителиальных клеток в желудке, слизистой оболочке толстой кишки, поджелудочной железе [14]. В этой связи для изучения возможности развития рака колоректальной зоны вследствие длительного приема ИПП в 2012 г. был проведен крупный метаанализ, включивший 737 статей и 5 исследований, и было доказано отсутствие связи между длительным лечением препаратами группы ИПП и возникновением рака колоректальной зоны [15].

Дефицит витамина B₁₂

Исследования по поводу длительного лечения препаратами группы ИПП и развитием дефицита витамина B₁₂ дали еще более противоречивые результаты. Известно, что большая часть поступающего с пищей витамина B₁₂ связана с белками. В желудке под действием кислоты и пепсина он высвобождается и связывается с R-белками слюны – транскобаламинами I и III, а затем с внутренним фактором Касла [16]. Далее этот комплекс достигает терминального отдела подвздошной кишки, где всасывается. При подъеме значений pH среды желудка нарушается превращение пепсиногена в пепсин, что существенно затрудняет всасывание витамина B₁₂ и может даже приводить к мальабсорбции этого вещества и, как следствие, к анемии.

В 2010 г. было проведено исследование, в котором изучались 34 пациента в возрасте 60–80 лет, длительно применяющих ИПП. Авторы пришли к выводу, что лица, длительно принимающие ИПП, достоверно подвергаются риску развития B₁₂-дефицитного состояния [17]. Такой вывод подтвердило еще одно совсем недавно опубликованное сравнительное ретроспективное исследование 25 956 пациентов с установленной B₁₂-дефицитной анемией. Результаты исследования показали, что терапия ИПП в течение 2-х и более лет достоверно приводит к дефициту B₁₂ (ОШ=1,65; 95% ДИ: 1,58–1,73) [18].

Острый интерстициальный нефрит

Предполагается, что длительный прием ИПП может провоцировать развитие острого интерстициального нефрита (ОИН). Центр мониторинга нежелательных реакций в Новой Зеландии сообщил о 15 случаях за 3 года и назвал ИПП самой частой причиной острого интерстициального нефрита из всех классов лекарственных средств [19]. Механизм возникновения этой патологии до конца не ясен. Считается, что ОИН обусловлен гуморальной и клеточной реакцией гиперчувствительности, которая приводит к воспалению интерстиция и канальцев почек [20]. В результате анализа морфологического исследования почек у пациентов с ОИН, индуцированным ИПП, авторы пришли к выводу, что ведущую роль в данном

воспалении играет воздействие интерлейкина-17 и CD4 клеток на почечные каналы и связанный с ИПП острый интерстициальный нефрит не так безобиден, как считалось ранее: у 40% пациентов отмечается необратимое повышение сывороточного уровня креатинина, что свидетельствует о серьезном нарушении основных функций почек [21].

Остеопороз и повышенный риск возникновения переломов

Изначально существовали гипотезы о том, что ИПП самостоятельно влияют на ионные насосы и кислотозависимые ферменты костной ткани, вызывая ремоделирование костей [22]. В конце XX в. было доказано, что ахлоргидрия способствует снижению абсорбции кальция. Этот минерал поступает в организм в виде нерастворимых солей, и для высвобождения ионизированной формы необходима кислая среда. ИПП существенно понижают кислотность в просвете желудка и, соответственно, могут влиять на течение этого процесса. Ряд исследований подтверждают это, однако вопрос нельзя считать до конца решенным. В 2015 г. было проведено проспективное когортное исследование по поводу возможного риска возникновения остеопороза вследствие применения ИПП у пожилых женщин в Австралии. Было обследовано 4432 женщины, 2328 из которых применяли ИПП по различным показаниям. Анализ результатов возникновения остеопоротических осложнений показал повышенный риск их возникновения на фоне применения Рабепразола в 1,51 раза и Эзомепразола в 1,48 раза соответственно [23]. Подтверждает более высокий риск переломов бедра у пожилых лиц обоих полов на фоне длительной терапии ИПП и другое исследование, по результатам которого предлагается перед назначением ИПП пожилым пациентам тщательно взвешивать соотношение риска и пользы [24]. В другом исследовании, охватившем 6774 мужчины старше 45 лет, также было показано наличие повышенного риска перелома бедра, который напрямую зависел от длительности терапии ИПП [25].

В то же время совсем недавно стали известны результаты канадского мультицентрового популяционного исследования, посвященного возможности развития остеопороза на фоне длительной терапии ИПП. Минеральная плотность костной ткани бедренной кости, тазобедренного и поясничного (L1-L4) отделов позвоночника оценивалась в исходном состоянии пациентов, через 5 и через 10 лет на фоне приема ИПП. По результатам исследования сделан вывод, что использование ИПП не привело к прогрессирующему изменению костной ткани [26].

Синдром избыточного бактериального роста в кишечнике

В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) проживает больше полумиллиона видов бактерий, причем в разных отделах ЖКТ проживают различные популяции микроорганизмов. У 30% здоровых людей тощая кишка в норме стерильна, у остальных – имеет низкую плотность заселения, которая увеличивается по мере приближения к ободочной кишке, и только в дистальном отделе подвздошной кишки обнаруживается микрофлора фекального типа: энтеробактерии, стрептококки, анаэробы рода бактероидов и др. [27]. У здоровых людей нормальная микрофлора поддерживается рядом факторов, в т. ч. соляной кислотой. При нарушении ее выработки, в условиях гипо- и ахлоргидрии может формироваться синдром избыточного бактериального роста (СИБР), в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки фекальной или орофарингеальной

микрофлорой, сопровождающееся хронической диареей и мальабсорбцией, в первую очередь жиров и витамина B₁₂.

Заслуживают внимания 2 когортных исследования, проведенных в Новой Англии, в которых участвовали 1166 пациентов. Определялись причинно-следственные связи влияния ИПП на увеличение риска возникновения повторного *C. difficile*-ассоциированного колита. В первом исследовании применение ИПП во время лечения инфекции *C. difficile* было связано с более высоким риском рецидива у 42% пациентов. Второе исследование показало, что при увеличении эффекта «доза/реакция» и снижении кислотопродукции желудка у стационарных больных, принимающих ИПП, повышается риск внутрибольничной инфекции *C. difficile* [28]. Наиболее высокий риск развития инфекции *C. difficile* наблюдался у пациентов, находящихся в критическом состоянии в реанимационных отделениях, на фоне внутривенного назначения ИПП для профилактики желудочных кровотечений [29].

Опубликована еще одна работа, в которой описано исследование 450 пациентов. Все они получали лечение препаратами ИПП в среднем 36 мес. При исследовании была обнаружена связь между длительностью приема ИПП и риском развития СИБР: те, кто принимал ИПП 13 мес. и более, в 3 раза чаще приобретали СИБР в отличие от тех, кто принимал ИПП меньше года [30]. В недавно проведенном исследовании показан высокий риск формирования сальмонеллеза у пациентов, находящихся на лечении ИПП, который уменьшался через 30 дней после отмены препаратов [31]. Одним из объяснений высокого риска микробной контаминации кишечника у пациентов, находящихся на длительной терапии ИПП, может быть снижение двигательной активности тонкой кишки, которая описана у пациентов, принимающих ИПП, особенно в сочетании с индометацином [32]. СИБР, ассоциированный с терапией ИПП, встречается не только у взрослых, но и у детей. В исследовании было выявлено наличие СИБР у 22,5% из 40 детей, получающих лечение ИПП в течение 3 мес. СИБР проявлялся в виде абдоминальных колик и вздутия живота [33].

Однако не все исследования подтверждают высокий риск развития СИБР у больных, принимающих ИПП. В исследовании с участием госпитализированных пациентов было выявлено, что в целом риск развития инфекции *C. difficile* минимальный и возможен лишь у лиц негроидной расы, лиц старческого возраста и имеющих тяжелую сопутствующую патологию [34]. Аналогичные результаты относительно безопасности терапии ИПП были получены в недавно проведенном исследовании японских авторов, показавших на основе водородного теста с лактулозой крайне низкую вероятность развития СИБР на фоне терапии ИПП у японских пациентов [35].

Риск сердечно-сосудистых катастроф

В последние годы обсуждается возможная связь длительной терапии ИПП и повышения риска развития сердечно-сосудистых катастроф. В недавно проведенном исследовании показано, что терапия ИПП является независимым фактором риска инфаркта миокарда: после 120 дней приема ИПП риск увеличился в 1,58 раза [36]. Аналогичные результаты получены в другом исследовании, в котором риск развития инфаркта миокарда был сопоставим с риском от назначения других препаратов, таких как H₂-гистаминоблокаторы, бензодиазепины [37]. В проведенном исследовании риска длительной терапии ИПП у лиц, подвергшихся операции стентирования коронарных сосудов и находящихся на двойной антитромботической терапии, показаны более частые побочные эффекты в виде повышения сегмента ST на электрокардио-

грамме, приступов стенокардии у лиц, получавших ИПП дополнительно к антитромботической терапии, по сравнению с лицами, находящимися на лечении только антитромботическими препаратами, – это необходимо учитывать при ведении данной категории пациентов [38].

Повышенный риск у больных циррозом печени

В последние годы появились публикации относительно возможного риска терапии препаратами ИПП пациентов с циррозом печени: длительная терапия ИПП при циррозе печени является одним из независимых факторов риска смерти пациентов. Однако точную причину такого влияния ИПП выявить не удалось [39]. В совсем недавнем исследовании большой группы пациентов – 1965 – был показан повышенный риск формирования спонтанного бактериального перитонита у больных с асцитом на фоне цирроза печени, исследование продолжалось с января 2005 г. по декабрь 2009 г. [40]. Аналогичные результаты получены канадскими исследователями в ретроспективном исследовании «случай – контроль», проводившемся с июня 2004 г. по июнь 2010 г. [41]. Еще в одной недавно проведенной работе показано повышение риска бактериального перитонита у пациентов с циррозом печени при одновременном назначении ИПП и β -блокаторов, что необходимо принимать во внимание при лечении данной категории пациентов [42].

Заключение

На сегодняшний день ИПП занимают ведущее место среди антисекреторных средств и, несмотря на ряд побочных эффектов, имеют высокий профиль безопасности и достаточную эффективность, что было доказано в крупных исследованиях [43, 44]. Обычно ИПП переносятся достаточно хорошо, и побочные реакции встречаются крайне редко [45]. Проблема всех отдаленных нежелательных эффектов применения ИПП требует дальнейших научных исследований.

В целях снижения риска развития подтвержденных побочных нежелательных эффектов необходимы определенные профилактические мероприятия.

1. Для предотвращения дефицита витаминов и минералов необходимо регулярно проводить контроль их концентрации в крови. При дефиците целесообразно назначение витаминов, препаратов магния, железа, кальция.

2. В целях канцеропревенции необходимо проводить периодические эндоскопические исследования на выявление признаков новообразований в ЖКТ.

3. Для обнаружения и профилактики СИБР целесообразно проводить микробиологические исследования содержимого тонкой кишки, дыхательные тесты.

4. При индивидуальной непереносимости ИПП возможно назначение альтернативных лекарств: блокаторов H₂-рецепторов, М-холиномиметиков.

5. ИПП следует назначать только при наличии соответствующих клинических показаний, особенно у пациентов с циррозами печени и высоким риском сердечно-сосудистых катастроф.

6. С учетом того, что неблагоприятные проявления лечения ИПП могут появиться уже на ранних сроках, лечение должно быть по возможности коротким, с назначением наименьшей эффективной дозы. При хорошем симптоматическом эффекте у пациентов с неосложненной ГЭРБ допускается прием препарата «по требованию».

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, 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. Фамилия 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



Двадцать третья Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать третьей Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 9 по 11 октября 2017 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: **проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).**

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения. В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

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

Перед Неделей **с 6 по 8 октября 2017 года** будет проведена 104 Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

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

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

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

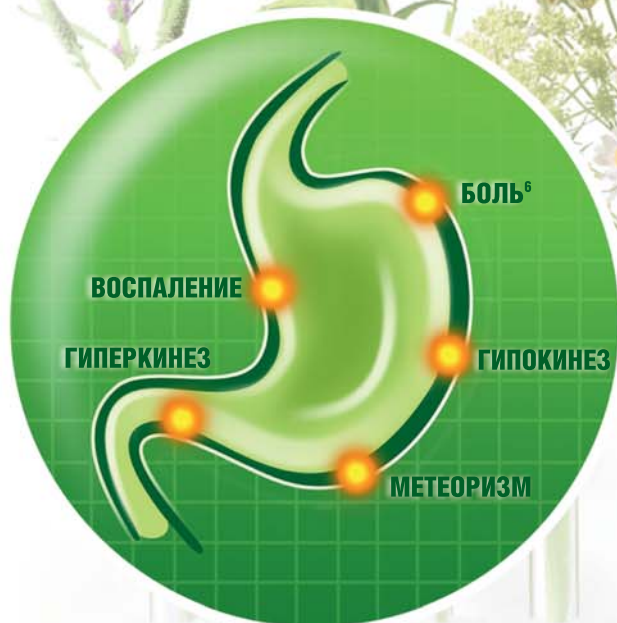
Адреса в интернете: www.gastro.ru , www.liver.ru.

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.