

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

**Клинический протокол
диагностики и лечения.**

**Алкогольная болезнь
печени: современные
аспекты диагностики и
лечения**

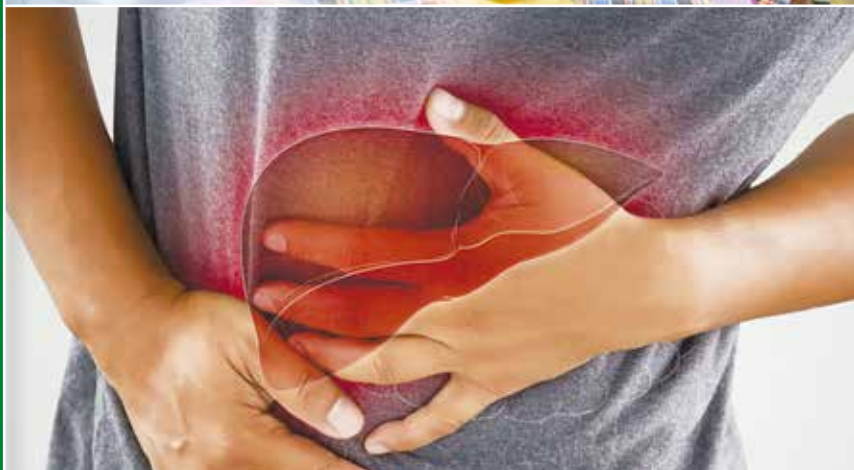
**Хроническая диарея
у взрослых: общие
рекомендации по
диагностике 2018 г.**

**Клинический случай
неязвенной диспепсии
у мужчины репродуктивного
возраста**

**Фитопрепараты в
терапии заболеваний
гепатобилиарной системы**

**Функциональная диспепсия
в практике врача–терапевта**

**Гастроэзофагеальный
рефлюкс: новые
перспективы лечения**



№ 8 (119), 2019

Гастроэнтерология
Гепатология





Гептрал®

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета фармации
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
№Н021152 от 03 мая 2019 г.

Торговое название

Гептрал®

Международное непатентованное название

Адеметионин

Лекарственная форма

Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг в комплекте с растворителем 5 мл

Состав

Один флакон содержит

активное вещество – адеметионина 1,4-бутандисульфонат 949 мг (эквивалентно 500 мг катиона адеметионина)

вспомогательные вещества: вода для инъекций, азот.

Одна ампула с растворителем содержит

активные вещества: L-лизин 428,0 мг,

натрия гидроксид 14,4 мг

вспомогательное вещество – вода для инъекций.

Описание

Лиофилизированный порошок

Лиофилизированный комок от практически белого до желтоватого цвета, свободный от посторонних частиц.

Растворитель

Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета, свободный от механических включений.

Восстановленный раствор – прозрачный, от бесцветного до желтого цвета, без видимого осадка.

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушения обмена веществ. Аминокислоты и их производные. Адеметионин.

Код АТХ A16AA02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция У человека после внутривенного введения фармакокинетический профиль адеметионина является двухфазным с быстрой фазой распределения в тканях и клиренсом с периодом полувыведения около 1,5 ч. Абсорбция при внутримышечном введении – 96%, максимальные плазменные концентрации достигаются через 45 мин. после применения. После однократного приема внутрь кишечнорастворимых таблеток адеметионина в дозах от 400 до 1000 мг достигаемые максимальные плазменные концентрации являются дозозависимыми и составляют 0,5–1 мг/л через 3–5 часов. Биодоступность после перорального применения повышается, если адеметионин применяется натощак. Плазменные концентрации снижаются к исходным значениям в течение 24 часов.

Распределение Объем распределения составляет 0,41 и 0,44 л/кг для доз адеметионина 100 мг и 500 мг соответственно. Связывание с белками сыворотки крови незначительное и составляет ≤5%.

Метаболизм Процесс метаболизма адеметионина является циклическим и называется циклом адеметионина. На первом этапе этого цикла адеметионин-зависимая метилаза использует адеметионин как субстрат для продукции S-аденозил-гомоцистеина, который потом гидролизруется до гомоцистеина и аденозина с помощью S-аденозил-гомоцистеин-гидралазы. Гомоцистеин в свою очередь подвергается обратной трансформации до метионина путем переноса метильной группы от 5-метилтетрагидрофолата. В конечном итоге, метионин может быть преобразован в адеметионин, завершая цикл.

Выведение В норме выведение с мочой составляет 15,5±1,5% через 48 часов и выведение с фекалиями – 23,5±3,5% через 72 часа.

Фармакодинамика

Гептрал® (активное вещество – S-аденозил-L-метионин (адеметионин)) – аминокислота природного происхождения, которая присутствует во всех тканях и жидких средах организма. Гептрал® (адеметионин) прежде всего действует как коэнзим и донор метильной группы во многих реакциях трансметилирования. Перенос метиль-

ных групп (трансметилирование) адеметионина является основой при построении фосфолипидной мембраны клеток и играет роль в текучести мембран.

Гептрал® (адеметионин) способен проникать через гематоэнцефалический барьер. Высокие концентрации Гептрала (адеметионина) влияют на процессы трансметилирования, являющиеся очень важными в мозговой ткани, благодаря влиянию на метаболизм катехоламинов (допамина, адреналина, норадреналина), индоламинов (серотонина, мелатонина) и гистамина.

Гептрал® (адеметионин) является также предшественником биохимических тиоловых соединений (цистеина, таурина, глутатиона, коэнзима А и др.) – в реакциях транссульфурирования.

Глутатион, мощнейший антиоксидант, является важным компонентом для печеночной детоксикации. Гептрал® повышает уровень глутатиона у пациентов с поражением печени как алкогольного, так и неалкогольного генеза. Фолиевая кислота и витамин B₁₂ являются эссенциальными ко-нутриентами в метаболизме и накоплении Гептрала (адеметионина).

Внутрипеченочный холестаз

Препарат эффективен при лечении внутрипеченочного холестаза при заболеваниях печени, во время беременности и других хронических печеночных заболеваниях.

Внутрипеченочный холестаз является осложнением хронических заболеваний печени и является причиной повреждения печеночных клеток.

При хронических заболеваниях печени нарушаются такие функции гепатоцитов, как клиренс и регулирование выработки желчных кислот, что ведет к развитию внутрипеченочного холестаза.

Применение адеметионина было изучено у пациентов с хроническими заболеваниями печени, часто сопровождающимися внутрипеченочным холестазом: первичный билиарный цирроз, лекарственно-индуцированные поражения печени, вирусные гепатиты; холестаза, индуцированный парентеральным питанием, поражения алкогольной болезнью печени и неалкогольной жировой болезнью печени.

Показания к применению

- внутрипеченочный холестаза при прецирротических и цирротических состояниях
- внутрипеченочный холестаза при беременности

Способ применения и дозы

Лечение может быть начато с парентерального введения препарата (внутривенно медленно или внутримышечно) с последующим применением препарата в форме таблеток или изначально с применения таблеток.

Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая. Для лучшего всасывания активного вещества и полного терапевтического эффекта таблетки следует принимать между приемами пищи. Таблетку Гептрала следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом. В случае изменения цвета таблеток от первоначального от белого до желтоватого (вследствие повреждения алюминиевой оболочки блистера) необходимо воздержаться от их применения.

Лиофилизированный порошок для внутримышечного или внутривенного применения растворяют в специальном растворителе непосредственно перед применением. Неиспользованный остаток выбросить. Для внутривенного введения необходимую дозу Гептрала следует далее развести в 250 мл физиологического раствора или 5% раствора декстрозы (глюкозы) и провести инфузию медленно в течение 1–2 часов.

Гептрал® не следует смешивать со щелочными растворами, или с растворами, содержащими ионы кальция. Не следует применять порошок в случае изменения его цвета от первоначального от белого до желтоватого (вследствие повреждения флакона или нагрева).

Взрослым

Начальная терапия Внутривенное или внутримышечное введение: рекомендуемая доза составляет 5–12 мг/кг/сут. внутривенно или внутримышечно. Обычная начальная доза составляет 500 мг/сутки внутривенно или внутримышечно, общая суточная доза не должна превышать 1000 мг. Длительность начальной терапии – 14 дней.

При проведении начальной терапии Гептралом в форме таблеток

(пероральный прием): рекомендуемая доза составляет 10–25 мг/кг/сутки. Обычная начальная доза составляет 500–1000 мг в сутки. Суточная доза не должна превышать 1500 мг.

Поддерживающая терапия: Перорально: в дозе 500–1500 мг/сутки.

Дети

Эффективность и безопасность применения адеметионина у детей не установлена.

Пациенты пожилого возраста

Лечение рекомендуется начинать с наименьшей рекомендованной дозы, принимая во внимание снижение печеночной, почечной или сердечной функции, наличие сопутствующих патологических состояний и применение других лекарственных средств.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении адеметионина у таких пациентов.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Фармакокинетические параметры в норме и у больных с печеночной недостаточностью одинаковы.

Побочные действия

Побочные действия из клинических исследований

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- тошнота, боли в животе, диарея
- головная боль
- тревога, бессонница
- кожный зуд
- астения

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

- сухость во рту, диспепсия, метеоризм, желудочно-кишечная боль, желудочно-кишечные кровотечения, желудочно-кишечные расстройства, рвота
- отек, лихорадка, озноб, реакции в месте инъекции, некроз в месте введения
- гиперчувствительность, анафилактикоидные реакции или анафилактические реакции (например, гиперемия кожных покровов, одышка, бронхоспазм, боль в спине, ощущение дискомфорта в груди, изменение артериального давления (гипотония, гипертония) или частоты пульса (тахикардия, брадикардия))
- инфекции мочевыводящих путей
- артралгии, мышечные судороги
- головокружение, парестезии, дисгевзия
- возбуждение, спутанность сознания
- отек гортани
- повышенное потоотделение, ангионевротический отек, кожно-аллергические реакции (например, сыпь, кожный зуд, крапивница, эритема)
- «приливы», гипотензия, флебит
- эзофагит

Редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

- вздутие живота, эзофагит
- недомогание

Неизвестно (частота не может быть оценена по имеющимся данным)

- цирроз печени
- гриппоподобные симптомы
- сердечно-сосудистые нарушения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата
- пациенты с генетическим нарушением, влияющим на метаболизм метионина и/или гомоцистинурии и/или гипергомоцистеинемией (например, дефицитом фермента цистатион бета-синтетазы, нарушением метаболизма витамина В₁₂)

Лекарственные взаимодействия

Было сообщено о развитии серотонинового синдрома у пациента, применявшего адеметионин и кломипрамин. Следует с осторожностью применять Гептрал® одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан.

Особые указания

Гептрал® в форме порошка лиофилизированного для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг в комплекте с растворителем содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия/дозу, то есть практически свободен от натрия.

Внутривенное введение проводят очень медленно.

Поскольку дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты может приводить к снижению уровня адеметионина, у пациентов группы риска (с анемией, заболеваниями печени, беременностью, вероятностью витаминной недостаточности, в связи с другими заболеваниями или диетой, например, у

вегетарианцев) следует провести стандартные анализы крови для оценки содержания витаминов в плазме. Если недостаточность обнаружена, рекомендуется прием витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты до начала лечения или одновременный прием с адеметионином. У некоторых пациентов при терапии адеметионином может возникнуть головокружение. Не следует управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами до полного исчезновения симптомов, которые могут повлиять на скорость реакции при указанных видах деятельности.

Гептрал® не рекомендуется для применения у пациентов с биполярными психозами. Были получены сообщения о переходе депрессии в гипоманию или манию при лечении адеметионином.

Пациентов следует предупредить о необходимости информирования врача, если во время терапии Гептралом симптомы их заболевания (депрессии) не проходят или ухудшаются. **Пациенты с депрессией нуждаются в тщательном наблюдении и постоянной психиатрической помощи при лечении адеметионином с целью контроля эффективности лечения.**

Были получены сообщения о транзитной или усиливающейся тревоге у пациентов, получавших лечение Гептралом (адеметионином). В большинстве случаев, не требовалось прекращения лечения. В некоторых случаях тревога прекратилась после снижения дозы или прекращения терапии.

Адеметионин взаимодействует с иммунологическими тестами для определения к гомоцистеину, что может привести к ложному повышению уровня гомоцистеина в плазме крови у пациентов, получающих лечение Гептралом (адеметионином). У данной категории пациентов рекомендуется использовать не иммунологические методы определения уровня гомоцистеина в плазме крови.

Печеночная недостаточность Коррекции дозы не требуется. Следует контролировать уровень аммиака у пациентов с гипераммониемией.

Почечная недостаточность Гептрал® применять с осторожностью.

Применение в педиатрии Безопасность и эффективность применения Гептрала (адеметионина) у детей до 18 лет не установлены.

Беременность и период лактации Применение Гептрала в I триместре беременности возможно только в случае крайней необходимости.

В период лактации Гептрал® применяется, только если польза от его применения превышает риск для младенца.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами

Может возникнуть головокружение. Не следует управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами до полного исчезновения симптомов, которые могут повлиять на скорость реакции при указанных видах деятельности.

Передозировка

Симптомы – усиление побочных действий.

Лечение – общая поддерживающая терапия на фоне наблюдения за жизненно-важными функциями организма и клиническим состоянием больного.

Форма выпуска и упаковка

Препарат помещают в стеклянные флаконы, укупоренные резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками с пластмассовыми крышечками. По 5 мл растворителя помещают в ампулы из гидротермического стекла. На флакон и ампулу наклеивают этикетку самоклеющуюся.

По 5 флаконов с препаратом и по 5 ампул с растворителем упаковывают в контурную ячейковую упаковку (промежуточная упаковка) из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона с нанесенным голографическим изображением логотипа компании Abbott.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года. Не применять после истечения срока годности.

На вторичной упаковке (картонной пачке комплекта) дата производства лекарственного препарата соответствует дате производства порошка. Срок годности препарата определяется относительно того компонента (порошок лиофилизированный или растворитель), срок годности которого истекает раньше.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Байолджиси Италия Лабораториз С.р.л., Италия
Via Filippo Serpero – 20060 Masate (MI)

Держатель регистрационного удостоверения

Абботт Лабораториз ГмбХ, Ганновер, Германия

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Абботт Казахстан»
050059 г. Алматы, пр. Достык, 117/6, БЦ «Хан Тенгри-2»
Тел.: +7 (727) 244-75-44, Факс: +7 (727) 244-76-44
Эл. почта: pv.kazakhstan@abbott.com
KZ-3KZ-HEP190103

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 8 (119), 2019

Гастроэнтерология. Гепатология

Уважаемые читатели!



Журнал «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященный разделу медицины гастроэнтерология и гепатология, является одним из востребованных направлений и имеет самое большое количество подписанных врачей. В журнале вы найдете статьи о новейших достижениях по профилактике, диагностике, лечению и фармакотерапии заболеваний желудочно-кишечного тракта.

В настоящее время на фоне стремительной урбанизации, нарастания ритма жизни, отрицательного стрессорного влияния окружающей среды и резкого ухудшения качества продуктов питания значительно изменилась общая картина заболеваемости, в частности отмечается рост гастроэнтерологических заболеваний. Однако и медицинская наука, и фармацевтическая отрасль не стоят на месте. Появляются все новые и новые возможности по ранней диагностике и лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта, вместе с тем ведущие фармацевтические компании все более совершенствуют технологии по разработке новейших препаратов по лечению таких грозных заболеваний, как гепатиты, дисбиозы, ГЭРБ и др.

В традиционной рубрике «Клинические рекомендации», которая открывает журнал, представлен Проект «Клинический протокол диагностики и лечения. Функциональные гастроинтестинальные расстройства».

Для практикующих врачей мы подготовили статьи «Алкогольная болезнь печени: современные аспекты диагностики и лечения», «Некалькулезная билиарная боль в рамках дисфункции сфинктера Одди: современное понимание клинициста», «Клинический случай неязвенной диспепсии у мужчины репродуктивного возраста».

Одним из важных вопросов гастроэнтерологии являются дисбиотические нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), распространенность и клиническая значимость которых являются серьезной общетерапевтической проблемой, требующей подключения как клиницистов, так и микробиологов. Эта и другие актуальные темы освещены в Клубе гастроэнтерологов.

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz.

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсева Гульмира

Учредитель:
ОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Абseitova C.Р. (Нур-Султан)
Бекбосынова М.С. (Нур-Султан)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Нур-Султан)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Душанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Нур-Султан)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Мукатова И.Ю. (Нур-Султан)
Нересов А.В. (Алматы)
Нургузаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Нур-Султан)
Степанов Ю.М. (Днепр)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Нур-Султан)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебенова Гульмира

Журналисты:
Владимирская Валентина,
Рахметова Айгуль, Петрова Оксана,
Садыкова Умиджан

Технический редактор:

Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:

Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка
текстов возможна только с согласия
авторов.

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы
и рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения
и социального развития РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б
БЦ «Сэт», офис 31А
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения. Функциональные гастроинтестинальные расстройства6

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНО МЕДИЦИНЫ

Роль препаратов висмута в повышении эффективности эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*. *А.А. Шентулин*26

Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: современное состояние вопроса. *А.Е. Гриднев*32

S-метилметионин (витамин U): экспериментальные исследования и клинические перспективы. *Т.В. Кручинина, А.А. Махова, Е.В. Ших*37

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Омепразол или пантопразол: острые моменты дискуссии. *С.Ю. Сереброва*44

Алкогольная болезнь печени: современные аспекты диагностики и лечения. *М.А. Ливзан, Е.А. Лялюкова*51

Хроническая диарея у взрослых: общие рекомендации по диагностике 2018 г. / Британского общества гастроэнтерологии (BSG). *А.В. Гузий*57

Некалькулезная билиарная боль в рамках дисфункции сфинктера Одди: современное понимание клинициста. *Д.А. Кайбуллаева, А.В. Нерсесов, А.Е. Джумабаева*65

Клинический случай неязвенной диспепсии у мужчины репродуктивного возраста. *Н.А. Коньшико, Т.Е. Морозова*72

Фитопрепараты в терапии заболеваний гепатобилиарной системы. *А.Н. Казюлин*75

ОБЗОРЫ

Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у детей: возможности диагностики и терапии. *Д.В. Усенко, Е.А. Горелова*84

Функциональная диспепсия в практике врача-терапевта. *С.А. Баранов, В.М. Нечаев*92

Адеметионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. *К.Л. Райхельсон, Э.А. Кондрашина*96

Персонализированный подход к нутриционной поддержке пациентов с недостаточным и избыточным питанием. *И.Е. Хорошилов*108

Гастроэзофагеальный рефлюкс: новые перспективы лечения. *С.С. Кардашева*112

КЛУБ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ

Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у детей. *Е.А. Корниенко, С.Н. Дроздова, Н.Б. Серебрянная*122

Участие изменений микробиоты кишечника в развитии и прогрессировании воспалительных заболеваний кишечника. *О.В. Гаус, В.А. Ахмедов*126

НОВОСТИ В СОВРЕМЕННОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ 132

Клинический протокол диагностики и лечения. Функциональные гастроинтестинальные расстройства

ПРОЕКТ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
K30.0	Диспепсия функциональная
K58.0	Синдром раздраженного кишечника с диареей
K58.9	Синдром раздраженного кишечника без диареи

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2018 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

CgA – хроматографин А
 FODMAP – ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы
 GDNF – глиальный нейротрофический фактор (glial cell line-derived neurotrophic factor)
 H2-рецепторы – гистаминовые рецепторы 2 типа
 NGF – фактор роста нервов (nerve growth factor)
 PYY – пептид (peptide) YY
 АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспаргатаминотрансфераза
 ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
 ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
 ДПК – двенадцатиперстная кишка
 ЖК – желчные кислоты
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ИОЗСН – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
 ИПП – ингибиторы протонной помпы
 КРР – колоректальный рак
 ППДС – постпрандиальный дистресс-синдром
 СБЭ – синдром боли в эпигастрии
 СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 СРБ – С-реактивный белок
 СРК – синдром раздраженного кишечника
 СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи
 СРК-З – синдром раздраженного кишечника с преобладанием запора
 СРК-М – смешанный вариант синдрома раздраженного кишечника
 ФД – функциональная диспепсия
 ХКК – холецистокинин
 ХПН – хроническая почечная недостаточность
 ЭГДС – эзофагогастроуденоскопия

1.4 Пользователи протокола: гастроэнтерологи, терапевты, врачи общей практики.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности

Уровень рекомендаций	Описание
A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов
Степень рекомендаций:	
Сильный	1. Может быть применен в большинстве случаев. Желаемый эффект выше, чем потенциальный вредный эффект
Слабый	2. Польза зависит от пациента и социальных ценностей. Другие альтернативы могут быть одинаково разумными. Желаемый эффект может быть несколько большим, чем вредный эффект

1.8 Определение:

Функциональная диспепсия (ФД), согласно Римским критериям IV – это комплекс жалоб, включающих в себя боли и чувство жжения в подложечной области, ощущение переполнения в эпигастрии после

еды и раннее насыщение, которые отмечаются у больного в течение 3 последних месяцев (при их общей продолжительности не менее 6 месяцев) и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями (табл. 3, рис. 1) [1, 2].

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – это рецидивирующее функциональное кишечное расстройство, характеризующееся болями в животе, нарушением стула в отсутствие определяемых органических причин (табл. 4, рис. 2).

ФД и СРК диагностируются в том случае, когда рутинные исследования, включая эндоскопию, не обнаруживают структурных или биохимических нарушений [3].

1.9 Эпидемиология функциональных гастроинтестинальных расстройств

Пол: Все

Возраст: взрослый

Признак распространенности: Распространено

Соотношение полов (М/Ж): 1/2

По данным разных авторов, от функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта страдают 20–40% населения Европы и Северной Америки в зависимости от географического региона, а также имею-

щихся критериев диагноза [1, 3, 4, 15]. До 15% пациентов направляется к специалистам второго уровня для дальнейшего обследования и коррекции терапии. Учитывая снижение качества жизни пациентов, влияние на физические, ментальные и социальные аспекты жизни, а также молодой и трудоспособный возраст пациентов, страдающих ФД или СРК, бремя финансовой нагрузки на здравоохранение и общество велико [9, 24, 25, 32].

1.10 Классификация. В настоящее время функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) рассматривают как наиболее распространенную патологию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в основе которой лежат комбинированные морфологические и физиологические отклонения, связанные с нарушениями моторики ЖКТ, защитного слизистого барьера, иммунной функции, состава кишечной микробиоты, висцеральной гиперчувствительностью, а также расстройствами со стороны центральной нервной системы (ЦНС).

Современная Римская классификация ФГИР построена по анатомическому принципу, позволяющему в большинстве случаев связать диагноз с определенным органом, а также основана на оценке симптомов (табл. 1).

Таблица 1. Функциональные желудочно-кишечные расстройства согласно Римским критериям IV

А. Расстройства пищевода	
A1. Функциональная загрудинная боль пищеводного происхождения	A3. Гиперчувствительность к рефлюксу
A2. Функциональная изжога	A4. Ком в пищеводе
	A5. Функциональная дисфагия
В. Гастроудоденальные расстройства	
V1. Функциональная диспепсия	V3. Расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой
V1a. Постпрандиальный дистресс-синдром	V3a. Синдром хронической тошноты и рвоты
V1b. Синдром эпигастральной боли	V3b. Синдром циклической рвоты
V2. Расстройства отрыжки	V3c. Синдром каннабиноидного гиперемезиса
V2a. Чрезмерная наджелудочная отрыжка	V4. Синдром руминации
V2b. Чрезмерная желудочная отрыжка	
С. Расстройства кишечника	
C1. Синдром раздражённого кишечника (СРК)	C2. Функциональный запор
СРК с преобладанием запоров (СРК-З)	C3. Функциональная диарея
СРК с преобладанием диареи (СРК-Д)	C4. Функциональное абдоминальное вздутие/растяжение
СРК смешанного типа (СРК-См)	C5. Неспецифическое функциональное кишечное расстройство
Неклассифицируемый СРК (СРК-Н)	C6. Опиоид-индуцированный запор
D. Центральное опосредованные нарушения желудочно-кишечной боли	
D1. Центральное-опосредованный синдром абдоминальной боли	D2. Синдром наркотического кишечника
E. Расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди	
E1. Билиарная боль	E2. Функциональное панкреатическое расстройство
E1a. Функциональные расстройства желчного пузыря	
E1b. Функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди	

Е. Аноректальные расстройства

F1. Недержание кала
 F2. Функциональная аноректальная боль
 F2a. Синдром m.Levator ani
 F2b. Неспецифическая функциональная аноректальная боль
 F2c. Прокталгия Fugax

F3. Функциональные расстройства дефекации
 F3a. Неадекватная пропульсия при дефекации
 F3b. Диссинергическая дефекация

Г. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей: новорожденные/младенцы

G1. Младенческие срыгивания (младенческая регургитация)
 G2. Синдром руминации
 G3. Синдром циклической рвоты

G4. Младенческие колики
 G5. Функциональная диарея
 G6. Младенческая диспепсия
 G7. Функциональный запор

Н. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей: дети/подростки

N1. Функциональные тошнота и рвота
 N1a. Синдром циклической рвоты
 N1b. Функциональная тошнота и функциональная рвота
 N1b1. Функциональная тошнота
 N1b2. Функциональная рвота
 N1c. Синдром руминации
 N1d. Аэрофагия

N2. Функциональные расстройства, сопровождающиеся абдоминальной болью
 N2a. Функциональная диспепсия
 N2a1. Постпрандиальный дистресс-синдром
 N2a2. Синдром эпигастральной боли
 N2b. Синдром раздраженного кишечника
 N2c. Абдоминальная мигрень
 N2d. Функциональная абдоминальная боль – NOS
 N3. Функциональные расстройства дефекации
 N3a. Функциональный запор
 N3b. Недержание кала без его накопления (неретенциальное недержание кала)

1.9.1 Классификация Функциональной диспепсии. Согласно Римским критериям IV, выделяют следующие подтипы (два различных синдрома):

- синдром боли в эпигастрии (СБЭ): периодическое жжение или боли в эпигастрии не реже 1 раза в неделю. Боль связана/купируется приемом пищи (но критерии не должны соответствовать синдрому Билярной боли);
- постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС) – чаще 3 раз в неделю после еды при приеме пищи в обычном объеме возникает чувство переполнения желудка или раннее насыщение.

СБЭ и ППДС могут сочетаться друг с другом, а также с такими симптомами, как отрыжка и тошнота.

1.9.2 Синдром раздраженного кишечника может быть классифицирован на основании характеристик стула пациента, описанных Бристольской Шкалой Стула (табл. 2) [24]:

- СРК с преобладанием запоров (СРК-З):
 - Твердый стул >25% времени и жидкий стул <25% времени;
 - До одной трети случаев СРК;
 - Чаще у женщин.
- СРК с преобладанием диареи (СРК-Д):
 - Жидкий стул >25% времени и твердый стул <25% времени;
 - До одной трети случаев СРК;
 - Чаще у мужчин.
- Смешанный вариант СРК (СРК-См):
 - Твердый и жидкий стул >25% времени;
 - От трети до половины случаев СРК.

Таблица 2. Бристольская шкала формы кала

Тип 1	Отдельные твердые комки, типа орехов, трудно продвигаются
Тип 2	В форме колбаски, но комковатый
Тип 3	В форме колбаски, но с ребристой поверхностью
Тип 4	В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий
Тип 5	Мягкие маленькие шарики с ровными краями
Тип 6	Рыхлые частицы с неровными краями, кашцеобразный кал
Тип 7	Водянистый, без твердых частиц

Необходимо помнить, что:

- Пациенты часто переходят из одного из этих подтипов в другой.
- Пациенты с СРК часто неверно интерпретируют симптомы диареи и запора. Таким образом, многие пациенты с СРК, жалующиеся на «диарею», имеют в виду частый оформленный стул, и, в той же самой популяции пациентов, «запор» может означать любую из множества жалоб, связанных с натужной дефекацией, а не с редкой деятельностью кишечника.
- В дополнение к этому, деятельность кишечника должна оцениваться без применения антидиарейных или слабительных препаратов [20].

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

2.1. Диагностические критерии для постановки диагноза.

2.1.1 Жалобы, предъявляемые пациентами с ФД, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Симптомы Функциональной диспепсии

Симптомы	Характеристика
Боли в эпигастрии	Под эпигастрием понимается область, расположенная между мечевидным отростком грудины и пупочной областью и ограниченная справа и слева соответствующими среднеключичными линиями. Некоторые больные могут интерпретировать свои жалобы не как боли, а как неприятные ощущения.
Чувство жжения в эпигастрии	Представляет собой неприятные жгучие ощущения в эпигастральной области.
Чувство переполнения в эпигастрии после еды	Представляет собой неприятное ощущение длительной задержки пищи в желудке.
Раннее насыщение	Чувство, что желудок переполняется вскоре после начала приема пищи независимо от объема съеденной пищи, в результате чего прием пищи не может быть завершен.

Для облегчения описания симптомов диспепсии могут быть использованы пиктограммы (рис. 1).

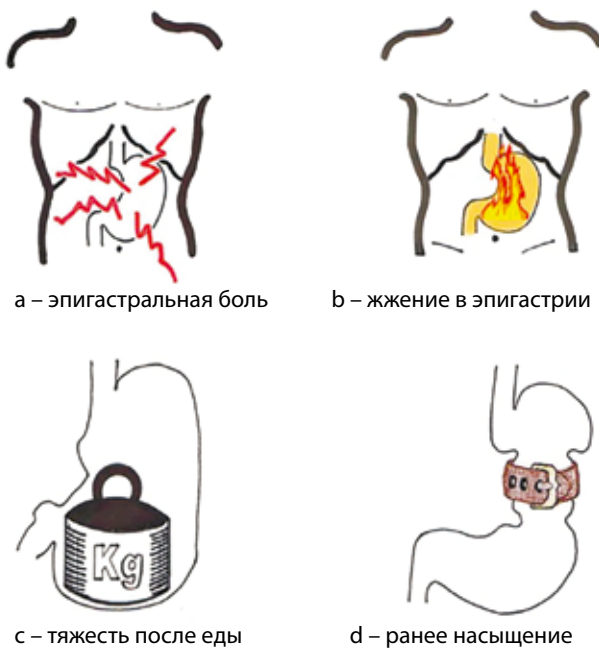
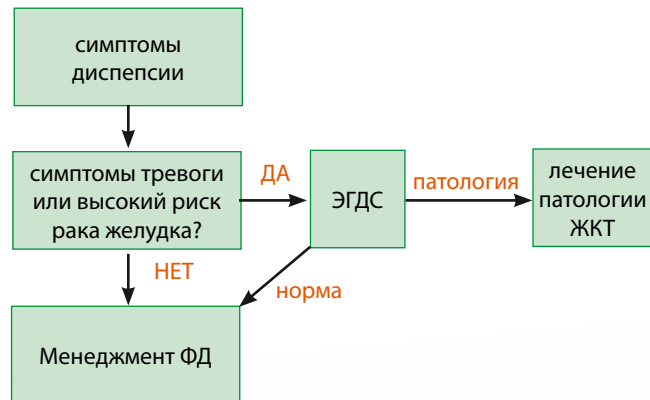


Рисунок 1. Пиктограммы, описывающие основные симптомы при ФД (адаптировано с J. Tack, 2014 [5])

Схема 1. Алгоритм ведения ФД [10]



2.1.2 Жалобы, которые предъявляют пациенты с СРК оцениваются в соответствии с Римскими IV критериями*, на основании рецидивирующей абдоминальной боли, в среднем, не менее 1 дня в неделю за последние 3 месяца, ассоциированной с ≥ 2 критериями:

- связь с актом дефекации,
- изменение частоты стула,
- изменение формы стула.

* Симптомы беспокоят последние три месяца, при общей продолжительности не менее 6 месяцев до постановки диагноза.

Таблица 4. Симптомы синдрома раздраженного кишечника

Симптомы	Характеристика
Нарушение моторики кишечника	Запор: может характеризоваться твердым стулом, замедленной эвакуацией, болезненным опорожнением и неэффективностью слабительных средств; Постпрандиальный дискомфорт ЖКТ, чередование запоров и диареи; Диарея небольшим объемом с частыми и неотложными позывами.
Абдоминальная боль	Диффузная боль без иррадиации в нижней части живота, чаще в нижнем левом квадранте, острая или тупая постоянного характера; Боль часто возникает после еды и уменьшается после дефекации.
Вздутие живота	Повышенное газообразование приводит к появлению боли/дискомфорта в грудной клетке или верхнем левом квадранте живота.

Другие абдоминальные симптомы (рис. 2) также могут беспокоить пациентов с СРК. Перехлест с функциональными гастроинтестинальными заболеваниями также свидетельствуют о возможном диагнозе СРК.

Клинические признаки в поддержку диагноза СРК

Боль, связанная/ухудшающаяся при акте дефекации	
абдоминальные симптомы	Вздутие, метеоризм, газообразование
внеабдоминальные симптомы	Мигрень, интерстициальный цистит, диспаруения
Наличие других ФГИР свидетельствует в пользу диагноза СРК	

Рисунок 2. Абдоминальные и внеабдоминальные симптомы синдрома раздраженного кишечника [23]

2.2 Физикальное обследование

2.2.1 Физикальное обследование пациентов с ФД:

- обложенность языка;
- болезненность при пальпации в эпигастрии, в области пупка и пилородуоденальной зоне, правом подреберье, левом подреберье;
- отсутствие симптомов «тревоги» (необъяснимая потеря массы тела, повторяющаяся рвота, прогрессирующая дисфагия, кровотечения из ЖКТ);
- синдром вегетативной дистонии (гипергидроз ладони и стоп, стойкий красный дермографизм, артериальная гипотензия).

2.2.2 Физикальное обследование пациентов с СРК должно обязательно включать осмотр перианальной области и пальцевое исследование прямой кишки:

- Общий осмотр выполняется для выявления признаков системного заболевания;
- Исследование брюшной полости: осмотр, пальпация, аускультация;
- Исследование перианальной области;
- Пальцевое ректальное исследование.

2.3 Оценка психологических нарушений и социального стресса.

2.3.1 Психологическая оценка пациентов с ФД. В патогенезе диспепсии большое значение придается стрессу и тревожности, которые могут являться как причинным фактором, так и коморбидным состоянием. Многие пациенты активно сообщают об ухудшении симптомов на фоне повышения тревожности, усиления психоэмоциональной нагрузки или ухудшения настроения.

Для диагностики психологических нарушений рекомендована шкала тяжести функциональных расстройств (рис. 3). Использование данных психометрических опросников позволяет обосновать наличие психологических нарушений и в соответ-

ствии с этим выбрать тактику их коррекции [6, 7]. Следует помнить, что отдельные категории пациентов, в том числе пациенты с нервной анорексией, могут оправдывать собственное нежелание принимать пищу появлением симптомов диспепсии.

Факторами риска подобных нарушений являются женский пол, молодой возраст, семейный анамнез нарушений пищевого поведения, снижение веса, избыточная физическая активность, страх набора веса более определенных цифр, предшествующее использование различных диет, высокий уровень стресса и психоэмоционального напряжения [8, 9, 3].

2.3.2 Психологическая оценка пациентов с СРК. Психологические нарушения признаны важным фактором развития синдрома раздраженного кишечника [30, 31]. В общей популяции около 50% пациентов с СРК сообщают о психологических симптомах, а у 40%–90% пациентов с СРК, получающих терапию, жалобы соответствуют диагностическим критериям психического расстройства [31].

- Коморбидные психиатрические состояния [32]:
- депрессивный эпизод (F32);
 - генерализованное тревожное расстройство (F41);
 - обсессивно-компульсивное расстройство (F42);
 - посттравматическое стрессовое расстройство (F43.1);
 - другие (паническое расстройство, расстройства регуляции и дистимия).

Связь между СРК и злоупотреблением алкоголем в значительной степени опосредована психологическими факторами в популяционном исследовании. История сексуального или физического насилия связана с более сильной болью, более низким качеством жизни и более высоким уровнем общих симптомов СРК [31].

Шкала тяжести функциональных расстройств кишечника (рис. 3) [24, 25] позволяет оценить выраженность болевого синдрома: наличие и интенсивность боли, количество визитов к врачу, связанных с этим. Интенсивность болевого синдрома будет следующей в подгруппах: индекс ≤36 – минимальная тяжесть, 37–110 – средняя тяжесть, ≥111 баллов – тяжелая степень нарушений.

При детализированном анализе жалоб и анамнеза заболевания необходимо обращать внимание на следующие факторы:

- идентифицировать симптомы – триггеры (диета, стрессы и др.);
- оценить влияние симптомов на качество жизни;
- оценить психологические коморбидные состояния;
- оценить соматические коморбидные заболевания (гинекологические, урологические и др.);
- уточнить социальные ценности и предпочтения пациента.

Критерий	Индекс	×	Фактор	=	Всего
1. Отметьте по вертикальной шкале количество болевых приступов, которые Вы сегодня отмечали нет (0) _____ (100) постоянно	<input type="text"/>		1		<input type="text"/>
2. Диагноз хронической абдоминальной функциональной боли: 1 – Да, 2 – Нет 106	<input type="text"/>		106		<input type="text"/>
3. Как часто за последние 6 месяцев Вы посетили Вашего врача в связи с абдоминальными жалобами _____ (количество визитов) 11	<input type="text"/>		11		<input type="text"/>
Суммировать все баллы					<input type="text"/>

Рисунок 3. Тяжесть СРК на основании Шкалы тяжести функциональных расстройств кишечника (The Functional Bowel Disorder Severity Index (FBDSI))

2.4 Лабораторные исследования:

2.4.1 Лабораторные исследования у пациентов с функциональной диспепсией.

Основные (обязательные) лабораторные исследования:

- Общий анализ крови (гемоглобин, средний объем эритроцита, СОЭ);
- СРБ;
- Ферритин;
- АЛТ, АСТ, ГГТП, липаза/амилаза, билирубин;
- Скрининг на целиакию (антитела IgA или IgG к тканевой трансглутаминазе);
- Исследование для выявления инфекции, обусловленной *H. pylori*. У пациентов, не принимающих в последнее время антибиотиков/ИПП, не перенесших гастрэктомию, дыхательный уреазный тест имеет выше диагностическую ценность, чем определение антигена стула или серологические тесты [10].

Дополнительные лабораторные исследования у пациентов с функциональной диспепсией:

Гастропанель – неинвазивный тест скрининга пациентов с диспепсией; для определения маркеров крови: базальный гастрин-17 (G17), пепсиноген I и II (PGI и PGII), и антитела к *H. pylori*. Методика основана на модели каскада Correa в развитии рака желудка (пациенты с атрофическим гастритом имеют повышенный риск развития кишечной дисплазии с прогрессией в аденокарциному желудка). Чувствительность теста в отношении диагностики атрофического гастрита составляет 74,7% (95% CI 62,0%–84,3%), специфичность 95,6% (95% CI 92,6%–97,4%) [11].

2.4.2 Лабораторные показатели у пациентов с синдромом раздраженного кишечника:

Основные (обязательные) лабораторные исследования:

- Общий анализ крови (гемоглобин, средний объем эритроцита, СОЭ);
- СРБ;

- Скрининг на целиакию (антитела IgA или IgG к тканевой трансглутаминазе);
- При подозрении на воспалительные заболевания кишечника – фекальный кальпротектин.

Дополнительные лабораторные исследования:

- Определение уровня гормонов щитовидной железы;
- Определение альбумина крови, электролитов;
- Анализ кала для выявления скрытой крови;
- Водородный дыхательный тест с глюкозой или лактулозой;
- *Cl. difficile*;
- Эластаза кала.

2.5 Инструментальные исследования при ФГИР.

2.5.1 Методы инструментальной диагностики при функциональной диспепсии. К основным методам относят:

- Эзофагогастродуоденоскопию;
- Ультразвуковое исследование (УЗИ).

Проведение гастродуоденоскопии позволяет исключить органические заболевания желудка и ДПК, наиболее часто протекающие с симптомами диспепсии (эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК, рубцово-язвенные изменения, вызывающие нарушение опорожнения желудка и ДПК, новообразования и др.), выявить сопутствующие изменения слизистой оболочки пищевода (рефлюкс-эзофагит), нарушения моторики желудка и ДПК (дуоденогастральный рефлюкс). Важное преимущество гастродуоденоскопии – возможность проведения биопсии слизистой оболочки желудка и ДПК с последующим установлением морфологического варианта сопутствующего хронического гастрита и дуоденита (схема 1).

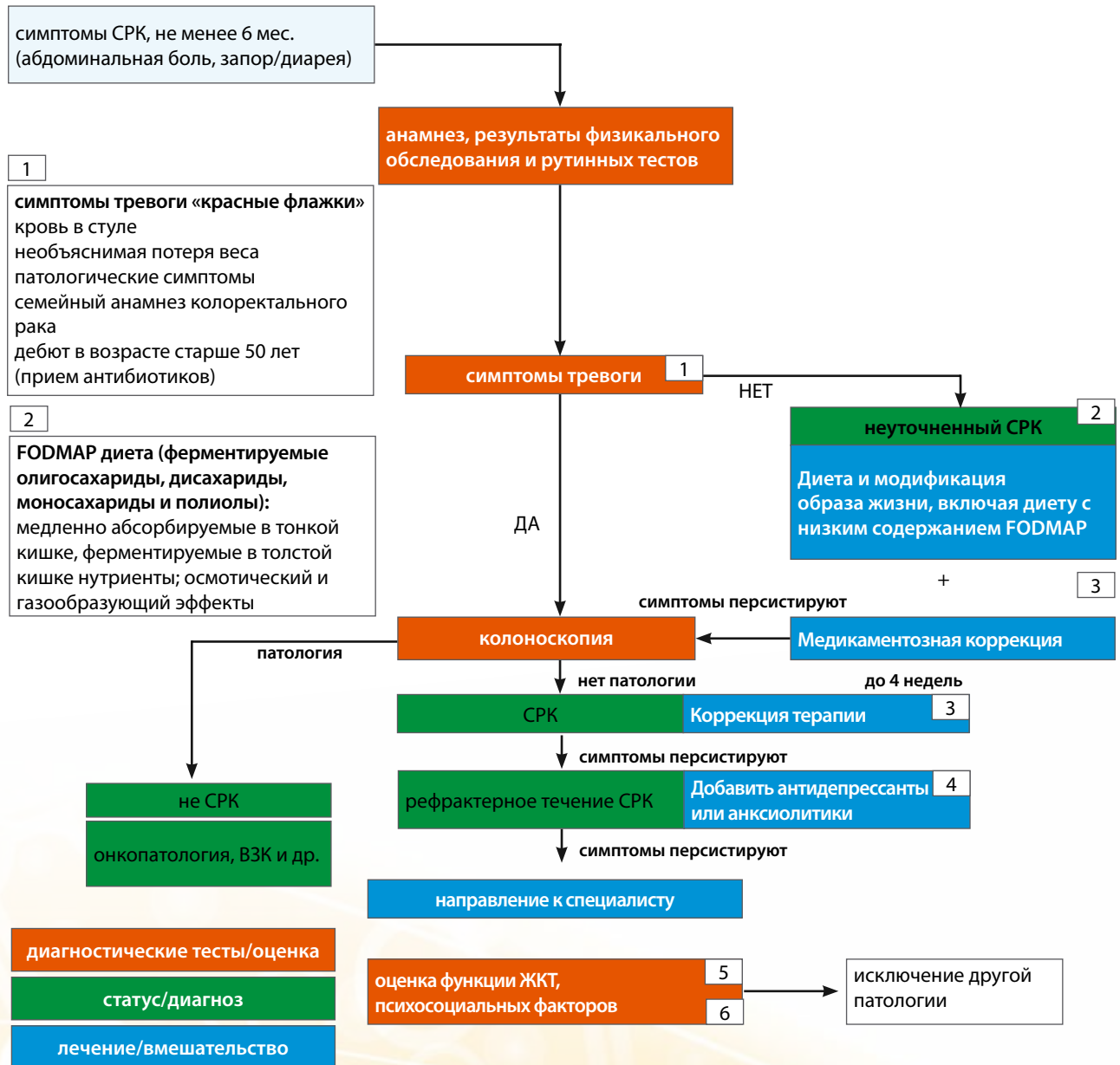
УЗИ проводят с целью уточнить состояние печени, желчного пузыря и поджелудочной железы. Кроме того, с помощью специальной методики УЗИ (после приема больным 200–300 мл теплой воды) можно по-

лучить ориентировочную информацию о тоне антрального отдела и перистальтике желудка. При этом его эвакуаторную способность определяют по ритмичному сокращению привратника и изменению объема заполненного жидкостью желудка [12].

К **дополнительным методам диагностики** относят методы оценки нарушения моторики (однофотонная эмиссионная томография для оценки фундальной accommodation, сцинтиграфия, дыхательные тесты), 24-часовая пищеводная рН-метрия/импедансометрия [13].

2.5.2 Методы инструментальной диагностики СРК: илеоколоноскопия, УЗИ.

Схема 2. Алгоритм ведения СРК (диагностика) [3]



2.6 Алгоритм обследования, симптомы тревоги при ФГИР.

2.6.1 «Симптомы тревоги» у пациента с синдромом диспепсии:

- Возраст >55 лет в дебюте диспепсии*;
- Признаки желудочно-кишечного кровотечения, включая мелену или гематемезис;
- Прогрессирующая дисфагия, одинофагия;
- Рвота;
- Необъяснимая потеря веса;

- Пальпируемый абдоминальный или эпигастральный инфильтрат или лимфаденопатия;
- Семейный анамнез гастроинтестинальной онкопатологии;
- Признаки анемии.

* В рекомендациях Американского Колледжа Гастроэнтерологов и Канадской Ассоциации гастроэнтерологов (ACG/SAG) указывают возраст 60 лет и старше [22], немецкие авторы рекомендуют возраст >45 лет [3].

При наличии симптомов тревоги у пациентов с диспепсией рекомендуется выполнить эндоскопическое обследование (схема 1).

2.6.2 Критерии исключения диагноза СРК. Как и в случае других функциональных расстройств ЖКТ, диагноз СРК может быть установлен при исключении так называемых «симптомов тревоги». Детальный сбор анамнеза и физикальное обследование должны быть направлены на исключение органической патологии. Приведенные ниже симптомы могут быть проявлением органической патологии и должны служить показанием к углубленному обследованию, см. также таблицу 5, схему 2.

Жалобы и анамнез:

- уменьшение массы тела;
- начало заболевания в пожилом возрасте;
- ночная симптоматика;
- рак толстой кишки, целиакия, язвенный колит и болезнь Крона у родственников;
- постоянная боль в животе как единственный симптом поражения ЖКТ;
- прогрессирующее течение заболевания.

Симптомы, выявленные при непосредственном обследовании:

- лихорадка;
- изменения со стороны внутренних органов (гепатомегалия, спленомегалия и др.).

Лабораторные показатели:

- снижение уровня гемоглобина;
- лейкоцитоз;
- повышение СОЭ;
- наличие скрытой крови в кале;
- изменения в биохимическом анализе крови;
- стеаторея и полифекалия.

Необходимо также тщательно собрать медикаментозный анамнез (препараты, оказывающие нежелательные явления на ЖКТ): ингибиторы протонной помпы, антибиотики, ацетилсалициловая кислота/нестероидные противовоспалительные препараты, слабительные/антациды, препараты железа/кальция/магния, антагонисты кальциевых каналов, антидепрессанты, опиоиды, диуретики, растительные средства.

Симптомы тревоги при синдроме раздраженного кишечника представлены в таблице 5.

Таблица 5. Диагностика синдрома раздраженного кишечника (симптомы тревоги)

Пациенты, подлежащие скринингу	Диагностика
<ul style="list-style-type: none"> • Все пациенты 	<ul style="list-style-type: none"> • ОАК • СРБ и при подозрении на ВЗК – фекальный кальпротектин
<ul style="list-style-type: none"> • Персистирующая диарея • Целиакия • Дебют после поездки в суб-(тропики) • Нет ответа на терапию 	<ul style="list-style-type: none"> • Серологические тесты после верхней эндоскопии • с дуоденальной биопсией • Фекальные тесты (культуральный, на паразиты) • Дыхательный тест (для исключения мальабсорбции углеводов)
<ul style="list-style-type: none"> • Семейный анамнез КРР • Необъяснимая потеря веса • Ректальное кровотечение (не анального происхождения) • Абдоминальные образования 	<ul style="list-style-type: none"> • Илеоколоноскопия + биопсия
<ul style="list-style-type: none"> • Возраст >50 лет 	<ul style="list-style-type: none"> • Илеоколоноскопия

2.7 Показания для консультации специалистов:

- консультация оториноларинголога – с целью выявления хронических очагов инфекции и их санации;
- консультация стоматолога – с целью выявления хронических очагов инфекции и их санации;
- консультация невролога – с целью исключения неврологических заболеваний;
- консультация эндокринолога – с целью исключения эндокринологических заболеваний;
- консультация психолога – с целью исключения психосоматической симптоматики.

2.8 Дифференциальный диагноз ФГИР.

2.8.1 Дифференциальный диагноз при ФД. Помимо органической патологии верхних отделов ЖКТ (гастрит, язвенная болезнь, аденокарцинома), патологии панкреато-билиарной зоны, синдром диспеп-

сии может наблюдаться при следующих заболеваниях (табл. 6):

- целиакия,
- сахарный диабет (чаще всего вследствие диабетического гастропареза),
- системная склеродермия,
- инфильтративные поражения желудка (при болезни Менетрие, болезни Крона, амилоидозе, саркоидозе),
- хроническая сердечная недостаточность (конгестивная гастропатия),
- хроническая почечная недостаточность,
- гипер- и гипотиреоз, гиперпаратиреоз,
- хроническая надпочечниковая недостаточность,
- лучевая болезнь,
- постваготомические расстройства,
- идиопатический гастропарез.

Также необходимо оценить медикаментозный анамнез: прием аспирина/НПВС/СОХ-2 ингибиторов, стероидов, бисфосфонатов, блокаторов кальциевых каналов, антибиотиков, препаратов железа и магния, препаратов растительного происхождения.

Часто, особенно в азиатской популяции встречается «оверлап» ФД с синдромом раздраженного кишеч-

ника, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [12]. Нередко отмечается также сочетание ФД с различными «негастроэнтерологическими» функциональными синдромами: хроническими тазовыми болями, болями в груди некардиального происхождения, головной болью напряжения, синдромом фибромиалгии, синдромом хронической усталости и др. [12].

Таблица 6. Дифференциальный диагноз ФД

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Целиакия	Тяжесть в эпигастрии	ЭГДС с залуковичным осмотром, биопсией. Серологические маркеры	Отсутствие сглаженности ворсинок, аутоиммунных критериев
Сахарный диабет (чаще всего вследствие диабетического гастропареза)	Тяжесть в эпигастрии	Гликированный гемоглобин, тест толерантности к глюкозе, консультация эндокринолога	Отсутствие верифицированного сахарного диабета
Системная склеродермия	Явления диспепсии	Серологические и морфологические критерии, консультация ревматолога	Отсутствие верифицированного системного заболевания
Инфильтративные поражения желудка (при болезни Менетрие, болезни Крона, амилоидозе, саркоидозе)	Боли в эпигастрии	ЭГДС, морфология, серология	Отсутствие аутоиммунных и острофазовых маркеров, гистологической верификации
Хроническая сердечная недостаточность (конгестивная гастропатия)	Диспепсия	Эхокардиография, ЭГДС	Отсутствие декомпенсированной патологии сердца и сосудов; признаков патологии по ЭГДС
Хроническая почечная недостаточность	Диспепсия	Креатинин, скорость клубочковой фильтрации	Отсутствие признаков хронической почечной патологии, в т.ч. вторичной
Гипер- и гипотиреоз, гиперпаратиреоз	Диспепсия: тяжесть или боли в эпигастрии	Гормоны щитовидной железы	Эутиреоз

2.8.2 Дифференциальный диагноз СРК, критерии и обоснование дополнительных исследований представлены в таблицах 5 и 7.

Таблица 7. Дифференциальный диагноз при СРК

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Целиакия	Необъяснимая потеря веса (>10% массы тела)	ОАК, серологические маркеры, эндоскопия терминального отдела тонкой кишки	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие лабораторных, серологических и морфологических критериев; Отсутствие анемии, мальабсорбции; Семейный анамнез целиакии, другой аутоиммунной патологии.
Колоректальный рак	Диарея, запор	ОАК, IFob test, эндоскопия, морфология	<ul style="list-style-type: none"> Необъяснимая потеря веса (>10% массы тела); Ректальное кровотечение; Возраст >50 лет; Лихорадка; Анемия; Семейный анамнез КРР.

Воспалительные заболевания кишечника, микроскопический колит	Диарея, запор, боли в животе	СРБ, фекальный кальпротектин, эндоскопия, морфология	<ul style="list-style-type: none"> • Необъяснимая потеря веса (>10% массы тела); • Ректальное кровотечение; • Лихорадка; • Анемия, мальабсорбция; • Семейный анамнез ВЗК.
<i>Clostridium difficile</i> -ассоциированный колит	Диарея	Токсины А и В на <i>Clostridium difficile</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Недавний прием антибиотиков
Ишемический колит	Диарея, абдоминальные боли	Лучевые методы, липиды крови	<ul style="list-style-type: none"> • Исключение абдоминальной ишемии; • Возраст >50 лет.
Мальабсорбция желчных кислот	Диарея, вздутие	Тест на желчные кислоты в кале	<ul style="list-style-type: none"> • В анамнезе ЖКБ
Гормональная патология (гипотиреоз, менопауза, сахарный диабет)	Запор, вздутие	Гормональные тесты, НТГ, консультация эндокринолога	Отсутствие верифицированной патологии
Синдром избыточного бактериального роста	Персистирующие метеоризм и диарея, не корректируемые диетой	Дыхательный водородный тест	Отсутствие доказанного дисбиоза
Соматоформная вегетативная дисфункция нижнего отдела желудочно-кишечного тракта ¹	Депрессия	Консультация психотерапевта, психометрические тесты	Возможно сочетание

¹ Соматоформная вегетативная дисфункция нижнего отдела желудочно-кишечного тракта, по МКБ-10 (F45.32) – повторяющееся возникновение физических симптомов (ощущения спазмов в области нижнего отдела желудочно-кишечного тракта, усиление перистальтики кишечника, метеоризм, диарея) наряду с постоянными требованиями медицинских обследований вопреки повторяющимся отрицательным результатам и заверениям врачей об отсутствии физической основы для симптоматики. Имеются указания на наличие психологического стресса или затруднения и проблемы, которые представляются связанными с данным расстройством [20].

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

3.1.1 Немедикаментозное лечение ФД. В тактике ведения ФД принят комплексный подход, направленный на коррекцию психологических, биологических и социальных факторов (схема 3).

Оценочный чек-лист пациента с симптомами диспепсии:

- Отсутствие симптомов тревоги (потеря веса, анемия, дисфагия, рвота, дебют в возрасте, возраст >55 лет);
- Негативный дыхательный уреазный тест (выполняемый после отмены ЛС: не менее 2 недель после отмены антисекреторных препаратов – ИПП, H2-агонисты, антациды/не менее 4 недель после отмены антибиотиков);
- Модификация образа жизни, приверженность со стороны пациента лечебному плану (прием пищи в меньшем объеме, избегать приема пищевых триггеров, контроль веса, приподнятый головной конец кровати, прекращение курения);
- Приверженность пациента к приему ИПП (возможен старт с однократного приема до увеличения дозы 2 раза в день, за 30 минут до приема пищи, минимум 8 недель).

Схема 3. Первичный менеджмент функциональной диспепсии [4]

3.1.2 Немедикаментозное лечение СРК. Средствами первого ряда для лечения любых форм СРК считаются ознакомление пациента с возможными причинами заболевания и нелекарственными методами лечения, активный образ жизни, диета, а также исключение факторов, вызывающих появление симптомов [20–25, 27].

Увеличение физической активности улучшает симптомы СРК-3, поскольку способствует нормализации транзита по кишечнику и уменьшает вздутие. Рекомендуемый режим: 20–60 минут от умеренных до интенсивных аэробных нагрузок 3–5 раз в неделю.

Рекомендации по питанию, предлагаемые National Institute of Health and Care Excellence (NICE) [38]:

- 1) Регулярный прием пищи с достаточным количеством времени;
- 2) Прием не менее 8 стаканов жидкости, преимущественно воды или других напитков, не содержащих кофеин. Ограничить прием кофе/чая до 3 чашек в день;
- 3) Ограничить прием продуктов с высоким содержанием клетчатки (цельнозерновые злаки и продукты из них);
- 4) Ограничить прием продуктов, содержащих крахмал;
- 5) Уменьшить прием свежих фруктов до 3 порций в день (порции около 80 г);
- 6) Ограничить прием алкоголя и газированных напитков;
- 7) При СРК-Д избегать приема подсластителей (сорбитол);
- 8) При метеоризме и вздутии может быть полезен овес.

У некоторых пациентов без наличия целиакии, симптомы СРК прогрессируют, что может быть связано с гиперчувствительностью к глютену. Аналогично этому, у некоторых пациентов с СРК жиры и лактоза

могут быть отягчающими факторами ввиду гиперчувствительности/непереносимости [27].

Специализированные диеты могут уменьшить симптоматику у некоторых пациентов с СРК [20]:

- 1) **Клетчатка.** Диета, богатая клетчаткой, или препараты, увеличивающие объем стула (например, псиллиум) в комбинации с достаточным количеством жидкости, казалось бы, должны являться логичным подходом к лечению СРК, но общий статус клетчатки при этом заболевании не прямолинеен [20]. Нерастворимая клетчатка может усиливать симптомы и не давать облегчения – побочные эффекты и вздутие, растяжение, метеоризм и спазмы могут ограничивать употребление клетчатки, особенно если увеличение ее количества в пище происходит не постепенно.

Растворимая клетчатка, такая как псиллиум (исфагула), с другой стороны, приносит облегчение при СРК [20].

- 2) **Диета со сниженным содержанием низкоферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов (FODMAP)** уменьшает абдоминальную боль и вздутие живота (за счет улучшения метаболизма короткоцепочечных жирных кислот), нормализует режим дефекаций (таблицы 8, 9) [20–22, 26–29].

Таблица 8. Диета с низким содержанием FODMAP

	Продукты с высоким содержанием FODMAP	Продукты с низким содержанием FODMAP – альтернатива
Олигосахариды	<ul style="list-style-type: none"> • Пшеница, продукты на основе ржи и ячменя; • Овощи: лук, чеснок, артишоки, лук-порей, свекла, савойская капуста; • Фрукты: арбуз, персики, хурма, чернослив, нектарины и сухофрукты; • Бобовые. 	<ul style="list-style-type: none"> • Бананы, ягоды (за исключением ежевики), виноград, лимон, мандарин, апельсин, киви, маракуйя, ананас, ревень; • Овощи: стручковый перец, зеленый горошек, пастернак, огурцы, морковь, сельдерей, баклажаны, картофель, ямс, томаты, цуккини; • Безглютеновые злаки.
Дисахариды	<ul style="list-style-type: none"> • Лактоза; • Молочные продукты. 	<ul style="list-style-type: none"> • Безлактозные продукты; • Йогурт, твердые сыры.
Моносахариды	<ul style="list-style-type: none"> • Фруктоза, мед, сиропы с наличием фруктозы; • Фрукты: яблоки, арбузы, персики, манго, вишня; • Овощи: спаржа, горох. 	<ul style="list-style-type: none"> • Фрукты: бананы, виноград, нектар, лимон, мандарин, киви, маракуйя, ягоды; • Кленовый сироп.
Полиолы	<ul style="list-style-type: none"> • Сорбитол, маннитол; • Фрукты: блоки, авокадо, персики, абрикос, слива, чернослив; • Грибы. 	<ul style="list-style-type: none"> • Кленовый сироп, сахароза; • Фрукты: виноград, дыня, киви, мандарин, апельсин, маракуйя, лимон.

Таблица 9. FODMAP типы, источники и максимальные дозы

FODMAP	Основные источники	Максимальные дозы (порции)
Фруктаны	Лук, чеснок, артишок, пшеница	0,2 г
Галактаны	Зерновые, бобовые (фасоль, чечевица, нут)	0,3 г
Лактоза	Молоко и молочные продукты	<1,0 г
Фруктоза	Яблоки, персики, мед, кукурузный сироп	<0,15 г
Полиолы	Ежевика, абрикос, яблоко, сорбит, ксилит, маннит	<0,4 г

3.1 Медикаментозное лечение.

3.2.1 Фармакотерапия ФД:

1) **Лечение *H. pylori*.** В тактике ведения ФД обязательная диагностика *H. pylori* и последующая эрадикационная терапия при позитивном результате. После эрадикации *H. pylori* при наличии инфекции у пациентов с ФД, около 10% пациентов отмечают отсутствие симптомов в течение длительного времени (схема 2).

2) **Эмпирическая антисекреторная терапия.** При отсутствии инфекции *H. pylori* или продолжаю-

щихся симптомах после ее успешной эрадикации, назначение стандартных доз ИПП в течение 4–8 недель может быть эффективным. Назначение ИПП предпочтительнее антагонистов H_2 -рецепторов; старт терапии может быть с однократного приема за 30 минут до еды. При отсутствии эффекта по истечении 4 недель – ИПП дважды в день или перевод на другой ИПП. При положительном эффекте доза титруется до наименьшей эффективной (схема 2, табл. 8) [3, 4, 10].

Схема 4. Терапия функциональной диспепсии в зависимости от преобладающего синдрома [14]

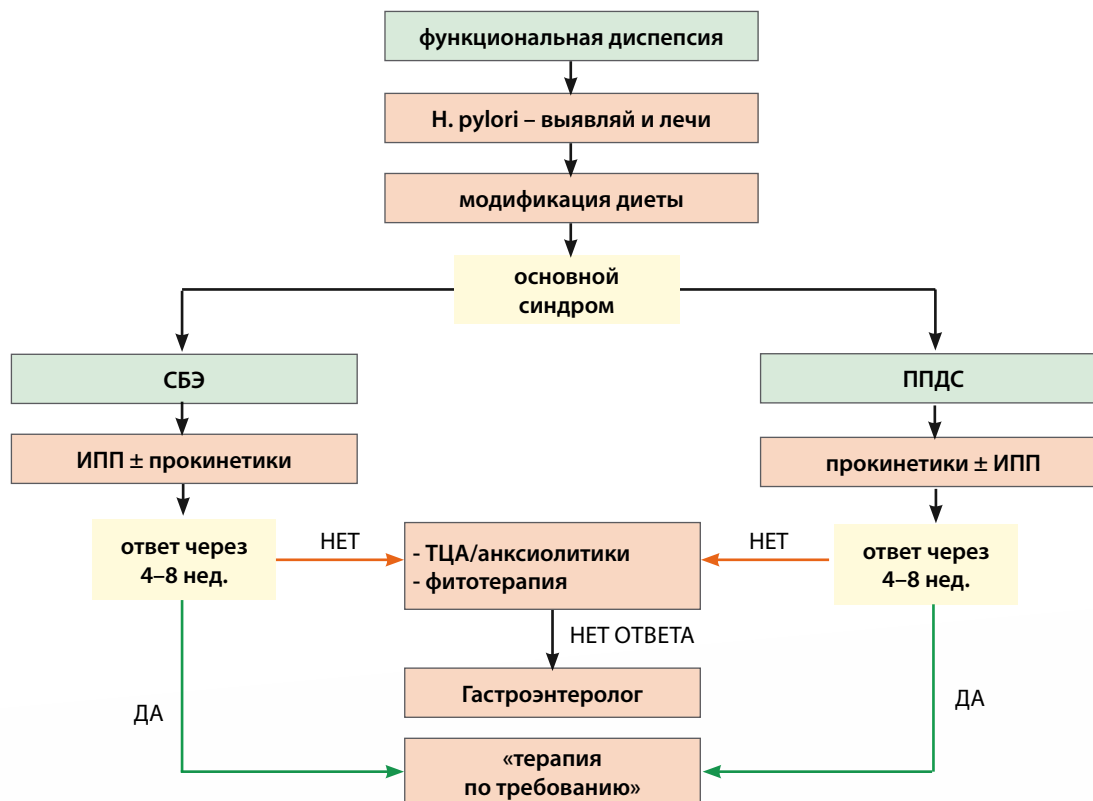


Таблица 10. Терапия функциональной диспепсии

Методы	Уровень доказательности	Дозы
Фармакотерапия		
ИПП	1	Стандартные дозы ИПП* 1 × /день
Прокинетики (домперидон, метоклопрамид, итоприд, прукалоприд, сульпирид, левосульпирид)	2	–
Фитотерапия: STW5	1	20 капель × 3/день
Психофармакотерапия (ТЦА, нейролептики, СИОЗС): амитриптилин	2	25 мг/день 2 недели, далее 50 мг/день
Эрадикация <i>H. pylori</i>	1	См. соответствующий стандарт
Немедикаментозная терапия		
Психотерапия (когнитивная поведенческая терапия, гипноз и др.)	2	–

* Омепразол 20, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг, эзомепразол 20 мг 1×1, лансопразол 30 мг.

3) **Терапия прокинетики.** Учитывая, что у 37–39% пациентов с ФД встречается ППДС, применение прокинетиков (препаратов, направленных на нормализацию моторику и ЖКТ), является оправданным. Несмотря на гетерогенность и различный механизм действия этих препаратов, эффективность их в отношении нормализации симптомов ФД сопоставима. Выбор препаратов, как правило, зависит от профиля безопасности, наличия регистрации в регионе (таблицы 10, 11) [18, 19].

В настоящее время к препаратам с прокинетическим действием относятся:

- 5-НТ₄-агонисты (цизаприд, прукалоприд);
- Антагонисты D2-дофаминовых рецепторов (домперидон, метоклопрамид);
- Антагонисты D2-дофаминовых рецепторов/ингибиторы холинэстеразы (итоприд);
- Селективный антагонист D2-дофаминовых рецепторов (левосульприд);
- Агонисты мотилиновых рецепторов (эритромицин, азитромицин);
- Агонисты грелиновых рецепторов;
- Холинергические препараты (неостигмин);
- Агонисты энкефалинов (тримебутин).

Таблица 11. Сравнительная характеристика фармакологических свойств основных прокинетиков

Эффекты	Итоприд	Цизаприд	Мозаприд	Метоклопрамид	Домперидон
Механизм действия	D2-антагонист, ингибитор АЦХ	5-НТ ₄ -агонист	5-НТ ₄ -агонист	D2-антагонист, 5-НТ ₄ -агонист	D2-антагонист
Прокинетическое действие	++	++	++	++	++
Противорвотное действие	+	-	-	++	+
Удлинение интервала QT	-	-	+	+	+
Экстрапирамидные эффекты	±	±	±	+	±

4) **Альтернативная терапия.** В лечении ФГИР, в том числе, оверлап синдрома, большое количество исследований показали эффективность препаратов растительного происхождения STW5, Гастритола [1, 13]. Такие препараты, обладая высоким профилем безопасности, оказывают выраженный эффект на снижение болевой чувствительности, способствуя повышению качества жизни [41].

3.2.2 Фармакотерапия СРК направлена на купирование доминирующих симптомов, связанных с нарушением моторики, абдоминальной болью или вздутием. Понимание патофизиологии СРК позволяет подобрать медикаментозную терапию в соответствии с патогенезом и типом заболевания (табл. 12).

Схема 5. Алгоритм ведения СРК (фармакотерапия)

3	Медикаментозная терапия	
	общие симптомы	Спазмолитики Рифаксимин Пробиотики
	диарея запор	Антидиарейные препараты (лоперамид) 5-НТ ₃ -антагонисты Осмотические слабительные (ПЭГ, лактулоза) 5-НТ ₄ -агонисты, прокинетики, клетчатка
4	Антидепрессанты Анксиолитики	Трициклические антидепрессанты СИОЗС/нейролептики
	Другие	5-НТ _{1А} -агонисты
5	Дальнейший дифференциальный диагноз	
	запор	Время транзита по кишечнику Аноректальная манометрия
	диарея	Бактериальный посев кала Биопсия кишечника
	абдоминальная боль, вздутие, метеоризм	Дыхательный тест
6	Методы психологической коррекции	
	Когнитивная поведенческая терапия	
	Динамическая психотерапия	
	Гипнотерапия	

Таблица 12. Менеджмент СРК, основанный на основных симптомах (в соответствии с типом СРК)

Тип СРК	Препараты		
	Диарея	Вздутие	Боль
СРК-Д	<ul style="list-style-type: none"> • Лоперамид • Холестирамин • Ондансетрон • Рифаксимин 	<ul style="list-style-type: none"> • Рифаксимин • Диета с низким содержанием FODMAP • Пробиотики 	<ul style="list-style-type: none"> • Спазмолитики • Трициклические антидепрессанты/нейролептики • Секвестранты ЖК • Пробиотики • Психологическая коррекция
СРК-З	Запор	Вздутие	Боль
	<ul style="list-style-type: none"> • Клетчатка • Слабительные • Линаклотид • Любипростон • Прокинетики 	<ul style="list-style-type: none"> • Линаклотид • Любипростон • Диета с низким содержанием FODMAP • Пробиотики 	<ul style="list-style-type: none"> • Спазмолитики • Линаклотид • СИОЗС • Психологическая коррекция • Пробиотики

1) Менеджмент СРК, вариант с преобладанием запора [20–23].

Назначение водорастворимой клетчатки (т.н. псилиума) в качестве первой линии в лечении запоров как наиболее доступного, недорогого препарата с хорошим профилем переносимости, позволяет облегчить симптомы. В то время, как осмотические слабительные, полиэтиленгликоль нормализуют частоту стула и консистенцию, но не влияют на абдоминальную боль или вздутие.

Фармакотерапия СРК-З проводится с учетом тяжести клинических проявлений, локальных особенностей и предпочтений пациента. К препаратам с широкой направленностью действия относят линаклотид и любипростон. Линаклотид – агонист гуанилатциклазы С, увеличивающий продукцию циклической гуанозин-монофосфатазы, что приводит к уменьшению запора посредством увеличения секреции воды, ускорения кишечного транзита; а также подавлению абдоминальной боли за счет уменьшения висцеральной гиперчувствительности. Несмотря на высокую эффективность линаклотида при СРК-З, применять препарат желательно после неудачи терапии растворимой клетчаткой или слабительными [23].

Другим препаратом, направленным на увеличение секреции жидкости, является активатор хлорных каналов, любипростон, показавший положительный эффект на симптомы СРК-З, включая вздутие, нормализацию моторики кишечника, абдоминальные боли и выраженность запора.

Наличие боли при СРК является показанием к назначению спазмолитиков, включая антихолинергические препараты и блокаторы кальциевых каналов (табл. 12) [23, 33]. Эффективность спазмолитиков можно увеличить, комбинируя их с симетиконом. Так, комбинация алверин/симетикон показала эффективность в отношении купирования абдоминальной боли, а также улучшила профиль переносимости алверина [37].

На коррекцию восприятия боли, моторики кишечника, а также психоэмоциональной сферы при СРК-З

направлены селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и нейролептики ввиду их прокинетиического эффекта (табл. 17) [41].

Другим препаратом с выраженным прокинетиическим действием является прукалоприд (агонист 5-НТ₄-рецепторов), демонстрирующий эффективность в отношении лечения запоров, в том числе хронических идиопатических.

Таким образом, при минимальной выраженности запоров при инициации терапии модифицируется образ жизни, даются рекомендации по диете, приему водорастворимой клетчатки. Умеренная выраженность симптомов требует назначения осмотических слабительных, любипростона. При выраженном запоре могут быть рекомендованы линаклотид, стимулирующие слабительные, прукалоприд (таблицы 13–17).

2) Менеджмент СРК, варианта с преобладанием диареи [20–23]. Назначение водорастворимой клетчатки (псилиум), имеющей свойства связывания воды и гелеобразования является оправданным при диарейном синдроме. Также на уменьшение выраженности симптомов при СРК-Д влияет назначение диеты с низким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (т.н. FODMAP).

Фармакотерапия СРК-Д. Всем пациентам с жалобами на болевой и диарейный синдромы, выбор препаратов должен быть основан на тяжести клинических проявлений. Лоперамид, агонист μ -опиоидных рецепторов, показан при диарее, поскольку уменьшает перистальтику, удлиняет время желудочно-кишечного транзита, уменьшает секрецию жидкости в просвет кишечника. Элуксадолин – агонист μ - и κ -опиоидных рецепторов и антагонист δ -опиоидных рецепторов, с периферическим механизмом действия на кишечник и минимальной биодоступностью. Препарат уменьшает висцеральную гиперчувствительность, без вмешательства в моторику кишечника, таким образом, не вызывает запоров. Данный препарат одобрен EMA, United States Food and Drug Administration (FDA) и Health Canada.

В патогенезе развития диареи при СРК немалая роль отводится нарушению абсорбции солей желчных кислот. В связи с чем, в терапии СРК-Д также могут быть эффективны секвестранты желчных кислот (холестирамин).

Серотонин (5-гидрокситриптамин (5-НТ)) – один из важных нейротрансмиттеров кишечника, влияющий на перистальтику и секрецию. Агонист 5-НТ₃-рецепторов, ондансетрон, замедляет кишечный транзит, в связи с чем показан при минимальной и умеренной СРК-Д.

В последние годы доказана роль кишечной микробиоты и антибиотиков в развитии СРК. Синдром избыточного бактериального роста, ассоциирован с СРК в целом, и СРК-Д, в частности. Рифаксимин – антимикробный агент с минимальной абсорбцией и широким спектром действия, таргетно-работающий в ЖКТ, с низким риском развития антибиотикорезистентности. Двухнедельный курс терапии рифаксимином нормализует профиль глобальных симптомов СРК, а также уменьшает диарею, абдоминальную боль, вздутие. Препарат подходит для долгосрочной терапии или необходимости повторения курса.

Широко применяемые спазмолитики и антидепрессанты/нейролептики купируют болевой синдром. Трициклические антидепрессанты удлиняют время кишечного транзита, потому являются более предпочтительными при СРК-Д (таблицы с 13 по 19), однако дозы, предписываемые пациентам с СРК ниже дозировок, рекомендуемых в психиатрической практике (25–75 мг/день в сравнении с 200–300 мг/день) [41].

3) Менеджмент смешанного варианта СРК.

Поскольку при смешанном варианте СРК пациенты отмечают и явления диареи и запора, тактика ведения должны быть адаптирована к текущему профилю. Клиницисты должны принимать во внимание симптомы, беспокоящие в настоящее время и индивидуаль-

ные характеристики пациента, а также быть готовыми оценить ответ на предыдущую терапию. Пациентам с привычным приемом слабительных или антидиарейных препаратов в ряде случаев целесообразно отметить данный вид терапии с целью нормализации времени кишечного транзита.

Возможны диетические рекомендации, включая диету с низким содержанием FODMAP, при жалобах на диарею и вздутие.

Лечение метеоризма. Несмотря на отсутствие в настоящее время препаратов, прицельно воздействующих на данный симптом, новые терапевтические разработки для лечения различных типов СРК демонстрируют эффективность в отношении купирования вздутия, метеоризма. К таким препаратам можно отнести любипростон и линаклотид (СРК-3), а также рифаксимин и элюксадолин (СРК-Д). Кроме того, доказана эффективность диеты с низким содержанием FODMAP или диеты, рекомендованной National Institute of Health and Care Excellence (NICE).

Назначение пробиотиков, в среднем около 4 недель, позволяет уменьшить вздутие, метеоризма [38], а также улучшает общие симптомы СРК [39]. Существуют некоторые противоречия в отношении выбора штаммов, поскольку применение препаратов с комбинацией штаммов, с одной стороны создаёт возможность синергического действия; с другой стороны, потенциальное конкурентное воздействие нескольких штаммов ведет к развитию нежелательных явлений [39]. Выбор дозы, как правило, зависит от выраженности симптомов, поскольку сравнение низкодозных и высокодозных режимов не показало существенной разницы в отношении купирования симптомов СРК. Обзор пробиотиков, рекомендованных World Gastroenterology Organisation [40], представлен в таблице 16 с учетом их регистрации в РК.

Таблица 13. Принципы фармакотерапии при различных типах СРК

Показания	Группа препаратов	Примечание	Уровень (УД) и степень рекомендаций (СР)
Все типы СРК	Спазмолитики	Купирование абдоминальной боли	СР: 1 УД – В
	Пробиотики	В целом нормализуют симптомы, уменьшают вздутие, флатуленцию	СР: 2 УД – С
	1. Трициклические антидепрессанты 2. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) 3. Нейролептики	Избегать назначения при запорах, предпочтительны при СРК-3	СР: 2 УД – А
	Антидиарейные (лоперамид)	Улучшают консистенцию, урежают частоту стула	СР: 1 УД – С
СРК-Д	Антибиотики (рифаксимин)	Уменьшают абдоминальную боль и вздутие, нормализуют консистенцию стула	СР: 2 УД – В
	Слабительные	Нормализуют частоту стула	СР: 2 УД – В
СРК-3	Прокинетики (агонист 5-НТ ₄ -рецепторов)	Нормализуют консистенцию стула, уменьшают абдоминальную боль/ вздутие	СР: 2 УД – В

Таблица 14. Дозы, возможные нежелательные явления и профиль эффективности спазмолитиков

Группа	МНН	Стартовая доза	Максимальная доза	Наиболее частые НЯ	Комментарии
Блокаторы кальциевых каналов	Алверин/симетикон	60/300 мг	360 мг/сут.	–	–
	Мебеверин	300 мг/день	405 мг/день	Аллергические реакции	Преимущественно для купирования болевого синдрома (в сравнении с плацебо)
	Пинаверия бромид	150 мг/день	300 мг/день	Абдоминальные боли, спазмы, диарея	Улучшение глобальных симптомов (в сравнении с плацебо)
	Масло мяты перечной	0,6 мл/день	–	Изжога	Уменьшение абдоминальной боли
Антихолинергические препараты	Гиосцин	30 мг/день	60 мг/день	Сухость во рту, тахикардия, нарушение зрения	Уменьшение абдоминальной боли
Другие	Тримебутин	300 мг/день	600 мг/день	Сухость во рту, запор, диарея	Уменьшение абдоминальной боли

Таблица 15. Рекомендуемые дозы фармакологических агентов при лечении запора [34, 35]

Тип	Препарат	Дозы
Просекреторные агенты	Любипростон	290 мг/день
Клетчатка	Псилиум	12 г/день при хорошей переносимости (постепенное увеличение с 3–4 г/неделю до достижения терапевтического эффекта)
Осмотические слабительные	Лактулоза ПЭГ 350	15–30 мл дважды в день 17 г/день
Стимулирующие слабительные	Пикосульфат натрия Сенна Бисакодил	10 мг 1 раз в день 8,6–17,2 мг 1 раз в день (избегать длительного приема, только для эпизодического пользования) 5 мг 1 раз в день (избегать длительного приема, только для эпизодического пользования)

Таблица 16. Применение пробиотиков при ФГИР*, основанное на доказательствах (согласно World Gastroenterology Organisation, 2017)

Штамм пробиотика	Рекомендованная дозы	Комментарии	УД
<i>B. clausii</i> (Enterogermin strains)	2×10 ⁹ спор 3 раза в день	Нормализация транзита ЖКТ, уменьшение диареи	В
<i>Saccharomyces boulardii</i>	10 ⁹ КОЕ/в капсуле 250 мг × 2 раза/день	Улучшение по шкале качества жизни	В
Синбиотические препараты <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Streptococcus hermophiles</i> , <i>Bifidobact. bifidum</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i>	не менее 2×10 ⁹ КОЕ живых высушенных бактерий; 1 раз в день	Уменьшение диареи и метеоризма	С
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	10 ¹⁰ КОЕ × 1 раз/день	Уменьшение диареи	С
<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	4×10 ⁹ КОЕ 1–2 раза в день	Уменьшение диареи	С

* При СРК, а также при Функциональной диспепсии, для предотвращения антибиотик-ассоциированной диареи на фоне эрадикации *H. pylori*.

Таблица 17. Центральные нейромодуляторы при ФГИР

Группа	МНН	Дозы
ТЦА	Амитриптилин	25–150 мг/день
	Дезипрамин	25–150 мг/день
СИОЗС	Циталопрам	10–40 мг/день
	Флуоксетин	10–40 мг/день
	Сертралин	50–150 мг/день
ИОЗСН	Дулоксетин	30–90 мг/день
	Милнаципран	50–100 мг/день
	Венлафаксин	75–225 мг/день
Различные агенты	Миртазапин (селективный alpha-2 адренергический агонист)	15–45 мг/день
	Тразодон (блокатор 5-НТ ₂ и обратного захвата серотонина)	7,5–45 мг/день
	Сультририд	75–150 мг/день 100–200 мг/день
Атипичные антипсихотики (Антидепрессанты 2 поколения)	Арипризол Оланзапин	2,5–5 мг

Перечень основных и дополнительных лекарственных средств представлены в таблицах 18 и 19.

Таблица 18. Перечень основных лекарственных средств при ФГИР

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Дозировка	Код АТХ	Уровень доказательности
Омепразол	Ингибиторы протонного насоса	Капсулы 20 мг	A02BC01	1
Пантопразол	Ингибиторы протонного насоса	Таблетки 20, 40 мг	A02BC02	1
Рабепразол	Ингибиторы протонного насоса	Таблетки 10, 20 мг	A02BC04	1
Эзомепразол	Ингибиторы протонного насоса	Таблетки 10, 20, 40 мг	A02BC05	1
Лансопразол	Ингибиторы протонного насоса	Капсулы 30 мг	A02BC03	1
Рифаксимин	Ансамцины – бактерицидное, анти	Таблетки 200 мг	A07AA11	2
Домперидон	Стимуляторы моторики ЖКТ	Таблетки 10 мг	A03FA03	2
Метоклопрамид	Стимуляторы моторики ЖКТ	Раствор для в/в и в/м введения 5, 10 мг	A03FA01	2
Итоприд	Стимуляторы моторики ЖКТ	Таблетки 50 мг	A03FA07	2
Сультририд	Нейролептик	Таблетки 50, 100, 200 мг	N05AL01	2
STW5	Средства растительного происхождения	Капли для приема внутрь. Флакон 50, 100 мл	A03AX	2
Гастритол (МНН – нет данных)	Средства растительного происхождения	Капли для приема внутрь. Флакон 20, 50, 100 мл	A09A	2
Амитриптилин	Антидепрессант	Таблетки 10, 25 мг	N06AA09	2

Таблица 19. Перечень дополнительных лекарственных средств при ФГИР

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Дозировка	Код АТХ	Уровень доказательности
Бисакодил	Слабительное средство	Таблетки 5 мг	–	2
Сертралин	Антидепрессант (СИОЗС)	Таблетки 50, 100 мг	N06AB06	2
Флувоксамин	Антидепрессант (СИОЗС)	Таблетки 50, 100 мг	N06AB08	2
Дулоксетин	Антидепрессант (ИОЗСН)	Капсулы 30, 60 мг	N06AX21	2
Миртазапин	Антидепрессант со снотворным эффектом	Таблетки 30 мг	N06AX11	2
Миансерин	Антидепрессант со снотворным эффектом	Таблетки 30 мг	N06AX03	2

Тразодон	Антидепрессант со снотворным эффектом	Таблетки 150 мг	N06AX05	2
Агомелатин	Антидепрессант, регулирующий циркадные ритмы	Таблетки 25 мг	N06AX22	2
Тофизопам	Транквилизатор	Таблетки 50 мг	N05BA23	2
Бромдигидрохлор-фенилбензодиазепин (Феназепам)	Транквилизатор	Таблетки 0,5, 1, 2,5 мг	N05BX	2
Тиоридазин	Нейролептик	Таблетки 10, 25 мг	N05AC02	2
<i>B. clausii</i> (<i>Enterogermina strains</i>)	Противоаварийный пробиотик	Капсулы	A07FA	2
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Противоаварийный пробиотик	Капсулы	A07FA02	2
Синбиотические препараты <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Str. hermophiles</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>L. bulgaricus</i>	не менее 2×10^9 КОЕ живых высушенных бактерий; 1 раз в день	Флаконы, капсулы	-	3
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	10^{10} КОЕ \times 1 раз/день	Капсулы	-	3
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	4×10^9 КОЕ 1–2 раза в день	Капсулы	-	3

3.2 Дополнительные методы психологической коррекции назначаются при неэффективности фармакотерапии в течение 12 месяцев [27]:

1. Когнитивная поведенческая терапия;
2. Гипнотерапия;
3. Акупунктура.

3.3 Хирургическое вмешательство: не применимо.

4. Динамическое наблюдение. Любые мероприятия должны быть согласованы между специалистом здравоохранения и пациентом. Оценка эффективности терапии проводится на 4–8 неделях терапии. Прежде, чем прекратить терапию, врач должен оценить приверженность к лечению, изменение образа жизни и диетических привычек. Во время регулярного ежегодного мониторинга любые проявления «симптомов тревоги» должны быть поводом для углубленного обследования и/или направлению к специалисту второго уровня (гастроэнтерологу).

4.1 Критерии направления пациента из первичного звена к специалисту гастроэнтерологу [34]:

1. Если на первичном звене невозможен/недоступен подробный анализ истории болезни, тщательный физикальный осмотр и/или необходимый спектр диагностических тестов и функциональных исследований;
2. Пациент не отвечает на терапию, включая немедикаментозные методы коррекции, применение препаратов или развиваются нежелательные явления; возможно необходимо вести данного па-

циента совместно с психологом;

3. При необходимости уточнения патофизиологии дисфункции дефекации при СРК;
4. Необъяснимое клиническое ухудшение;
5. Необходимость мнения второго эксперта.

4.2 Прогноз [36]. Как правило, симптомы ФГИР длительно персистируют без ухудшения. Факторами, влияющими на плохой прогноз могут быть:

- неопределенность или сомнения в отношении воздействия лекарственных средств;
- повреждение кишечника в результате существующих симптомов;
- долгосрочное течение ФГИР;
- хроническое стрессовое воздействие;
- коморбидность с психическими заболеваниями.

5. Госпитализация: не применимо.

6. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- купирование болевого и диспепсического синдромов, нормализация моторики кишечника (уменьшение/купирование симптомов болезни):
 - эпизодов эпигастральной или абдоминальной боли,
 - нормализация моторики кишечника (купирование запора или диареи),
 - уменьшение вздутия,
 - уменьшение/купирование психологических расстройств (депрессии и др.),
- улучшение качества жизни.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола:

1. Кайбуллаева Джамия Ахтановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, Президент Казахского научного общества по изучению кишечника, Алматы.
2. Нересов Александр Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, Председатель Казахской ассоциации по изучению печени, член EASL, AASLD, APASL, Алматы.
3. Джумабаева Алмагуль Еркиновна – магистр общественного здравоохранения, руководитель Республиканского координационного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ассистент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, главный внештатный гепатолог УЗ г. Алматы, секретарь Казахской ассоциации по изучению печени, член EASL, Алматы.
4. Назарова Маргарита Анатольевна – ассистент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, Алматы.
5. Распопова Наталья Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии Казахского медицинского университета непрерывного образования, доцент кафедры психиатрии и наркологии Национального медицинского университета, Алматы.
6. Макалкина Лариса Геннадиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии интернатуры АО «Медицинский Университет Астана», Астана.
7. Тагиев Элчин Азизович – резидент гастроэнтеролог 2 года обучения кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, Алматы.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты:

- 1) Дорофеев Андрей Эдуардович – д.м.н., профессор кафедры терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. Щупика, Киев, Украина.
- 2) Рахметова Венера Саметовна – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней факультета непрерывного профессионального развития и дополнительного образования АО МУА.

7.4 Указание условий пересмотра про-

токола: Пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

1. Moayyedi P.M, Lacy B.E., Andrews C.N. et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. Am J Gastroenterol advance online publication, 2017; doi: 10.1038/ajg.2017.154
2. Функциональная диспепсия. Клинические рекомендации РФ (Россия), 2016.
3. Madisch A., Andresen V., Enck P. et al. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 222–32.
4. Enhanced Primary Care Pathway DYSPEPSIA Canadian Association of Gastroenterology, 2016
5. Tack J, Carbone F, Holvoet L, et al. The use of pictograms improves symptom evaluation by patients with functional dyspepsia. Aliment. Pharmacol Ther 2014; 40: 523–530.
6. Boeckxstaens G. E., Hirsch D. P., Van Den Elzen B. D. J. et al. Impaired drinking capacity in patients with functional dyspepsia: relationship with proximal stomach function // Gastroenterology. 2001; 121: 1054–1063.
7. Spiegel B. M., Gralnek I. M., Bolus R. et al. Is a negative colonoscopy associated with reassurance or improved health-related quality of life in irritable bowel syndrome? // Gastrointest Endosc. 2005; 62: 892–899.
8. Soo S., Forman D., Delaney B. C. et al. A systematic review of psychological therapies for nonulcer dyspepsia // Am J Gastroenterol. 2004; 99: 1817–1822.
9. Drossman D. A., Whitehead W. E., Toner B. B. et al. What determines severity among patients with painful functional bowel disorders? // Am J Gastroenterol. 2000; 95: 974–980.
10. Black C.J., Houghton L.A. и Ford A.C. Insights into the evaluation and management of dyspepsia: recent developments and new guidelines. Ther Adv Gastroenterol 2018, Vol. 11: 1–17
11. Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, et al. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-Helicobacter pylori antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. Aliment Pharmacol Ther 2017; 46: 657–667.
12. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2017; 27(1)
13. Black C.J., Houghton L.A. и Ford A.C. Insights into the evaluation and management of dyspepsia: recent developments and new guidelines. Ther Adv Gastroenterol 2018, Vol. 11: 1–17
14. Miwa H., Ghoshal U.C., Gonlachanvit S. et al. Asian Consensus Report on Functional Dyspepsia. J Neurogastroenterol Motil, Vol. 18 No. 2 April, 2012
15. Mearin F, Ciriza C., Mínguez M. e al. Clinical Practice Guideline: Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in the adult. Rev Esp Enferm

- Dig (Madrid), 2016; Vol. 108, N.º 6, pp. 332-363.
16. Radovanovic-Dinica B., Tesic-Rajkovic S., Grgov S. et al. Irritable bowel syndrome – from etiopathogenesis to therapy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2018; 162(1):1-9.
 17. Sobin W.H., Heinrich T.W., Drossman D.A. Central Neuromodulators for Treating Functional GI Disorders: A Primer. *Am J Gastroenterol* advance online publication, 28 March 2017
 18. Young Joo Yang, Chang Seok Bang, Gwang Ho Baik. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. Yang et al. *BMC Gastroenterology* (2017) 17:83
 19. Eamonn M M Quigley. Prokinetics in the Management of Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil*, Vol. 21 No. 3 July, 2015
 20. Quigley E.M.M., Fried M., Gwee K-A et al. Синдром раздраженного кишечника: Глобальная перспектива. Практические Рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации, 2015. – 31с.
 21. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2017;27(5)
 22. Song K.H., Jung H-K., Kim H.J. et al. Clinical Practice Guidelines for Irritable Bowel Syndrome in Korea, 2017 Revised Edition. *J Neurogastroenterol Motil*, 2018.-Vol. 24 No. 2.
 23. Moayyedi P., Mearin F., Azpiroz F. Irritable bowel syndrome diagnosis and management: A simplified algorithm for clinical practice. *United European Gastroenterology Journal* 2017, Vol. 5(6) 773–788
 24. Drossman D.A. Functional bowel disorders. A multicenter comparison of health status and development of illness severity index. *Digestive Diseases and Sciences*, 1995. - 40(5):986-95
 25. Drossman D.A., Chang L., Bellamy N., Severity in Irritable Bowel Syndrome: A Rome Foundation Working Team Report. *Am J Gastroenterol* 2011. - doi: 10.1038/ajg.2011.201
 26. Lacy B. Diagnosis and treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *International Journal of General Medicine*, 2016.- Volume 2016:9 Pages 7–17
 27. Radovanovic-Dinica B., Tesic-Rajkovic S., Grgov S. Irritable bowel syndrome – from etiopathogenesis to therapy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.*, 2018; 162(1):1-
 28. <http://www.med.monash.edu/cecs/gastro/fodmap>
 29. Altobelli E., Del Negro V., Angeletti P.M. Low-FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Meta-Analysis. *Nutrients* 2017, 9, 940; doi:10.3390/nu9090940
 30. Van Oudenhove L, Crowell MD, Drossman DA, et al. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*, 2016. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.027.
 31. Grinsvall C., Toˆrnblom H., Tack J et al. Relationships between psychological state, abuse, somatization and visceral pain sensitivity in irritable bowel syndrome. *United European Gastroenterology Journal* 2018, Vol. 6(2) 300–309
 32. Климушева Т.А. Синдром раздраженного кишечника глазами психиатра. www.gastro-j.ru/files/s13_1256590121
 33. Quartero A.O., Niek J de Wit, van der Heijden G.J et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011
 34. Tse Y., Armstrong D., Andrews C. et al. Treatment Algorithm for Chronic Idiopathic Constipation and Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome Derived from a Canadian National Survey and Needs Assessment on Choices of Therapeutic Agents. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2017, Article ID 8612189, 11 pages.
 35. Mearin F, Ciriza C., Mínguez M. e al. Clinical Practice Guideline: Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in the adult. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)*, 2016; Vol. 108, N.º 6, pp. 332-363.
 36. Radovanovic-Dinica B., Tesic-Rajkovic S., Grgov S. et al. Irritable bowel syndrome – from etiopathogenesis to therapy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2018; 162(1):1-9.
 37. Martínez-Vázquez M.A., Vázquez-Elizondo G., González-González J.A. et al. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Revista de Gastroenterología de México*. 2012 Pages 9
 38. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015 March 14; 21(10): 3072-3084
 39. Zhang Y., Li L., Guo C. et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterology* (2016) 16:62
 40. Guarner F, Sanders M.E., Eliakim R. et al. Пробиотики и пребиотики. Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации, 2017, 37с.
 41. Sobin W.H., Heinrich T.W., Drossman D.A. Central Neuromodulators for Treating Functional GI Disorders: A Primer. *Am J Gastroenterol* advance online publication, 28 March 2017
 42. Jay D. Amsterdam. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral matricaria recutita (chamomile) extract therapy of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2009 August ; 29(4): 378–382. doi:10.1097/JCP.0b013e3181ac935c.

Роль препаратов висмута в повышении эффективности эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

А.А. Шептулин – д.м.н., профессор
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Кафедра пропедевтики
внутренних болезней, г. Москва

Цель обзора. Показать современные возможности применения препаратов висмута с целью повышения эффективности эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Основные положения. В свете профилактики язвенной болезни и рака желудка борьба с инфекцией *H. pylori* приобретает все большее значение. Вместе с тем эффективность ряда схем эрадикации, в первую очередь стандартной тройной терапии, неуклонно снижается из-за растущей устойчивости штаммов *H. pylori* к антибиотикам, прежде всего к кларитромицину. Все более широкое распространение получает точка зрения, согласно которой необходимо отказаться от эмпирического назначения стандартной тройной терапии и предварительно определять устойчивость штаммов *H. pylori* к кларитромицину с помощью получения и последующего исследования культуры микроорганизмов или проведения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Альтернативой стандартной тройной терапии служит квадротерапия с препаратами висмута, основным из которых в настоящее время является висмута трикалия дицитрат (ВТД). Показана возможность комбинации ВТД не только с тетрациклином, но и с другими антибиотиками. Добавление ВТД к тройным схемам, содержащим кларитромицин, левофлоксацин, метронидазол, позволяет на 30–40% повысить эффективность эрадикации при резистентности *H. pylori* к данным антибиотикам. Важными преимуществами ВТД служат отсутствие формирования резистентности к препарату при его применении, сочетание бактерицидного и цитопротективного эффектов, хорошая переносимость.

Заключение. Добавление ВТД к тройным схемам эрадикации, содержащим различные антибиотики (кларитромицин, левофлоксацин, метронидазол), дает возможность существенно повысить эффективность эрадикации даже при наличии резистентности *H. pylori* к указанным антибиотикам.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикация, резистентность, висмута трикалия дицитрат.

A.A. Sheptulin – MD, PhD, Professor

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

The role of bismuth drugs in elevation of *Helicobacter pylori* infection eradication efficacy

Aim of review. To demonstrate modern potential of bismuth agents administration for increasing of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication efficacy.

Summary. Prevention of peptic ulcer and stomach cancer makes eradication of *H. pylori* infection more and more important. At the same time efficacy of some eradication modes, first of all – that of standard triple therapy, steadily decreases because of growing antibiotic resistance of *H. pylori* strains, first of all – clarithromycin resistance. The concept that empirical prescription of standard triple therapy should be abandoned in favor of initial *H. pylori* clarithromycin-resistance testing by culture or real-time polymerase chain reaction became widely accepted. Bismuth-based quadrotherapy mainly – with bismuth tripotassium dicitrate (BTD) is alternative to standard triple mode therapy nowadays. Potential of BTD combination not only to tetracycline but to other antibiotics as well was demonstrated. Addition of BTD to triple therapy containing clarithromycin, levofloxacin, metronidazole allows to increase eradication efficacy for 30–40% at *H. pylori*-resistant strains. Absence of *H. pylori* resistance development to BTD, combined antibacterial and cytoprotective effects as well as good tolerance are important advantages of the drug.

Conclusion. Addition of BTD to triple *H. pylori* eradication modes, that include different antibiotics (clarithromycin, levofloxacin and metronidazole) provide significant increase in efficacy of eradication at antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* strains.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication, resistance, bismuth tripotassium dicitrate.

Состоявшееся в 2016 г. Согласительное совещание «Маастрихт V» подтвердило важную роль инфекции *H. pylori* в развитии различных заболеваний: язвенной болезни, хронического гастрита, рака желудка, MALT-лимфомы желудка, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и др. [1]. Как было подчеркнуто в другом основополагающем документе («Киотское согласительное совещание по проблеме гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*»), любому человеку, у которого получены положительные результаты тестирования на наличие инфекции, при отсутствии противопоказаний должна быть предложена эрадикационная терапия. Это способствует прекращению прогрессирования воспалительных изменений, снижению риска развития язвенной болезни и рака желудка, а уменьшение распространенности инфекции среди населения приводит к снижению риска заражения здоровых лиц [2].

В то же время все большую актуальность приобретает проблема растущей резистентности инфекции *H. pylori* к антибиотикам, в первую очередь к кларитромицину, левофлоксацину, метронидазолу, в результате чего значительно снижается эффективность применяющихся схем эрадикационной терапии, прежде всего стандартной тройной терапии, включающей ингибиторы протонной помпы (ИПП), амоксициллин и кларитромицин, которая остается наиболее распространенной схемой эрадикации в европейских странах [3]. Показано, что при применении 14-дневных схем с ИПП, амоксициллином и каким-либо третьим антибиотиком (кларитромицин, левофлоксацин, метронидазол) эффективность эрадикации в случаях чувствительности *H. pylori* к этим антибиотикам превышает 95%, тогда как при устойчивости к ним она снижается до 0–40% [4].

М. Леуа [5] показал, что частота эрадикации инфекции *H. pylori* в России при применении стандартной тройной терапии составляет лишь 66%. Хотя в последнем

Согласительном совещании «Маастрихт V» стандартная тройная терапия остается схемой первой линии, которую рекомендуют применять в странах с невысокой (менее 15%) резистентностью к кларитромицину, появляются данные, что и в таких регионах эффективность эрадикации при ее применении снижается. Неслучайно в литературе схеме стандартной тройной терапии было присвоено «почетное» звание «терапия наследия» (legacy therapy) с намеком на то, что лучшие годы этой схемы уже в прошлом [6].

Видный французский гастроэнтеролог F. Megraud [7] полагает, что оптимальным выходом из создавшегося положения является назначение схемы стандартной тройной терапии только в рамках «индивидуализированной» («tailored») терапии» (по аналогии с «костюмом, сшитым на заказ»), которую назначают после определения чувствительности к кларитромицину при получении и исследовании культуры *H. pylori* или же методом полимеразной цепной реакции в биоптатах слизистой оболочки желудка. Один из патриархов изучения инфекции *H. pylori* D. Graham [8] считает, что лечение инфекции *H. pylori* должно перейти от «метода проб и ошибок» (trial and error therapy) к лечению, основанному на результатах определения чувствительности к антибиотикам (susceptibility-based therapy).

Однако в большинстве стран, в том числе в России, стандартную тройную терапию применяют без предварительного определения чувствительности *H. pylori* к кларитромицину [5]. В связи с этим на повестке дня вопрос о принципиальной возможности повышения эффективности стандартной тройной терапии за счет добавления к ней других лекарственных средств, что позволило бы назначать эту схему эмпирически, без предварительного определения чувствительности к антибиотикам. Согласно современным представлениям, основополагающую роль играют здесь препараты висмута.

История применения препаратов висмута восходит к средним векам, хотя первое сообщение об их использовании при лечении диспепсии относится к 1786 г. [9]. В XIX в. висмут для лечения заболеваний желудка с успехом применял видный немецкий терапевт А. Куссмауль [цит. по 10]. Известны различные препараты висмута (висмута субсалицилат, висмута субгаллат), но лидирующие позиции в этой группе в настоящее время прочно занимает *висмута трикалия дицитрат* (ВТД).

Биодоступность ВТД очень низкая – 0,2–0,5% от принятой дозы. После поступления в кровь более 90% препарата связывается с белками плазмы. При приеме ВТД средняя концентрация висмута в крови варьирует от 9,3 до 17,7 мкг/л. Период полувыведения препарата около 5 дней.

Первоначально ВТД рассматривали как препарат, обладающий только *цитопротективными свойствами*, который целесообразно применять для лечения язвенной болезни. При приеме ВТД в кислой среде желудочного содержимого осаждаются нерастворимые оксихлорид и цитрат висмута, образующие с белками комплексы, которые затем в виде защитной пленки, сохраняющейся в течение нескольких часов, покрывают язвенный кратер. ВТД инактивирует пепсин за счет образования его комплексов с висмутом, связывает желчные кислоты, увеличивает продукцию простагландинов, стимулируя таким образом выработку слизи и бикарбонатов, предохраняя от гидролитического разрушения эпидермальный фактор роста, повышая пролиферативную активность эпителиальных клеток и усиливая кровоток в слизистой оболочке желудка [11]. Высокая цитопротективная активность ВТД послужила основанием для его широкого применения в 70–80-е годы прошлого столетия при лечении обострений язвенной болезни.

В настоящее время при характеристике эффектов ВТД на первый план вышла его *антихеликобак-*

терная активность. В своей нобелевской лекции В. Marshall назвал день, когда он убедился в способности ВТД уничтожать культуру *H. pylori*, самым волнующим днем в своей жизни [12]. Антихеликобактерное действие ВТД, которое проявляется при невысоких значениях его минимальной ингибирующей концентрации (25 мг/л), включает различные механизмы и считается в настоящее время мультитаргетным [13].

Образуя комплекс с белками стенки бактерий, ВТД препятствует адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам и нарушает подвижность микроорганизмов, способствуя вакуолизации и фрагментации клеточной стенки. ВТД вызывает окислительный стресс в клетках бактерий, а взаимодействуя с белками теплового шока, подавляет способность бактерий противостоять этому стрессу. Препарат угнетает активность большого количества ферментов, обеспечивающих жизнедеятельность *H. pylori* (уреазы, каталазы, протеаз, фумаразы, алкогольдегидрогеназы, гликозидазы, фосфолипазы С и А₂ и др.), в результате чего уменьшается продукция АТФ, нарушается гомеостаз никеля [9, 11, 13–15]. Установлено также, что ВТД препятствует проникновению протонов в бактериальную клетку, вследствие чего не происходит ожидаемого снижения рН в цитоплазме и наблюдается повышенная экспрессия генов, отвечающих за размножение бактерий. При этом возрастает активность антибиотиков (в частности, амоксициллина), эффект которых на данной стадии жизненного цикла бактерий усиливается [16].

Несомненным достоинством ВТД служит то, что к нему не развивается резистентность *H. pylori* [9, 17]. Кроме того, препарат характеризуется хорошей переносимостью. А.С. Ford и соавт. провели мета-анализ 35 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 4763 пациентов, и пришли к заключению, что терапия препаратами висмута безопасна и ее хорошо переносят больные. Во

время проведения такой терапии следует лишь обращать внимание на потемнение кала, связанное с образованием сульфида висмута. Описано очень небольшое число случаев развития висмутовой энцефалопатии, обычно при длительном приеме препарата в высоких дозах [18].

В соответствии с рекомендациями Согласительного совещания «Маастрихт V», квадротерапию с препаратами висмута (ИПП, препараты висмута, тетрациклин, метронидазол) назначают в качестве схемы первой линии в регионах с высокой (выше 15%) резистентностью *H. pylori* к кларитромицину. Квадротерапия с препаратами висмута может быть альтернативой стандартной тройной терапии и в регионах с низкой (ниже 15%) чувствительностью к кларитромицину. Кроме того, квадротерапия с препаратами висмута является предпочтительной схемой первой линии при лечении пациентов с аллергией к препаратам пенициллинового ряда или непереносимостью кларитромицина. По мнению F. Vazzoli, проведение квадротерапии с препаратами висмута особенно показано в регионах с высокой резистентностью к метронидазолу. Как схему эрадикации второй линии четырехкомпонентную терапию с препаратами висмута рекомендуют применять в тех случаях, когда стандартная тройная терапия или квадротерапия без препаратов висмута на первом этапе лечения оказывается неэффективной [19].

Согласно рекомендациям Американского колледжа гастроэнтерологов, тройная терапия, включающая ИПП, кларитромицин, амоксициллин или метронидазол, которую проводят в течение 14 дней, остаётся схемой лечения, рекомендуемой пациентам, по данным анамнеза, не принимавшим макролиды, и в регионах, где устойчивость *H. pylori* к кларитромицину ниже 15%. В случае анамнестического приёма макролидов рекомендована квадротерапия с препаратами висмута [20].

В течение длительного времени для эрадикации *H. pylori* применяли лишь одну схему с препаратами висмута, включавшую, помимо них, ИПП, тетрациклин и метронидазол, которая получила образное название «Д'Артаньян и три мушкетера» [10]. Однако в последние годы было опубликовано большое число работ, в которых приведены данные, свидетельствующие о высокой эффективности ВТД в комбинации с другими антибиотиками. Так, добавление ВТД к стандартной тройной терапии, проводимой в течение 14 дней, позволило достичь эрадикации у 92,5% больных с чувствительными к кларитромицину штаммами *H. pylori* и у 84,6% пациентов со штаммами, устойчивыми к нему. Эффективность тройной терапии без ВТД составила в таких случаях лишь 40% [4]. Обоснованность дополнительного назначения ВТД при проведении стандартной тройной терапии с целью повышения ее эффективности отмечали и другие авторы [10, 21]. В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) также подчеркивается целесообразность добавления ВТД к стандартной тройной терапии с целью повышения ее эффективности с последующим продолжением монотерапии этим препаратом в течение 4–8 нед. [22].

Схожая картина наблюдалась и при добавлении ВТД к тройной терапии, включавшей ИПП, амоксициллин и левофлоксацин. В тех случаях, когда эту тройную схему применяли при лечении больных со штаммами *H. pylori*, чувствительными к левофлоксацину, эффективность ее была одинаковой (97%) как при добавлении ВТД, так и без него. При резистентности *H. pylori* к левофлоксацину эффективность эрадикации при применении схем с этим препаратом и без него составила соответственно 70,6 и 37,5% [23]. Таким образом, добавление висмута к схемам, содержащим антибиотиками, к которым имеется устойчивость штаммов *H. pylori*, позволяет повысить эффективность этих схем на 35–40% [4].

Способность ВТД преодолевать резистентность к кларитромицину, левофлоксацину и метронидазолу дала некоторым авторам основание назвать ВТД «незаменимым компонентом терапии первой линии» [6]. Отмечена высокая (80–97%) эффективность модифицированных схем квадротерапии, в которых тетрациклин заменен амоксициллином и фторхинолонами [24–26]. Возможность применения в эрадикационных схемах комбинации препаратов висмута не только с тетрациклином, но и с другими антибиотиками закреплена в рекомендациях Согласительного совещания «Маастрихт V» [1].

19 мая 2017 г. под председательством президента РГА академика РАН В.Т. Ивашкина состоялось заседание Экспертного совета, посвященное оптимизации эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, в ходе которого было подчеркнuto,

что добавление ВТД повышает эффективность не только стандартной тройной терапии, но и других схем эрадикации (в частности, последовательной), а также препятствует формированию антибиотикорезистентности [27].

Терапия с применением солей висмута оказывает положительное влияние на течение хронического гастрита после эрадикации, уменьшая выраженность воспаления, оказывая цитопротективное действие, и, что очень важно, является эффективной мерой канцеропревенции. Так, в условиях *in vivo* были продемонстрированы эффект связывания свободных радикалов ионами висмута и их способность уменьшать выраженность повреждения ДНК в эпителиальных клетках слизистой оболочки желудка [28]. Как показывают последние работы, висмутсодержащие препараты в перспективе могут найти

применение как потенциально эффективные противораковые средства [29].

Таким образом, в настоящее время можно отметить значительное возрастание интереса врачей и ученых к применению препаратов висмута при проведении эрадикации *H. pylori*, которое Р. Malfertheiner охарактеризовал как «ренессанс препаратов висмута» [10]. При этом врачу дана большая свобода в выборе комбинации ВТД не только с тетрациклином, но и с другими антибиотиками. Его добавление к тройным схемам эрадикации (с кларитромицином, левофлоксацином, метронидазолом) позволяет повысить эффективность эрадикации на 30–40% при резистентности *H. pylori* к этим антибиотикам.

Конфликт интересов. Статья опубликована при поддержке компании «Астеллас Фарма».

Список литературы

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Flourance Consensus Report. Gut. – 2016 October 5. doi: org/10.1136/gutjnl-2016-312288.
2. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut. – 2015; 64: 1353–67.
3. McNicholl A.G., Nyssen O.P., Bordin D.S. et al. Pan-European registry on *H. pylori* management (HP-EUREG): first-line treatments and interim analysis of 20 000 patients. United European Gastroenterology Week. Barcelona; 2018. – Oral presentation.
4. Sun Q., Liang X., Zheng Q. et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for Initial *Helicobacter pylori* eradication. Helicobacter. – 2010; 15: 233–8.
5. Leya M. The epidemiology of *H. pylori* infection and associated diseases. United European Gastroenterology Week. Postgraduate Teaching Programm. Barcelona; 2018. – Oral presentation.
6. Alkim H., Koksai A.R., Boga S. et al. Role of bismuth in the eradication of *Helicobacter pylori*. Am J. Ther. – 2017; 24 (6): 751–7.
7. Megraud F. Failed eradication for *Helicobacter pylori*. What should be done? Dig Dis. – 2016; 34 (5): 505–9.
8. Graham D.Y., Dore M.P. *Helicobacter pylori* therapy: a paradigm shift. Expert Re Anti Infect Ther. – 2016; 14 (6): 577–86.
9. Mendis A.H.W., Marshall B.J. *Helicobacter pylori* and Bismuth In: Biological Chemistry of Arsenic, Antimont and Bismuth. Ed. Sun H. Wiley; 2011. – P. 241–62.
10. Malfertheiner P. Welcome and introduction. Satellite Symposium «What's new in *Helicobacter pylori* eradication. The renaissance of bismuth». EHMSG XXIXth International Workshop. Magdeburg; 2016. – Oral presentation.
11. Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю. Препараты висмута – фармакологические основы клинического эффекта. Лечащий врач. – 2015; 10: 67–73 [Okovity S.V., Ivkin D.Yu. Bismuth drugs – pharmacological basis of clinical efficacy. Lechashchy vrach. – 2015; 10: 67–73].
12. Marshall B.J. Helicobacter Connections, Nobel lecture. In: The Nobel Prizes. Ed. Grandin K. Stockholm; 2006. – P. 250–77.
13. Wang Y., Hu L., Xu F. Integrative approach for the analysis of the proteome-wide response to bismuth drugs in *Helicobacter pylori*. Chem Sci. – 2017; 8 (6): 46–26.
14. Li H., Sun H. Recent advances in bioinorganic chemistry of bismuth. Curr Opin Chem Biol. – 2012; 16: 74–83.
15. Chen Z., Zhou Q., Ge R. Inhibition of fumarase by bismuth (III): implications for the tricarboxylic acid cycle as a potential target of bismuth drugs in *Helicobacter pylori*. Biometals. – 2012; 25: 95–102.
16. Marcus E.A., Sachs G., Scott D.R. Colloidal bismuth subcitrate (CBS) impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth dependent antibiotics. Aliment Pharmacol Ther. – 2015; 42 (7): 922–33.
17. Marcus E.A., Sachs G., Scott D.R. Eradication of *Helicobacter pylori* infection. Cur Gastroenterol Rep. – 2018; 18 (7): 33.

18. Ford A.C., Malfertheiner H., Giguere M. et al. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* – 2008; 15 (48): 7361–70.
19. Bazzoli F. Update on management of *Helicobacter pylori* infection and the role of bismuth. Satellite Symposium «What's new in *Helicobacter pylori* eradication. The renaissance of bismuth». EHMSG XXIXth International Workshop. Magdeburg; 2016. – Oral presentation.
20. Chey W.D., Leonitiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J. Gastroenterol.* – 2017; 1123: 212–38.
21. Dore M.P., Lu H., Graham D.J. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut.* – 2016; 0: 1–9. doi: 10.1136/gutjn-2015-311019.
22. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. и комитет экспертов. Рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2012; 22 (1): 87–9. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A. and expert board. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Ross. z. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* – 2012; 22 (1): 87–9].
23. Liao J., Zheng Q., Liang X. et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter.* – 2013; 18: 373–7.
24. Zhang W., Chen Q., Liang X. et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut.* – 2015; 64 (11): 1715–20.
25. Chen Q., Zhang W., Fu Q. et al. Rescue Therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized non-inferiority trial of amoxicillin or tetracycline in bismuth quadruple therapy. *Am J. Gastroenterol.* – 2016; 111 (12): 1736–42.
26. Marušić M., Dominković L., Majstorović Barać K. et. Bismuth-based quadruple therapy modified with moxifloxacin for *Helicobacter pylori* eradication. *Minerca Gastroenterol Dietol.* – 2017; 63 (2): 80–4.
27. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации). *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2017; 27 (4): 4–21. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of literature and resolution of Advisory council of the Russian gastroenterological association). *Ross. z. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* – 2017; 27 (4): 4–21].
28. Кононов А.В., Мозговой С.И., Рыбкина Л.Б. и др. Оценка цитопротективного влияния висмута трикалия дидцетрата на слизистую оболочку желудка при эрадикации *H. pylori* и пролонгированном приеме препарата. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2014; 24 (6): 21–8. [Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Rybkina L.B. et al. Assessment of the cytoprotective effect of bismuth tripotassium dicitrate on stomach mucosa at *H. pylori* eradication and prolonged drug administration. *Ross. z. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* – 2014; 24 (6): 21–8].
29. Keogan D.M., Griffith D.M. Current and potential applications of bismuth-based drugs. *Molecules.* – 2014; 19: 15258–97.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название

Де-Нол®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, 120 мг

Состав

Одна таблетка содержит активное вещество – висмута трикалия дицитрат 304,6 мг, в пересчете на висмута оксид Bi_2O_3 120 мг
вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, повидон К30, калия полиакрилат, макрогол 6000, магния стеарат
состав оболочки: опадрай ОУ-S-7366 (гипромеллоза 5 мПа с, макрогол 6000)

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой кремово-белого цвета, с надписью «gbr 152», выдавленной на одной стороне, и графическим рисунком в виде квадрата с прерывистыми сторонами и закругленными углами, выдавленным на другой.

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения заболеваний связанных с нарушением кислотности. Противоязвенные препараты и препараты для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (gastro-oesophageal reflux disease – GORD). Противоязвенные препараты и препараты для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (gastro-oesophageal reflux disease – GORD) другие. Висмута субцитрат. Код АТХ А02ВХ05

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

Де-Нол® является поверхностно-активным агентом, ничтожно малые количества висмута, производные субцитрата висмута, абсорбируются в ходе лечения (менее 0,2% дозы).

Распределение

Висмут главным образом откладывается в почках, остальные органы также содержат следы висмута.

Биотрансформация

Де-Нол® откладывается в желудке в нерастворимые комплексные соединения висмута, возможно в оксихлорид висмута и цитрат висмута.

Выделение

Основная часть висмута, принимаемого внутрь, выводится с калом. Клиренс мочи при небольшом количестве абсорбированного висмута составляет приблизительно 50 мл/мин. Однако, большая часть абсорбированного висмута выводится в период полураспада, составляющий 5–11 дней.

Фармакодинамика

Де-Нол® – противоязвенное средство с бактерицидной активностью в отношении *Helicobacter pylori*. Обладает также противовоспалительным и вяжущим действием. В кислой среде желудка осаждаются нерастворимые

висмута оксихлорид и цитрат, образуются хелатные соединения с белковым субстратом в виде защитной пленки на поверхности язв и эрозий. Увеличивая синтез простагландинов Е, образование слизи и секрецию гидрокарбоната, стимулирует активность цитопротекторных механизмов, повышает устойчивость слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта к воздействию пепсина, соляной кислоты, ферментов и солей желчных кислот. Приводит к накоплению эпидермального фактора роста в зоне дефекта. Снижает активность пепсина и пепсиногена.

Показания к применению

язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
хронический гастрит и гастродуоденит в фазе обострения, в том числе ассоциированный с *Helicobacter pylori*

Способ применения и дозы

Внутрь. Взрослым Де-Нол® назначают по 1 таблетке 4 раза в сутки за 30 минут до приема пищи и на ночь или по 2 таблетки 2 раза в сутки за 30 мин. до приема пищи. Максимальная разовая доза 240 мг, максимальная суточная 480 мг. Таблетки следует принимать за 30 мин. до еды и запивать небольшим количеством воды. Продолжительность курса лечения 4–8 недель. В течение следующих 8-ми недель не следует применять препараты, содержащие висмут. Для эрадикации *Helicobacter pylori* целесообразно применение Де-Нола® в комбинации с другими антибактериальными средствами, обладающими антихеликобактерной активностью и ингибиторами протонной помпы, так называемая квадротерапия.

Побочные действия

Очень часто ($\geq 1/10$)

окрашивание кала в темный цвет вследствие образования сульфида висмута, однако его можно легко отличить от мелены

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

тошнота, рвота, запор, диарея, аллергические реакции: умеренные аллергические кожные реакции

Очень редко ($< 1/10000$), неизвестно

анафилактические реакции

Противопоказания

повышенная чувствительность к любому компоненту препарата
тяжелое нарушение функции почек
беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

В течение получаса после приема Де-Нола® не рекомендуется применение внутрь других лекарственных средств, а также прием пищи и жидкости, в частности, антацидов, молока, фруктов и фруктовых соков. Это связано с тем, что они при одновременном приеме внутрь могут оказывать влияние на эффективность Де-Нола®. Де-Нол® уменьшает всасывание тетрациклина.

Особые указания

Длительный прием соединений висмута в высоких дозах не рекомендуется, поскольку были случаи развития обратной идиопатической энцефалопатии. Риск развития обратной идиопатической энцефалопатии, являет-

ся минимальным, при условии применения препарата Де-Нол® в рекомендованных дозах. Не рекомендуется применять препарат в комбинации с другими висмутсодержащими лекарственными средствами.

При применении Де-Нола® возможно окрашивание кала в темный цвет вследствие образования сульфида висмута. Иногда отмечается потемнение языка.

Не рекомендуется детям до 18 лет. Не рекомендуется во время терапии прием алкоголя.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами

Не влияют.

Передозировка

Симптомы: диспепсия, сыпь, воспаление слизистых оболочек рта, характерное потемнение в виде голубых линий на деснах, нарушение функции почек.

Лечение: отмена препарата, промывание желудка, прием активированного угля, солевых слабительных средств. Показан контроль функции почек, концентрации висмута в крови и моче. В дальнейшем проводят симптоматическую терапию. При нарушении функции почек, сопровождающихся высоким уровнем висмута в плазме крови, можно ввести комплексобразователи – димеркаптопропан-сульфоновою кислоты. При тяжелой почечной недостаточности показан гемодиализ.

Форма выпуска и упаковка

По 8 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой ламинированной.

По 4, 7 или 14 упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

4 года. Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Наименование и страна организации-производителя

АО «Р-Фарм», город Ярославль, ул. Громова, д. 15, Российская Федерация

Наименование и страна организации-упаковщика

АО «ОРТАТ», 157092, Костромская область, Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново, Российская Федерация

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Астеллас Фарма Юроп Б.В., Силвиусвег 62, 2333 ВЕ, Лейден, Нидерланды

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Представительство «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в РК 050059, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Аль-Фараби 15, БЦ «Нурлы Тау», корпус 4В, офис №19-4В-10
Телефон/факс: +7 (727) 311-13-88/89/90, E-mail: Pharmacovigilance.KZ@astellas.com

Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: современное состояние вопроса



А.Е. Гриднев – д.м.н.
 ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Научно-технический прогресс не только изменил условия и образ жизни человека, но и принес с собой специфические заболевания, число которых с каждым десятилетием возрастает. Казалось бы, совершенно недавно врачи узнали о коварстве метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), как появляется новая нозология – стеатоз поджелудочной железы (ПЖ). Поначалу ее постигла такая же участь, как и метаболический синдром и НАЖБП: в начале 2000-х гг. стеатоз ПЖ считали надуманной проблемой, мифом. Однако прошло всего 15–17 лет – и отношение к этой патологии существенно изменилось: доказана связь неалкогольной жировой болезни ПЖ (НАЖБПЖ) с другими заболеваниями, высказана гипотеза о прогрессирующем течении стеатоза с вероятным развитием аденокарциномы ПЖ, разрабатываются современные методы диагностики и эффективные способы лечения. В рамках данной статьи мы попытаемся осветить произошедшие перемены в области панкреатологии, посвященной этой новой нозологии.

Первое описание стеатоза ПЖ, сделанное Oligvie и соавт. в 1933 г., связывало избыточное отложение жира в ПЖ с морбидным ожирением: при анализе секционного материала жировая инфильтрация ПЖ выявлена у 17% больных ожирением, тогда как у нормостеников это состояние описывали только в 9% случаев (Tariq H. et al., 2016). Другое исследование жирового перерождения ПЖ, представленное Olsen в 1978 г., продемонстрировало корреляцию между распространенностью указанной патологии и увеличением возраста пациентов. Несколько позже эти данные подтвердил В. Stamm (1984), который, анализируя посмертные изменения ПЖ, установил, что распространенность липоматоза увеличивается с возрастом, а жировая инфильтрация >25% ткани ПЖ ассоциируется с высоким риском развития сахарного диабета (СД) 2 типа и генерализованного атеросклеротического поражения сосудов. Впоследствии появилась теория о

Таблица 1. Статистические данные ВОЗ в отношении ожирения

В 2016 г. на земном шаре:
• 1,9 млрд. человек старше 18 лет имели избыточную массу тела, а 650 млн. страдали ожирением;
• 39% взрослого населения старше 18 лет (39% мужчин и 40% женщин) имели избыточную массу тела;
• 13% взрослого населения земного шара (11% мужчин и 15% женщин) страдали ожирением;
• распространенность ожирения на протяжении 1975–2016 гг. утроилась.

связи стеатоза ПЖ с инсулинорезистентностью. Van Geenen и соавт. (2010) предположили, что инсулинорезистентность, усиливая периферический липолиз, увеличивает приток свободных жирных кислот в ПЖ. Это способствует развитию стеатоза ПЖ, предшествующего возникновению стеатоза печени и НАЖБП. Именно эти авторы высказали мнение о целесообразности введения и повсеместного использования унифицированной дефиниции: они ввели и стали активно применять новый термин «НАЖБПЖ». До этого времени в литературе использовались самые

разнообразные понятия: «жирная ПЖ», «псевдогипертрофический липоматоз», «жировое перерождение ПЖ», «жировая инфильтрация ПЖ», «неалкогольный жировой стеатопанкреатит».

В целом ряде фундаментальных и клинических исследований, проведенных на протяжении последних нескольких лет, зафиксирована сильная взаимосвязь между ожирением и развитием стеатоза ПЖ. Увеличение заболеваемости НАЖБПЖ связывают со значительным ростом распространенности ожирения в различных возрастных группах (дети, подростки,

Таблица 2. Этиологические факторы развития стеатоза ПЖ (Prachayakul V. et al., 2015)

Наследственные	Метаболические	Токсическое воздействие	Другие (редкие)
<ul style="list-style-type: none"> Гемохроматоз Муковисцидоз Синдром Швахмана-Даймонда Синдром Йохансона-Близзарда Гетерозиготные мутации лизосомной кислой липазы 	<ul style="list-style-type: none"> Ожирение СД Мальнотриция (квашиноркор) 	<ul style="list-style-type: none"> Кортикостероиды Гемцитабин Розиглитазон 	<ul style="list-style-type: none"> Реовирус Хронический вирусный гепатит В, цирроз печени ВИЧ/СПИД

взрослое население). Учитывая неутешительные статистические данные, приведенные ВОЗ в 2017 г. (табл. 1), ведущие эксперты в области гастроэнтерологии прогнозируют возрастание распространенности стеатоза ПЖ.

Высказывается предположение, что недавно появившийся термин *globesity*, введенный ВОЗ и подчеркивающий глобальный, всемирный масштаб распространения ожирения, будет использоваться в отношении таких патологий, как НАЖБП и НАЖБПЖ (Catanzaro R. et al., 2016).

Среди других факторов, провоцирующих развитие стеатоза ПЖ (табл. 2), большое внимание уделяют возрасту пациента и наличию СД 2-го типа (Khoury T. et al., 2017; Alempijevic T. et al., 2017).

К другим возможным причинам относят наследственные заболевания, такие как муковисцидоз, синдромы Швахмана-Даймонда (врожденная гиперплазия экзокринной части ПЖ), Йохансона-Близзарда (врожденная недостаточность экзокринной функции ПЖ со множественными аномалиями развития), гетерозиготные мутации лизосомной кислой липазы. Н. Tariq и соавт. (2016) дополняют перечень возможных этиологических факторов, предложенный V. Prachayakul, токсическим воздействием алкоголя (при условии употребления алкогольных напитков >14 г в неделю).

В настоящее время существует несколько теорий возникновения и развития НАЖБПЖ, в большинстве своем они подобны гипотезе формирования и прогрессирования НАЖБП. В отношении естественного течения стеатоза ПЖ проводится параллель с жировой

инфильтрацией печени: считается, что континуум НАЖБПЖ начинается с отложения жира в ПЖ, прогрессирует вследствие активного воспалительного процесса до развития фиброза и, вероятно, до аденокарциномы ПЖ (Carter R. et al., 2014; Tariq H. et al., 2016; Khoury T. et al., 2017; Alempijevic T. et al., 2017).

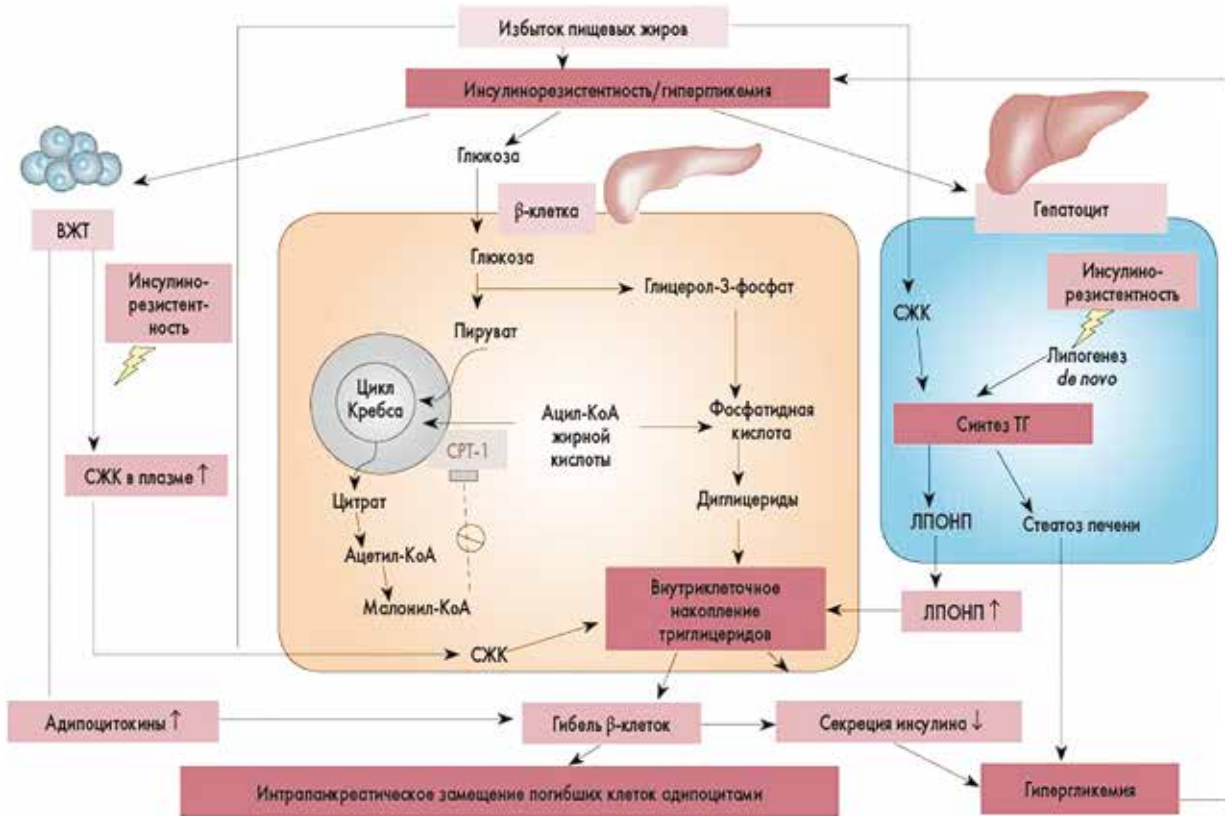
Многие из этих ученых полагают, что развитие рака ПЖ в исходе жировой инфильтрации вполне вероятно, учитывая общность эмбриологического происхождения ПЖ и печени, для которой доказано формирование гепатоцеллюлярной карциномы в конечной точке прогрессирования НАЖБП. Эта гипотеза подтверждается результатами исследований, согласно которым НАЖБПЖ является фактором риска возникновения аденокарциномы ПЖ (Carter R. et al., 2014).

Согласно теории, предложенной T. Yu и соавт. (2017, рис.), первоначально НАЖБП, формирующаяся на фоне ожирения и увеличения количества висцеральной жировой ткани, создает предпосылки для внутриклеточного накопления триглицеридов в паренхиме ПЖ, что приводит к гибели β -клеток, их замещению адипоцитами, вторичной гипергликемии и усугублению метаболических нарушений.

В ряде исследований в отношении особенностей возникновения стеатоза ПЖ показано, что накопление жира в ПЖ строго ассоциировано с увеличением индекса массы тела, инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом, НАЖБП. Зафиксирована сильная прямая взаимосвязь между наличием СД и развитием стеатоза ПЖ, и наоборот: доказано, что пациентам с жировой инфильтрацией ПЖ свойствен более высокий риск воз-

никновения СД по сравнению с лицами, не имеющими СД (Carter R. et al., 2014; Tariq H. et al., 2016; Alempijevic T. et al., 2017). В вышеперечисленных работах доказывается, что стеатоз ПЖ протекает с последующей утратой некоторого количества β -клеток и значительным снижением их функции, это, вероятно, и обуславливает развитие СД. С другой стороны, на фоне уже имеющегося СД жировое замещение поврежденной ткани ПЖ может способствовать отложению избыточного количества жира в паренхиме органа. Кроме того, увеличение уровня малонового коэнзима А, вызванное гипергликемией, сопровождается ингибированием активности карнитин-пальмитоилтрансферазы 1, что обуславливает снижение активности процессов β -окисления в митохондриях и стимуляцию внутриклеточного накопления триглицеридов (Tariq H. et al., 2016; Yu T. et al., 2017).

Клинически НАЖБПЖ может характеризоваться бессимптомным или ярко выраженным, манифестным течением. При незначительном или умеренном накоплении жира в ПЖ субъективные и объективные проявления заболевания отсутствуют. Иногда у пациентов со стеатозом ПЖ обнаруживают симптом Тужилина – красные выступающие пятнышки округлой формы (сосудистые аневризмы), не исчезающие при надавливании и расположенные на верхней половине туловища и животе. Как правило, этот симптом считается характерным для хронического панкреатита, но он не является специфическим. При значительной жировой инфильтрации паренхимы ПЖ появляются симптомы внешнесекреторной недостаточ-



Избыточная калорийность пищевого рациона, чрезмерное насыщение пищи жирами на протяжении длительного времени, а также гиперинсулинемия способствуют развитию стеатоза печени, что обуславливает усиление экспорта липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), которое, в свою очередь, приводит к избыточному поступлению жира в островки ПЖ. В β-клетках на фоне гипергликемии снижается активность карнитин-пальмитилтрансферазы-1 (СРТ-1) и увеличивается концентрация малонил-коэнзима А (КоА), снижается активность процессов β-окисления и происходит внутриклеточное накопление триглицеридов. Кроме этого, инсулинорезистентность обуславливает изменение липолиза триглицеридов (ТГ) и высвобождение свободных жирных кислот (СЖК) из висцеральной жировой ткани (ВЖТ), что приводит к увеличению концентрации циркулирующих СЖК. Хроническое воздействие избытка СЖК на β-клетки ассоциируется с увеличением внутриклеточного содержания ТГ, снижением экспрессии и уменьшением синтеза инсулина. Более того, адипоцитокины и СЖК могут усиливать повреждение β-клеток, что в итоге также приводит к ухудшению секреции инсулина и индуцирует замещение паренхимы ПЖ адипоцитами. Если накопление жира в ткани ПЖ превышает допустимый порог (так называемый порог толерантности), то развивается гипергликемия, замыкающая порочный круг нарушенного метаболизма глюкозы.

Рисунок. Возможные взаимосвязи между дисгликемией, НАЖБПЖ и дисфункцией β-клеток (Yu T. et al., 2017)

ности и стеатоза. Однако, учитывая один общеизвестный факт (для удовлетворения потребностей процессов пищеварения в липазе и других ферментах панкреатического сока необходимо всего 10% нормально функционирующей паренхимы), можно утверждать, что подавляющее большинство случаев стеатоза ПЖ протекает бессимптомно, а заболевание чаще всего обнаруживают случайно в ходе инструментального обследования.

В недавнем прошлом инструментальная диагностика стеатоза ПЖ была возможна только *in vivo* при анализе образцов ткани, полученной в ходе аутопсии. С появлением современных и более сложных методов визуализации для

диагностики НАЖБПЖ стали использовать ультразвуковое исследование (УЗИ), эндосонографию, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию – МРТ (табл. 3).

Безусловно, наиболее широко используемым методом диагностики НАЖБПЖ является УЗИ. Ультразвуковыми признаками стеатоза ПЖ являются диффузное увеличение эхогенности органа при сохранении однородной структуры, четкости контуров и возможном незначительном увеличении ПЖ в размерах. Обычно такие изменения обозначаются в ультразвуковом заключении как диффузные изменения ПЖ. В настоящее время эхогенность ПЖ оценивают кос-

венно, сравнивая ее с эхогенностью печени и почек. В норме эхогенность ПЖ такая же или несколько превосходит аналогичный показатель со стороны печени, тогда как при НАЖБП эхогенность печени выше, чем у почечной паренхимы. Данный факт отмечен еще в работе Lee и соавт. (2009), которые зафиксировали рост инсулинорезистентности, количества висцерального жира, триглицеридов, АЛТ в зависимости от степени инфильтрации адипоцитов паренхимы ПЖ. Эти авторы одними из первых установили факт одновременного существования НАЖБП и НАЖБПЖ и пришли к выводу, что стеатоз ПЖ может являться первоначальным маркером эктопического располо-

Таблица 3. Инструментальные методы, используемые для диагностики стеатоза ПЖ (Tariq H. et al., 2016)

Метод визуализации	Преимущества	Недостатки
УЗИ	Широкая доступность	Косвенная оценка стеатоза Сложность визуализации ПЖ у больных ожирением Невозможность четкого разграничения стеатоза и фиброза ПЖ
Эндосонография	Непосредственная близость УЗИ-датчика к ПЖ обуславливает получение высокоточного пространственного изображения по сравнению с КТ и МРТ	Инвазивная процедура Необходимость седации Риск осложнений
КТ	Легкость проведения Нет необходимости во внутривенном контрастировании при диагностике стеатоза ПЖ	Не определены пограничные значения стеатоза ПЖ для КТ Воздействие ионизирующего излучения Легкая степень фокального замещения жировой тканью ПЖ может не определяться на КТ
МРТ	Высококачественное изображение с высокой разрешающей способностью	Длительность исследования

жения жира, развивающейся инсулинорезистентности – ключевых элементов стеатоза печени и/или метаболического синдрома. К сожалению, фиброз ПЖ при УЗИ также проявляется повышением эхогенности, что делает невозможным применение УЗИ в качестве высокоточного скринингового метода диагностики стеатоза ПЖ.

По мнению Al-Haddad и соавт. (2009), а также H. Tariq и соавт. (2016), эндосонография позволяет получить высокоточные изображения ПЖ и достоверно подтвердить стеатоз. Эти ученые утверждают, что разрешающая способность данного метода в диагностике жировой инфильтрации ПЖ может превосходить КТ и МРТ. Однако целый ряд недостатков (табл. 3), присущий эндосонографии, не позволяет использовать этот метод в качестве скринингового.

КТ с/без контрастирования также используется в диагностике стеатоза ПЖ. Плотность ПЖ, инфильтрированной большим количеством адипоцитов, выраженная в единицах Хаунсфилда (Hounsfield, HF), снижается и становится примерно равной таковой у селезенки. Пграничное значение HF для диагностики стеатоза ПЖ пока еще не определено (Tariq H. et al., 2016).

Наилучшим способом диагностики стеатоза ПЖ является МРТ. Современные технологии позволяют не только оценить размеры органа и изменения его структуры, но и определить содержание липидов, а при протонной магнитно-резонансной спектроскопии – количественно оценить содержание триглицеридов (Lingvay I. et al., 2009). Разработаны различные МРТ-методики для определения количества жира в ПЖ. Например, Wong и соавт. (2014), используя МРТ-технологии, установили, что распространенность стеатоза ПЖ у здоровых китайских волонтеров составляет 16,1% (95% доверительный интервал (ДИ) 13,3–18,8%). Вместе с тем до настоящего времени не разработаны унифицированные критерии МРТ-диагностики стеатоза ПЖ.

Учитывая тот факт, что каждый инструментальный метод диагностики имеет свои преимущества и недостатки, на протяжении последних нескольких лет активно исследовалась возможность диагностики стеатоза ПЖ по результатам лабораторных исследований. В одном из недавно опубликованных мета-анализов 17 исследований (n=11 967) установлена взаимосвязь между количеством жира в паренхиме ПЖ и уровнем триглицеридов (r=0,38; 95% ДИ 0,31–0,46), HbA_{1c} (r=0,39; 95% ДИ 0,30–0,48), инсулина (r=0,38; 95% ДИ 0,33–0,43), значением индекса НОМА (r=0,37; 95% ДИ 0,30–0,44), а также снижением холестерина липопротеинов высокой плотности (r=-0,33; 95% ДИ от -0,35 до -0,31). Перечисленные показатели R. Singh и соавт. (2017) предложили использовать в качестве биологических маркеров накопления жира в ПЖ. Вполне возможно, что в скором будущем будет разработана специальная лабораторная панель диагностики стеатоза ПЖ.

В настоящее время убедительно доказано, что стеатоз ПЖ ассоциируется с развитием метаболического синдрома, ожирения, увеличением уровня гликемии натощак, HbA_{1c}, появлением дислипидемии (Wu и соавт., 2013). Эти данные подтверждены в более новой работе: мета-анализ 9 исследований с участием относительно здоровых лиц, которым было выполнено МРТ-исследование (n=1209), выявил зависимость между наличием НАЖБПЖ и возрастанием риска развития артериальной гипертензии (относительный риск (ОР) 1,67; 95% ДИ 1,32–2,10; p<0,0001), СД (ОР 2,08; 95% ДИ 1,44–3,00; p=0,0001), метаболическим синдромом (ОР 2,37; 95% ДИ 2,07–2,71;

$p < 0,0001$). Авторы этого мета-анализа предлагают в дальнейшем при проведении проспективных исследований использовать новое пограничное МРТ-значение для количества жира в ПЖ – 6,2% (Singh R. et al., 2017).

Функциональные последствия стеатоза ПЖ пока окончательно не изучены. Несмотря на то что накопление жира в островках ПЖ сопровождается снижением секреции инсулина, экзокринная недостаточность ПЖ при НАЖБПЖ исследована недостаточно широко. Подавляющее большинство литературных источников утверждает, что стеатоз ПЖ сопровождается снижением количества и функции β -клеток, которое обуславливает развитие СД 2 типа. Установленная взаимосвязь между стеатозом ПЖ и метаболическим синдромом позволила некоторым авторам высказать мнение, что стеатоз ПЖ на самом деле является пятым компонентом метаболического синдрома (Romana B. et al., 2018).

Smits и van Geenen полагают, что стеатоз ПЖ, сформировавшийся на фоне ожирения, ассоциирован с высокой заболеваемостью и более тяжелым течением острого панкреатита за счет выраженного дисбаланса адипоцитокинов. Кроме того, в недавнем исследовании отмечено достоверное увеличе-

ние риска развития рака ПЖ при НАЖБПЖ: зафиксирована сильная прямая корреляционная взаимосвязь между панкреатической интраэпителиальной неоплазией и вне- ($p < 0,01$), интралобулярным ($p < 0,0001$) отложением жира в ПЖ (Rebours V. et al., 2015).

В настоящее время практические рекомендации по диагностике и лечению НАЖБПЖ еще не разработаны, поэтому единый подход к лечению данной патологии отсутствует. Некоторые авторы считают, что больным стеатозом ПЖ требуются такие же рекомендации, как и пациентам с НАЖБП: увеличить физическую активность, ограничить калорийность пищевого рациона, нормализовать массу тела (Romana B. et al., 2018). При этом V. Oskarsson и соавт. (2015) считают необходимым увеличить количество рыбы в рационе больных стеатозом ПЖ, поскольку в проспективном когортном исследовании (39 267 мужчин и 32 191 женщин), проведенном этими учеными, показано, что насыщение рациона питания рыбой ($\leq 2-3$ порции рыбных блюд в неделю) ассоциировано со значительным снижением риска развития некалькулезного панкреатита ($p = 0,017$). V. Oskarsson полагает, что данная модификация пищевого рациона будет целесообразна при стеатозе ПЖ.

Другие авторы настаивают на проведении заместительной терапии ферментными препаратами при появлении клинических симптомов и лабораторных признаков экзокринной недостаточности ПЖ.

Стеатоз ПЖ, при котором происходит замещение паренхимы ПЖ адипоцитами и развивается жировая инфильтрация, представляет собой чрезвычайно распространенное заболевание, которое легко диагностируется, но в большинстве случаев не учитывается практикующими врачами. Основываясь на вышеприведенных литературных данных, стеатоз ПЖ можно считать ранним маркером эктопического накопления жировой ткани и инсулинорезистентности при метаболическом синдроме, а также прогностическим маркером острого панкреатита или рака ПЖ. При проведении дифференциальной диагностики фиброза ПЖ с применением УЗИ необходимо учитывать вероятность жировой инфильтрации печени. Стеатоз печени может являться причиной необъяснимой экзокринной недостаточности ПЖ. В таком случае для ее коррекции понадобится проведение заместительной терапии ферментными препаратами.

Список литературы находится в редакции.

S-метилметионин (витамин U): экспериментальные исследования и клинические перспективы



Т.В. Кручинина – ординатор, А.А. Махова – к.м.н., доцент, Е.В. Ших – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой, В.Н. Дроздов – д.м.н., профессор
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

Витаминоподобное соединение S-метил-L-метионин (SMM, исторически сложившееся название «витамин U») является средством метаболического действия, влияет на обменные процессы, что и обуславливает большое разнообразие его эффектов. Представлен обзор данных исследований, демонстрирующих гастропротекторный эффект, гиполипидемическое и антиоксидантное действия, участие в регуляции функционирования адипоцитов, обмена гомоцистеина. SMM задействован во всех реакциях метилирования, в которых обычно участвует другая активированная форма метионина – S-аденозилметионин. Оценка результатов проведенных исследований свидетельствует о возможном расширении клинического применения S-метилметионина.

Ключевые слова: витамин U, S-метилметионин, антиоксиданты.

T.V. Kruchinina, A.A. Makhova, E.V. Shikh, V.N. Drozdov
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

S-methylmethionin (vitamin U): experimental studies and clinical perspective

Vitamin-like compound S-methyl-L-methionine (SMM, historically called vitamin U) is a metabolic agent, affects metabolic processes, which causes a wide variety of effects. The data of the studies demonstrating gastroprotective effect, hypolipidemic and antioxidant effect, participation in regulation of adipocyte function, homocysteine exchange are presented. SMM is involved in all methylation reactions in which another activated form of methionine, S-adenosylmethionine, normally participates. The results of the observed studies indicate a possible expansion of the clinical use of S-methylmethionine.

Keywords: vitamin U, S-methylmethionine, antioxidants.

S-метил-L-метионин (SMM) – витаминоподобное вещество, также известное как витамин U, представляет собой функциональную гидрофильную молекулу, имеющую катионную структуру с концевой группой α-аминокислоты (см. рисунок) [1].

Американские ученые G. Cheney (1940–1956) и G.M. Cummings и соавт. (1946) не только выделили данное вещество из капустного сока, но и показали его благоприятное влияние на заживление и профилактику язвы желудка, в связи с чем вещество и получило свое название (от лат. *ulcus* – язва) [2]. G. Cheney предположил, что язвенная болезнь вызывается недостатком какого-то пищевого фактора, который отнес

к категории витаминов, поэтому и соли метилметионинсульфония, обнаруженные в этих продуктах и оказывающие терапевтическое действие, получили название витамина U. Судя по эффекту, достигаемому небольшими дозами SMM, он должен быть отнесен к числу физиологически активных соединений. В 1952 г. G. Cheney сообщил о необычно высокой скорости излечения язвы желудка, двенадцатиперстной кишки у группы из 25 пациентов, которые принимали по 1 л в день капустного сока, получаемого примерно из 2 кг свежей капусты. Работы G. Cheney положили начало применению витамина U при лечении язвенной болезни в клиниках Италии, Германии, Болгарии [3].

Благодаря наличию функциональной сульфониевой группы SMM является промежуточным звеном многих метаболических путей в организме человека. Многоступенчатый биосинтез SMM происходит путем конверсии L-метионина в S-аденозилметионин, с последующей заменой аденозильной группы на метильную при участии фермента метионин-S-метилтрансферазы [3].

SMM является активированной формой метионина с весьма интересными свойствами, он способен принимать участие во всех реакциях метилирования, в которых обычно участвует другая активированная форма метионина – S-аденозилметионин. Согласно данным R. Suzue, применение

S-метионина предпочтительно потому, что он не оказывает тормозящее действие на процессы метилирования. S-аденозилметионин, образующийся в организме из метионина, является ингибитором важнейшего фермента этой системы, который завершает реакцию образования метильных радикалов из одноуглеродистых соединений, восстанавливая метиленовую группировку фолата в метильную [1].

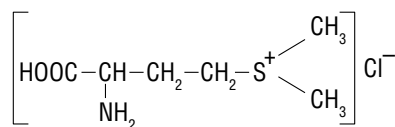
S-аденозилметионин оказывает ингибирующее действие на систему метаболизма ксенобиотиков печени, а SMM не влияет на функциональную активность изоферментов печени и, соответственно, более безопасен.

Рекомендуемый уровень суточного потребления метилметионинсульфония, согласно методическим рекомендациям МР 2.3.1.2432-08, составляет 200 мг [4]. SMM содержится в основном в продуктах растительного происхождения [5], особенно в зеленых листовых овощах, спарже и капусте. В шпинате содержание SMM составляет 45,2 мг/100 г сухого вещества, в китайской листовой капусте 34,3 мг/100 г сухого вещества, в спарже и листовой горчице – 18,7–19,6 мг/100 г сухого вещества, в брокколи – 18,9 мг/100 г сухого вещества. Для белокочанной капусты содержание витамина U различается по частям растения, таким как сердцевина, внутренние и внешние листья. Уровень витамина U выше всего во внутренних листьях – 46,4 мг на 100 г сухого вещества [5].

Результаты экспериментальных доклинических и клинических исследований раскрывают перспективу применения данного соединения в клинической практике [3].

Гастропротекторный эффект S-метил-L-метионина. Перспективы применения в гастроэнтерологии

Несмотря на то, что современные стандарты лечения пациентов гастроэнтерологического профиля полностью вытеснили применение SMM, история изучения его эффек-



Химическая формула витамина U

тивности применения у данного контингента пациентов представляет определенный интерес.

S-метилметионинсульфония хлорид (SMMSCl) в клинике для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки изучался независимыми группами ученых из разных стран. Японские авторы опубликовали ряд работ, показывающих эффективность SMMSCl при лечении язвенной болезни и гастритов в 77–100%. Немецкие исследователи продемонстрировали эффективность витамина U, в том числе у пациентов с ахилией и пониженной кислотностью. S. Jamagata и соавт. в опубликованных результатах исследования эффективности SMMSCl отметили исчезновение болей, изжоги, отрыжки у 50–100%, изменение размеров «ниши» у 84,3%, полное рубцевание у 21,1% пациентов с язвенной болезнью при приеме препарата в дозе 200 мг/сут. [2]. Таким образом, исследователи наблюдали положительный эффект приема SMMSCl на состояние слизистой оболочки желудка.

Проведенное в НИИ питания РАМН (в настоящее время – ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии») исследование по изучению действия SMM в дозе 250 мг/сут. на фоне диетотерапии у 37 пациентов с гиперацидным гастритом и дуоденитом показало, что у больных основной группы, получавших SMM, болевой синдром купировался в значительно более короткие сроки (через 5–10 дней) по сравнению с пациентами контрольной группы, получавшими только лечебное питание (у них боли исчезали спустя 1 мес. и более) [2]. Аналогичные результаты были получены при сравнении динамики диспептических жалоб, анализе результатов рентгенофункциональных методов исследования.

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки ярко выраженная положительная клиническая динамика при применении SMM в дозе 200 мг/сут. наблюдалась в течение первых 5 дней терапии [6]. У больных с сочетанием язвенной болезни и хронического гепатохолецистита, гастродуоденита, колита, оперированным желудком отмеченные выше симптомы регрессировали несколько позже, начиная с 10-го дня терапии.

Исследование эффективности введения через желудочный зонд сульфгидрилсодержащих веществ – DL-цистеина и SMMSCl (1–5%) – животным с экспериментальным острым ишемическим повреждением слизистой оболочки желудка, которое было индуцировано резерпином в дозе 5 мг на 1 кг массы тела или 5-гидрокситриптамином в дозе 50 мг/кг, показало, что исследуемые сульфгидрилсодержащие вещества, в том числе SMMSCl, оказывают цито- и гастропротекторный эффекты на слизистую желудка [7].

Исторически сложилось, что SMM рассматривается в качестве антиоксиданта, обеспечивающего защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и печени.

Перспективы противоязвенной и гастропротекторной роли SMM были нивелированы как разработкой антисекреторных препаратов, так и открытием роли *Helicobacter pylori* в патогенезе язвенной болезни. Однако ряд проведенных в последние годы экспериментальных исследований позволяет определить новые направления возможного использования SMM у пациентов гастроэнтерологического профиля.

Исследование на крупных животных (свиньи) с эзофагитом по оценке терапевтических свойств SMMSCl (200 мг на 1 кг массы

тела) в качестве средства для профилактики и/или терапии эзофагогастральных язв показало, что у экспериментальных животных с исходно низким показателем индекса изъязвления прием SMMSCl с пищевым рационом не препятствовал дальнейшему развитию эзофагогастральной язвы. Однако при дальнейшем анализе полученных в ходе эксперимента данных было выявлено, что в группе экспериментальных животных с высокой активностью язвенного процесса назначение SMMSCl приводило к улучшению эндоскопической картины [8].

В ходе экспериментального изучения воздействия комбинации SMMSCl и фамотидина на клетки слизистой оболочки желудка с применением как биохимических, так и гистологических методик исследования была проведена оценка интенсивности биосинтеза и количества муцина в разных областях слизистой оболочки желудка на 8-й день терапии с использованием моноклональных антител против муцина. В результате исследования было показано, что биосинтез и накопление муцина были значительно снижены в группе монотерапии фамотидином, а при комбинированном применении фамотидина с SMMSCl биосинтез и накопление муцина были повышены. Ученые пришли к выводу, что фамотидин-индуцированное подавление функции клеток слизистой оболочки желудка можно предотвратить путем проведения комбинированной фармакотерапии – фамотидин плюс SMMSCl, что открывает определенные перспективы к повышению эффективности фармакотерапии язвенной болезни желудка [9].

Гиполипидемические эффекты S-метилметионина, функционирование адипоцитов. Перспективы профилактики и лечения ожирения

При исследовании влияния SMMSCl на аминоклеозид-индуцированную нефротическую гиперлипидемию у эксперимен-

тальных животных было установлено, что курсовое пероральное введение SMMSCl (в суточной дозе 1000 мг на 1 кг массы тела) приводит к снижению концентрации хлорэстера и фосфолипидов в плазме крови. Кроме того, в ходе эксперимента у подопытных животных отмечена явно выраженная тенденция к компенсации нефротического синдрома: уменьшение протеинурии и увеличение объема экскреции мочи. Полученные в ходе данного эксперимента результаты открывают перспективы применения SMMSCl в терапии нефротического синдрома и связанной с ним гиперлипидемии [10].

Активно ведутся экспериментальные исследования по изучению влияния SMM на адипоциты, которые играют основную роль в балансе энергии за счет депонирования триглицеридов и высвобождения по мере необходимости свободных жирных кислот в ответ на изменения энергетических потребностей организма. Ожирение возникает при перегрузке жировой ткани высокоэнергетическими пищевыми веществами без последующего адекватного расхода. Понимание молекулярных механизмов дифференциации адипоцитов может служить ключом к разработке стратегий профилактики и лечения ожирения. Характеристика регуляторных областей генов, специфичных для жировых клеток, привела к идентификации ключевых факторов в сложном транскрипционном каскаде, который возникает во время дифференцировки адипоцитов. Эти факторы включают рецептор-активирующий пролифератор пероксисом (PPAR- γ), ССААТ/энхансер-связывающий белок (С/ЕВР), фактор детерминации и дифференцировки адипоцитов 1 (ADD-1), синтазу жирных кислот (FAS) и липопротеинлипазу (LPL) [11].

Жировая ткань, помимо центральной роли в депонировании липидов, выделяет многочисленные биологически активные вещества – адипокины, которые способствуют пролиферации клеток, а также дифференциации преадипо-

цитов в адипоциты. К адипокинам относятся фактор некроза опухоли α , адипонектин, адипсин и интерлейкин-6 (IL-6), который также участвует в воспалительном ответе.

При культивировании клеточной линии преадипоцитов 3T3-L1 с целью изучения эффектов SMM против ожирения было выявлено следующее: с увеличением его концентрации наблюдалось постепенное снижение уровня триглицеридов, энхансер-связывающего белка α , адипоцит-специфического маркера (PPAR- γ), адипсина, (ADD-1) и активности глицерол-3-фосфатдегидрогеназы [12]. Данное исследование имеет клинически значимые перспективы, поскольку доказывает ингибирующее воздействие SMM на дифференцировку адипоцитов посредством снижения уровня адипогенных факторов и повышения активности АМФ-активируемой протеинкиназы. Наиболее важным при воздействии SMM на адипоциты 3T3-L1 является снижение внутриклеточных уровней триглицеридов и глицерол-3-фосфатдегидрогеназы. При этом не было зафиксировано значимых изменений уровня мРНК, LPL или FAS, что указывает на то, что SMM не влияет непосредственно на саму функцию адипоцитов [12].

Антиоксидантные свойства S-метил-L-метионина. Перспективы применения в дерматологии

Одним из направлений исследований является изучение антиоксидантных свойств SMM. Н.Н. Гесслер и соавт. (1996) выявили умеренные радиопротекторные свойства SMM за счет снижения уровня перекисного окисления липидов и ингибирования активности моноаминоксидазы [13].

Выявлено ранозаживляющее действие исследуемого вещества за счет активации фибробластов дермы [14]. В моделях на животных местное введение SMM в течение 1 нед. ускоряло закрытие ран, вызванных как физическими, так и химическими повреждающими

факторами, и способствовало повторной эпителизации по сравнению с контролем.

Won-Serk Kim и соавт. (2010) [15] изучали фотозащитные свойства кожного нанесения 5% (31,25 мМ) и 10% (62,5 мМ) SMMSCl. В коже SMM повышает жизнеспособность клеток – предшественников кератиноцитов и человеческих дермальных фибробластов после облучения ультрафиолетом В (УФ-В) и уменьшает УФ-индуцированный апоптоз в вышеуказанных клеточных линиях. Защитное действие SMM реализуется путем активации митоген-активируемой протеинкиназы, которая отвечает за передачу сигнала от рецептора на поверхности клетки к ядерной ДНК. Таким образом, фотопротекторный эффект SMM подтвердился в предшественниках кератиноцитов, в дермальных фибробластах человека, в УФ-В-индуцированной эритеме у крыс и при УФ-индуцированном истощении эпидермальных клеток Лангерганса. В дополнение к активации митоген-активируемой протеинкиназы SMM понижал уровень белка p53, что может способствовать ингибированию апоптоза клеток кожи при облучении УФ-В [1].

Профилактика лекарственных поражений различных органов и систем

В экспериментах было показано, что окислительный стресс, воспаление и фиброз в контексте индуцированного вальпроевой кислотой повреждения почек могут быть предотвращены с помощью назначения SMM [16]. У крыс, получавших одновременно SMM и вальпроевую кислоту, было диагностировано значительное снижение гистопатологических изменений, уровня малонового диальдегида, активности ксантинооксидазы и увеличение уровня глутатиона, активности Na⁺/K⁺-АТФазы, каталазы и супероксиддисмутазы (антиоксидантное и защитное действие); снижение концентрации фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-

1β, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 и активности аденозиндезаминазы (противовоспалительное действие); снижение уровня трансформирующего фактора роста-β, коллагена-1 и активности аргиназы (антифибротический эффект).

В ряде работ изучали гепатопротекторные свойства SMM при воздействии вальпроевой кислоты [17].

В группе животных, получавших вальпроевую кислоту в дозе 500 мг/кг массы тела в день в течение 15 дней, отмечалось повышение активности аспартат- и аланинаминотрансаминаз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, миелопероксидазы, сорбитолдегидрогеназы, глутаматдегидрогеназы, ксантинооксидазы и уровней перекисного окисления липидов при сниженной активности параоксидазы и концентрации глутатиона.

При совместном назначении вальпроевой кислоты в той же дозе и SMM (50 мг/кг массы тела в сутки) вышеперечисленных признаков гепатотоксичности не наблюдалось. Исследователи предположили, что SMM способен снижать вальпроат-ассоциированное поражение печени в основном за счет своих антиоксидантных свойств.

В экспериментальном исследовании на крысах линии Sprague Dawley были продемонстрированы перспективы применения SMM с целью предотвращения повреждения хрусталика при приеме вальпроевой кислоты [18]. На 16-й день эксперимента в хрусталике измеряли содержание белка, глутатиона, уровень перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных ферментов. В группе экспериментальных животных, получавших вальпроевую кислоту, были выявлены изменения биохимических маркеров, способствующих повреждению хрусталика: повышены уровень перекисного окисления липидов и активность альдозоредуктазы и сорбитолдегидрогеназы; снижены уровень глутатиона, активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы,

глутатионредуктазы, глутатион-S-трансферазы и параоксидазы. В группе комбинированного назначения прием SMM нивелировал вышеперечисленные токсические эффекты вальпроевой кислоты. Исследователи пришли к заключению о способности SMM предотвращать повреждение хрусталика, вызванное вальпроевой кислотой, за счет его антиоксидантных свойств.

Интоксикация печени, вызванная ацетаминофеном, является наиболее частой причиной возникновения острой печеночной недостаточности и показанием к трансплантации печени. Hong-Hsing Liu и соавт. (2010) [19] исследовали на мышцах с применением генетического анализа бетаин-гомоцистеин метилтрансферазу 2 (BHMT2) как генетический фактор, влияющий на восприимчивость к индуцированной ацетаминофеном токсичности печени. Для обеспечения защиты от индуцированного ацетаминофеном поражения печени *in vivo* BHMT2 использует SMM в качестве субстрата и таким образом влияет на биосинтез метионина и глутатиона. Совместное введение донора метила, специфичного для BHMT2, которым является SMM, защищало только штаммы мышей с неповрежденной активностью фермента BHMT2 от ацетаминофен-индуцированной токсичности. Снижение активности аланинаминотрансферазы в плазме крови и повышение уровней метионина и глутатиона в печени подтверждают гепатопротекторный эффект. Исследователи пришли к выводу, что SMM *in vivo* способен обеспечить защиту от вызванного ацетаминофеном повреждения [19].

Влияние S-метил-L-метионина на обмен гомоцистеина

Результаты более чем 80 исследований показывают, что даже умеренное повышение концентрации гомоцистеина в крови увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний [20]. Сам механизм, посредством которого гомоцистеин по-

вышает этот риск, также является предметом изучения.

Уровень гомоцистеина в крови регулируется по крайней мере тремя витаминами: фолиевой кислотой, витамином В₁₂, витамином В₆ [21]. Анализ результатов 12 исследований по снижению концентрации гомоцистеина показал, что прием фолиевой кислоты (0,5–5 мг/сут.) оказал наибольшее влияние на снижение уровня гомоцистеина крови (25% снижение); совместный прием фолиевой кислоты и витамина В₁₂ (в среднем 500 мкг/сут.) давал дополнительное 7% снижение (32% снижение) концентрации гомоцистеина в крови [22].

R.S. Ganu и соавт. (2015) исследовали гены бетаин-гомоцистеин S-метилтрансферазы (BHMT) и BHMT2. Гены BHMT, BHMT2 и кобаламин-зависимая метионинсинтаза (MS) кодируют ферменты, которые метилируют гомоцистеин до метионина с использованием, соответственно, бетаина, SMM или метилтетрагидрофолатов [23].

BHMT2 синтезируется дрожжами и растениями, содержится в капусте, помидорах, чесноке или сельдерее. Преобразуя гомоцистеин в метионин, вышеуказанные метилтрансферазы выполняют двойную функцию: уменьшают количество го-

моцистеина и увеличивают доступность метионина [24–27]. Метионин затем может быть трансформирован в S-аденозилметионин, который в организме человека выступает в качестве донора метильных групп для более чем 200 различных метаболических реакций. Обнаруженный фермент BHMT2 метилирует гомоцистеин с использованием SMM и не использует бетаин в качестве донора метильных групп. В результате исследования выяснилось, что BHMT и BHMT2 имели высококонсервативные гомоцистеин-сайты связывания, соответствующие их функции преобразования гомоцистеина в метионин. Удаление этих остатков в рекомбинантном человеческом ферменте приводит к получению белка, который может связывать гомоцистеин, но полностью неактивен в присутствии бетаина [25–28]. Известно, что BHMT присутствует в геномах морского ежа, амфибий, рептилий, птиц и млекопитающих; BHMT2 присутствует только в геномах млекопитающих [28].

Заключение

SMM является средством метаболического действия, целенаправленно влияет на обменные процессы, что и обуславливает наличие большого разнообразия

фармакодинамических эффектов и, соответственно, возможностей для применения в клинической практике.

В настоящее время на отечественном рынке представлена биологически активная добавка к пище Гастрарекс, содержащая 300 мг метилметионинсульфония хлорида.

Данные литературы подтверждают наличие у SMM антиоксидантного эффекта, гиполипидемического действия, возможности влиять на уровень гомоцистеина. При этом с клинической точки зрения особый интерес представляет способность SMM предотвращать лекарственно индуцированные повреждения печени.

Экспериментальные и клинические данные подтверждают наличие гастропротекторной активности SMM и открывают перспективы его использования в составе комбинированной фармакотерапии язвенной болезни с целью повышения эффективности, а также для профилактики обострений хронических заболеваний слизистой желудочно-кишечного тракта.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Список литературы

1. Kim K.T., Kim J.S., Kim M.-H. et al. Effect of enhancers on in vitro and in vivo skin permeation and deposition of S-methyl-L-methionine // *Biomol. Ther.* – 2017. – Vol. 25, N4. – P. 434–440. doi: 10.4062/biomolther.2016.254.
2. Нестерова А.П., Тайца Н.С., Гурвича М.М. и Литовко В.М. Опыт применения витамина U в комплексном лечении язвенной болезни. Витамин U (S-метилметионин): природа, свойства, применение. – М.: Наука, 1973. – С. 108–112.
3. Patel A.D., Prajapati N.K. Review on biochemical importance of vitamin U // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2012. – Vol. 4, N1. – P. 209–215.
4. Нормы физиологической потребности [MP 2.3.1.2432-08]. URL: <http://docs.cntd.ru/document>.
5. Gun-Hee Kim. Determination of vitamin U in food plants // *Food Sci. Technol. Res.* – 2003. – Vol. 9, N4. – P. 316–319.
6. Анисимов В.Е., Старкова Н.В., Жирнов В.Я. Эффективность применения отечественного препарата витамина U при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Витамин U (S-метилметионин): природа, свойства, применение. – М.: Наука, 1973. – С. 64–71.
7. Salim A.S. Administration of sulfhydryls to stimulate the healing of ischemia-induced acute gastric mucosal injury in the rat // *J. Pharm. Sci.* – 1991. – Vol. 80. – P. 539–541. doi: 10.1002/jps.2600800607.
8. Kopinski J.S., Fogarty R., McVeigh J. Effect of S-methylmethionine sulphonium chloride on oesophagogastric ulcers in pigs // *Aust. Vet. J.* – 2007. – Vol. 85. – P. 362–367. doi: 10.1111/j.1751-0813.2007.00197.x.
9. Ichikawa T., Ito Y., Saegusa Y., Iwai T., Goso Y., Ikezawa T. et al. Effects of combination treatment with famotidine and methylmethionine sulfonium chloride on the mucus barrier of rat gastric mucosa // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 24. – P. 488–492. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05667.X.
10. Seri K., Amemiya K., Sugimoto H., Kato T. Effects of S-methylmethionine (vitamin U) on experimental nephrotic hyperlipidemia // *Arzneimittelforschung.* – 1979. – Vol. 29. – P. 1517–1520.
11. Spiegelman B.M., Flier J.S. obesity and the regulation of energy balance // *Cell.* – 2001. – Vol. 104. – P. 531–543.

12. Lee N.Y., Park K.Y., Min H.J., Song K.Y., Lim Y.Y., Park J. et al. Inhibitory effect of vitamin U (S-methylmethionine sulfonium chloride) on differentiation in 3T3-L1 pre-adipocyte cell lines // *Ann. Dermatol.* – 2012. – Vol. 24, N1. – P. 39–44.
13. Gessler N.N., Kharchenko L.I., Pavlovskaja T.E., Bykhovskii V. Прикладная биохимия и микробиология. – 1996. – Т. 32. – С. 666.
14. Kim W.S., Yang Y.J., Min H.G., Song M.G., Lee J.S., Park K.Y. et al. Accelerated wound healing by S-methylmethionine sulfonium: evidence of dermal fibroblast activation via the ERK 1/2 pathway // *Pharmacology.* – 2010. – Vol. 85. – P. 68–76. doi: 10.1159/000276495.
15. Kim W.-S., Seo H.-M., Kim W.-K., Choi J.-S., Kim I., Sung J.-H. The photoprotective effect of S-methylmethionine sulfonium in skin // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16. – P. 17 088–17 100.
16. Gezginci-Oktayoglu S., Turkyilmaz I.B., Ercin M., Yanardag R., Bolkent S. Vitamin U has a protective effect on valproic acid-induced renal damage due to its anti-oxidant, anti-inflammatory, and anti-fibrotic properties // *Protoplasma.* – 2016. – Vol. 253, N1. – P. 127–135.
17. Sokmen B.B., Tunali S., Yanardag R. Effects of vitamin U (S-methylmethionine sulphonium chloride) on valproic acid induced liver injury in rats // *Food Chem. Toxicol.* – 2012. – Vol. 50, N10. – P. 3562–3566.
18. Tunali S., Kahraman S., Yanardag R. Vitamin U, a novel free radical scavenger, prevents lens injury in rats administered with valproic acid // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2015. – Vol. 34, N9. – P. 904–910.
19. Liu H.-H., Lu P., Guo Y., Farrell E., Zhang X., Zheng M. et al. An integrative genomic analysis identifies BHMT2 as a diet-dependent genetic factor protecting against acetaminophen-induced liver toxicity // *Genome Res.* – 2010. – Vol. 20, N1. – P. 28–35.
20. Gerhard G.T., Duell P.B. Homocysteine and atherosclerosis // *Curr. Opin. Lipidol.* – 1999. – Vol. 10, N5. – P. 417–428.
21. Ших Е.В., Махова А.А. Витамины в клинической практике (научно-практическое издание) / под ред. В.Г. Кукуца. – М.: Практическая медицина, 2014. – 368 с.
22. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration // *BMJ.* – 1998. – Vol. 316, N7135. – P. 894–898.
23. Ganu R.S., Ishida Y., Koutmos M., Kolokotronis S.-O., Roca A.L., Garrow T.A. et al. Evolutionary analyses and natural selection of betaine-homocysteine S-methyltransferase (BHMT) and BHMT2 genes // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, N7. Article ID e0134084.
24. Patananan A.N., Palmer J.M., Garvey G.S., Keller N.P., Clarke S.G. A novel automethylation reaction in the *Aspergillus nidulans* LaeA protein generates S-methylmethionine // *J. Biol. Chem.* – 2013. – Vol. 288, N20. – P. 14 032–14 045.
25. Schaeffer H.J., Weber M.J. Mitogen-activated protein kinases: specific messages from ubiquitous messengers // *Mol. Cell. Biol.* – 1999. – Vol. 19, N4. – P. 2435–2444.
26. Flores-Mireles A.L., Eberhard A., Winans S.C. *Agrobacterium tumefaciens* can obtain sulphur from an opine that is synthesized by octopine synthase using S-methylmethionine as a substrate // *Mol. Microbiol.* – 2012. – Vol. 84, N5. – P. 845–856.
27. Kocsis M.G., Ranocha P., Gage D.A., Simon E.S., Rhodes D., Peel G.J. et al. Insertional inactivation of the methionine S-methyltransferase gene eliminates the S-methylmethionine cycle and increases the methylation ratio // *Plant Physiol.* – 2003. – Vol. 131, N4. – P. 1808–1815.
28. Breksa A.P. 3rd, Garrow T.A. Recombinant human liver betaine-homocysteine S-methyltransferase: identification of three cysteine residues critical for zinc binding // *Biochemistry.* – 1999. – Vol. 38, N42. – P. 13 991–13 998.

GASTRAREX

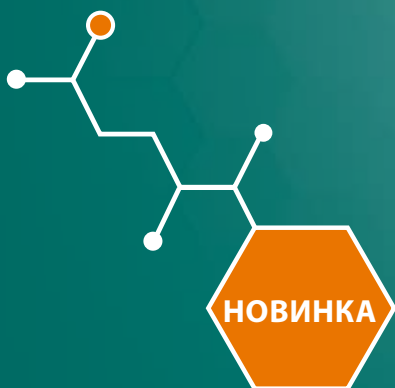
ГАСТРАРЕКС

МЕТИЛМЕТИОНИНСУЛЬФОНИЯ ХЛОРИД

МЯГКАЯ ЗАЩИТА ЖЕЛУДКА НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ!

МЕТИЛМЕТИОНИНСУЛЬФОНИЯ
ХЛОРИД СПОСОБСТВУЕТ:

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



1. Asha D. Patel and N. K. Prajapati. Review on Biochemical Importance of Vitamin-U. / Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2012, 4 (1): 209-215.
2. А.П. Нестерова, Н.С. Тайц. "Опыт применения Витамина U в комплексном лечении язвенной болезни" Витамин U (S- Метилметионин). Природа, свойства, применение. Издательство "Наука", Москва, 1973. с. 53-60
3. В.Е. Анисимов и соавт. "Эффективность применения отечественного препарата витамина U при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки." Витамин U (S – Метилметионин) Природа, свойства, применение – Издательство "Наука", Москва, 1973. с. 64-71.



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Омепразол или пантопразол: острые моменты дискуссии



С.Ю. Сереброва – д.м.н., профессор
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, г. Москва

Обсуждены различия омепразола и пантопразола, которые близки по своим фармакодинамическим характеристикам и клинической эффективности, в свете имеющихся сведений по клинической фармакологии этих препаратов.

Ключевые слова: безопасность, блокада H^+/K^+ -АТФазы, ингибиторы протонной помпы, клиническая фармакология, клиническая эффективность, омепразол, пантопразол, рефлюкс-эзофагит, язвенная болезнь.

Omeprazol or pantoprazol: the intense moments of the discussion

Differences between omeprazol and pantoprazol, which are close in its pharmacodynamic characteristics and clinical efficiency are discussed, in view of existing information on clinical pharmacology of these preparations.

Keywords: safety, the blockade N^+/K^+ -ATPase, inhibitors of proton pump, clinical efficiency, omeprazole, pantoprasol, reflux-esophagitis, stomach ulcer.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) занимают лидирующее место в ряду препаратов для лечения заболеваний, ассоциированных с высокой желудочной кислотопродукцией. В настоящее время эта фармакологическая группа включает омепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол и рабепразол. Некоторые аспекты дискуссии относительно преимуществ того или иного ИПП нуждаются в освещении и осмыслении. Особенно остры споры вокруг омепразола и пантопразола, которые близки по своим фармакодинамическим характеристикам и клинической эффективности. Рассмотрим обсуждаемые различия в свете имеющихся сведений по клинической фармакологии этих препаратов.

Механизм действия ИПП

Механизм действия ИПП заключается в блокаде H^+/K^+ -АТФазы – фермента, ответственного за основной этап образования соляной кислоты (НСl). Необратимой (или длительной) блокадой энзима объясняется большая продолжитель-

ность основного фармакодинамического эффекта ИПП, значительно превышающая время нахождения этих препаратов в крови. ИПП являются производными бензимидазола и представляют собой пролекарства, то есть в идеале они образуют активную форму только в секреторных канальцах париетальных клеток, в просвет которых выступают участки молекул H^+/K^+ -АТФазы.

ИПП неустойчивы в кислой среде, вероятность их проникновения из полости желудка в секреторные канальцы париетальных клеток ничтожна, особенно по сравнению с транспортными возможностями микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка. По этой причине минимизация потерь при доставке неактивного вещества к обкладочной клетке ведет к повышению эффективности этих препаратов. Защита ИПП от НСl технически решается применением кишечнорастворимых лекарственных форм, обеспечивающих высвобождение действующего вещества в щелочной среде просвета тонкой кишки.

Активация молекул ИПП протекает с последовательным протонированием пиридинового и бензимидазольного колец, причем присоединение атома водорода к последнему возможно только в сильнокислой среде секреторных канальцев париетальных клеток. При рассмотрении различий интенсивности основного фармакодинамического эффекта различных ИПП уделяют внимание значениям рКа их пиридиновых и бензимидазольных колец (соответственно, рКа1 и рКа2) (табл. 1). рКа – константа диссоциации, в данном случае определяется значениями рН, при которых протонируется половина молекул препарата: присоединяется Н+ к атому азота пиридинового (рКа1) и бензимидазольного (рКа2) колец. Процессы протонирования с незначительной скоростью идут и при $pH > pKa$, но при его снижении до уровня рКа протонируется половина молекул, а при $pH < pKa$ присоединение ионов водорода значительно ускоряется. рКа1 колеблется от 3,83 (лансопразол и пантопразол) до 4,53 (рабе-

Таблица 1. Показатели химической активации и сравнительная интенсивность антисекреторного эффекта ИПП [2, 3]

Показатель	Омепразол	Пантопразол	Лансопразол	Рабепразол
pKa1	4,06	3,83	3,83	4,53
pKa2	0,79	0,11	0,62	0,62
Время, необходимое для 50-процентной блокады H ⁺ /K ⁺ -АТФазы, сек.	400	1100	400	90

празол). Омепразол и эзомепразол имеют pKa1=4,06. Таким образом, находясь в кишечном содержимом с рН=5,5, в крови и цитозоле париетальной клетки с рН=7,4, молекулы ИПП находятся в неионизированной форме, поэтому свободно проникают через биологические мембраны, в том числе через мембраны секреторных канальцев париетальных клеток. Оказавшись в просвете канальцев, ИПП подвергаются воздействию сильнокислой среды с рН, равным 1,2–1,3, и ионизируются (протонируются), теряя способность обратного прохождения через мембрану, то есть создается своеобразная «ловушка» для ИПП с повышением их концентрации в просвете канальцев в 1000 раз, по сравнению с концентрацией в крови и цитозоле париетальной клетки [1–4]. Исходя из указанных значений видно, что среди ИПП быстрее накапливаются в секреторных канальцах париетальных клеток препараты с более высокими значениями pKa1. Если сравнить омепразол и пантопразол, то можно заметить, что пантопразол заметно медленнее концентрируется в просвете канальцев, чем омепразол.

Накопление в просвете секреторного канальца ионизированного препарата как субстрата способствует ускорению второго этапа его активации. После ряда внутримолекулярных изменений протонируется атом азота бензимидазольного кольца. pKa2 значительно ниже, чем pKa1, и колеблется от 0,11 (пантопразол) до 0,79 (омепразол и эзомепразол). Лансопразол и рабепразол имеют pKa2=0,62. Чем выше значение pKa2, тем быстрее атом азота бензимидазольного кольца принимает протон. Таким образом, омепразол и эзомепразол превра-

щаются в активную форму быстрее, чем пантопразол, тем самым получая возможность быстрее связаться с протонными помпами.

В результате двухэтапной активации (не упоминаются некоторые промежуточные внутримолекулярные перестройки) образуется тетрациклический сульфенамид и дериваты сульфеновой кислоты, способные образовывать дисульфидные связи с меркаптогруппами цистеиновых остатков CYS813 и CYS822 протонного насоса с блокадой конформационных переходов фермента и высвобождением молекул воды [1–4].

Возобновление кислотопродукции происходит за счет синтеза новых молекул фермента H⁺/K⁺-АТФазы, поступления содержащихся в тубуловизикулах и недоступных действию препаратов «резервных» молекул, разрыва дисульфидных связей под действием эндогенного глутатиона.

Утверждается, что для пантопразола более медленное связывание с протонами имеет положительное значение. Быстро активируясь, омепразол связывает CYS813, в то время как при отсроченной активации пантопразол связывает также CYS822 до образования сульфеновой кислоты. Омепразол блокирует CYS822 лишь в незначительной степени. Связь ИПП с CYS822 резистентна действию эндогенного глутатиона [4]. Однако любое различие химических свойств соединения мы сможем считать преимуществом лекарственного препарата лишь в том случае, если оно приведет к усилению интенсивности его основного фармакодинамического эффекта и повышению эффективности лечения с его применением. Да и имеет ли значение более прочная связь

пантопразола с H⁺/K⁺-АТФазой, если известно, что для любого современного ИПП она практически необратима, а восстановление кислотопродукции зависит не от ее диссоциации, а от скорости встраивания новых протонных помп в мембрану секреторных канальцев париетальных клеток.

Фармакокинетика

Сегодня также обсуждаются различия фармакокинетики ИПП. Так, например, одно из самых обсуждаемых различий омепразола и пантопразола заключается в более высокой и не изменяющейся при курсовом применении биодоступности пантопразола (77%), по сравнению с омепразолом (35% при однократном и 60% при курсовом применении). Логично было бы предположить, что, для достижения сходного антисекреторного эффекта, ИПП с большей биодоступностью должен применяться в меньших дозах. Но при этом в большинстве исследований доказана сравнимая клиническая эффективность 40 мг пантопразола с вдвое меньшей дозой омепразола – 20 мг.

Помимо этого, максимальная концентрация в плазме крови при приеме омепразола возникает примерно через 0,5–3,5 ч., при приеме пантопразола – через 2,0–3,0 ч., а при приеме, например, рабепразола время достижения максимальной концентрации колеблется от 2 до 5 ч. [5–7]. При этом более высокие значения данного параметра могут способствовать более позднему поступлению препарата к месту активации, и, наоборот, более короткое время достижения максимальной концентрации в плазме крови у омепразола теоретически свиде-

тельствует о его более быстром поступлении в париетальную клетку.

Период полувыведения у рассматриваемых препаратов различается незначительно: 0,6–1,5 ч. у омепразола и 0,9–1,2 ч. у пантопразола. Из-за способности концентрироваться в секреторных канальцах без обратного проникновения в сосудистое русло зависимость фармакодинамики ИПП от фармакокинетики слабая, а продолжительность их основного фармакодинамического эффекта значительно превышает среднее время удержания препарата в крови.

Однако особенности фармакокинетики не могут быть самостоятельным аргументом в пользу какого-либо из ИПП, равно как и цвет его упаковки. Преимущества одного ИПП перед другим, если имеются, могут быть лишь обоснованы особенностями фармакокинетики, если последними обусловлена оптимизация его фармакодинамики и клинической эффективности. Демонстрирует ли фармакодинамические и клинические преимущества пантопразол перед омепразолом, будучи назначенным в одинаковых с ним дозах?

Фармакодинамика ИПП

При сравнении интенсивности основного фармакодинамического эффекта ИПП лучше говорить об одинаковых дозах препаратов. В публикациях часто приводится сравнение антисекреторного эффекта 20 мг одного ИПП с 40 мг другого, что искусственно формирует представление о препарате, используемом в двойной дозе как более фармакодинамически эффективным. При этом как пантопразол, так и омепразол могут применяться в дозе 40 мг/сут. В этой связи интересны результаты мета-анализа, где систематизированы данные по среднесуточным значениям желудочного pH на фоне применения различных доз ИПП у разных категорий больных. И эти данные достоверно демонстрируют меньшую антисекреторную активность пантопразола, по сравнению с омепразолом: расчетный относитель-

ный потенциал антисекреторного эффекта, при сравнении с омепразолом (1,00), для пантопразола составляет всего 0,23 [2].

Таким образом, пантопразол, назначаемый в равных с омепразолом дозах, является менее активным ингибитором протонной помпы, и его более высокая и стабильная (одинаковая при одноразовом и курсовом применении) биодоступность – не аргумент в дискуссии о преимуществах данного препарата.

Клиническая эффективность

Известно, что скорость процессов репарации слизистых оболочек пищевода и желудка pH-зависима. Для заживления желудочного эпителия при язвенной болезни важной считается доля времени, в течение которого pH превышает 3. Терапия НПВС-гастропатии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) требует значений желудочного pH >4 большую часть суток [8–13]. Обеспечить эти уровни pH можно любыми ИПП, существуют различные национальные и международные руководства по их дозированию и пересчету дозы при замене. Например, Центр Всемирной Организации Здравоохранения по сотрудничеству в методологии статистических исследований лекарственных препаратов (The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) и Канадская ассоциация гастроэнтерологии считают эквивалентными для лечения ГЭРБ дозы 20 мг/сут. омепразола и 40 мг/сут. пантопразола (<http://www.whocc.no/atcddd/>) [14].

Опубликованы данные множества клинических исследований, в которых сравнивалась эффективность применения различных доз омепразола и пантопразола у разных категорий больных. Так, в двух слепых, рандомизированных исследованиях доказана одинаковая клиническая эффективность 20 мг/сут. омепразола и 40 мг/сут. пантопразола, по результатам эндоскопического заживления дуоденальных язв за 2, 4 и 8 недель терапии [15, 16].

По данным K.D. Bardhan и соавт. (1999), применение омепразола по 20 мг/сут. и пантопразола по 40 мг/сут. не демонстрирует статистически значимых различий по уровню заживления при эзофагите I степени (по классификации Савари-Миллера). Через 2 недели терапии пантопразолом и омепразолом симптомы ГЭРБ исчезли соответственно у 70% и 77%, через 4 недели – соответственно у 79% и 84%. Через 4 недели в группах больных, получавших пантопразол и омепразол, эрозии эпителизовались соответственно в 84% и 89% случаев, через 8 недель – соответственно в 90% и 95% случаев [17].

По данным мультицентрового двойного слепого сравнительного исследования, проведенного во Франции, омепразол 20 мг/сут. и пантопразол по 40 мг/сут. одинаково эффективны при лечении рефлюкс-эзофагита II и III степени (по классификации Савари-Миллера): по данным эндоскопического исследования, проведенного до и через 8 недель лечения, заживление эрозий произошло у 93% пациентов, получавших пантопразол, и 90% пациентов, получавших омепразол [18].

Критериями включения в мета-анализ J.J. Caro и соавт. (2001) были эпителизация эрозий пищевода или ее отсутствие при лечении омепразолом (20 мг/сут.) и пантопразолом (40 мг/сут.) в течение 8 недель. Различий в уровне заживления не выявлено [19].

Эквивалентность 40 мг/сут. омепразола и пантопразола при терапии рефлюкс-эзофагита II–III степени (по Савари-Миллеру) была продемонстрирована в рандомизированном, двойном слепом, в параллельных группах, мультицентровом исследовании, проведенном в Австрии, Германии, Португалии, Швейцарии и Нидерландах. Через 4 недели доля пациентов с зажившими эрозиями при применении омепразола составила 74,7%, а при применении пантопразола 77,4% [20].

Таким образом, опубликованные данные рандомизированных исследований доказывают одинаковую клиническую эффективность

Таблица 2. Лекарственные взаимодействия омепразола и пантопразола (по материалам сайта www.drugs.com)

Препараты	Клиническая значимость лекарственного взаимодействия*		Взаимодействия
	с омепразолом	с пантопразолом	
Противовирусные (атазанавир, нелфинавир, рилпивирин)	В	В	Изменение абсорбции препаратов вследствие повышения pH в желудке
Метотрексат	В	В	Предположительно, снижение ренальной секреции препарата и его активного метаболита
Клопидогрель	В	С	Ингибирование CYP2C19
Циталопрам/эсциталопрам	В/С	–	Ингибирование CYP2C19
Диуретики, аминогликозиды, ионообменные смолы, амфотерицин В, цетуксимаб, циклоспорин, фоскарнет, пентамидин, такролимус	С	С	Гипомагниемия, вызываемая ингибитором протонной помпы и взаимодействующим с ним препаратом
Препараты железа, цефуроксим, цефподоксим, азопы (кетоназол, итраконазол, позаконазол), противовирусные (индинавира сульфат делавирдин, фосампренавир), ингибиторы протеинкиназ (эрлотиниб, гефитиниб, лапатиниб, нилотиниб, дазатиниб)	С	С	Изменение абсорбции препаратов вследствие повышения pH в желудке
Некоторые ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин, ловастатин, симвастатин)	С	С	Увеличение биодоступности статинов из-за снижения активности Р-гликопротеина и CYP3A4
Дигоксин	С	С	Изменение биодоступности из-за повышения pH в желудке, снижения активности Р-гликопротеина
Микофенолата мофетил	С	С	Не установлен

* Значимость высокая (В), средняя (С), взаимодействие не установлено (–). При составлении данной таблицы варианты лекарственных взаимодействий с низкой клинической значимостью (Н) не рассматривались (нитраты, салицилаты, нифедипин, хлорпропамид, ципрофлоксацин, фенобарбитал, препараты сульфонилмочевины).

омепразола, назначаемого по 20 мг/сут., и пантопразола, назначаемого по 40 мг/сут., при лечении язвенной болезни, рефлюкс-эзофагита I степени и при 8-недельной терапии рефлюкс-эзофагита II и III степени (по Савари-Миллеру).

Метаболизм, лекарственные взаимодействия

Известно, что ингибиторы протонной помпы подвергаются биотрансформации в основном с помощью CYP2C19 и CYP3A4. Рабепразол в большей степени метаболизируется с участием не-энзиматических механизмов. Однако известно, что для некоторых изоферментов системы цитохрома P450, а также для ряда транс-

портных ферментов блокаторы H⁺/K⁺-АТФазы являются ингибиторами, что имеет важнейшее значение для нашего представления о лекарственных взаимодействиях с участием препаратов данной фармакологической группы (табл. 2).

Так, в исследовании *in vitro* показано, что пантопразол в большей степени, чем омепразол, ингибирует CYP2C9 (K_i, соответственно, 6,5±1,0 и 16,4±3,0 мкМ) и CYP3A4 (K_i, соответственно, 21,9±2,7 и 41,9±5,9 мкМ) [21]. Чем ниже значение константы ингибирования (K_i), тем выше ингибиторная активность препарата в отношении соответствующего изофермента. Субстратами CYP2C9 являются фенитоин, S-варфарин, толбутамид, лозартан, нестероидные противовоспалительные средства

(ибупрофен, диклофенак, пироксикам), ирбесартан, карведилол и т.д. [22–24]. CYP3A4 – преобладающий изофермент цитохрома P450 с наибольшим количеством субстратов, которыми являются амиодарон, амлодипин, аторвастатин, буспирон, верапамил, винкристин, гидрокортизон, дексаметазон, диазепам, дизопирамид, итраконазол, карбамазепин, кетоназол, кларитромицин, ловастатин, лозартан, прогестерон, пропафенон, рифампицин, салметерол, симвастатин, фентанил, флуконазол, хинидин, циклоспорин, циметидин, эритромицин и т.д. Глибенкламид, амитриптилин, имипрамин являются субстратом и CYP2C9, и CYP3A4 [22].

Данные о лекарственных взаимодействиях ингибиторов протон-

Таблица 3. Значения константы ингибирования ИПП (Ki), полученные в экспериментах с человеческими печеночными микросомами (human liver microsomes – HLM) и рекомбинантным CYP2C19 (rCYP2C19) [21]

Препарат	Ki (мкМ)	
	HLM	rCYP2C19
Лансопризол	0,45±0,07	0,74±0,09
Омепразол	6,2±0,8	2,4±0,05
Эзомепразол	8,6±1,0	7,9±0,5
Рабепразол	21,3±2,8	18,8±1,3
Пантопризол	69,4±9,2	15,3±1,1

ной помпы и препаратов-субстратов тех или иных изоферментов цитохрома P450 противоречивы: содержат противоположные выводы, ссылки на достаточно старые публикации и давно не обновлявшиеся базы данных. Различаются результаты исследований *in vivo* и *in vitro*. Обобщающие сведения о лекарственных взаимодействиях лекарственных препаратов, в том числе ингибиторов протонной помпы, содержатся, например, в фармацевтической онлайн-энциклопедии www.drugs.com (США).

Наиболее часто сегодня обсуждаются аспекты взаимодействия ИПП с клопидогрелем. Клопидогрель является пролекарством. Его активные метаболиты образуются, в основном, с помощью CYP2C19, а также с помощью CYP1A2, CYP2B6 и CYP2C9. Ингибиторы протонной помпы часто назначаются совместно с клопидогрелем для профилактики повреждений слизистых оболочек и гастроинтестинального кровотечения. Однако показано, что все ИПП в большей или меньшей степени являются ингибиторами CYP2C19 и замедляют метаболическую активацию клопидогреля, ухудшая его антиагрегантные свойства (табл. 3) [25, 26].

Чем ниже значение Ki ИПП, тем выше ингибиторная его активность в отношении CYP2C19. Тем не менее, анализ данных опубликованных исследований свидетельствует, что частота сердечно-сосудистых событий на фоне клопидогреля не увеличивается в связи с совместным применением с ингибиторами протонной помпы [27–29].

Сегодня, хотя дискуссия относительно взаимодействий ИПП с клопидогрелем продолжается, руководства Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency, EMEA) и Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA, USFDA) рекомендуют избегать приема ИПП, если четких показаний нет, а в случае, если необходимо, применять пантопризол, который является слабым ингибитором

CYP2C19 [30, 31].

В метаболизме бензодиазепинов участвуют множество изоферментов цитохрома P450. Например, биотрансформация диазепема осуществляется с помощью CYP3A4, CYP2C19, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 [32]. Современных данных недостаточно для сравнительной оценки потенциала взаимодействия омепразола и пантопризола с представителями этой фармакологической группы.

Пути биотрансформации правовращающего и левовращающего изомеров варфарина различны. S-энантиомер, который активнее R-варфарина в 5 раз, метаболизируется, в основном, с помощью CYP2C9, в то время как R-энантиомер метаболизируется с помощью CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 [22]. Ингибиторы протонной помпы могут изменять активность CYP2C19 и CYP3A4, однако значение этого фактора для взаимодействия варфарина с омепразолом или пантопризолом все еще нуждается в анализе.

Таким образом, сегодня на основании уточненных данных о лекарственных взаимодействиях можно говорить о преимуществе пантопризола перед омепразолом лишь при их совместном применении с клопидогрелем или циталопрамом.

Нежелательные лекарственные реакции

На основании опубликованных данных по безопасности ингибиторов протонной помпы был проведен анализ по видам и распространенности нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Для

омепразола и пантопризола названы как одинаковые НЛР (головное головокружение, головная боль, астения, кожная сыпь, боль в животе, запоры, диарея, метеоризм, тошнота, рвота, кашель, перелом шейки бедренной кости, рабдомиолиз), так и встречающиеся только у одного из препаратов (хотя связь с применением только одного из сравниваемых ИПП не доказана). При применении омепразола описаны гепатотоксичность, панкреатит, интерстициальный нефрит, лихорадка (частота НЛР не уточняется), при применении пантопризола – синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, тромбоцитопения (частота НЛР не уточняется); с частотой более 1% возникают гастроэнтерит, инфекции мочеполового тракта, артралгия, боль в спине, диспноэ, инфекции верхних дыхательных путей, гриппоподобный синдром [33].

Заключение

Омепразол – эффективный и сравнительно безопасный препарат для лечения заболеваний, ассоциированных с высокой интенсивностью желудочной кислотопродукции.

Пантопризол – ингибитор протонной помпы, обладающий, по сравнению с омепразолом, большей биодоступностью, но меньшей антисекреторной активностью и клинической эффективностью при лечении язвенной болезни, рефлюкс-эзофагита I степени и при 8-недельной терапии рефлюкс-эзофагита II и III степени по Савари-Миллеру (эквивалентны суточные дозы 20 мг омепразола и 40 мг пантопризола).

Dr.Reddy's 

ОМЕЗ®

ОМЕПРАЗОЛ



Доказанная эффективность

Высокое качество

Доверие врачей и пациентов

**Здоровье
не может
ждать!**

Омез 10мг	РК-ЛС-5№016781
Омез 20мг	РК-ЛС-5№016563
Омез 40мг	РК-ЛС-5№016782
Омез IV	РК-ЛС-5№009627

Отпускается по рецепту врача! Перед назначением и применением прочитайте инструкцию по медицинскому применению!

Список литературы

1. Kromer W., Kruger U., Huber R. et al. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates // *Pharmacology*. – 1998, Feb; 56 (2): 57–70.
2. Kusano M., Kuribayashi S., Kawamura O., Shimoyama Y. et al. A Review of the Management of Gastric Acid-Related Diseases: Focus on Rabeprazole. *Clinical Medicine Insights // Gastroenterology*. – 2011; 3, 31–343.
3. Roche V.F. The Chemically Elegant Proton Pump Inhibitors // *American Journal of Pharmaceutical Education*. – 2006; 70 (5), Article 101. – P. 1–11.
4. Shin J.M., Sachs G. Pharmacology of Proton Pump Inhibitors // *Curr Gastroenterol Rep*. – 2008, Dec; 10 (6): 528–534.
5. Bell N.J., Burget D., Howden C.W. et al. Appropriate acid suppression for the management of gastroesophageal reflux disease // *Digestion*. – 1992; 51 (Suppl 1): 59–67.
6. Katashima M., Yamamoto K., Tokuma Y., Hata T. et al. Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans // *Eur J. Drug Metab Pharmacokin*. – 1998; 23: 19–26.
7. Leonard M. Cleveland Clinic; Huber R., Kohl B., Sachs G. et al. // *Aliment Pharmacol Ther*. – 1995; 9: 363–378.
8. Bell N.J., Hunt R.H. Role of gastric acid suppression in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease // *Gut*. – 1992; 33: 118–124.
9. Burget D.W., Chiverton S.G., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // *Gastroenterology*. – 1990; 99: 345–351.
10. Holloway R.H., Dent J., Narielvala F., Mackinnon A.M. Relation between oesophageal acid exposure and healing of oesophagitis with omeprazole in patients with severe reflux oesophagitis // *Gut*. – 1996; 38: 649–654.
11. Johansson K.E., Ask P., Boeryd B., Fransson S.G. et al. Oesophagitis, signs of reflux, and gastric acid secretion in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease // *Scand J. Gastroenterol*. – 1986; 21: 837–847.
12. Laine L., Bombardier C., Hawkey C.J. et al. Stratifying the risk of NSAID related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis // *Gastroenterology*. – 2002, Oct; 123 (4): z1006–1012.
13. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U., Klotz U., Meineke I. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors – comparison of effects on intragastric pH // *Eur J. Clin Pharmacol*. – 2009; 65: 19–31.
14. Armstrong D., Marshall J.K., Chiba N., Enns R. et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults – update 2004 // *Can J. Gastroenterol*. – 2005; 19: 15–35.
15. Rehner M., Rohner H.G., Schepp W. Comparison of pantoprazole versus omeprazole in the treatment of acute duodenal ulceration – a multicentre study // *Aliment Pharmacol Ther*. – 1995; 9 (4): 411–416.
16. Witzel L., Gutz H., Huttemann W., Schepp W. Pantoprazole versus omeprazole in the treatment of acute gastric ulcers // *Aliment Pharmacol Ther*. – 1995; 9 (1): 19–24.
17. Bardhan K.D., van Rensburg C., Gatz G. Comparison of pantoprazole (Panto) 20 mg versus omeprazole (Ome) 20 mg in patients with mild gastroesophageal reflux disease (GERD) (abstract) // *Can J. Gastroenterol*. – 1999; 13 (suppl B): 154 B.
18. Vicari F., Belin J., Marek L. Pantoprazole 40 mg Versus Omeprazole 20 mg in the Treatment of Reflux Oesophagitis: Results of a French Multicentric Double-blind Comparative Trial // *Acta Endoscopica*. – 1998; 28: 451–456.
19. Caro J.J., Salas M., Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials // *Clin Ther*. – 2001; 23: 998–1017.
20. Korner T., Schutze K., van Leendert R.J.M., Fumagalli I. et al. Comparable Efficacy of Pantoprazole and Omeprazole in Patients with Moderate to Severe Reflux Esophagitis Results of a Multinational Study // *Digestion*. – 2003; 67: 6–13.
21. Li X., Andersson T.B., Ahlstrom M., Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities // *Drug Metab Dispos*. – 2004; 32 (8): 821–827.
22. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие / Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 248 с.: ил.
23. Bhasker C.R., Miners J.O., Coulter S. et al. Allelic and functional variability of cytochrome P450 2C9 // *Pharmacogenetics*. – 1997; 7: 51–58.
24. Steward D.J., Haining R.L., Henne K.R. et al. Genetic association between sensitivity to warfarin and expression of CYP2C9*3 // *Pharmacogenetics*. – 1997; 7: 361–367.
25. Hulot J.S., Bura A., Villard E. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects // *Blood*. – 2006; 108: 2244–2447.
26. Umemura K., Furuta T., Kondo K. The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics in an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects // *J. Thromb Haemost*. – 2008; 6: 1439–1441.
27. O'Donoghue M.L., Braunwald E., Antman E.M. et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: An analysis of two randomized trials // *Lancet*. – 2009, 9/19; 374 (9694): 989–997.
28. Stanek E.J., Aubert R.E., Flockhart D.A., Kreutz R.P. et al. A national study of the effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular outcomes in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: The clopidogrel Medco outcomes study // *SCAI Scientific sessions*. – 2009, May 6.
29. Tan V.P., Yan B.P., Hunt R.H., Wong B.C.Y. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: The case for watchful waiting // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2010; 25: 1342–1347.
30. European Medicines Agency. Public statement: interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors [Internet]. London: EMA; 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/03/WC500076346.pdf.
31. US Food and Drug Administration (FDA). Reminder to avoid concomitant use of plavix (clopidogrel) and omeprazole [Internet]. Maryland: FDA; 2010. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm231161.htm>.
32. Shou M., Mei Q., Michael W., Ettore M.W., Dai R. et al. Sigmoidal kinetic model for two co-operative substrate-binding sites in a cytochrome P450 3A4 active site: an example of the metabolism of diazepam and its derivatives // *Biochem J*. – 1999; 340: 845–853.
33. Therapeutic Class Review Proton Pump Inhibitors Single Entity Agents. Department of Vermont Health Access. – 2010. – 53 p.

Алкогольная болезнь печени: современные аспекты диагностики и лечения



М.А. Ливзан – д.м.н., профессор, Е.А. Лялюкова – к.м.н.
Омская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Омск

Алкогольная болезнь печени является серьезным и потенциально смертельным следствием употребления алкоголя. Диагностика заболевания основывается на выявлении характерных признаков поражения печени и наличии алкогольного анамнеза. Современная стратегия лечения включает отказ от потребления алкоголя, нормализацию нутритивного статуса пациента, рациональную фармакотерапию с учетом формы и тяжести заболевания, при наличии признаков декомпенсации цирроза – трансплантацию печени.

Ключевые слова: *алкогольная болезнь печени, диагностика, лечение.*

По данным европейских исследований, потребление алкоголя является причиной 3,8% общей летальности (11,0% среди мужчин и 1,8% среди женщин) и 4,6% – инвалидности [1]. Алкоголь является причиной $\frac{1}{3}$ всех случаев фиброза печени [2].

В странах Европы на протяжении последних десятилетий отмечается высокое потребление алкоголя на душу населения (11 л чистого этанола в год). Чрезмерное употребление алкоголя (более 40 г в день – мужчины и более 20 г – женщины) отмечено у 15% европейцев (58 млн. граждан) [3, 4].

Показатели летальности от алкогольного цирроза печени варьируются с 15-кратным изменением между европейскими странами. В Австрии, Франции, Германии, Италии, Португалии, Испании, Венгрии и Румынии зарегистрировано снижение летальности от цирроза печени [3], тогда как в Финляндии, Ирландии, а также большинстве восточноевропейских стран, включая Эстонию [4], Литву, Польшу, Россию, при этом сохраняется устойчивая тенден-

ция к росту алкогольного цирроза печени. Эпидемиологические особенности обусловлены как генетическими, так и факторами окружающей среды (доступностью алкоголя, распространенностью сопутствующих заболеваний печени).

Важный аспект политики здравоохранения относительно алкоголя – попытка установить безопасный порог для его потребления, что актуально в связи с обсуждаемой кардиопротективной дозой этанола [5, 6].

Исследования показали, что даже при умеренном потреблении алкоголя (≤ 10 г в день) в печени регистрируются изменения, характерные для стеатоза [7]. Суточная доза 40 г и более ассоциируется с развитием алкогольного гепатита. Ежедневное потребление более 60 г алкоголя у мужчин и 20 г у женщин значительно повышает риск развития цирроза печени. Последний мета-анализ показал повышенные риски летальности от цирроза при потреблении значительно меньших доз этанола (24–12 г в день) [8]. Считается, что постоянное еже-

дневное потребление по сравнению с эпизодами пьянства является более вредным.

Риск заболевания печени возрастает с увеличением количества и продолжительности потребления алкоголя, однако это не единственная причина поражения печени, т.к. только у одного из пяти пациентов, злоупотребляющих алкоголем, развивается алкогольный гепатит, и у одного из четырех – цирроз печени [9]. Женщины больше восприимчивы к гепатотоксичным эффектам алкоголя, развитие алкогольной болезни печени (АБП) происходит быстрее, чем у мужчин, при равном ежедневном потреблении алкоголя [10]. Патофизиология этого явления до конца не известна и, вероятнее всего, связана с синергичным действием эстрогенов в отношении оксидантного стресса и воспаления. Кроме того, у женщин при потреблении равных доз регистрируются более высокие уровни этанола в крови, чем у мужчин. Это различие происходит, возможно, из-за различной активности ферментов, обеспечивающих метаболизм алкоголя.

Печень и – в меньшей степени – желудочно-кишечный тракт являются основными местами метаболизма алкоголя. В печени имеются два пути метаболизма алкоголя: алкогольдегидрогеназа и цитохром Р450 (СУР) 2Е1. Алкоголь-дегидрогеназа является цитозольным ферментом гепатоцитов, который преобразует спирт в ацетальдегид. Ацетальдегид впоследствии метаболизируется в ацетат с помощью митохондриального фермента ацетальдегиддегидрогеназы. СУР 2Е1 также преобразует алкоголь в ацетальдегид.

Помимо основного фактора формирования АБП (объем и кратность потребления алкоголя в сочетании с генетическими факторами), к дополнительным важным факторам течения заболевания относят ожирение и инфицирование HCV [11].

Спектр АБП включает стеатоз, алкогольный стеатогепатит, прогрессирующий фиброз, цирроз.

Механизмы АБП полностью не изучены. Патогенез варьируется при различных стадиях болезни [12].

Основными патогенетическими факторами стеатоза являются:

- увеличенное образование свободных жирных кислот в печени, вызванного алкогольным окислением;
- поступление в печень свободных жирных кислот от жировой ткани и хиломикроннов из кишечника;
- торможение этанолом активности аденозинмонофосфатазы (АМРК) с увеличением липогенеза и уменьшением липолиза;
- повреждение митохондрий ацетальдегидом с сокращением окисления жирных кислот.

Стеатоз может сопровождаться паренхиматозным воспалением – развитием алкогольного стеатогепатита. Основные эффекты обусловлены токсическим действием ацетальдегида:

- усилением перекисного окисления липидов;
- нарушением электронно-транспортной цепи в митохондриях;

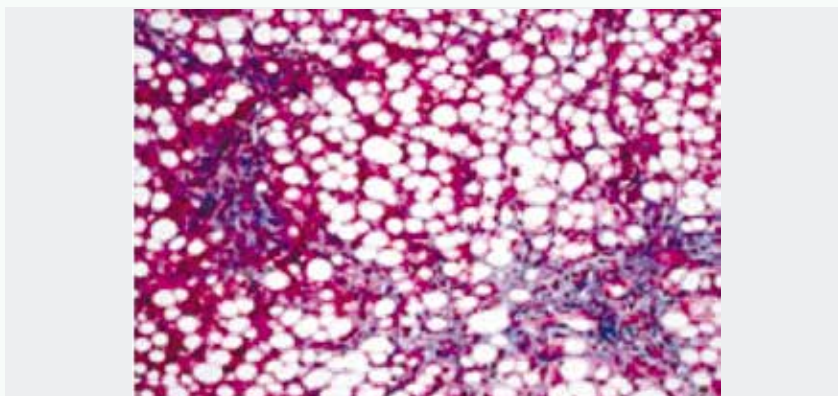


Рисунок 1. Диффузный макровезикулярный стеатоз с перисинусоидальным фиброзом и лобулярной некрвоспалительной реакцией (×200)

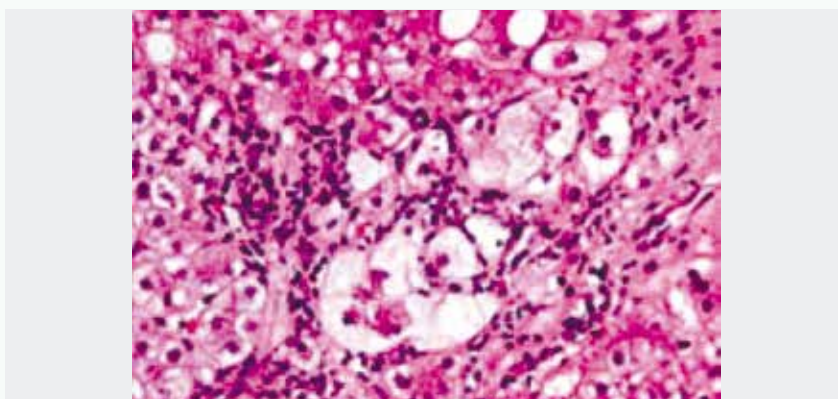


Рисунок 2. Алкогольный стеатогепатит

- подавлением репарации ДНК;
- нарушением функции микротрубочек;
- образованием комплексов с белками;
- стимуляцией продукции активных форм кислорода;
- индукцией иммунопатологических реакций;
- стимуляцией синтеза коллагена.

Развитие фиброза. Алкогольные метаболиты, такие как ацетальдегид, активируют непосредственно звездчатые клетки, главные коллагенопродуценты, а также паракринные механизмы (через клетки Купфера).

Диагностика АБП

Избыточное потребление алкоголя (более 30 г в день), как правило, является причиной АБП.

Определенную помощь в установлении диагноза АБП окажут общие признаки злоупотребления алкоголем, такие как двусторонняя гипертрофия околоушной железы, мышечное истощение, контракту-

ра Дюпюитрена, периферическая невропатия.

Биопсия печени показана в случаях, когда диагноз ставится под сомнение, для исключения заболеваний печени другого генеза, уточнения тяжести поражения печени, определения прогноза и тактики ведения.

Типичные гистологические признаки на стадии стеатоза включают накопление жира в гепатоцитах по типу макровезикулярного, реже – микровезикулярного (рис. 1).

Классические гистологические особенности алкогольного гепатита представлены некрвоспалительными изменениями, которые наиболее выражены в центродолевой области ацинуса.

Инfiltrат состоит из полиморфно- и мононуклеарных клеток (рис. 2). Некрвоспалительные изменения вызывают сжатие синусоидов и развитие обратимой портальной гипертензии. Помимо этого, у большинства пациентов с алкогольным гепатитом выявляется жировая инфильтрация, тельца

Мэллори – внутриклеточные перинуклеарные скопления промежуточных филаментов, которые окрашиваются гематоксилин-эозином. Гепатоцит, как и клетки других типов, содержит несколько тонких нитевидных структур, видимых только в электронном микроскопе. Филаменты (микротрубочки) пронизывают цитоплазму и служат опорным скелетом клетки. Микротрубочки построены из белка – тубулина. Помимо выполнения опорной функции, они участвуют в перемещении различных частиц и выделении их из клетки. Нарушение транспортной функции микротрубочек приводит к задержке в клетке различных соединений. Длительный прием алкоголя вызывает «паралич» тубулина и накопление в гепатоците некоторых белков (в частности, альбумина) и воды. В результате объем клеток печени может резко увеличиваться – в 4–9 раз: развивается т.н. баллонная дистрофия гепатоцитов, которая может предшествовать гибели клетки. Увеличенные гепатоциты могут сдавливать синусоиды «и вызывать повышение давления в системе воротной вены – портальную гипертензию».

Фиброз сопровождается диффузным увеличением количества соединительной ткани, внеклеточного матрикса (коллагеновой волокнистой ткани в перисинусоидном пространстве без перестройки структуры органа) (рис. 3).

Стеатоз в большинстве случаев протекает бессимптомно. Характерные ультразвунографические признаки включают гиперэхогенную печень с или без гепатомегалии.

Острый алкогольный гепатит. Острые эпизоды токсического некроза печени алкогольной этиологии развиваются после употребления большого количества алкоголя, обычно после запоя. Алкогольный гепатит бывает различной степени тяжести (умеренный, выраженный). Возможны варианты с преобладанием симптомов холестаза. При умеренном течении симптомы могут быть неспецифическими

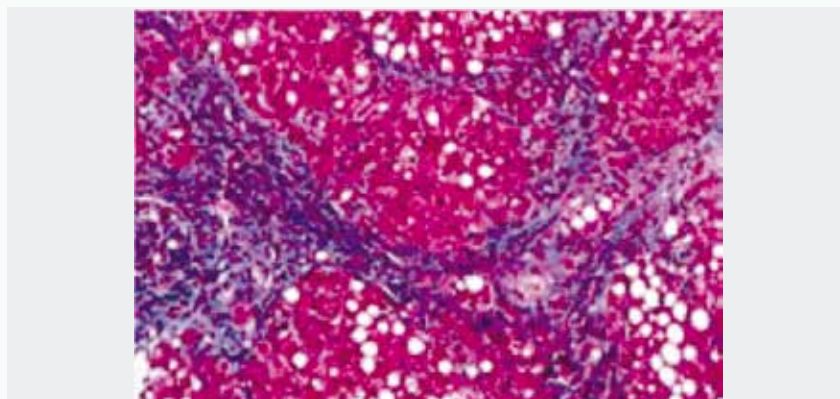


Рисунок 3. Цирроз печени. Фиброзные септы образуют мостики между центролобулярной зоной и портальными трактами (×200)

(табл. 1) и включают анорексию, потерю веса, боли в животе, вздутие, тошноту или рвоту. Недостаточность питания у больных с алкогольным гепатитом развивается вследствие сниженного потребления калорий и увеличенного катаболизма. При тяжелом течении симптомы более выражены, регистрируется лихорадка, выраженный астенический синдром, асцит, энцефалопатия. Уровни аспарагиновой трансаминазы (АсАТ), как правило, увеличиваются в 2–6 раз, характерны гипербилирубинемия, нейтрофильный лейкоцитоз, ускоренная СОЭ, гипоальбуминемия. Увеличивается протромбиновое время, международное нормализованное отношение. Пациенты с тяжелыми формами имеют высокий риск бактериальной инфекции, острой почечной недостаточности, желудочно-кишечного кровотечения. Бактериальные инфекции – частые и трудно диагностируемые осложнения при АБП. Около 1/4 больных с тяжелым алкогольным гепатитом при госпитализации имеют бактериальные осложнения.

Изменения в анализах крови: снижение гематокрита, повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) – указывают на ранние стадии АБП. Для поздних стадий характерна гипопропротеинемия, удлинение протромбинового времени, гипербилирубинемия, тромбоцитопения (табл. 1).

Наиболее характерный лабораторный признак алкогольного повреждения печени – ГГТП [13]. Ак-

тивность АсАТ обычно превышает норму в 2–10 раз (50%). Активность аланиновой трансаминазы (АлАТ) тоже повышена, но в меньшей степени, чем АсАТ (35%). Уровень гематокрита 52% [13]. Чувствительность ГГТП при ежедневном этаноловом потреблении (более 30 г в день) выше (73%), чем АсАТ. Специфичность 75; 82; 86 и 85% соответственно [139]. Являясь легко выполнимым и недорогим лабораторным тестом, ГГТП остается наиболее часто используемым маркером для диагностики хронического алкогольного употребления [13]. Серологическая активность ГГТП теряет свою специфичность при прогрессировании цирроза, т.к. его активность увеличена у пациентов с обширным фиброзом независимо от причины [13]. На уровень ГГТП влияет не только количество потребляемого алкоголя, но и индекс массы тела [13].

При АБП уровень АлАТ обычно ниже АсАТ. Отношение АсАТ/АлАТ, как правило, больше, чем 1, и может быть косвенным маркером прогрессирующего фиброза [13].

Оценка тяжести алкогольного гепатита. Индекс Маддрейя остается широко используемым показателем для определения тяжести и риска ранней смертности у пациентов с острым алкогольным гепатитом. Индекс Маддрейя = 4,6 × разность между протромбиновым временем у больного и в контроле + сывороточный билирубин в ммоль/л. У больных со значением более 32 вероятность летального исхода во

время текущей госпитализации превышает 50%. При появлении или усилении фоновой печеночной энцефалопатии алкогольный гепатит всегда должен рассматриваться как тяжелый, что требует соответствующей коррекции терапии.

Неинвазивные методы диагностики фиброза печени. Для диагностики фиброза печени применяются лабораторные неинвазивные методы (Fibrotest, Fibrometer Enhanced Liver Fibrosis панель, Herascore), основанные на регистрации определенных маркеров сыворотки крови. Так, Herascore включает определение уровня билирубина, ГГТП с учетом показателей обмена веществ внеклеточного матрикса (гиалуронон-ной кислоты, α_2 -макроглобулина), возраста и пола пациента [14]. Enhanced Liver Fibrosis включает определение таких параметров, как гиалуронон-ная кислота, тканевой ингибитор металлопротеиназ-1, проколлаген. Чувствительность составляет 80%, специфичность – 90%. Измерение ригидности печени (эластометрия) является надежным инструментом для оценки печеночного фиброза у больных с АБП. При интерпретации данных необходимо учитывать выраженность признаков цитолиза, холестаза, индекс массы тела, т.к. указанные параметры влияют на показатели ригидности печени.

Лечение АБП. Выбор терапии зависит от формы и стадии АБП. Воздержание от алкоголя – краеугольный камень терапии АБП. Несколько метаисследований последних лет оценили эффективность различной политики в отношении сокращения потребления алкоголя [15]. Самой рентабельной оказалась та, которая уменьшала доступность алкоголя для населения через ценообразование, ограничение времени и места продажи, повышение возраста, с которого разрешалась продажа алкоголя.

Коррекция недостаточности питания. Энергетическая ценность диеты при наличии алкогольного гепатита должна быть не менее 2000 ккал/сут. Дополнительное эн-

Таблица 1. Признаки АБП

Данные объективного осмотра	
Кожа	<ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка • Гемангиомы • Увеличение околоушных желез • Пальмарная эритема • Желтуха • Гинекомастия • Уменьшение количества волос на теле
Опорно-двигательный аппарат	<ul style="list-style-type: none"> • Контрактура Дюпюитрена • Атрофия мышц
Мочеполовой	<ul style="list-style-type: none"> • Атрофия яичек
Живот	<ul style="list-style-type: none"> • Гепатомегалия или маленькая плотная печень • Спленомегалия • Асцит • Мягкая печень
Неврологическое	<ul style="list-style-type: none"> • Астериксис • Путаница, ступор • Периферическая нейропатия
Лабораторные исследования	
Синтетическая функция печени	<ul style="list-style-type: none"> • Гипербилирубинемия (конъюгированный) • Длительное протромбиновое время • Гипоальбуминемия
Уровни ферментов печени	<ul style="list-style-type: none"> • Аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза – уровни повышены, как правило, до 300 Ед/л; соотношение АСТ/АЛТ ~ 2:1
Гематологические	<ul style="list-style-type: none"> • Анемия • Лейкоцитоз или лейкопения • Тромбоцитопения • Повышение глобулина сыворотки
Метаболические	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение уровня аммиака в крови • Гипергликемия • Респираторный алкалоз • Гипомагниемия • Гипофосфатемия • Гипонатриемия • Гипокалиемия

теральное питание в комбинации с кортикостероидами показало хорошие результаты по выживаемости пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом [15]. Среди больных, добровольно принимавших более 3000 ккал/сут., практически не было летальных исходов, в то время как в подгруппе, употреблявшей менее 1000 ккал/сут., они составили более 80%. Независимо от наличия печеночной энцефалопатии, рекомендуется ежедневное потребление белка из расчета 1,5 г/кг массы тела, достаточное количество витаминов (особенно группы В, фолиевой кислоты, дефицит которых наиболее часто наблюдается у алкоголиков).

Изменения в анализах крови: снижение гематокрита, повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) – указывают на ранние стадии АБП. Для поздних стадий характерна гипопроteinемия, удлинение протромбинового времени, гипербилирубинемия, тромбоцитопения

Медикаментозная терапия алкогольного гепатита. При остром алкогольном гепатите основные усилия должны быть направлены на купирование воспалительного процесса.

Кортикостероиды. Данные мета-анализа 13 рандомизированных

контролируемых исследований указывают на достоверное повышение непосредственной выживаемости больных с тяжелым острым алкогольным гепатитом (индекс Маддрей >32 и/или наличие печеночной энцефалопатии). Стандартный курс составляет 40 мг преднизолона или 32 мг метилпреднизолона per os в день в течение 4 нед. Важно отметить, что эти данные относятся к выживаемости в текущую госпитализацию, т.к. различия между основной и контрольной группами нивелируются через 1–2 года, что обусловлено декомпенсацией фонового цирроза и/или повторными эпизодами алкогольного гепатита. При назначении преднизолона необходим тщательный мониторинг пациента в связи с повышенным риском инфекционных осложнений, желудочно-кишечных кровотечений, гипергликемии и почечной недостаточности. Три метаисследования показали, что выживание при назначении кортикостероидов у пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом лучше по сравнению с пациентами, не получавшими кортикостероиды [15], при этом часть пациентов не отвечает на терапию кортикостероидами. Очень важно идентифицировать неотвечающих пациентов (после 7 дней от начала терапии). Пациенты с желудочно-кишечным кровотечением или гепаторенальным синдромом могут быть менее чувствительны к терапии стероидами, чем пациенты без этих осложнений. При таких обстоятельствах тяжесть состояния пациентов может быть связана с наличием указанных осложнений, а не с активностью гепатита. Инфекция является противопоказанием для лечения кортикостероидами. Однако недавнее исследование показало, что у больных с инфекцией лечение кортикостероидами может быть продолжено на фоне адекватной антибиотикотерапии [15].

Пентоксифиллин. Повышенные уровни фактора некроза опухоли (ФНО- α) ассоциируются с более высокой смертностью от

алкогольного гепатита. Пентоксифиллин, пероральный ингибитор фосфодиэстеразы, является также ингибитором синтеза ФНО- α . Эффективность пентоксифиллина была оценена у больных с тяжелым течением алкогольного гепатита (индекс Маддрей более 32). Пациенты, леченные пентоксифиллином, имели значительное снижение смертности (24 против 46%, $p=0,037$). Выживаемость была выше в основном за счет уменьшения развития гепаторенального синдрома (50 против 91,7%, $p=0,009$) [15]. У больных с сепсисом пентоксифиллин рассматривается как терапия первой линии. Пациенты демонстрировали более высокие показатели 6-месячного выживания. Исследование, сравнивающее пентоксифиллин с кортикостероидом в профилактике гепаторенального синдрома, показало лучший результат в группе пациентов, леченных пентоксифиллином [15].

Антитела к фактору некроза опухоли. Только одно исследование по оценке эффективности антител к ФНО- α (инфликсимаб) у больных с тяжелым алкогольным гепатитом показало хороший эффект при терапии инфликсимабом в сочетании с кортикостероидами [15], при этом не было сравнения с контрольной группой. Эффективность антител к ФНО- α не была подтверждена в двух исследованиях с наличием групп контроля. При этом отмечалось, что лечение было сопряжено с более высокой вероятностью тяжелых инфекций и смертельных случаев [15].

После купирования явлений острого алкогольного повреждения печени, а также при хроническом повреждении печени на первый план выступают гепатопротекторы: адеметионин, силимарин, эссенциальные фосфолипиды.

После купирования явлений острого алкогольного повреждения печени, а также при хроническом повреждении печени на первый план выступают гепатопротекторы: адеметионин, силимарин, эссенциальные фосфолипиды

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФ). Одним из важнейших гепатотоксических эффектов ацетальдегида, проявляющихся в результате усиления перекисного окисления липидов и формирования стойких комплексных соединений с белками, является нарушение функции важнейшего структурного компонента клеточных мембран – фосфолипидов. Это ведет к повышению проницаемости мембран, нарушению трансмембранного транспорта, функционирования клеточных рецепторов и мембраносвязанных ферментов. Являясь структурным компонентом клеточных мембран и митохондрий гепатоцитов, фосфолипиды обладают гепатопротекторными свойствами, защищают клетки печени от повреждения ацетальдегидом, ускоряют регенерацию и стабилизацию мембраны клеток печени, подавляют перекисное окисление липидов, синтез коллагена. В качестве основного активного вещества применяется смесь фосфолипидов, часть которой (от 30 до 70%) представлена фосфатидилхолином. Основным механизмом действия фосфатидилхолина является восстановление структуры мембран клеток печени, которые примерно на 75% (мембраны митохондрий – на 92%) состоят из фосфатидилхолина. Он поддерживает нормальную текучесть и репарацию мембран, действует как антиоксидант, защищает митохондриальные и микросомальные ферменты от повреждения, замедляет синтез коллагена и повышает активность коллагеназы. Препарат Эссенциале® форте Н имеет наибольшее содержание фосфатидилхолина в максимально рекомендованной суточной дозе при отсутствии дополнительных активных ингредиентов, оказывающих побочное действие.

При приеме препарата внутрь 90% эссенциальных фосфолипидов всасывается в тонком кишечнике. Большая часть ФЛ расщепляется фосфолипазой А до 1-ацил-лизосфатидилхолина, 50% которого сразу же реагируется до полиненасыщенного фосфатидилхолина

во время процесса всасывания в слизистой тонкого кишечника. Полиненасыщенный фосфатидилхолин попадает в кровь через лимфу, откуда, главным образом в составе холестерина и липопротеидов высокой плотности, поступает в печень.

Имеются формы для внутривенного введения препарата, рекомендуемые в качестве стартовой терапии. Внутривенно (медленно) назначают 250–500 мг/сут. (1–2 амп.), в тяжелых случаях – 0,5–1 г/сут. (2–4 амп.). Внутрь Эссенциале® форте Н назначают (масса тела более 43 кг) по 2 капсулы (600 мг) 3 раза в сутки. Длительность терапии зависит от кли-

нической ситуации и составляет в среднем 3–6 мес.

Бензодиазепины. К препаратам сопровождения следует отнести бензодиазепины, которые являются золотым стандартом в лечении алкогольной абстиненции [15]. Бензодиазепины длительного действия (например, диазепам) более эффективны при лечении бреда, тогда как коротко- и среднедействующие бензодиазепины (например, лоразепам) более безопасны у пожилых больных и пациентов с печеночной дисфункцией [15].

Препарат Эссенциале® форте Н имеет наибольшее содержание фосфатидилхолина в максимально рекомендованной

суточной дозе при отсутствии дополнительных активных ингредиентов, оказывающих побочное действие

Трансплантация печени. Лечение пациентов с алкогольным циррозом проводится в соответствии с существующими протоколами ведения больных с циррозом печени независимо от этиологии и включает в себя профилактику и лечение асцита, спонтанного бактериального перитонита, кровотечения из варикозных узлов, энцефалопатии, недостаточности питания. После появления признаков декомпенсации пациент должен быть направлен в центр трансплантации печени [15].

Список литературы

1. Rehm J., Mathers C., Popova S., Thavorncharoensap M., Teerawattananon Y., Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet*. – 2009; 373: 2223–2233.
2. Roulot D., Costes J.L., Buyck J.F., Warzocha U., Gambier N., Czernichow S., et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut*. – 2010; 60: 977–984.
3. Leon D.A., Collier T. Trends in mortality from liver cirrhosis in Europe in EASL meeting on alcoholic liver disease. *Athens*. – 2010.
4. Parna K., Rahu K. Dramatic increase in alcoholic liver cirrhosis mortality in Estonia in 1992–2008. *Alcohol Alcohol*. – 2010; 45: 548–551.
5. Corrao G., Rubbiati L., Bagnardi V., Zamboni A., Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction*. – 2000; 95: 1505–1523.
6. Klatsky A.L. Alcohol and cardiovascular diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. – 2009; 7: 499–506.
7. Shah V.H. Alcoholic liver disease: the buzz may be gone, but the hangover remains. *Hepatology*. – 2009; 51: 1483–1484.
8. Rehm J., Taylor B., Mohapatra S., Irving H., Baliunas D., Patra J., et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev*. – 2010; 29: 437–445.
9. Zakhari S., Li T.K. Determinants of alcohol use and abuse: impact of quantity and frequency patterns on liver disease. *Hepatology*. – 2007; 46: 2032–2039.
10. Loft S., Olesen K.L., Dossing M. Increased susceptibility to liver disease in relation to alcohol consumption in women. *Scand J Gastroenterol*. – 1987; 22: 1251–1256.
11. Naveau S., Giraud V., Borotto E., Aubert A., Capron F., Chaput J.C. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*. – 1997; 25: 108–111.
12. Nakajima T., Kamijo Y., Tanaka N., Sugiyama E., Tanaka E., Kiyosawa K., et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha protects against alcohol-induced liver damage. *Hepatology*. – 2004; 40: 972–980.
13. Hock B., Schwarz M., Domke I., Grunert V.P., Wuertemberger M., Schieman U. et al. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (% CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction*. – 2005; 100: 1477–1486.
14. Naveau S., Gaude G., Asnacios A., Agostini H., Abella A., Barri-Ova N. et al. Diagnostic and prognostic values of non-invasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology*. – 2009; 49: 97–105.
15. Philippe Mathurin; Antoine Hadengue; Ramon Bataller. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *European Association for the Study of the Liver Journal of Hepatology*. – 2012; 57: 399–420.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №13, 2014 г., стр. 49–53.

Хроническая диарея у взрослых: общие рекомендации по диагностике 2018 г. Британского общества гастроэнтерологии (BSG)

А.В. Гузий

Хроническая диарея является довольно распространенной проблемой, требующей четкого руководства для клиницистов. В 2018 г. рабочая группа BSG по заказу Комитета клинических услуг и стандартов (Clinical Services and Standards Committee), Великобритания, обновила рекомендации по диагностике причин хронической диареи. Оценка качества доказательств и уровня рекомендаций соответствует системе GRADE. Рекомендации предназначены для клинической оценки в рамках оказания первичной и вторичной специализированной медицинской помощи пациентам с диареей, дифференциальной диагностики рака или воспалительных состояний и прочих распространенных заболеваний, таких как хологенная диарея, микроскопический колит, мальабсорбция лактозы, диарея после радиационного облучения, а также более редких причин.

Определение диареи

Диарея определяется, исходя из частоты, объема, массы стула и его консистенции, причем последний признак наиболее часто ассоциируется с понятием диареи. Однако в клинике задача классификации требует использования определенных инструментов, таких как Бристольская шкала, в которой диареей считается тип оформленности кала от 5-го и выше. Установленные в прошлом нормы массы стула (≥ 200 г/сут.) неактуальны в текущее время, учитывая количество людей, диета которых отличается от превалявавшего ранее западного типа, и не может быть рекомендована в качестве критерия определения диареи. Сложность в первичной оценке может возникать по причине несоответствия между медицинским и непрофессиональным (бытовым) пониманием диареи. В частности, недержание кала иногда ошибочно расценивается как диарея, в то же время симптомы, указывающие на функциональное заболевание кишечника трудно отличить от таковых при органической патологии, основываясь на одном лишь анамнезе.

В вопросе продолжительности симптомов, определяющей отличие между хронической и острой

формой диареи, все еще не достигнут консенсус. В текущее время большинство исследовательских групп, включая BSG, признают, что симптомы, сохраняющиеся дольше 4 нед., указывают на неинфекционную этиологию, что требует более пристального исследования. Повышенная частота дефекации, наравне с измененной консистенцией каловых масс, чаще свидетельствует об органической этиологии диареи. Таким образом, прагматический подход в определении хронической диареи требует одновременной оценки по Бристольской шкале (от 5-го типа и выше) и продолжительности симптомов (до 4 нед.).

Хроническая диарея в практике семейного врача

В большинстве случаев начальную консультацию при диарее проводят врачи первичной медико-санитарной помощи, в практике которых около 10% всех обращений касаются гастроэнтерологических проблем. Большинство диарей являются самоограничивающимися или функциональными нарушениями, и лишь незначительная часть приходится на долю хронических состояний. Не выходя за рамки предложенного опреде-

ления, при наличии частого (≥ 3 /сут.) жидкого стула в течение более 4 нед. и распространенности 3–5%, врач первичной медико-санитарной помощи при средних объемах нагрузки (1700 пациентов) может зарегистрировать 50–85 случаев хронической диареи в год. При этом лишь часть пациентов в решении данной проблемы обратятся за помощью к семейному врачу. Поскольку нет достаточного объема данных пациентов с хронической диареей на уровне вторичной медицинской помощи, позволительно предположить, что количество таких пациентов невелико.

Изменение частоты и формы стула характерно также для синдрома раздраженного кишечника. Основой диагностики этого состояния является симптоматика, тогда как масса стула не увеличивается. В остальном наблюдается значительное перекрытие симптомов с истинной диареей. Поскольку синдром раздраженного кишечника возможен у 10–13% популяции, очевидна высокая вероятность неадекватных диагнозов. Однако важно помнить, что диареей могут проявляться начальные стадии серьезных органических заболеваний, таких как неоплазия толстой кишки. Кроме того, диарея может

быть результатом воспалительных заболеваний, мальабсорбции, экзокринной недостаточности поджелудочной железы и нарушения моторики кишечника. Широкий диагностический диапазон, обусловленный схожестью симптомов, и разнообразие условий, приводящих к диарее, затрудняют разработку конкретных рекомендаций. Решение о назначении определенного вида исследований по-прежнему в большей степени зависит от клинического мышления, однако распространенность и потенциальная опасность некоторых состояний (например, неоплазия толстой кишки) требуют их определения на ранней стадии исследований пациента.

Хроническая диарея на вторичном уровне медицинской помощи

Подробная история болезни при хронической диарее дает возможность оценить вероятность наличия органического нарушения на основе «признаков тревоги», – необъяснимых изменений в частоте и характере стула, постоянном присутствии крови в каловых массах и непроизвольной потере массы тела (подобные изменения являются достаточным основанием для направления пациента на вторичный уровень медицинской помощи), отличить мальабсорбцию от диареи и конкретизировать ее причины. Симптомы органического заболевания включают диарею продолжительностью <3 мес., преимущественно ночную или непрерывную при значительной потере массы тела. Отсутствие указанных признаков в сочетании с положительными симптомами, подобными описанным в Римских критериях IV, и нормальными результатами физикального исследования свидетельствуют о функциональном нарушении работы кишечника со специфичностью около 52–74%. К сожалению, эти критерии не позволяют достоверно исключить воспалительное заболевание кишечника и микроскопический колит.

Признаки органических нарушений

При мальабсорбции часто наблюдается стеаторея с выделением большого объема зловонных каловых масс бледного цвета. Мягкие формы этого заболевания могут вообще не проявляться никакими аномалиями стула. Толстокишечная, воспалительная или секреторная формы диареи обычно характеризуются жидким стулом с кровью или слизистым отделяемым. Конкретные факторы риска, повышающие вероятность органической причины диареи, или указывающие на необходимость проведения соответствующего исследования, включают:

- семейную историю, особенно случаи неоплазии, воспалительных заболеваний кишечника или целиакии;
- предшествующие операции, такие как обширная резекция подвздошной кишки и восходящей ободочной кишки, которые приводят к диарее из-за недостатка абсорбирующей поверхности и, следовательно, мальабсорбции жира и углеводов, уменьшения времени транзита или изменений метаболизма желчных кислот. В таких случаях частой проблемой оказывается избыточный бактериальный рост, особенно после шунтирующих операций, таких как еюноилеальный байпас или вертикальная гастропластика, производимых с целью устранения ожирения. Менее обширные резекции терминального отдела подвздошной кишки могут приводить к хологенной диарее, которая появляется обычно после еды и связана с ответной реакцией на голодание и применение секвестрантов желчных кислот. Хроническая диарея может развиваться у 10% пациентов после холецистэктомии по причине ускоренного кишечного транзита, хологенной диареи и повышенной энтерогепатической циркуляции желчных кислот;

- предшествующие заболевания поджелудочной железы;
- системные состояния, такие как тиреотоксикоз и гипопаратиреоз, сахарный диабет, заболевания надпочечников или системный склероз. Все из перечисленных состояний могут повышать предрасположенность к диарее различными путями, включая эндогенные эффекты, вегетативную дисфункцию, избыточный рост микробиоты, сопутствующую фармакотерапию;
- злоупотребление алкоголем, который оказывает прямое токсическое воздействие на кишечный эпителий, способствует ускорению кишечного транзита, снижает активность кишечных дисахаридаз и функцию поджелудочной железы;
- диету с чрезмерным употреблением кофеина, молока при дефиците лактазы, пищевых добавок (например, сорбитола), фруктозы и других FODMAPs;
- применение лекарственных средств, с которыми связано около 4% всех случаев хронической диареи, в частности с препаратами магния, антигипертензивными средствами (например, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента), нестероидными противовоспалительными препаратами, новейшими классами глиптинов (ингибиторами дипептидилпептидазы-4), теофиллинами, антибиотиками, антиаритмическими препаратами и противоопухолевыми средствами;
- недавние зарубежные поездки и прочие предположительные причины инфицирования желудочно-кишечного тракта;
- недавнюю антибактериальную терапию и инфекцию *Clostridium difficile*.

Скрининг при хронической диарее Анализ крови

Аномальные результаты анализа крови, такие как повышенная

скорость оседания эритроцитов, анемия или сниженные уровни альбумина, являются высокоспецифичными признаками органического заболевания. Железодефицит является чувствительным показателем энтеропатии тонкого кишечника, особенно целиакии, но не является специфическим тестом. Базовое исследование для выявления мальабсорбции должно включать развернутый анализ крови, оценку электролитного состава, печеночные пробы, измерение уровня мочевины, витамина В₁₂, фолатов, кальция, С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов. На этом этапе также выполняется оценка функционального состояния щитовидной железы, при этом пониженный уровень тиреотропного гормона является лучшим предиктором гипертиреоза.

Серологические тесты на целиакию

Целиакия определяется как состояние повышенной иммунологической реактивности на глютен у генетически восприимчивых индивидуумов. Распространенность целиакии в западных странах составляет 0,5–1% и, по имеющимся свидетельствам, постоянно повышается. Несмотря на глобальный характер этого заболевания, его диагностика довольно часто задерживается. Разработка высокоточных серологических тестов и проведение крупных эпидемиологических исследований последних лет способствовали более глубокому пониманию целиакии. В текущее время общепризнано, что у большинства пациентов могут быть слабовыраженные симптомы, что распространенность целиакии выше среди взрослых пациентов, чем среди детей, и существует состояние предцелиакии. Структура заболеваемости подобна айсбергу, верхушку над ватерлинией которого составляют пациенты с типичной симптоматикой непереносимости глютена, такими как диарея и потеря массы тела. Все остальные пациенты имеют атипичные симптомы, такие как вздутие живота или желе-

зодефицитная анемия, остеопороз и стабильно аномальные результаты печеночных проб. Распространенность целиакии выше среди пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунным заболеванием щитовидной железы и семейной историей целиакии.

Диарею выявляют у 43–85% пациентов с недавно диагностированной целиакией. Напротив, ее распространенность у пациентов вторичного уровня медицинской помощи с хронической диареей не превышает 3–10%. С учетом задержки в диагностике и доступности серологических тестов рекомендуется выполнять исследование на целиакию у пациентов с хронической диареей в обязательном порядке. В отдельных ситуациях диагностическая ценность серологического тестирования резко снижается, однако, чтобы устранить имеющиеся сомнения в отношении диагноза, целесообразно дополнительно выполнить биопсию слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, учитывая, что серонегативный подтип целиакии отмечают у 6,4–7% общего числа пациентов с непереносимостью глютена.

Иммунодефицитное состояние и инфекция

Хроническая диарея вследствие инфицирования у пациентов со здоровым иммунитетом – нетипичное явление. Напротив, иммунодефицитные состояния (например при ВИЧ-инфекции) характеризуются хронической диареей на ранней стадии выявления. Клиницисту необходимо учитывать эпидемиологическую ситуацию по ВИЧ в своем регионе и предлагать соответствующее тестирование. После выявления иммунодефицита рекомендуется исследовать пациента на наличие хронических инфекций такими патогенами, как *Cryptosporidia* или норовирус. Довольно часто причиной хронической инфекции является лямблиоз и амебиаз, диагностика которых основывается на повторном анализе свежих образцов кала (достоверность выявления яиц и

кист составляет 60–90%). Выявление инфекции *Giardia* значительно облегчилось с использованием теста ELISA (чувствительность – 92%, специфичность – 98%), который наряду с тестом непрямой гемагглютинации может быть полезным дополнением в случаях амебного абсцесса печени, особенно в эндемичных районах. Эффективными для протозойных инфекций признаны краткие курсы фармакотерапии метронидазола или тинидазола. Клиницистам рекомендуется периодически консультироваться со специалистами по микробиологии для своевременного перехода к новым диагностическим тестам на основе ELISA с большей чувствительностью и специфичностью.

Диагностика инфекции *Clostridium difficile* является исключением из общего алгоритма и требует вначале выявить наличие самого микроорганизма методом EIA (glutamate dehydrogenase enzyme immunoassay), амплификации нуклеиновых кислот или полимеразной цепной реакции (ПЦР), а затем отследить активное производство токсичных веществ возбудителя. Такая комбинация чувствительного, а затем специфического теста при их согласованности дает высокие прогностические значения и определяет необходимость лечения. Клиницистам важно избегать чрезмерной антибиотикотерапии, основанной лишь на результатах ПЦР-тестирования и отсутствии конкретных данных о производстве токсинов, поскольку в случае с *Clostridium difficile* это может привести к постинфекционному синдрому раздраженного кишечника.

Рак или воспаление Фекальный кальпротектин

Во время воспаления кальпротектин находится в просвете кишечника в достаточно стабильном состоянии, позволяющем выполнять необходимую диагностическую оценку. NICE (The National Institute for Health and Care Excellence), Великобритания, рекомендует использовать фекальный кальпротектин в качестве показателя при дифференциальной диагностике синдрома

раздраженного кишечника и воспалительного заболевания кишечника у взрослых пациентов с недавними симптомами в нижних отделах желудочно-кишечного тракта при отсутствии предполагаемого онкозаболевания. Низкий уровень кальпротектина соответствует низкой вероятности воспалительного заболевания кишечника. По данным NICE, уровень кальпротектина, выше которого наличие воспалительного заболевания кишечника можно предположить с большей вероятностью, соответствует 50 мг/г фекалий. При этом следует помнить, что другие причины его повышения включают колоректальный рак, инфекционный гастроэнтерит и последствия применения нестероидных противовоспалительных препаратов.

Анализ на скрытую кровь/фекальный иммунохимический метод

Многие годы анализ на скрытую кровь в фекалиях использовали при диагностике колоректального рака. Относительно новый, иммунохимический метод, позволяет выявлять гемоглобин в каловых массах и обладает высоким прогностическим значением (0,99) с оптимальным граничным значением (7–10 мг/г фекалий). При надлежащем качестве исследования и клинического суждения использования фекального иммунохимического метода позволяет снизить необходимость в колоноскопии.

Эндоскопическая и гистологическая оценка

Большинство случаев хронической диареи требуют той или иной формы дополнительного эндоскопического исследования. Диагноз «синдром раздраженного кишечника» у пациентов молодого возраста (младше 40 лет) с диареей и прочей типичной симптоматикой функционального расстройства кишечника при отрицательных результатах начального исследования может быть установлен в условиях первичного уровня медико-санитарной помощи. Так, при колоно-

скопии в ходе скрининга выявляют аденому толстой кишки у бессимптомных пациентов в 14,4–37,5% случаев, в 7–31% – воспалительные заболевания кишечника и микроскопического колита. Илеоскопия еще больше повышает результативность эндоскопического исследования (до 18%), а в комплексе с биопсией позволяет выявить терминальный илеит. Фибросигмоскопия – еще один эндоскопический метод, используемый в основном при выявлении микроскопического колита, болезни Крона и язвенного колита. При хронической диарее неясной этиологии многие источники указывают на целесообразность выполнения полномасштабной колоноскопии. Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта бывает необходимо при диарее, обусловленной мальабсорбцией.

Визуализирующее исследование тонкого кишечника

Благодаря неинвазивности и доступности в качестве визуализирующего метода в последние десятилетия используют ультразвуковое исследование тонкого кишечника. Этот метод обладает высокой чувствительностью при выявлении терминального илеита, уступая в информативности только компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Недостатки ультразвукового исследования включают трудность обзора всего пищеварительного тракта и высокую зависимость метода от оператора. Поэтому все чаще предпочтение отдается магнитно-резонансному и компьютерно-томографическому сканированию, в рамках которого разработаны специализированные процедуры визуализации тонкой кишки, такие как энтерография и энтероклизис. Выполнение обеих требует дополнительного контрастирования. Анализ фактических данных указывает на то, что в текущее время магнитно-резонансная и компьютерно-томографическая энтерография – наиболее эффективные методы диагностики малых кишечных аномалий у пациентов с

хронической диареей, причем магнитно-резонансное сканирование оказывает меньшее лучевое воздействие на организм пациента, чем компьютерно-томографическая визуализация.

Капсульная эндоскопия

Капсульная эндоскопия рассматривается либо как метод для выявления малых аномалий в тонком кишечнике, либо дополнительной диагностики после нерезультативного радиологического исследования (магнитно-резонансного или компьютерно-томографического). Однако с учетом неинвазивного характера, хорошей переносимости и одобрения со стороны пациентов данный тип эндоскопии в некоторых клиниках используют в числе первых. Капсульная эндоскопия не рекомендована при сероположительном результате теста на целиакию, поскольку для верификации диагноза необходимо выполнить биопсию двенадцатиперстной кишки. Однако у пациентов, которые не могут или не желают проходить фиброгастроскопию, этот метод поможет выявить атрофию ворсинчатого эпителия.

Энтероскопия

Энтероскопия рассматривается как дополнительный метод (помимо капсульной эндоскопии и пассажа бариевой взвеси) выявления малых аномалий тонкого кишечника, либо оценки состояния тонкого кишечника после нерезультативного радиологического исследования. Ключевой особенностью энтероскопии при оценке воспаления или кровотечения неясной этиологии является неизменно высокая частота ложноотрицательных результатов предшествующей эндоскопии верхних и нижних отделов кишечника, что подтверждает важность адекватной визуализации и биопсии двенадцатиперстной и подвздошной кишки. Активная энтероскопия имеет определенную ценность для получения биопсийного материала в тощей кишке при определении редких причин диареи, например, циклоспориазе, стронгилоидозе,

повышении уровня IgA к тканевой транслугтаминазе.

Хологенная диарея

В текущее время известно, что $\frac{1}{3}$ всех пациентов с синдромом раздраженного кишечника, где преобладающим симптомом является диарея, на самом деле имеют хологенную диарею по результатам SeHCAT-тестирования. Этот тип диареи отмечают также при болезни Крона, после холецистэктомии или инфицирования. При отсутствии позитивного ответа на лечение следует искать дополнительные причины (например, избыточный бактериальный рост, панкреатическую недостаточность или микроскопический колит), даже если результат SeHCAT-тестирования был отрицательным. Хологенная диарея также распространена (>50%) в группе пациентов с онкозаболеваниями, перенесшими химио- и лучевую терапию тазовой области.

Микроскопический колит

Микроскопический колит, включающий две формы заболевания – коллагенозный и лимфоцитарный колит, обычно сопровождается хронической водянистой диареей без кровянистого отделяемого при незначительных (или отсутствии) эндоскопических аномалиях. Гистологические признаки этого заболевания отличают его от неспецифического язвенного колита и болезни Крона, но на макроскопическом уровне эти отличия незаметны. Микроскопическое исследование выявляет увеличение числа внутриэпителиальных и ламинальных лимфоцитов (>20/100 клеток) при обеих формах заболевания и утолщение субэпителиального коллагенового слоя (>10 мкм) при коллагенозном колите.

Общая распространенность микроскопического колита колеблется от 50 до 200 на 100 тыс. населения, причем обе его формы типичны для женщин (коллагенозного – 77%, лимфоцитарного – 68%), а средний возраст начала заболевания – около 60 лет. У пациентов молодого возраста

(младше 45 лет) микроскопический колит отмечают в приблизительно 25% случаев. Нередко заболевание сопровождается ночной диареей и недержанием кала; также возможны прочие функциональные расстройства кишечника, включая синдром раздраженного кишечника смешанного типа или с преобладанием запоров. С микроскопическим колитом ассоциированы такие заболевания, как ревматизм, аутоиммунный тиреоидит и целиакия (около 5–7%). Хологенная диарея (диагностированная на основе SeHCAT) распространена как при коллагенозном (в среднем 41% (37–45%)), так и при лимфоцитарном типе (в среднем 29% (24–34%)) микроскопического колита. Улучшению симптомов может способствовать отмена текущей терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и ингибиторами протонной помпы.

Диагноз микроскопического колита устанавливают на основе гистологического исследования слизистой оболочки толстой кишки, для чего обычно необходимо выполнить ряд биопсий. При этом макроскопические результаты колоноскопии могут быть нормальными. Надежного биомаркера для определения микроскопического колита не существует, однако может быть выявлено повышение уровня кальпротектина, предполагающее необходимость дальнейшего колоноскопического исследования. Наличие эффективного лечения (будесонидом) при микроскопическом колите ставит в обязанность задачу его диагностики у пациентов с хронической диареей.

Мальдигестия фруктозы, лактозы и многоатомных спиртов

Мальдигестия ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и многоатомных спиртов является причиной диареи у пациентов с синдромом раздраженного кишечника и других групп пациентов (например, с воспалительным заболеванием кишечника в ремиссии). Диета современного человека довольно часто содержит избыточное

количество свободной фруктозы и глюкозы, превышающее абсорбционную способность тонкого кишечника (например, безалкогольные напитки, подслащенные кукурузным сиропом). Таким образом, неусвоенная фруктоза переходит в толстую кишку и ферментируется тем же способом, что и лактоза у пациентов с дефицитом лактазы. Фруктоза, представляющая собой гексозный моносахарид, содержится в пищевых продуктах в двух основных формах – в виде дисахарида с глюкозообразующей сахарозой и в виде длинноцепочечных полимеров – фруктанов. Последние в высокой концентрации присутствуют в продуктах из пшеницы (хлеб, макаронные изделия). Ферментация фруктанов бактериями толстого кишечника является причиной «непереносимости пшеницы» у многих пациентов без целиакии. Аналогично сорбитол и другие неусваиваемые полиолы, используемые в качестве искусственных подсластителей, проходят неизменными в толстый кишечник и при употреблении в больших количествах способны вызывать диарею.

Распространенность обусловленной генетически первичной лактазной недостаточности среди населения Северной Европы составляет 2–15%. Однако мальабсорбция фруктозы или фруктанов не имеет подобного генетического субстрата. У здоровых пациентов употребление 25 г фруктозы может повысить показатель выдыхаемого водорода до 40%, но при этом не будет связано с появлением симптомов. Этот факт вынуждает интерпретировать результаты водородного дыхательного теста с большой осторожностью, а углеводные нагрузки целесообразно использовать в целях идентификации причины симптомов и прогнозирования результатов лечения. По итогам ряда исследований в настоящее время диагностическая роль водородных дыхательных тестов для оценки непереносимости фруктозы не нашла достаточного обоснования.

Диарея после радиационного облучения

В последние годы наблюдается трехкратное повышение выживаемости пациентов, перенесших радиотерапию при онкозаболеваниях. Соответствующим образом возросло число пациентов с диареей после радиационного облучения. В целом исследование этих пациентов не отличается от такового при других типах диареи, за исключением узких диагностических рекомендаций для оценки поздних эффектов лучевой терапии.

Ускоренный кишечный транзит

Оценка нарушения моторики при ускоренном кишечном транзите усложняется тем, что:

- 1) это состояние имеет многофакторную этиологию;
- 2) используемые тесты ограничены в способности идентифицировать причину симптомов;
- 3) широкая вариабельность индивидуальной реакции исключает возможность определения окончательного диагноза во всех случаях, кроме особо тяжелых.

Детализировать изменения подвижности можно с помощью манометрии кишечника, особенно с использованием технологии высокого разрешения, позволяющей отчетливо визуализировать пропульсивные и ретроградные сокращения, препятствующие и способствующие кишечному транзиту. Аномальные результаты манометрии наблюдают при обструкции и тяжелой нервно-мышечной дисфункции, но они, как правило, не коррелируют с данными патоморфологического исследования биопсийного материала тонкого кишечника. Пациенты с синдромом раздраженного кишечника плохо переносят подобные вмешательства, а их результаты чаще всего не выявляют никаких аномалий. Поэтому данные методы исследований показаны в случае невозможно-

сти установить диагноз по итогам обширного традиционного комплекса оценки и отсутствия ответа на фармакотерапию. В будущем манометрия кишечника может быть заменена неинвазивной магнитно-резонансной томографией.

Оценка мальабсорбции

Мальабсорбция может возникнуть в результате недостаточности желчных кислот, снижения ферментативной активности, нарушения эпителиального транспорта при заболеваниях слизистой оболочки или структурных изменениях (фистулах, хирургической резекции). Как правило, дефицит абсорбции жиров, углеводов, белков, витаминов и минералов при этом состоянии сосуществует, однако эффекты одного из них могут преобладать. К примеру, экзокринная недостаточность поджелудочной железы является наиболее частой причиной тяжелой стеатореи, при которой экскреция фекального жира превышает 13 г/сут. (47 ммоль/сут.). Данная ситуация редко наблюдается при поражении слизистой оболочки или структурных заболеваниях кишечника, хотя более мягкая форма стеатореи является общим симптомом при мальабсорбции. Диагностические подходы включают либо выявление соответствующих соединений в фекалиях, либо определение уровня абсорбции веществ по анализу крови, мочи и других источников. Вариантом последнего является дыхательный тест, основанный на расщеплении и бактериальной ферментации искомого вещества.

Жировая мальабсорбция у взрослых обычно является следствием хронического панкреатита, панкреокарциномы или оперативного вмешательства на поджелудочной железе. Мальдигестия жира при этом может привести к стеаторее и потере массы тела, но может и не иметь клинически очевидных проявлений.

Симптомы экзокринной недостаточности поджелудочной железы обычно развиваются спустя 10–15 лет после первых проявлений хронического панкреатита и характеризуются снижением секреции липазы и других ферментов до <10% нормы. Диагноз прогрессирующего хронического панкреатита у пациентов с диареей часто обосновывается клинической историей и подтверждается при исследовании (ультразвук, функциональные тесты), однако методы диагностики хронического панкреатита в начальной стадии или его легкой формы в настоящее время не разработаны.

Фекальная эластаза

Эластаза, наряду с химотрипсином и трипсином, относится к семейству пищеварительных ферментов, сериновых протеаз, и обладает уникальными свойствами к деградации эластина. Определение уровня эластазы стало предпочтительным методом определения функции поджелудочной железы и в значительной степени заменило прочие инвазивные и непрямые тесты. Нормальное содержание фекальной эластазы составляет 200–500 мкг/г; значение 100–200 мкг/г соответствует умеренной недостаточности и <100 мкг/г – тяжелой недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы. На результаты теста не влияют одновременное проведение ферментотерапии или диеты, а для его выполнения достаточно единоразового забора материала в объеме 100 мг. Однако следует помнить, что данный метод малопригоден для определения легких форм недостаточности поджелудочной железы и не дает возможности отличить ее от мальабсорбции, не связанной с панкреатической функцией.

Визуализирующие методы исследования поджелудочной железы

Прогрессирующий воспали-

тельный процесс, отмечаемый при хроническом панкреатите, приводит к значительным изменениям в структуре поджелудочной железы. Фокальная сегментарная или диффузная деструкция паренхимы происходит на ранних стадиях, в то время как структурные изменения, дилатация протока и кальцификация, как правило, происходят на поздних стадиях заболевания. Диагностика на стадии развития значительных морфологических изменений, а также оценка злокачественности выполняются предпочтительно с помощью компьютерной томографии. Чувствительность этого метода на ранних стадиях заболевания уступает магнитно-резонансной холангиопанкреатографии и эндоскопическому ультразвуковому исследованию. Последний метод, в частности, способен выявить умеренные изменения протоков и паренхиматозные аномалии, не наблюдаемые при компьютерно-томографическом исследовании. К тому же эндоскопическое исследование поджелудочной железы имеет эквивалентную диагностическую точность при выявлении хронического панкреатита на ранней и поздней стадии с тестами прямой секреторной функции поджелудочной железы.

Избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике

По сравнению с толстым кишечником, в здоровом состоянии уровень бактериальной колонизации тонкого кишечника не столь высок (порядка 10^4 КОЕ/мл по сравнению с 10^9 – 10^{20} КОЕ/мл соответственно). Ряд исследователей сообщают, что анатомические или функциональные причины аномального ороцекального транзита повышают риск диареи и/или мальабсорбции. К таким предрасполагающим факторам относятся сахарный диабет, склеродермия, псевдообструкция кишечника, предшествующие хирургические вмешательства

(например, терминальная резекция подвздошной кишки), дивертикулез или стриктуры тонкой кишки. Также есть свидетельства о высокой распространенности избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, связанного с ахлоргидрией у пациентов старческого возраста или в результате применения ингибиторов протонной помпы.

Одним из золотых стандартов выявления избыточного бактериального роста в тонком кишечнике является посев содержимого тонкой кишки. Положительным считается результат присутствия $>10^6$ КОЕ/мл в анаэробных или аэробных условиях, хотя возможны более низкие пороговые значения. Однако иногда избыточный рост энтерококков и колиформных бактерий возможен у явно здоровых людей, не имеющих признаков мальабсорбции.

Фекальное недержание

При фекальном недержании целесообразно направить пациента к специалисту хирургического профиля в том случае, если диарея не является основным тревожащим симптомом. Такие пациенты могут иметь недостаточность сфинктерного комплекса, который проявляется при диарее. Зачастую это люди с когнитивными или поведенческими нарушениями, трудностями в обучении или неврологическими и спинальными заболеваниями. Основной осмотр включает исследование аноректальной реактивности для выявления возможного пролапса прямой кишки.

Постоперационная диарея

Этиология постоперационной диареи обусловлена пилорической дисфункцией, мальабсорбцией желчных кислот, избыточным бактериальным ростом и байпас-редукцией, уменьшающей поглотительную способность кишечника. Операции на верхних отделах пищеварительного тракта могут привести к повреждению или делению блуждающего

нерва, сопровождающегося снижением функции желудка. В результате быстрое опорожнение желудка может привести к осмотической диарее и связанному с ней демпинг-синдрому. Такие хирургические вмешательства, как операции по Бильрот-II или гепатикоеюностомия по Ру, могут предрасполагать к застою и чрезмерному бактериальному росту из-за аномальной перистальтики и неэффективного расщепления задерживающейся пищи и ферментов. Такому же риску подвержены пациенты, которым выполнено еюноилеальное шунтирование, терминолатеральный энтероэнтеральный анастомоз или создание дистального подвздошного мешка Коха. Подобным образом к застою и избыточному бактериальному росту могут приводить стриктуры тонкого кишечника. Иногда похожие нарушения сопровождают болезнь Крона, возникают после лучевой терапии и как вторичные проявления лекарственной терапии.

Малые и обширные резекции кишечника явно снижают его поглотительную способность. В крайних случаях это приводит к развитию синдрома короткого кишечника, который клинически характеризуется хронической диареей, обезвоживанием, аномалиями электролитного баланса и потерей массы тела. Отдельную группу составляют структурные изменения, не связанные с хирургическим вмешательством, такие как фистулы при болезни Крона. Дивертикулы тонкого кишечника, отмечаемые у 1–6% населения, также могут быть причиной избыточного бактериального роста.

Редкие причины хронической диареи

Нейроэндокринные опухоли

Гормональные секретирующие опухоли относятся к одной из наиболее редких причин хронической диареи, развитие которой во многом зависит от типа опухоли (функциональная панкреатиче-

ская, гастринома, глюкагонома). Подтверждение диагноза в каждом отдельном случае требует выявления повышенной концентрации соответствующего гормона в сыворотке крови. Поскольку уровень гормона колеблется, анализ необходимо проводить во время эпизода диареи. Следует учесть, что повышению уровня гормонов могут способствовать сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, почечная недостаточность, ревматоидный артрит, пернициозная анемия, атрофический гастрит и массивная терапия ингибиторами протонной помпы. Диарея также является характерным симптомом (до 50% случаев) при карциноидном синдроме, на долю которого приходится 20% нейроэндокринных опухолей средней кишки.

Ложная диарея

Ложная диарея, обусловленная злоупотреблением слабитель-

ными средствами, умышленным или неумышленным добавлением в каловые массы воды или мочи, признана относительно распространенным явлением (до 20%). В таких случаях может быть целесообразным проведение повторных анализов, поскольку прием слабительных может быть не постоянным. Установить вероятность злоупотребления слабительными средствами можно с помощью выявления антрахинонов, бисакодила и фенолфталеина в моче, определения уровня магния и фосфатов в кале.

Заключение

Первоначальная оценка пациентов с хронической диареей прежде всего должна направить усилия клинициста на определение необходимости дальнейшего исследования, сосредоточенного на конкретной области – тонком, толстом кишечнике или подже-

лудочной железе. Этот комплекс диагностических процедур целесообразно выполнить на уровне первичной медико-санитарной помощи. Поскольку большинство случаев хронической диареи обусловлены нарушениями в толстом кишечнике, ее исследование должно быть стратифицировано по возрасту, риску неоплазии и воспаления с учетом высокой распространенности хологенной диареи наряду с целиакией. Нормальные результаты базовых исследований у пациентов с хронической диареей свидетельствуют в пользу благоприятного прогноза заболевания, носящего идиопатический, самоограничивающийся характер, или являющегося ложным. Для данной группы пациентов может быть назначено симптоматическое лечение, а дальнейшие исследования не оправданы.

Некалькулезная билиарная боль в рамках дисфункции сфинктера Одди: современное понимание клинициста

Д.А. Кайбуллаева, А.В. Нерсесов, А.Е. Джумабаева
НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы

Введение. Боль, возникающая при патологии желчного пузыря и билиарного тракта, является частой клинической проблемой. Хотя этиология ее все еще остается неизвестной, современное понимание патогенеза позволяет объективизировать диагностические методы. В данной публикации представлен обзор литературы, рекомендаций по менеджменту пациентов с билиарной болью.

Абстракт. Некалькулезная билиарная боль представляет собой желчную колику без наличия камней, возникшую в результате органических или функциональных расстройств; составляет до 15% лапароскопических холецистэктомий. Диагностическая ценность тестов (динамическая сцинтиграфия желчного пузыря или сфинктерная манометрия) сомнительна. Менеджмент пациентов представляет значительные сложности ввиду отсутствия четких симптомов и плацебо эффекта инвазивных методик, таких как сфинктеротомия или ЭРХПГ [1, 3, 14].

Ключевые слова: билиарная боль, постхолецистэктомический синдром, функциональные гастроинтестинальные расстройства, Римские критерии IV.

Определение и патофизиология

Утверждение. Римские критерии IV дают следующее определение билиарной боли: это болевой симптом, возникающий в эпигастрии или правом подреберье, с обязательными следующими критериями:

- нарастающий характер до устойчивого уровня, от 15–30 минут и более;
- рецидив в различные интервалы (не ежедневно);
- нарушение повседневной активности или обращение за экстренной помощью ввиду выраженной интенсивности;
- отсутствие явной связи (<20%) с моторикой кишечника, существенного (<20%) облегчения при изменении положения тела или приема антацидов.

К дополнительным критериям относят ассоциацию с тошнотой или рвотой, иррадиацию в спину или правую подлопаточную область, а также нарушение ночного сна из-за боли.

Обсуждение. Билиарная боль, как полагают, в большинстве слу-

чаев является результатом повышения давления в желчном пузыре либо нарушенного сокращения желчного пузыря («дискинезия»), и/или структурной или функциональной обструкции на выходе либо на выходе из желчного пузыря (например, патологический пузырный проток), либо на сфинктере Одди. Однако уменьшенное опорожнение и боль могут также отражать снижение сократимости желчного пузыря («гипокинезия»). Снижение опорожнения желчного пузыря связано с аномальным высвобождением холецистокинина (ХКК), снижением чувствительности или плотности рецепторов ХКК желчного пузыря или повышенной чувствительностью рецепторов пузырного протока к ХКК с нарушением сократительной способности гладких мышц, приводящим к обструкции выхода.

Билиарный тип абдоминальной боли в контексте нормального желчного пузыря называют билиарной диспепсией. Истинная желчная боль характеризуется устойчивым или нарастающим характером с локализацией в эпигастральной

области или в правом верхнем квадранте, с возможной иррадиацией в заднюю и правую подлопаточную область, продолжительностью не менее тридцати минут, но не более шести часов. Это может быть связано с симптомами тошноты и рвоты, а также приводить к пробуждению пациента от сна [1, 3].

Боль, возникающая при патологии желчного пузыря и билиарной системы, является частой клинической проблемой, однако истинная частота ее неизвестна. Так, по данным крупного итальянского исследования, 7,6% мужчин и 20,7% женщин со стойкой билиарной болью не обнаруживают в течение длительного времени признаков камней по данным УЗИ [9]. С развитием малоинвазивной хирургии в последние годы билиарная дискинезия стала новым показанием к лапароскопической холецистэктомии, увеличившейся до 348% у взрослых и 700% в педиатрической практике за декаду [10, 11, 12]. Однако до 15% пациентов продолжают предъявлять жалобы на билиарную боль и после операции [1, 11, 12] (рис. 1).



Рисунок 1. Патогенез и исходы билиарной дискинезии в соответствии с Римскими критериями IV (adapt. с Cotton P.B., 2016)

Согласно Римским консенсусам III и IV пересмотров, раздел E «дисфункциональные расстройства билиарного тракта» включает два типа: дисфункцию желчного пузыря (ЖП) и дисфункцию сфинктера Одди. При первичных дисфункциональных расстройствах органической патологии выявить не удастся; при вторичных – устанавливается та или иная патология органов билиарной системы, поджелудочной железы, печени.

Хотя этиология функциональных расстройств желчного пузыря и системы билиарного тракта не известна, центральная роль в патогенезе гипотетически отводится нарушенной моторике желчного пузыря и протоковой системы. Причинами нарушения функции ЖП могут быть дисметаболические расстройства (перенасыщение желчи холестерином), приводящие в дальнейшем к повышению вязкости желчи или же первичное нарушение моторики при отсутствии, по крайней мере, в начале, каких-либо отклонений в составе желчи [5, 6]. Исследованиями доказана роль в развитии дискинезии желчного пузыря нарушенного давления сфинктера Одди [2].

Несмотря на то что билиарная диспепсия предполагает нарушение пищеварения, не доказана

ее четкая связь с приемом пищи. Исторически, дискомфорт в животе и вздутие живота после тяжелой, жирной пищи называли непереносимостью жирной пищи, что свидетельствует о связи между содержанием жира в рационе и диспепсией желчевыводящих путей [4]. Пациенты с желчной диспепсией едят меньше еды, возможно, из-за того, что их симптомы появляются после еды. В некоторых случаях ощущение переполнения связано с количеством потребляемого жира. Предполагаемая основа – стимулированное жирной пищей высвобождение кишечных гормонов (холецистокинина и пептида YY), играющих важную роль в сокращении ЖП, расслаблении сфинктера Одди, а также регуляции голода и сытости. Пациенты с выраженной желчной диспепсией, особенно предъявляющие жалобы на тошноту и боль, имеют более высокие концентрации ХКК натощак и после еды по сравнению со здоровыми людьми [5].

Диагностика и классификация

Утверждение. Случаи, когда у пациента типичной билиарной боли без повышения уровня печеночных или панкреатических ферментов и (или) расширения прото-

ковой системы принято обозначать как функциональная билиарная боль [3]. Абдоминальный ультразвук, эндоскопическая ультрасонография (EUS) или магнитно-резонансная панкреатография (МРПГ, для уточнения анатомии и диаметра общего желчного протока), и гепатобилиарная сцинтиграфия (задержка времени контрастирования контраста с изотопом) может быть применима для уточнения диагноза и принятия решения о дальнейших инвазивных обследованиях.

Обсуждение. В основе патогенетического механизма развития ДСО лежат два основных варианта. Стеноз сфинктера Одди – это структурное нарушение, вызванное воспалением, фиброзом или гипертрофией гладкомышечной мускулатуры сфинктера Одди, в то время как при дискинезии СО, являющейся функциональной патологией, лежит нейромышечная дискоординация [8]. Традиционно, экскреторная ретроградная холецистопанкреатография (ЭРХПГ) играла ключевую роль в диагностике ДСО. Диагностическими холангиографическими критериями ДСО были расширение общего желчного протока (>12 мм) и задержка контраста (>45 мин.) без обнаружения камней и других оче-

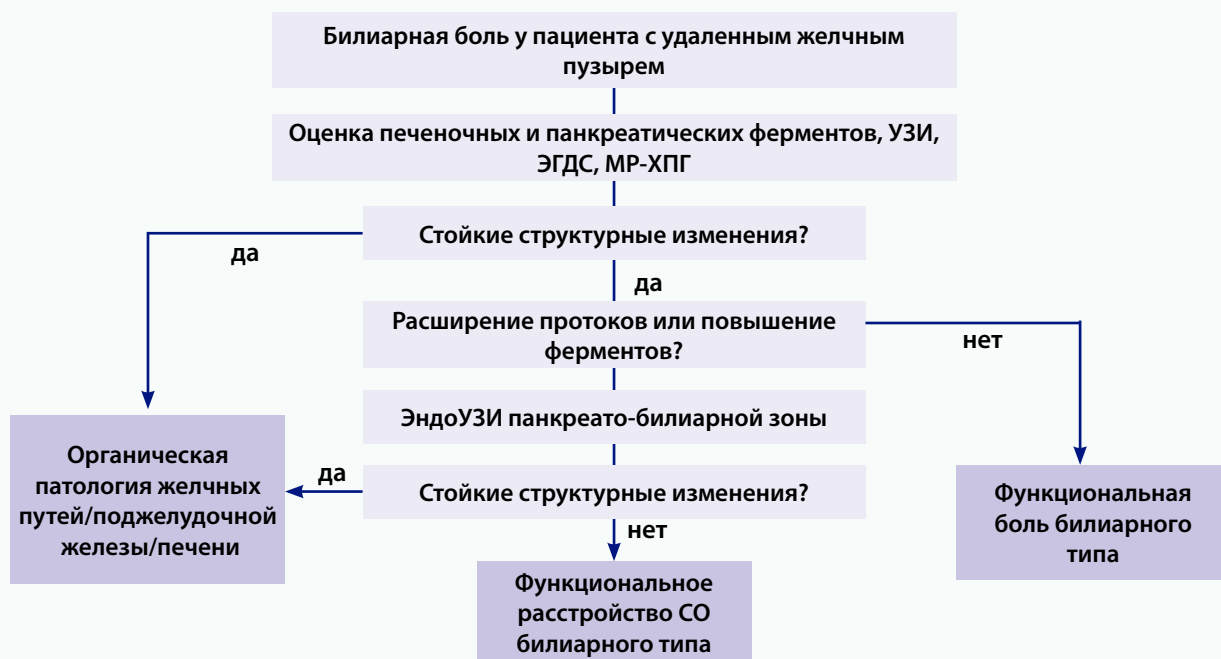


Рисунок 2. Диагностика функциональных расстройств ЖП и сфинктера Одди (адапт. Mathivanan M., 2016)

видных органических причин. Как правило, подобные изменения сопровождали находки у пациентов со стенозом СО, нежели при дискинезии [8, 14].

Согласно применяемой с 1980-х годов классификации, в зависимости от клинических и лабораторных проявлений, а также результатов ЭРХПГ, пациенты подразделялись на 3 группы. ДСО I типа представляла собой наличие абдоминальной боли, измененные печеночные или панкреатические ферменты, расширение общего желчного или панкреатического протоков и удлинение времени контрастирования. При ДСО II типа абдоминальная боль сопровождалась лишь одним из перечисленных критериев. У пациентов с ДСО III типа выявлялась лишь абдоминальная боль без критериев органической патологии (Классификация билиарной дискинезии, Milwaukee Biliary Group). И, поскольку риск развития панкреатита после инвазивной методики ЭРПХ, у пациентов с ДСО значительно выше, в последнее время была предложена неинвазивная классификация ДСО [1].

Пациенты с функциональными нарушениями желчного пузыря и протоков имеют нормальные лабораторные показатели, включая

аминотрансферазы, билирубин, щелочную фосфатазу/гамма-глутаминтрансферазу, амилазу и липазу (рис. 2). Лучевые методы исследования, к первой линии которых относят абдоминальное УЗИ, не обнаруживают желчных камней, билиарного сладжа или холестериновых полипов желчного пузыря. Камни желчного пузыря могут быть исключены ультразвуковой диагностикой (неоднократно проведенной), дополненной методикой эндоУЗИ (EUS). Другие диагностические тесты могут потребоваться для исключения язвенной болезни, хронического панкреатита, неалкогольной жировой болезни печени или нейромышечного синдрома. При перехлесте с другими функциональными расстройствами могут потребоваться тесты на определение кишечного транзита, манометрия пищевода.

Дифференциальный диагноз

Утверждение. Спектр патологий, с которыми необходимо дифференцировать билиарную боль, включает острый и хронический гастриты, язвенную болезнь, острый и хронический панкреатит, стриктуры желчного протока, холедохолитиаз и желчную колику

при ЖКБ, холецистит, холангиокарциному, синдром раздраженного кишечника, функциональную диспепсию и *Helicobacter Pylori*, вирусные гепатиты [13].

Обсуждение. Дифференциальная диагностика билиарной боли от других причин абдоминальной боли может иногда представлять диагностические сложности. Существует значительная вариабельность в типе, продолжительности и ассоциациях боли, возникающей в билиарной системе. Кроме того, существует перехлест с рядом других распространенных заболеваний брюшной полости, таких как язвенная болезнь, гастроэзофагеальный рефлюкс и синдром раздраженного кишечника. Зачастую, даже перед холецистэктомией невозможно быть уверенным в том, что определенный симптом связан с патологией желчного пузыря [1, 14, 15].

Постхолецистэктомический синдром

Утверждение. Римские критерии III, а затем и IV пересмотра постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС) называют дисфункцию сфинктера Одди, обусловленную нарушением его сократительной функции, препятствующей нормальному оттоку

желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку при отсутствии органических препятствий [1, 7]. Дисфункция сфинктера Одди (ДСО) встречается до 1,5–3% в структуре пациентов с ПСЭХ [15].

Обсуждение. С подобной трактовкой можно было бы согласиться, если бы не существовало тесной анатомо-функциональной взаимосвязи между билиарной системой и другими органами пищеварения. Удаление желчного пузыря – мера исключительно вынужденная, а патология желчного пузыря, приведшая к холецистэктомии, как правило, развивается длительно и практически всегда ассоциирована с патологией других органов пищеварения, в первую очередь, панкреатодуоденальной зоны. Поэтому трудно представить, что утрата желчного пузыря не отразится на течении патологических процессов, развившихся до операции [15, 16].

Исходя из этого, с практической точки зрения целесообразно рассматривать ПХЭС с позиции учёта всего комплекса патологических состояний, ассоциированных с длительно протекающим холелитазом.

Термин «ПХЭС» был предложен В. Pribram (1950) и первоначально объединял только функциональные патологические синдромы, обусловленные удалением желчного пузыря и «выпадением» его функций (резервуарной, концентрационной, моторно-эвакуаторной). По мнению W. Brühl (1970), термин «ПХЭС» стал своего рода «метким словечком», расхожим диагнозом, не несущим конкретного содержания, который позволяет врачам не тратить усилий на выяснение истинной причины расстройств, возникших после операции.

Чаще всего под термином «ПХЭС» понимают любые неудовлетворительные и плохие результаты операций на желчных путях, частота которых составляет 5–47%. Подобные расстройства можно объединить в несколько групп:

- Экстрабилиарные расстройства: рефлюкс-эзофагит, пеп-

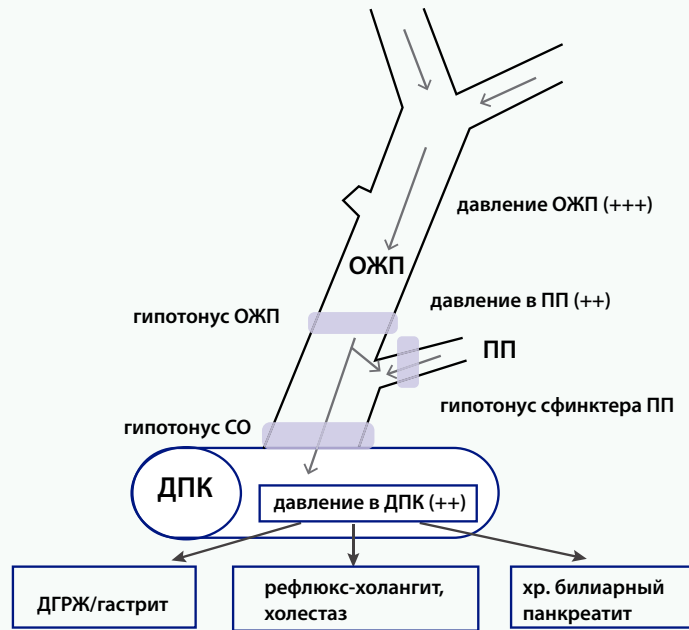


Рисунок 3. Возможные механизмы ПХЭС. При отсутствии желчного пузыря прямой пассаж печеночной желчи по общему желчному протоку (ОЖП) может повышать внутрипросветное давление с развитием компенсаторной дилатации ОЖП. Избыточное поступление желчи в двенадцатиперстную кишку (ДПК) приводит к нарушению функции сфинктера Одди (СО), гипотонусу, с дальнейшим дуоденогастральным рефлюксом (ДГРЖ), щелочному рефлюкс-гастриту. Также развивается рефлюкс в ОЖП и далее, рефлюкс-холангит и хронический билиарный панкреатит

тические язвы, синдром раздраженного кишечника или хронический панкреатит.

- Билиарные причины (с развитием билиарной гипертензии): билиарные стриктуры, истечение желчи, камни желчных протоков, хронический абсцесс, остаток длинного пузырного протока, стеноз или стриктура сфинктера Одди, хологенная диарея или гастрит.
- Органические причины.
- Функциональные причины, сопровождающиеся повышением тонуса сфинктера холедоха или панкреатического протока, либо общего сфинктера в результате потери функционирующего желчного пузыря.

Гипертонус сфинктера Одди, относящийся к функциональным расстройствам, встречается до 85,7% в первый месяц после операции. Клиника: билиарная гипертензия, холестаза, боли в правом подреберье, а в ряде случаев развивается клиника обострения билиарного панкреатита. Механизм развития:

выключение скоординированной деятельности всего сфинктерного аппарата желчных путей (рис. 3) [17, 19].

Менеджмент и медикаментозная терапия

Среди медикаментозных методов, направленных на купирование билиарной боли посредством регуляции моторики желчного пузыря и коррекции градиента давления, имеются исследования эффективности прокинетиков, нитратов, спазмолитиков, антагонистов кальциевых каналов, Votox[®] и гимекрамона.

Обсуждение. Учитывая неэффективность сфинктеротомии и холецистэктомии в лечении билиарной дискинезии, нередкое развитие рестеноза, необходимо очень тщательно подходить к выбору пациентов на инвазивные методы коррекции [15, 16, 17]. Немногочисленные исследования по терапии дисфункции сфинктера Одди и билирной боли показали противоречивую эффективность применя-

емых препаратов, направленную на коррекцию давления в системе билиарных протоков. Так, назначение цизаприда по сравнению с плацебо приводило к увеличению частоты приступов [18]. Нифедипин в дозе 20 мг приводит к существенному снижению базального давления в СО и уменьшению амплитуды, длительности и частоты физических сокращений. Однако применение препарата ограничено развитием нежелательного явления в виде гипотензии [1, 3, 15].

В результате инъекций Botox[®] в СО в качестве склеротерапии происходит снижение давления в сфинктере до 50% за 4 мес. и в последующем улучшение тока желчи у пациентов с ПХЭС [19]. Данный вид терапии относят к инвазивным и требующим дальнейшего изучения.

Гимекромон представляет собой синтетический аналог 4-метилумбеллиферона, содержащегося в плодах аниса и фенхеля, которые издревле применяются как спазмолитические средства. В Европе гимекромон зарегистрирован для лечения дискинезии желчных путей. В ряде исследований были доказаны эффекты в отношении купирования билиарной боли, диспепсических явлений, холереза, спазмолитического действия на сфинктер Одди в отсутствие сокращения желчного пузыря (Kuipers H.F., Frymoyer A.R., Ishak H.D., Bollyky J.B., Wight T.N., Bollyky P.L. 4-Methylumbelliferone Treatment and Hyaluronan Inhibition as a Therapeutic Strategy in Inflammation, Autoimmunity, and Cancer. *Front Immunol.* – 2015; 6: 123.). В связи с тем что гимекромон практически не проникает в системный кровоток (системная биодоступность

при приеме внутрь <3%), а концентрируется в желчи, его спазмолитическое действие выражено именно в отношении билиарных сфинктеров (Garrett E.R., Venitz J. Comparisons of detections, stabilities, and kinetics of degradation of hymecromone and its glucuronide and sulfate metabolites. *J. Pharm. Sci.* – 1994; 83: 115–610.).

Действие гимекромона на сфинктер Одди аналогично действию холецистокинина, в связи с чем препарат оказывает высокоселективное расслабляющее влияние на сфинктер Одди и улучшает отток желчи в 12-перстную кишку, что убедительно доказано в экспериментах и клинике [7, 23]. Гимекромон может способствовать снижению литогенности желчи, что обосновывает его применение у пациентов с билиарным сладжем и холелитиазе. При этом важно подчеркнуть, что гимекромон не стимулирует сокращение желчного пузыря (Stacchino C., Spanò R., Pettiti A. Spasmolytic activity of some 4-methylumbelliferone derivatives. *Boll Chim Farm.* – 1983; 122: 158–60.).

Гемикромон в плацебо-контролируемом исследовании показал на 70,3% пациентов уменьшение интенсивности болевых приступов (43,8% на плацебо) [19–21].

Для лечения дискинезии желчных путей препарат применяется в дозах 800–1200 мг в день. Самый длительный период приема гимекромона в дозе по 400 мг 3 раза в день по поводу дискинезии желчных путей был в исследовании Trabucchi E. и соавторов. Переносимость препарата была хорошей (Trabucchi E., Baratti C., Centemero A., Zuin M., Rizzitelli E., Colombo R. Controlled study of the effects of tiropramide on biliary dyskinesia.

Pharmatherapeutica. – 1986; 4: 541–50.).

Более того, в данное время показана новая перспектива применения гемикромона при аутоиммунных процессах и онкопатологии, что опосредовано ингибирующим действием на синтез гиалоурановой кислоты [22–24].

Таким образом, функциональные заболевания желчных путей – это комплекс клинических симптомов, развивающихся в результате моторно-тонической дисфункции желчного пузыря, желчных протоков и сфинктеров. Основным клиническим симптомом, характеризующим дисфункциональные расстройства билиарного тракта, является абдоминальная боль разной интенсивности: от ощущения дискомфорта до выраженной «билиарной» боли, которая локализуется в эпигастрии или правом верхнем квадранте живота. Диагноз функционального расстройства желчевыводящей системы строится на основании жалоб больного и данных анамнеза, и лабораторно-инструментальных исследований, включающих определение ферментов печени и поджелудочной железы, УЗИ, EUS, МРХРГ. Медикаментозная терапия должна быть направлена в первую очередь на снятие спазма гладкой мускулатуры либо коррекцию давления в протоковой системе. Одним из зарекомендовавшихся препаратов является гемикромон, эффективно нормализующий билиарную дисфункцию путем восстановления моторики желчного пузыря и тонуса сфинктера Одди, а также устраняющий билиарную недостаточность за счет как усиления холереза, так и активизации энтерогепатической циркуляции желчных кислот.

Список литературы

1. Mathivanan M., Meddings L. and Shaffer E.A. Biliary Dyspepsia: Functional Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. www.intechopen.com, 2013.
2. Cotton P., Elta G.H., Carter C.R. et al. Gallbladder and Sphincter of Oddi disorders. www.gastrojournal.org, 2016.
3. <https://www.uptodate.com/contents/functional-gallbladder-disorder-in-adults>.
4. Pilichiwicz A.N., Feltrin K.L., Horowitz M., Holtmann G., Wishart J.M., Jones K.L., Talley N.J., Feinle-Bisset C. Functional dyspepsia is associated with a greater symptomatic response to fat but not carbohydrate, increased fasting and postprandial CCK, and diminished PYY. *Am J Gastroenterol.* – 2008; 103: 2613–23.
5. Festi D., Dormi A., Capodicasa S. et al. Incidence of gallstone disease in Italy: results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project). *World J. Gastroenterol.* – 2008; 14: 5282–9.

6. Rao K., Baig K.K. Clin Exp Gastroenterol. – 2016; 9: 191–195.
7. Минушкин О.Н. Одестон в лечении больных билиарной дисфункцией. ФАРМАТЕКА. – 2010. – №2. – С. 61–65.
8. Madacsy L., Dubravcsik Z. and Szepes A. Postcholecystectomy Syndrome: From Pathophysiology to Differential Diagnosis – A Critical Review. Madacsy et al., Pancreat Disord Ther. – 2015; 5: 3.
9. GREPCO (The Rome group for epidemiology and prevention of cholelithiasis). The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. I. Prevalence data in men. Hepatology. – 1988; 8: 904–6.
10. Bielefeldt K. The rising tide of cholecystectomy for biliary dyskinesia. Aliment Pharmacol and Ther. – 2013; 37: 98–106.
11. Girometti R., Brondani G., Cereser L. et al. Post-cholecystectomy syndrome: spectrum of biliary findings at magnetic resonance cholangiopancreatography. The British Journal of Radiology. – 2010; 83: 351–361.
12. Richmond B.K., Grodman C., Walker J. et al. Pilot Randomized Controlled Trial of Laparoscopic Cholecystectomy vs Active Nonoperative Therapy for the Treatment of Biliary Dyskinesia. J. Am Coll Surg. – 2016; 222 (6): 1156–63.
13. Amar J. Thosani. Acalculous Cholecystopathy. emedicine.medscape.com, 2019.
14. Din S.A., Naimi I., Beg M. Sphincter of Oddi Dysfunction: A Perplexing Presentation. Case Rep Gastroenterol. – 2016; 10: 714–719.
15. Isherwood J., Oakland K., Khanna A. A systematic review of the aetiology and management of post cholecystectomy syndrome. The Surgeon, Journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland, 2018.
16. Bielefeldt K. The rising tide of cholecystectomy for biliary dyskinesia. Aliment Pharmacol Ther. – 2013; 37: 98–106.
17. Jing Zhang, Qiang Lu. Factors relevant to persistent upper abdominal pain after cholecystectomy. International Hepato-Pancreato-Biliary Association Inc. – 2017; 19: 629–637.
18. Bouzo H., Cisapride in the postcholecystectomy syndrome. A double blind, placebo-controlled, crossover study. Curr Ther Res. – 1990; 47 (3): 566.
19. Elham Afghanil, Simon K. Lol, Paul S. Covington, Brooks D. Cash and Stephen J. Pandol Sphincter of Oddi Function and Risk Factors for Dysfunction. Frontiers in Nutrition / www.frontiersin.org, 2017.
20. Abate A., Dimartino V., Spina P. et al. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. Drugs Exp Clin Res. – 2001; 27 (5–6): 223–31.
21. Okhlobystin A., Ponkratova N., Okhlobystina O. et al. The impact of biliary sludge to development of pain and efficacy of hymecromone in chronic biliary pancreatitis. www.ueg.eu, 2017.
22. Kenneth L. Cox A Study of Oral Hymecromone to Treat Adults With Primary Sclerosing Cholangitis. clinicaltrials.gov.
23. Copyright 2001–2013 / All Rights Reserved. 600 North Wolfe Street, Baltimore, Maryland 21287.
24. Nagy N., Kuipers H., Frymoyer A. 4-Methylumbelliferone Treatment and Hyaluronan Inhibition as a Therapeutic Strategy in Inflammation, Autoimmunity, and Cancer. Front Immunol. – 2015; 6: 123.
25. Collum S., Chen N.Y. Inhibition of Hyaluronan Synthesis Attenuates Pulmonary Hypertension Associated with Lung Fibrosis: Hyaluronan and PH associated with lung fibrosis. British Journal of Pharmacology. – 2017; 174: 3284–3301.

ОДЕСТОН®

Гимекромон 200 мг

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 26.10.2018 г.
№ N017630

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название

Одестон®

Международное непатентованное название

Гимекромон

Лекарственная форма

Таблетки 200 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – гимекромон 200 мг

вспомогательные вещества: крахмал картофельный, желатин, натрия лаурилсульфат, магния стеарат.

Описание

Таблетки круглой формы, с плоской поверхностью, белого или белого с желтоватым оттенком цвета, с гравировкой на одной стороне буквами «Ch», с диаметром от 8,8 до 9,3 мм.

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей. Другие препараты для лечения заболеваний желчевыводящих путей. Гимекромон.

Код АТХ A05AX02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

При приеме внутрь гимекромон легко всасывается из пищеварительного тракта. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2–3 часа. Период полувыведения из сыворотки крови составляет около 1 часа.

Гимекромон выводится с мочой; около 93% в виде глюкуроната, 1,4% – сульфоната, 0,3% составляет неизмененный гимекромон.

Фармакодинамика

Гимекромон является производным кумарина. Препарат действует спазмолитически на гладкую мускулатуру желчных протоков и Оддиева сфинктера, увеличивает выделение желчи и ускоряет ее выведение по желчным протокам. Это уменьшает застой желчи и связанные с ним недомогания, увеличивает выведение холестерина и затрудняет образование отложений и желчных камней. Не снижает секреторную активность железа пищеварительного тракта и процессы кишечной абсорбции.

Показания к применению

В составе комплексной терапии при:

- лечении спазмов желчевыводящих путей, дискинезии, диспептических нарушениях
- функциональные нарушения желчных протоков у больных с неосложненной желчекаменной болезнью, после операций на желчном пузыре и желчных протоках
- отсутствие аппетита, тошнота, хронические запоры, связанные с пониженным выделением желчи.

Способ применения и дозы

Взрослые и дети старше 14 лет: 200–400 мг (1–2 таблетки) за 30 минут перед едой три раза в день.

Дети в возрасте 10–14 лет: 200 мг (1 таблетка) за 30 минут перед едой три раза в день.

Препарат принимать в течение 2–3 недель.

Побочные действия

- головная боль
- диарея
- ощущение полноты или давления в брюшной полости
- изъязвления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта
- аллергические реакции
- анафилактический шок
- метеоризм, в боли животе

Противопоказания

- гиперчувствительность к гимекромону или к любому другому компоненту препарата
- непроходимость желчевыводящих путей
- острая печеночная/почечная недостаточность
- пациенты с гнойным воспалением толстой кишки и болезнью Крона
- неспецифический язвенный колит, язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки
- нарушение функции печени
- гемофилия
- беременность и период лактации
- детский возраст до 10 лет

Лекарственные взаимодействия

Одестон усиливает действие непрямых антикоагулянтов. Морфин ослабляет действие гимекромона.

При совместном приеме гимекромона и метоклопрамида происходит ослабление действия обоих препаратов.

Особые указания

Беременность и период лактации. Нет данных о безопасности применения Одестона в период беременности и кормления грудью. Не рекомендуется назначение препарата беременным и кормящим матерям грудью. *Особенности влияния лекарственного препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.* Не влияет.

Передозировка

Не выявлена.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой или по 50 таблеток помещают в полиэтиленовый флакон, закупоренный полиэтиленовой пробкой с пломбой.

На полиэтиленовый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся из бумаги этикеточной.

По 2, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок или по 1 полиэтиленовому флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Производитель

Пабяницкий фармацевтический завод Польфа АО
ул. марш. Пилсудского 5, 95–200 Пабянице, Польша

Держатель регистрационного удостоверения

Пабяницкий фармацевтический завод Польфа АО
ул. марш. Пилсудского 5, 95–200 Пабянице, Польша

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:
Представительство АО «Пабяницкий фармацевтический завод Польфа» в РК 050009, г. Алматы, улица Богенбай батыра, дом 150, бизнес-центр «Кадам Инвест», 9 этаж. Телефон: +7 (727) 277-69-77, e-mail: info.kz@adamed.com.pl.

Клинический случай неязвенной диспепсии у мужчины репродуктивного возраста



Н.А. Конышко¹ – д.м.н., Т.Е. Морозова² – д.м.н., профессор

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский ГМУ МЗ РФ», г. Смоленск

² ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ», г. Москва

В статье представлен современный взгляд на проблему приверженности к самолечению, различного рода диетам, приведен клинический случай неуточненной диспепсии у мужчины репродуктивного возраста с анализом последствий с позиций патогенеза соматической патологии.

Ключевые слова: гастроэнтерология, гепатология, диета, диспепсия неуточненная, коллоквиум, мужчина репродуктивного возраста, самолечение, соматическая патология, психоневрология.

N.A. Konyshko, T.E. Morozova

Clinical consequences of non-ulcer in reproductive age men

This article presents current view on the problem of adherence to self-medication, diets of various kinds, a clinical case of unspecified dyspepsia in reproductive age men and proves the clinical analysis of consequences from the somatic pathology pathogenesis standpoint.

Keywords: gastroenterology, diet, uninvestigated dyspepsia, reproductive age male, self-treatment, somatic pathology, neuropsychiatry.

В последние годы реклама блюд быстрого питания, суррогатов пищевых продуктов и напитков чередуется в средствах массовой информации с различными способами медикаментозного и немедикаментозного лечения. «Вторую жизнь» получили идеи профилактического направления медицины, результат которого был бы положительным, если бы все методики были достаточно проверены, изучен клинический опыт их применения и проводились они строго под контролем врача [1].

Существует множество лекарственных средств и диет для купирования симптомов диспепсии, которые рекомендует сегодня популярная литература. Причины же их, клинико-лабораторные симптомы и последствия для внутренних органов такого самолечения «по требованию» изучаются недостаточно.

Учитывая сказанное выше, для клиницистов может представить интерес случай диспепсии неуточ-

ненной у амбулаторного пациента, который мы наблюдали.

Больной Н., 36 лет, поступил 10.09.2018 с жалобами на общее недомогание, «тяжесть в эпигастрии» после любой пищи, изжогу, почти постоянную тошноту, однократную рвоту, принесшую облегчение, неоформленный стул, потерю 3–4% веса от исходного за последний месяц.

Анамнез: болен в течение нескольких лет, в течение которых в ответ на погрешности в диете (острая, жирная пища, газированные напитки, алкоголь, многочасовые перерывы в еде, переедание) и при эмоциональных стрессах возникали описанные выше симптомы в разных комбинациях. Следуя рекомендациям знакомых и средств массовой информации (СМИ), лечился в домашних условиях. Пациент самостоятельно придерживался «диеты» (отварная, тушеная, неострая пища) в течение нескольких дней. При особенно выраженной клинической симптоматике

время от времени принимал анальгетики из группы нестероидных противовоспалительных и комбинированных с ними спазмолитических средств, рекомендуемые в СМИ «от спазмов и боли» без уточнения локализации и последствий для желудочно-кишечного тракта, ферментные препараты («от ленивого желудка»), антациды, иногда омепразол не более 1 недели. В последнюю неделю состояние наблюдаемого без положительной динамики.

Пациент женат, имеет двоих детей школьного и дошкольного возраста, неоднократно ранее формально проходил медицинское обследование для медицинской книжки, где при общеклиническом клинико-лабораторном исследовании не было выявлено патологии. Из перенесенных заболеваний указывает ветряную оспу в детские годы, ежегодно переносит острые респираторные заболевания, которые лечит самостоятельно. Работает шофером. Стаж курения более

10 лет, но в последние годы отказался от употребления табачных изделий. Алкоголь употребляет не чаще одного раза в неделю в умеренном количестве. Наследственный анамнез отягощен: у близких родственников выявлены гастрит, язвенная болезнь и онкологическое заболевание желудочно-кишечного тракта. При общеклиническом исследовании: ориентирован, адекватен, правильного телосложения, подкожный жировой слой выражен избыточно на животе, предплечьях, бедрах и ягодицах. Индекс массы тела 31 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые оболочки без особенностей, тургор кожи в области гипогастрия несколько снижен. Температура тела 36,2°C. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Щитовидная железа визуально и пальпаторно без особенностей. Пульс 80 в 1 мин. АД 120/80 мм рт.ст. Тоны сердца обычные. Легкие аускультативно и перкуторно без изменений. Живот слабо напряжен, болезненный в левом подреберье и в эпигастрии при поверхностной пальпации в проекции большой кривизны желудка. Перистальтика активная. Петли кишечника безболезненные при пальпации. Край печени плотно-эластический, безболезненный, не выступает из-под края реберной дуги. Желчный пузырь не пальпируется, пальпация его точки слабо чувствительная. Симптом Пастернацкого не выявляется. Отеков не наблюдается. Диурез адекватен выпитой жидкости.

Предварительный диагноз: «Диспепсия неуточненная (МКБ-10 К 31.9 Болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки неуточненная)».

Обследование и лечение пациенту назначено согласно Приказу МЗ РФ №248 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хроническим гастритом, дуоденитом, диспепсией». Пациенту разъяснены принципы рационального питания при хронических заболеваниях гастродуоденальной и панкреатической зоны: химически, термически и механически щадящее дробное питание. На период

обследования и уточнения диагноза лекарственная терапия включала назначение ингибитора протонной помпы и прокинетики в фиксированной комбинации омепразола 20 мг с домперидоном модифицированного высвобождения 30 мг 1 раз в сутки за 30 мин. до завтрака [2]. Данная комбинация в виде инновационной лекарственной формы решила сразу несколько проблем: повысила эффективность, безопасность и комплаентность терапии. Пациент отметил значительное облегчение симптомов с первых дней терапии еще на этапе обследования.

Данные лабораторных исследований. Общий анализ крови: Нб 129 г/л, эритроциты $3,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $24,7 \times 10^9$ /л, п. 9%, с. 82%, лимфоциты 7%, моноциты 2%, СОЭ 4 мм/ч., тромбоциты 247×10^3 /л.

Общий анализ мочи: белок 0,033 г/л, лейкоциты 0–1 в поле зрения, эритроциты, цилиндры, дрожжевые грибы и бактерии в поле зрения не определялись.

Биохимический анализ крови: общий билирубин 14 мкмоль/л, прямой билирубин 6 мкмоль/л, белок общий 70,5 г/л, глюкоза 5,7 ммоль/л, мочевины 8 ммоль/л, креатинин 85,0 мкмоль/л, АСАТ 36 мм/л, АЛАТ 28 мм/л, ГГТ 34 ЕД/л, ЩФ 207 ЕД/л, альбумин 46 г/л, калий 2,2 ммоль/л, натрий 123,7 ммоль/л, хлориды 94,6 ммоль/л.

Копрологическое исследование: скрытая кровь – отрицательно, непереваренный крахмал – незначительное количество, мышечные волокна первой степени переваривания – единичные.

Заключение ФГДС: поверхностный гастрит, простые единичные эрозии в теле желудка, халазия кардии, рефлюкс-гастрит.

Морфологическое исследование биоптата слизистой оболочки желудка: воспаление ++, активность ++, метаплазия +, *Helicobacter pylori* ++.

При УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлены деформация

желчного пузыря, диффузные изменения паренхимы печени по типу стеатогепатоза.

ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС 72 в 1 мин., отклонение электрической оси сердца не выявлено. Единичная желудочковая экстрасистола.

Рентгенограмма грудной клетки: легочные поля прозрачные. Размеры сердца нормальные.

При анализе полученных лабораторных данных обращало на себя внимание отсутствие изменений показателей гомеостаза. Изменения со стороны желудка, по данным ФГДС, носили воспалительно-дистрофический характер, сопровождаемый нарушением моторики и пищеварения.

Через 3 дня от момента первичного приема больному был поставлен диагноз: «Поверхностный эрозивный рефлюкс-гастрит *Helicobacter pylori*-ассоциированный. Халазия кардии. Фоновое заболевание: алиментарное ожирение I степени. Сопутствующие заболевания: стеатогенный гепатоз. Деформация желчного пузыря».

Пациенту назначена эрадикационная терапия: препараты висмута по 1 капсуле трижды в сутки, амоксициллин по 1 г дважды в сутки и кларитромицин по 500 мг трижды в сутки в течение 10 дней [3]. На период эрадикационной терапии фиксированная комбинация ингибитора протонной помпы омепразола 20 мг + домперидона модифицированного высвобождения 30 мг назначалась дважды в сутки. По окончании эрадикационной терапии пациент ощущал тошноту и эпизодически возникающую изжогу, в связи с чем ему был продлен прием препарата омепразола 1 раз в сутки в течение 2 недель.

Через месяц пациенту была проведена контрольная ФГДС: поверхностный гастрит, халазия кардии.

Морфологическое исследование биоптата слизистой оболочки желудка: воспаление +, активность +, метаплазия –, *Helicobacter pylori* –.

Самочувствие пациента значительно улучшилось. Из описан-

ных выше симптомов беспокоила только периодическая «тяжесть» в эпигастрии после нарушения рекомендованных диетических рекомендаций. Пациент отмечает снижение веса на 3% за прошедший месяц.

Таким образом, в результате длительного нарушения питания, патологических пищевых пристрастий, нарушения режима и объема питания, психоэмоциональных стрессов, пагубных привычек, бесконтрольного нерегулярного самолечения, применения нестеро-

идных противовоспалительных и ферментных средств на фоне алиментарного ожирения и наследственной предрасположенности развиваются прогрессирующие воспалительно-дистрофические заболевания пищеварительной системы, сопровождаемые нарушением моторики, пищеварения, ухудшением самочувствия, работоспособности, а следовательно, снижением качества жизни пациента.

Следовательно, диетическое питание и лечение должны про-

водиться после клинического обследования пациента по специальной методике, под контролем врача, чтобы они не привели к заболеваниям внутренних органов и проходили на фоне сохранения основных констант гомеостаза. Нерациональное питание и самолечение в течение продолжительного срока могут привести к грубым изменениям всех органов и систем организма, опасным для жизни. Популяризация диет и лекарственных средств для самостоятельного применения недопустима.

Список литературы

1. Лазебник Л.Б., Лялюкова Е.А., Алексеенко С.А., Самсонов А.А., Сереброва С.Ю., Цуканов В.В., Карева Е.Н. Обследование пациентов с синдромом диспепсии и изжоги в амбулаторно-поликлинической практике: нужен ли дополнительный опросник терапевту, врачу общей практики // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – №2 (150). – С. 167–173.
2. Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А., Самсонов А.А., Бордин Д.С., Цуканов В.В., Алексеев Н.Ю., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р., Аркин О.Б., Ахмедов В.А., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Басхаева Р.Г., Батищева Г.А., Белова И.И., Васильев Н.Н., Визе-Хрипунова М.А., Власова Т.В., Воронина Н.В. и др. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – №5. – Т. 153. – С. 4–18.
3. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р., Авалуева Е.Б., Ардатская М.Д., Ахмедов В.А., Бордин Д.С., Бурков С.Г., Бутов М.А., Голованова Е.В., Голофеевский В.Ю., Гриневич В.Б., Джулай Г.С., Добрица В.П., Еремина Е.Ю., Жигалова Т.Н., Иваников И.О., Исаков В.А. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – №2 (138). – С. 3–21.

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», №2, 2019 г., стр. 47–49.

Фитопрепараты в терапии заболеваний гепатобилиарной системы



А.Н. Казюлин – д.м.н., академик РАЕН, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, г. Москва

В работе описаны механизмы действия двух фитосредств, наиболее часто используемых в терапии патологии гепатобилиарной системы, стандартизованный экстракт флавоноидов расторопши пятнистой и экстракт травы дымянки лекарственной. Приводятся данные исследований разной степени доказательности, демонстрирующие эффективность и безопасность этих фитосредств, описаны недостаточно изученные аспекты их применения. Представлены возможности использования комбинированного фитопрепарата Гепабене для лечения заболеваний гепатобилиарной системы.

Ключевые слова: заболевания гепатобилиарной системы, стандартизованный экстракт флавоноидов расторопши пятнистой, экстракт травы дымянки лекарственной, Гепабене.

A.N. Kazulin

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Herbal preparations in the treatment of diseases of the hepatobiliary system

This paper describes the mechanisms of action of the two phyto-medications most commonly used in the treatment of diseases of the hepatobiliary system, standardized extract of flavonoids thistle and herbal extract (Fumitory based) medication. The data of studies of varying degrees of evidence demonstrating the efficacy and safety of these phyto-medications described insufficiently judging by the studied aspects of their application. Presents the possibility of using the combined phyto-preparation Gepabene for the treatment of diseases of the hepatobiliary system.

Keywords: diseases of the hepatobiliary system, standardized extract of flavonoids thistle extract, medicinal herbs, fumitory extract, Gepabene.

Фитогепатопрепараты широко применяются в лечении внутренних болезней в качестве гепатопротекторов. Причем они чаще всего содержат в своем составе стандартизованный экстракт флавоноидов расторопши пятнистой. Немецкими учеными в 1968 г. из плодов расторопши был выделен силимарин. Силимарин – общее название химически связанных изомеров флавонолигнана из плодов расторопши. Основными биофлавоноидами в силимарине являются: силибинин, силидианин, силикристин, изосилибинины А и В, изосиликристин, таксифолин, среди которых силибинин обладает наибольшей биологической

активностью. Силимарин из необработанных экстрактов, являясь липофильным веществом, плохо растворим в воде, что не позволяет флавоноидам активно транспортироваться и всасываться в кишечнике. Для улучшения всасывания активного вещества фармацевтическая компания «Rottapharm/Madaus» внедрила специальный усложненный процесс совместной преципитации, обеспечивающий высокую очистку силимарина. Это позволило повысить биодоступность основного активного вещества – силибинина – до 85% (биодоступность других силимаринов около 20%). Во всех странах действует международный патент на

галеновую форму стандартизованного силимарина, увеличивающую всасывание активного вещества [1–5].

Стандартизованный оригинальный силимарин имеет ряд терапевтических эффектов [2, 6, 7]: мембраностабилизирующий, антиоксидантный, метаболический, противовоспалительный, дезинтоксикационный, регенеративный, антифибротический, цитопротективный, уменьшающий выраженность жировой дистрофии печени, а также содержание нейтрального жира в печени и холестерина в крови.

Мембраностабилизирующий эффект силибинина связан со ста-

билизацией мембран гепатоцитов с повышением сопротивляемости мембран и потерей внутриклеточных метаболитов. Силибинин блокирует фосфодиэстеразу, способствуя замедлению распада циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), и, соответственно, стимулирует снижение концентрации внутриклеточного кальция в гепатоцитах, уменьшает кальций-зависимую активацию фосфолипаз, повреждающих мембраны. Кроме того, дополнительный вклад в этот эффект вносят антиоксидантные и метаболические свойства флаволигнана [4].

При лекарственных поражениях печени стандартизированный силимарин восстанавливает процессы нормальной биотрансформации и уменьшает концентрацию электрофильных метаболитов физиологическим путем. Силибинин снижает уровень токсичных метаболитов, образующихся при биотрансформации ацетаминофена за счет торможения цитохрома P450, повышения запасов глутатиона в гепатоцитах и одновременного увеличения активности ферментов II фазы метаболизма, в частности глюкуронилтрансферазы. Именно глюкуронизация – основной вид конъюгации при метаболизации лекарственных веществ [1, 8, 9].

Участвуя в комплексообразовании белков и ферментов, силибинин действует в важных ферментативных реакциях, в частности, дыхательном и окислительном фосфорилировании [2]. Силимарин тормозит проникновение токсинов в клетки печени. Дезинтоксикационные свойства силибинина объясняются также и тем, что данный флавоноид вступает в конкурентные отношения с гепатотропными ядами за связь с рецепторами гепатоцитов [10]. Силимарин ингибирует фосфодиэстеразу, что способствует замедлению распада цАМФ, блокирует докусы связи ряда токсических веществ в их транспортных системах.

Значительное дозозависимое повышение содержания восстановленного глутатиона в печени под

действием силибинина повышает защиту органа от оксидативного стресса, поддерживая ее нормальную дезинтоксикационную функцию [1, 9, 11]. Благодаря наличию в молекуле фенольной структуры силимарин обладает способностью *in vivo* вступать в обратимые окислительно-восстановительные реакции «фенол–семихинон–хинон», в которых короткоживущий семихиноновый радикал выступает в качестве «ловушки» свободных радикалов [10, 12]. Под его действием снижается образование малонового диальдегида, а также предотвращается действие фактора некроза опухоли α (ФНО- α) на активацию реактивных форм кислорода, что также приводит к прерыванию процесса перекисного окисления липидов и предотвращает повреждение клеточных мембран и, соответственно, цитолитического синдрома [1, 4, 7, 9, 11, 13–15].

Образование комплексов между силимарином и кислородом обратимо, что позволяет изменять локальную концентрацию кислорода в клетке, защищая ее легкоокисляемые участки и реакционные центры, или поставлять кислород при его дефиците [2, 12]. Антиоксидантная активность силимарина проявляется уже при низких концентрациях, причем химические превращения высокообратимы. Считается, что это становится еще одной из причин низкой токсичности и малой вероятности передозировки силимарина в отличие от других фитопрепаратов с потенциальной гепатотоксичностью [2].

Неантиоксидантный механизм противовоспалительного и цитопротективного действия силибинина – его способность ингибировать липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты с подавлением синтеза активных медиаторов воспаления, особенно лейкотриенов В₄ в купферовских клетках. Показана способность силимарина подавлять ФНО- α -зависимую активацию нуклеарного фактора κ B (NF- κ B) в клеточных культурах. Необходимо помнить,

что NF- κ B является ключевым регулятором воспалительных и иммунных реакций, который, связываясь с ДНК, вызывает экспрессию генов. При пероральном приеме в моделях на животных силимарин замедляет активацию звездчатых клеток Ито, уменьшает синтез коллагена и тем самым замедляет процессы фиброгенеза в печени [1, 2, 4, 7, 11–14].

Стандартизированный силимарин повышает резистентность гепатоцитов, стабилизирует митохондриальные мембраны, снижая восприимчивость клеток к некоторым патогенным воздействиям, оказывая цитопротективное действие. Блокада фосфодиэстеразы под действием флавоноидов расторопши способствует замедлению распада цАМФ и как следствие – снижению содержания кальция внутри клеток, угнетению кальций-зависимого процесса активации фосфолипаз [1]. В гепатоцитах силибинин стимулирует полимеразу А-ядра, что способствует увеличению синтеза белков на рибосомах, повышению образования фосфолипидов. Регенеративный механизм действия силибинина обусловлен частичным структурным сходством молекулы силибинина со стероидными гормонами, которые могут влиять на синтез рибосомных РНК, непосредственно взаимодействуя с РНК-полимеразой А. Силибинин образует комплекс со стероидными цитоплазматическими рецепторами и транспортируется внутрь ядра клетки, где активирует РНК-полимеразу А [1, 3, 4, 15, 16].

По мере увеличения количества РНК, индуцированного силибинином, количество белков в гепатоцитах увеличивается на 10%. Усиление синтеза белка реализуется в ускорении регенерации гепатоцитов. При этом силибинин не оказывает влияния на скорость редупликации и транскрипции в измененных клетках с максимальным уровнем синтеза ДНК, что исключает возможность стимуляции силибинином опухолевого роста [1–4, 10]. Силибинин модулирует состояние

внутриклеточной серин/треониновой киназы, что сопровождается угнетением развития клеток гепатомы [17]. У силибинина обнаружена способность угнетать неконтролируемую пролиферацию опухолевых клеток (в частности, при опухолях предстательной и молочной желез). Данное действие может быть обусловлено подавлением активации ядерного фактора NF- κ B, рецепторов к трансформирующему фактору роста а, блокадой секреции опухолевыми клетками сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [4].

Под влиянием силибинина меняется качественный состав клеточных мембран с увеличением содержания жирных кислот и фосфолипидов, падением уровня триглицеридов и эфиров холестерина. Силимарин тормозит расщепление лецитина и фосфатидилэтаноламина, основную обменную реакцию между серином эндогенными мембранными фосфолипидами в печени и мозге [2, 10].

Считается, что эффект силимарина при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) обусловлен в основном уменьшением продукции агрессивных свободных радикалов, которые приводят к расстройству функций митохондрий, уменьшению продукции аденозинтрифосфата, нарушению конформации белков и ферментов [18]. Данные эффекты также приводят к стабилизации и уменьшению проницаемости клеточных мембран и ингибированию перекисного окисления липидов. Благодаря этим механизмам силимарин предотвращает потери трансаминаз, что также приводит к понижению выраженности синдрома цитолиза [3, 9, 19]. Силибинин как ряд других флавоноидов регулирует функциональное состояние стенок капилляров, уменьшает их ломкость, улучшает микроциркуляцию во внутренних органах [20].

Антифибротический эффект силимарина при хронических заболеваниях печени включает два аспекта: предупреждение форми-

рования и прогрессирования фиброза; воздействие на его обратное развитие [2]. В основе прямого фибролитического действия препарата лежат следующие процессы [5, 9]: индукция апоптоза миофибробластов, что приводит к прекращению избыточного синтеза экстрацеллюлярного матрикса печени, в первую очередь его фибриллярного компонента; подавление активности ингибиторов тканевых металлопротеиназ, вследствие чего повышается его протеолитическая деградация; увеличение клиренса активных форм кислорода. Следует упомянуть исследование на бабуинах, которым в течение 3 лет давали алкоголь. В группе животных, получавших силимарин, по результатам морфологического исследования печени и динамике сывороточных маркеров фиброза отмечены выраженное замедление развития фиброза и снижение частоты формирования цирроза печени [21]. В экспериментальной модели фиброза печени у крыс, индуцированного диметилнитрозамином, показано, что стандартизированный силимарин с высокой степенью доказательности снижал степень фиброза печени, содержание в ней коллагена [22].

Силибинин способен блокировать специфические места связывания двух мощных гепатотоксинов, содержащихся в ядовитых грибах рода *Amanita* (бледная поганка), – аманитин (а-амантин)-циклический октапептид, ингибитор РНК-полимеразы II и их транспортные системы [4], а также останавливать индуцированную фаллоидином (основное токсическое вещество бледной поганки) потерю калия [2, 10]. Кроме того, при интоксикации ядом бледной поганки силибинин ограничивает нарушение липидного обмена, что характеризуется снижением содержания эфиров холестерина в сыворотке крови и повышением уровня свободных жирных кислот в печени [10]. Описаны терапевтические эффекты силимарина при отравлении лекарствами и органическими соединениями [15, 23].

Результаты исследований

Исследование HALT-C (The Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial) включало 1145 пациентов с гепатитом С, не ответивших на проведенную ранее противовирусную терапию, но давших согласие на продолжение лечения пегелированными интерферонами. У больных, использовавших одновременно и силимарин, отмечались меньшая выраженность печеночных симптомов (усталость, тошнота, боли в области печени, анорексия, мышечные и суставные боли) и лучший уровень качества жизни по сравнению с лицами, не получавшими препарат [24]. В целом считается, что пероральное применение препаратов расторопши при вирусном гепатите целесообразно при его сочетании с алкогольным или токсическим [19].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании при назначении силибинина при алкогольном циррозе печени выявлено достоверное снижение уровня трансаминаз крови и содержания проколлагена-III-пептида в печени по сравнению с плацебо-группой [25]. Трехмесячный прием силибинина по 140 мг 3 раза в день лицами с алкогольным стеатозом печени, несмотря на продолжающееся употребление алкоголя, способствовал снижению активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы, содержания холестерина и мочевой кислоты в крови, улучшению показателей бромфеноловой пробы. При биопсии печени отмечено значительное снижение выраженности стеатоза [10].

В исследовании, опубликованном в 1998 г., которое проводилось у 200 лиц с той же патологией и вирусной инфекцией, позитивного эффекта назначения 450 мг силимарина в сутки по сравнению с плацебо-группой в отношении уровня биохимических показателей установлено не было, хотя определялась тенденция к увеличению выживаемости в группе силимарина за счет уменьшения частоты кровотечений

и поражения центральной нервной системы ($p \approx 0,059$) [26]. Нельзя расценивать результаты работы как отрицательные, поскольку выживаемость – одна из твердых конечных точек, подтверждающая эффективность препарата с высокой доказательностью.

В 2005 г. коллектив авторов из Кохрановской гепатобилиарной группы (Копенгаген, Дания) провели систематический обзор эффективности экстракта расторопши пятнистой у пациентов с алкогольной болезнью печени, в том числе сопровождающейся вирусными гепатитами В и С. Исследователи пришли к выводу, что экстракт расторопши не изменял частоту осложнений основного заболевания и смертельных случаев во всех группах, при этом только в одном из отобранных исследований, опубликованном в 1989 г., авторы наблюдали уменьшение смертности пациентов с алкогольной болезнью печени [27]. В данном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включившем 170 лиц с алкогольным циррозом печени и пролеченных стандартизированным силимарином, 4-летняя выживаемость была достоверно выше, чем в группе, получавшей плацебо ($58 \pm 9\%$ против $39 \pm 9\%$); $p = 0,036$ [28].

При анализе смертельных исходов, обусловленных болезнью печени, также только в одном исследовании эффективность силимарина была подтверждена. Обнаружено, что силимарин статистически значимо нормализовал уровни билирубина и g-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Результаты мета-анализа влияния силимарина на уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и АСТ авторы сочли неопределенными, так как при использовании модели фиксированных эффектов уровни показателей статистически достоверно снижались, при использовании модели случайных эффектов – нет [27].

Недостатком данного обзора является тот факт, что анализируется только одна работа, посвя-

щенная изучению морфологических изменений ткани печени под влиянием экстракта расторопши [29, 30]. В данном исследовании, включившем 116 пациентов с алкогольной болезнью печени, не было обнаружено значимого улучшения гистологической картины при использовании силимарина в суточной дозе 420 мг на протяжении 3 мес. в сравнении с плацебо [31], в то же время к моменту написания указанного обзора уже был опубликован ряд других подобных сообщений, которые, возможно, были забракованы по той или иной причине при первичном анализе [29, 30]. Среди них рандомизированное двойное слепое исследование, в котором у лиц с алкогольной болезнью печени было установлено улучшение морфологической картины (у 14 из 15 больных интервенционной группы) на фоне значительного снижения уровня АСТ и АЛТ по сравнению с участниками контрольной группы (4 из 14 человек) [32].

Следует согласиться с мнением А.В. Матвеева и соавт. [29, 30], что авторами были применены жесткие критерии включения исследований в обзор, непонятна логика комбинирования исследований алкогольной болезни печени и вирусных гепатитов. Соответственно, авторы обзора [27], принимая во внимание низкое методологическое качество работ, затруднились сделать однозначный вывод о влиянии силимарина на смертность пациентов с алкогольной болезнью печени и алкогольной болезнью в сочетании с гепатитами В и/или С.

В то же время анализ 8 исследований эффективности силимарина у лиц с алкогольным поражением печени позволил сделать вывод об уменьшении смертности в группе силимарина, относительный риск составил 0,39 ($p = 0,02$). При включении в мета-анализ больных с инфекцией (гепатиты В, С, В+С) относительный риск равнялся 0,5 [26]. Необходимо отметить, что ни в одной из работ, включенных в обзор, не было продемонстриро-

вано увеличения смертности при приеме силимарина, что позволило авторам мета-анализа сделать вывод о хорошем профиле безопасности препарата.

В 2008 г. коллектив швейцарских исследователей опубликовал обновленную версию [33] своего мета-анализа 2001 г., посвященного клиническому опыту использования силимарина. В анализ были включены 19 работ, название, дизайн которых отвечали критериям «двойной» или «слепой». При алкогольной болезни печени уровень АСТ достоверно снижался в группах, принимавших данный препарат. При незначительных различиях между эффектами силимарина и плацебо на общую смертность пациентов с алкогольной болезнью печени (16,1 и 20,5% соответственно) препарат существенно влиял на смертность, обусловленную патологией печени (10,0 и 17,3%); $p < 0,01$. Препарат снижал частоту осложнений алкогольного гепатита, в частности энцефалопатии.

В заключение хотелось бы обратиться к обзору, подготовленному А.В. Матвеевым и соавт. [29, 30], в котором подчеркивается, что, несмотря на дискуссионный характер вопроса о влиянии на процессы фиброобразования, стандартизированный силимарин является эффективным препаратом у лиц с алкогольной болезнью печени, позволяющим добиться позитивного лабораторного ответа и уменьшения выраженности субъективных симптомов, не проявляя при этом негативного действия на выживаемость больных. Для окончательного суждения по этому вопросу необходимо проведение рандомизированных клинических исследований с хорошим дизайном, включающим анализ твердых конечных точек.

Обнаружено, что силимарин снижает уровень гликемии натощак, содержание гликозилированного гемоглобина в крови повышает тощачковый уровень инсулина при сахарном диабете типа 1 на фоне цирроза печени [34]. Следует

отметить итальянское 12-месячное рандомизированное исследование, включавшее 60 пациентов с алкогольным циррозом печени и инсулинозависимым сахарным диабетом. Силимарин в дозе 600 мг/сут. статистически достоверно ($p < 0,01$) снижал потребность в инсулине, концентрацию глюкозы и инсулина в крови (натощак и среднесуточный уровень), содержание гликозилированного гемоглобина, глюкагонстимулированного С-пептида и малонового диальдегида по сравнению с исходными показателями и плацебо-группой [35].

В предварительных данных наблюдения за 85 пациентами с НАЖБП в комбинации с вирусным гепатитом С и без него изучалась эффективность комплекса силимарина, витамина Е и фосфолипидов. Отмечены значительное улучшение самочувствия больных, снижение концентрации инсулина в крови, активности трансаминаз, выраженности гепатоза [36]. Через год были опубликованы данные, свидетельствующие, что у пациентов с НАЖБП, но не в сочетании с вирусным гепатитом, наблюдались значительное уменьшение выраженности фиброза (при ультразвуковом исследовании), стойкое снижение уровня трансаминаз, понижение гиперинсулинемии у всех пролеченных больных [37].

В плацебо-контролируемом исследовании, включившем 50 лиц с НАЖБП, силимарин в суточной дозе 140 мг в течение 8 нед. способствовал статистически достоверной активности трансаминаз ($p < 0,001$). В плацебо-группе такого эффекта не наблюдалось [38]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании пациентам с НАЖБП назначался силимарин в суточной дозе 280 мг в течение 2 мес. Выявлено уменьшение уровня АЛТ (нормализация в 52% случаев против 18% случаев в плацебо-группе) и АСТ (62% больных против 20% больных в плацебо-группе); $p < 0,0001$. Отмечен хороший профиль безопасности препарата [39].

Имеется сообщение, что оригинальный силибинин отличается высокой эффективностью при жировой дистрофии печени неалкогольной этиологии, возникающей вследствие лекарственной гепатотоксичности. У лиц с жировой дистрофией печени или лекарственным гепатитом, получавших силибинин, в течение 7 дней нормализовалась активность глутамат-пируват-трансаминазы, в то время как в плацебо-группе данный эффект достигался только на 23-й день. В отношении ГГТП данные показатели составляли 10 и 14 дней соответственно [10]. Эффективность оригинального силимарина показана в отношении лекарственных гепатитов, вызванных приемом психотропных препаратов; показана в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами [40] и открытом контролируемом исследовании [41].

В последние 20 лет публикуются клинические работы, в которых демонстрируются антифибротические свойства силимарина, основным объектом этих исследований являются пациенты с метаболическим синдромом и печеночным стеатозом, алкогольной болезнью печени [29, 30]. Эффект обнаружен с помощью чувствительных биохимических маркеров фиброгенеза, таких как проколлаген-III-пептид.

Антифибротический эффект стандартизированного силимарина обнаружен в клиническом исследовании, включившем 792 пациентов со стеатозом печени, стеатогепатитом и циррозом печени разной этиологии, которые в течение 12 нед. получали стандартизированный силимарин в дозе 140 мг 2–3 раза в день. К окончанию курса лечения у 95,7% больных обнаружено существенное улучшение или клинико-биохимическая ремиссия заболевания с нормализацией содержания проколлаген-III-пептида, сывороточного маркера фиброза [12].

Недавно были опубликованы результаты 6-месячного плацебо-

контролируемого двойного слепого исследования, включившего 37 пациентов, перенесших радикальную простатэктомию по поводу рака предстательной железы. Больные были рандомизированы для получения 570 мг силимарина и 240 мкг селенометионина ($n=19$) или плацебо ($n=18$) ежедневно в течение 6 мес. Спустя 6 мес. у пациентов, получавших силимарин, отмечены снижение уровней липопротеинов низкой плотности и общего холестерина, повышение сывороточного уровня селена, качества жизни; это позволило авторам сделать вывод, что препарат может быть эффективным средством снижения риска прогрессирования рака вследствие тесной взаимосвязи степени дислипидемии и прогрессирования данного онкологического процесса [43].

Основное действующее вещество дымянки лекарственной – производное фумаровой кислоты – алкалоид протопин. В целом свойства фумарина представляются следующими [6, 13, 19, 44–46]: холеретическое, спазмолитическое, снижение литогенности желчи, нормализация количества секретируемой желчи, снижение метеоризма, нормализация тонуса толстой кишки.

Холекинетическое и спазмолитическое действия фумарина не противоречат друг другу, приближая его влияние к эффектам холецистокинина, разрешая спазм сфинктера Одди, нормализуя моторную функцию желчевыводящих путей при их дискинезии как по гиперкинетическому, так и гипокинетическому типу. Благодаря механизму обратной связи фумарин снижает всасывание холестерина в кишечнике, его секрецию в желчь и синтез холестерина в печени, эффективно восстанавливает дренажную функцию желчевыводящих путей, предупреждая развитие застоя желчи и образование конкрементов в желчном пузыре, облегчает поступление желчи в кишечник.

Соответственно, комбинированный препарат, содержащий оба

данных фитосредства, имеет большие перспективы для применения. Таким средством является Гепабене, одна капсула которого содержит сухой экстракт плодов расторопши пятнистой 83,1 мл, в том числе силимарин в количестве 50 мг с содержанием силибинина 22 мг, а также сухой экстракт травы дымянки лекарственной, в том числе протопина 4,13 мг. Соответственно, лечебные свойства препарата определяются оптимальным сочетанием гепатопротекторного действия экстракта расторопши пятнистой и нормализующего секрецию желчи и моторику желчевыводящих путей влияния дымянки аптечной. Именно поэтому данный препарат с учетом результатов большого количества исследований рекомендуется в составе комплексной терапии для профилактики и лечения заболеваний желчевыводящих путей, постхолецистэктомического синдрома, хронических токсических поражений печени, в комплексной терапии лиц со стеатозом печени и сахарным диабетом типа 2 [8, 19, 44, 46–49].

В отечественном описательном клинико-биохимическом исследовании 33 пациентам с жировой болезнью печени назначали Гепабене по 1 капсуле – 3 раза в сутки во время еды в течение 12 нед. У всех больных были купированы боли в правом подреберье, чувство тяжести сохранились у 5 из 30, диспептический синдром – у 7 из 23, причем выраженность симптомов снизилась и у них. У 22 пациентов с нарушениями моторной функции билиарного тракта отмечено ее восстановление. Установлено достоверное снижение уровней АСТ, АЛТ, ГГТП [50].

В отделении хронических заболеваний печени ЦНИИ гастроэнтерологии были отобраны 42 пациента (13 мужчин и 29 женщин) в возрасте от 60 до 74 лет (средний возраст 64,9 года) с хроническими поражениями печени невирусной этиологии (алкогольной, лекарственной, метаболической). Гепабене назначали в дозе 2 капсулы 3 раза в день в течение

месяца. У 88% отмечена положительная динамика клинико-биохимических показателей и моторной функции желчного пузыря. На фоне приема Гепабене качество жизни как хорошее оценили 62% пациентов, удовлетворительное – 26%, без изменений – 12%. Среди больных с отсутствием улучшения были лица с желчнокаменной болезнью. В процессе динамического наблюдения были зарегистрированы приступы боли в правом подреберье с иррадиацией в лопатку, отмечено транзиторное увеличение активности в 1,5–2 раза, а также АЛТ, щелочной фосфатазы и ГГТП по сравнению с исходным уровнем, что не исключало наличие дисфункции сфинктера Одди (билиарный вариант). Двое пациентов были подвергнуты плановой лапароскопической холецистэктомии. Отмечены уменьшение болевого синдрома на 3–4-е сутки от начала приема препарата и его исчезновение к концу 2-й недели у 58% лиц; улучшение аппетита и нормализация стула к концу 1-й недели терапии – у 82%; улучшение настроения и уменьшение слабости через 3 нед. – у 64%.

Показатели цитолиза нормализовались у 24%, тенденция к нормализации гиперферментемии (до 1,3 нормы) выявлена в 53% случаев; получено снижение ферментов холестаза до 1,5 нормы во всех случаях повышения. Установлено снижение на 28% содержания общего холестерина и триглицеридов у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом. Нормализация сократительной функции желчного пузыря отмечена у 64%, исходно имевших дисфункцию по гипомоторному типу; увеличение холеретической активности обнаружено в 31% случаев; исчезновение сладжа выявлено у 28% больных. Полученные данные позволили авторам сделать вывод, что применение Гепабене приводит к снижению клинико-биохимической активности у пациентов пожилого возраста при хронических поражениях печени алкогольной этиологии и метаболических сдвигах [46].

Рекомендованные способы применения и дозы

Взрослым препарат обычно назначают по 1 капсуле 3 раза в сутки. При ночном болевом синдроме рекомендуется дополнительно принимать еще 1 капсулу перед сном. При необходимости суточную дозу препарата можно увеличить до 6 капсул (максимальная суточная доза) в 3–4 приема в течение дня. Согласно опыту нашей кафедры [6] лучше начинать с назначения по 1 капсуле 2 раза (утром и в обед), а затем увеличивать дозу на 1 дозу каждые 2–4 дня для исключения излишней стимуляции желчного пузыря, что особенно актуально для лиц с болями спастического характера в правом подреберье. Целесообразен и индивидуальный подбор дозы в зависимости от выраженности моторно-тонических нарушений билиарного тракта и массы тела пациента. В ряде случаев целесообразно назначение препарата за 30 мин. до еды, так как дымянка подготавливает желчный пузырь к сокращению, а сам факт приема пищи является дополнительным стимулирующим фактором. В результате желчь взаимодействует с химусом более активно. Если же выделение желчи происходит с запозданием, уже после эвакуации химуса из двенадцатиперстной кишки в межпищеварительный период могут появляться горечь во рту, дискомфорт в эпигастрии за счет патологического дуоденогастроэзофагеального рефлюкса и формирования рефлюкс-гастрита [6].

Заключение

Комбинированный фитопрепарат Гепабене является эффективным и безопасным средством терапии ряда заболеваний гепатобилиарной системы как моносредство, так и в составе комплексной терапии. Соответственно, его следует рекомендовать практическим врачам для использования на всех этапах помощи больным с данной патологией.

Список литературы

1. Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени. Учебно-методическое пособие. Институт усовершенствования врачей. – М.: ФНМХЦ им. Н.И. Пирогова, 2010. / Butorova L.I., Kalinin A.V., Loginov A.F. Lekarstvennyye porazheniia pecheni. Uchebno-metodicheskoe posobie. Institut usovershenstvovaniia vrachei. – М.: FNMKHTs im. N.I. Pirogova, 2010. [in Russian]
2. Губергриц Н.Б., Фоменко П.Г., Лукашевич Г.М., Голубова О.А. Фармакотерапевтические эффекты и клинические возможности эталонного препарата силимарина. Фарматека. – 2012; 2: 24–31. / Gubergrits N.B., Fomenko P.G., Lukashevich G.M., Golubova O.A. Farmakoterapevticheskie efekty i klinicheskie vozmozhnosti etalonnogo preparata silimarina. Farmateka. – 2012; 2: 24–31. [in Russian]
3. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. – М.: 4TE Art, 2011. / Morozov S.V., Kucheriavyi Iu.A. Gepatoprotektory v klinicheskoi praktike: ratsional'nye aspekty ispol'zovaniia. Posobie dlia vrachei. – М.: 4TE Art, 2011. [in Russian]
4. Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. Гепатопротекторы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / Okovityi S.V., Bezborodkina N.N., Uleichik S.G., Shulenin S.N. Gepatoprotektory. – М.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]
5. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н. и др. Фиброз печени: механизмы развития и вопросы терапии. Фарматека. – 2011; 12: 16–22. / Iakovenko E.P., Iakovenko A.V., Ivanov A.N. i dr. Fibroz pecheni: mekhanizmy razvitiia i voprosy terapii. Farmateka. – 2011; 12: 16–22. [in Russian]
6. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Гуртовенко И.Ю. Применение препарата Гепабене в терапии бескаменного холецистита. Consilium Medicum. – 2012; 14 (8): 36–40. / Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N., Gurtovenko I.Iu. Primenenie preparata Gepabene v terapii beskamennogo kholetsistita. Consilium Medicum. – 2012; 14 (8): 36–40. [in Russian]
7. Kren V., Valterova D. Silybin and silymarin – new effects and applications. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. – 2005; 149 (1): 29–41.
8. Успенский Ю.П., Балукова Е.В. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит. Consilium Medicum. – 2009; 11 (1): 41–5. / Uspenskii Iu.P., Balukova E.V. Metabolicheskii sindrom i nealkogo'nyi steatogepatit. Consilium Medicum. – 2009; 11 (1): 41–5. [in Russian]
9. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Лекарственные поражения печени: учебное пособие для врачей. – М.: Форте Принт, 2012. / Khomeriki S.G., Khomeriki N.M. Lekarstvennyye porazheniia pecheni: uchebnoe posobie dlia vrachei. – М.: Forte Print, 2012. [in Russian]
10. Скакун Н.П., Шманько В.В., Окريمович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. – Тернополь, 1995. / Skakun N.P., Shman'ko V.V., Okrimovich L.M. Klinicheskaiia farmakologiia gepatoprotektorov. – Ternopol', 1995. [in Russian]
11. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины. Здоров'я України. – 2009; 6/1: 7–10. / Tkach S.M. Effektivnost' i bezopasnost' gepatoprotektorov s tochki zreniia dokazatel'noi meditsiny. Zdorovia Ukrainy. – 2009; 6/1: 7–10. [in Russian]
12. Гарник Т. Гепатопротекторное действие фитосредств в комплексной терапии и реабилитации больных хроническим гепатитом. Ліки України. – 2002; 11: 2–5. / Garnik T. Gepatoprotekturnoe deistvie fitosredstv v kompleksnoi terapii i reabilitatsii bo'lynykh khronicheskim hepatitom. Liky Ukrainy. – 2002; 11: 2–5. [in Russian]
13. Успенский Ю.П., Балукова Е.В. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит. Consilium Medicum. – 2009; 11 (1): 41–5. / Uspenskii Iu.P., Balukova E.V. Metabolicheskii sindrom i nealkogo'nyi steatogepatit. Consilium Medicum. – 2009; 11 (1): 41–5. [in Russian]
14. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Возможности применения гепатопротекторов в практике врача-терапевта. Consilium Medicum. – 2010; 12 (8): 72–6. / Bakulin I.G., Sandler Iu.G. Vozmozhnosti primeneniia gepatoprotektorov v praktike vracha-terapevta. Consilium Medicum. – 2010; 12 (8): 72–6. [in Russian]
15. Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. Гепатопротекторы: Рациональные аспекты применения: учебное руководство для врачей. – М.: Форте Принт, 2012. / Kucheriavyi Iu.A., Morozov S.V. Gepatoprotektory: Ratsional'nye aspekty primeneniia: uchebnoe rukovodstvo dlia vrachei. – М.: Forte Print, 2012. [in Russian]
16. Saller R., Brignoli R., Melzer J., Meier R. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. Forsch Komplementmed. – 2008; 15 (1): 9–20.
17. Garcia-Macera P., Mateo J. Silibinin inhibits hypoxia-inducible factor-1alpha and mTOR/p70S6K/4E-BP1 signalling pathway in human cervical and hepatoma cancer cells: implications for anticancer therapy. Oncogene. – 2009; 28 (3): 313–24.
18. Abenavoli L., Aviello G., Capasso R. et al. Milk thistle for treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Hepat Mon. – 2011; 1 (3): 173–7.
19. Полунина Т.Е., Маев И.В. Место гепатопротекторов в практике интернистов. Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.). – 2010; 1. / Polunina T.E., Maev I.V. Mesto gepatoprotektorov v praktike internistov. Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.). – 2010; 1. [in Russian]
20. Маев И.В., Петухов А.Б., Тутельян В.А. и др. Биологически активные добавки к пище в профилактической и клинической медицине. Учебно-методическое пособие. – М.: ВУНМЦ, 1999. / Maev I.V., Petukhov A.B., Tutel'ian V.A. i dr. Biologicheskii aktivnyye dobavki k pishche v profilakticheskoi i klinicheskoi meditsine. Uchebno-metodicheskoe posobie. – М.: VUNMTs, 1999. [in Russian]
21. Lieber C.S., Leo M.A., Cao Q. et al. Sylimarin retards the progression of alcohol-induced hepatitis fibrosis in baboons. J. Clin Gastroenterol. – 2003; 37: 336–9.
22. Lin Y.L., Hsu Y.T., Huang Y.T. Antifibrotic effects of a herbal combination regimen on hepatic fibrotic rats. Phytother Res. – 2008; 22 (1): 69–76.
23. Ennecker-Jans S.A., van Daele P.L., Blonk M.I. et al. Amatoxin poisoning due to soup from personally picked deathcap mushrooms (*Amanita phalloides*). Ned Tijdschr Geneeskd. – 2007; 151 (13): 764–8.
24. Seeff L.B., Curto T.M., Szabo G. et al. Herbal product use by persons enrolled in the hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis (HALT-C) Trial. Hepatology. – 2008; 47 (2): 605–12.

25. Feher J, Deak G., Muzes G. et al. Liver-protective action of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases. *Orv Hetil.* – 1989; 130 (51): 2723–7.
26. Parés A., Planas R., Torres M. et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J. Hepatol.* – 1998; 28 (4): 615–21.
27. Rambaldi A., Bradly P.J., Iaquinto G. et al. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases – a systematic Cochrane hepato-biliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials. *Am J. Gastroenterol.* – 2005; 100 (11): 2583–91.
28. Ferenci P., Dragosics B., Dittrich H. et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J. Hepatol.* – 1989; 9 (1): 105–13.
29. Матвеев А.В., Коняева В.И., Матвеева Н.В. Эффективность силимарина у пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольным стеатогепатозом. Эффективная фармакотерапия. – 2011; 4: 38–41. / Matveev A.V., Koniaeva V.I., Matveeva N.V. Effektivnost' silimarina u patsientov s alkogol'noi bolezni'u pecheni i nealkogol'nym steatogepatozom. Effektivnaia farmakoterapiia. – 2011; 4: 38–41. [in Russian]
30. Матвеев А.В., Коняева В.И., Матвеева Н.В. Эффективность силимарина при хронических диффузных заболеваниях печени. РЖГГК. – 2011; 5: 64–70. / Matveev A.V., Koniaeva V.I., Matveeva N.V. Effektivnost' silimarina pri khronicheskikh diffuznykh zabolovaniiax pecheni. RZhGGK. – 2011; 5: 64–70. [in Russian]
31. Trinchet J.C., Coste T., Levy V.G. et al. Treatment of alcoholic hepatitis with silymarin. A double blind comparative study in 116 patients. *Gastroenterol Clin Biol.* – 1989; 13 (4): 120–4.
32. Salmi H.A., Sarna S. Effects of silymarin on chemical, functional and morphological alterations of the liver. A double-blind controlled study. *Scand J. Gastroenterol.* – 1982; 17 (4): 517–21.
33. Saller R., Brignoli R., Melzer J., Meier R. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forsch Komplementmed.* – 2008; 15 (1): 9–20.
34. Мараховский Ю.Х. Легалон. – Минск, 2011. / Marakhovskii Yu.Kh. Legalon. – Minsk, 2011. [in Russian]
35. Velussi M., Cernigoi A.M., De Monte A. et al. Long-term (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients. *J. Hepatol.* – 1997; 26 (4): 871–9.
36. Federico A., Trappoliere M., Tuccillo C. et al. A new silybin vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations. *Gut.* – 2006; 55 (6): 901–2.
37. Loguercio C., Federico A., Trappoliere M. et al. The effect of a silybin-vitamin E-phospholipid complex on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci.* – 2007; 52 (9): 2387–95.
38. Hajaghamohammadi A.A., Ziaee A., Rafiei R. The efficacy of silymarin in decreasing transaminase activities in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. *Hepat Mon.* – 2008; 8 (3): 191–5.
39. Hashemi S.J., Hajiani E., Sardabi E.H. A placebo-controlled trial of silymarin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepat Mon.* – 2009; 9 (4): 265–70.
40. Palasciano G., Portincasa P., Palmeri V. et al. The effect of silymarin on malondialdehyd in patients receiving long-term treatment with psychotropic drugs. *Curr Ther Res.* – 1994; 55 (5): 537–45.
41. Saba P., Galeon F., Salvadorini F. et al. Therapeutic action of silymarin on chronic hepatopathies caused by psychopharmaceuticals. *Gazz Med Ital.* – 1976; 135: 236–51.
42. Schuppan D., Strosser W., Burkard G. et al. Verminderung der Fibrosierungsaktivitt du rch Legalon bei chronischen Lebererkrankungen. *Z Allg Med.* – 1998; 74: 577–84.
43. Vidlar A., Vostalova J., Ulrichova J. The safety and efficacy of a silymarin and selenium combination in men after radical prostatectomy – a six month placebo-controlled double-blind clinical trial. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2010; 154 (3): 239–44.
44. Новоженев В.Г., Белков С.А., Бакулин И.Г. Применение гепатопротективной терапии при лечении хронических заболеваний и поражений печени. Методические рекомендации. Под ред. А.Л. Ракова. – М.: Наброс Фарма Пат. Лтд., 2006. / Novozhenov V.G., Belkov S.A., Bakulin I.G. Primenenie gepatoprotektivnoi terapii pri lechenii khronicheskikh zabolovaniy i porazhenii pecheni: Metodicheskie rekomendatsii. Pod red. A.L. Rakova. – M.: Nabros Farma Pat. Ltd., 2006. [in Russian]
45. Губергриц Н.Б. Хроническая абдоминальная боль. Билиарная боль. Боль при заболеваниях печени. – М.: Медпрактика-М, 2007. / Gubergrits N.B. Khronicheskaiia abdominal'naia bol'. Biliarnaia bol'. Bol' pri zabolovaniiax pecheni. – M.: Medpraktika-M, 2007. [in Russian]
46. Ильченко Л.Ю. Гепабене в лечении патологии гепатобилиарной системы у пожилых. РМЖ. Болезни органов пищеварения (Прил.). – 2003; 1: 24–7. / Ilchenko L.Iu. Gepabene v lechenii patologii gepatobiliarnoi sistemy u pozhilykh. RMZh. Bolezni organov pishchevareniia (Pril.). – 2003; 1: 24–7. [in Russian]
47. Гаврилина Н.С., Ильченко Л.Ю. Билиарная патология и Гепабене. Справ. поликлин. врача. – 2012; 7: 16–9. / Gavriliina N.S., Ilchenko L.Iu. Biliarnaia patologiiia i Gepabene. Sprav. poliklin. vracha. – 2012; 7: 16–9. [in Russian]
48. Гаврилина Н.С. Место Гепабене в лечении алкогольной болезни печени. Справ. поликлин. врача. – 2012; 8: 6–12. / Gavriliina N.S. Mesto Gepabene v lechenii alkogol'noi bolezni pecheni. Sprav. poliklin. vracha. – 2012; 8: 6–12. [in Russian]
49. Осадчук М.А., Липатова Т.Е., Конькова А.В. Значение эпителиоцитов желудка, иммунопозитивных к NO-синтазе, в формировании хронического холецистита. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2004; 5: 26–30. / Osadchuk M.A., Lipatova T.E., Kon'kova A.V. Znachenie epiteliotsitov zheludka, immunopozitivnykh k NO-sintaze, v formirovanii khronicheskogo kholetsistita. Eksperim. i klin. gastroenterologiiia. – 2004; 5: 26–30. [in Russian]
50. Бурков С.Г., Арутюнов А.Т., Егорова Н.В. Эффективность препарата Гепабене в лечении жировой болезни печени. Фарматека. – 2010; 15: 87–92. / Burkov S.G., Arutiunov A.T., Egorova N.V. Effektivnost' preparata Gepabene v lechenii zhirovoy bolezni pecheni. Farmateka. – 2010; 15: 87–92. [in Russian]

Впервые опубликовано в журнале «Consilium Medicum», №08, 2015 г., стр. 28–34.

Гепабене®



Краткая Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства.

Торговое название: Гепабене®.

Международное непатентованное название: нет.

Лекарственная форма: капсулы.

Состав: одна капсула содержит активные вещества – дымянки лекарственной травы экстракта сухого 275,10 мг, расторопши пятнистой плодов экстракта сухого (эквивалентно силимарину) 83,10 мг.

Показания к применению: растительный лекарственный препарат для стимуляции желчной секреции и для облегчения жалоб при расстройстве пищеварения легкой степени тяжести, а также спастического характера (боли, вздутие, метеоризм).

Способ применения и дозы: Гепабене® назначают по 1 капсуле 3 раза в сутки перед едой, не разжевывая, с достаточным количеством жидкости. Если жалобы усугубляются, или если пациент не испытывает улучшение самочувствия через 2 недели, следует проконсультироваться с врачом.

Побочные действия: иногда – небольшой слабительный эффект, небольшой диуретический эффект; редко – тошнота, диспепсия, диарея, аллергические реакции (сыпь, зуд).

Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, желчекаменная болезнь, острые воспалительные заболевания печени и желчевыводящих путей, детский возраст до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия: при одновременном применении Гепабене® и пероральных контрацептивов и препаратов, которые используются для гормональной замещающей терапии, возможно уменьшение эффектов последних; силимарин может усилить эффект таких лекарств, как диазепам, алпрозолам, кетоконазол, ловастатин, винбластин из-за его подавляющего действия на систему цитохрома P 450.

Особые указания: не рекомендуется применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания из-за недостаточности данных. Противопоказано применение в детском возрасте до 18 лет.

Условия отпуска из аптек: без рецепта.

Перед применением ознакомьтесь с полной версией Инструкции по применению препарата.

За дополнительной информацией о препаратах компании Тева, для сообщения о нежелательных реакциях и претензиях по качеству обращайтесь: ТОО «Ратиофарм Казахстан», 050059 (А15Е2Р), г. Алматы, пр. Аль-Фараби 17/1, БЦ Нурлы-Тай, 5Б, 6 этаж. Телефон: (727)3251615, e-mail: info.tevakz@tevapharm.com, web site: www.teva.kz.

Reg. номер РК-ЛС-5№010703 от 16.11.2017., бессрочно.

Қолдану бойынша Қысқаша Нұсқаулық.

Саудалық атауы: Саудалық атауы: Гепабене®.

Халықаралық патенттелмеген атауы: жоқ.

Дәрілік түрі: капсулалар.

Құрамы: бір капсуланың құрамында белсенді заттар – 275,10 мг дәрілік көгілдір шөбінің құрғақ экстрактісі, 83,10 мг алатікен жемісінің құрғақ экстрактісі (силимаринге баламалы).

Қолданылуы: өсімдік тектес дәрілік препарат өт секрециясын стимуляциялауға және ауырлық дәрежесінің жеңіл ас қорыту бұзылысы кезінде шағымдарды жеңілдетуге арналған, сондай-ақ спастикалық сипатта (ауыру, кебуі, метеоризм).

Қолдану тәсілі және дозалары: Гепабене® тәулігіне 3 рет 1 капсуладан тағайындайды тамақ ішер алдында, шайнамай, жеткілікті мөлшердегі сумен ішке қабылдайды. Егер шағымдар үдесе немесе пациент 2 аптадан кейін өзін жақсы сезінбесе, дәрігермен кеңескен жөн.

Жағымсыз әсерлері: кейде – азғантай іш жүргізетін әсер, азғантай диуретикалық әсер; сирек – жүрек айну, диспепсия, диарея, аллергиялық реакциялар (бөртпе, қышыну).

Қолдануға болмайтын жағдайлар: препараттың компоненттеріне жоғары жеке сезімталдық, өт-тас ауруы, бауыр мен өт шығару жолдарында жедел қабыну аурулары, 18 жасқа дейінгі балалар.

Дәрілермен өзара әрекеттесуі: бір мезгілде Гепабене және пероральді контрацептивтер мен гормональді орын басатын ем үшін қолданылатын препараттарды қолданғанда соңғыларының әсері төмендеуі мүмкін; силимарин цитохрома P 450 жүйесіне басатын әсер ететіндіктен, диазепам, алпрозолам, кетоконазол, ловастатин, винбластин сияқты дәрілердің әсерін күшейтуі мүмкін.

Айрықша нұсқаулар: 18 жасқа дейінгі балаларға қолдануға болмайды. Деректердің жеткіліксіздігіне байланысты препаратты жүктілік және емшек емізу кезеңінде қолдану ұсынылмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары: рецептісіз.

Қолданар алдында Препаратты қолдану бойынша нұсқаулықтың толық нұсқасымен танысыңыз.

Тева компаниялары тобының препараттары туралы қосымша ақпарат алу үшін, жағымсыз реакциялар туралы және сапа жөніндегі шағымдарыңызды хабарлау үшін келесі мекенжай бойынша хабарласыңыз: «Ратиофарм Қазақстан» ЖШС, 050059 (А15Е2Р), Алматы қ., Өл Фараби д., 17/1, Нұрлы Тай БО, 5Б, 6-қабат. Телефон: (727)3251615, e-mail: info.tevakz@tevapharm.com, web site: www.teva.kz.

Тіркеу куәлігінің нөмірі РК-ЛС-5№010703, берілген күні 16.11.2017 ж., мерзімсіз.

Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у детей: возможности диагностики и терапии



Д.В. Усенко – д.м.н., Е.А. Горелова – к.м.н.
Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора,
г. Москва

Острые кишечные инфекции вирусной этиологии являются одной из наиболее распространенных групп инфекционных заболеваний в детском возрасте. Широкая распространенность, нестойкость иммунитета, большая частота микст-инфекций определяют стабильно высокий уровень заболеваемости, что в сочетании со значительной долей среднетяжелых и тяжелых форм является существенным бременем для отечественного здравоохранения. В статье представлены основные данные по этиологии, патогенезу, клинической картине и лечению данной группы заболеваний.

Ключевые слова: дети, острая диарея, ротавирусная инфекция, пробиотики.

D.V. Usenko – MD, E.A. Gorelova – PhD in Medicine

Central Research Institute of Epidemiology under Rospotrebnadzor, Moscow

Acute intestinal infections of viral etiology in children: prospects for diagnosis and therapy

Acute intestinal infections of viral etiology are among the most common groups of infectious diseases in childhood. The wide prevalence, instable immunity, high incidence of mixed infections result in a sustainably high incidence rate; this, in combination with a significant proportion of moderate to severe forms, is a heavy burden for the national health care. The article provides key data on the etiology, pathogenesis, clinical pattern and treatment of the group of diseases.

Keywords: children, acute diarrhea, rotavirus infection, probiotics.

Среди инфекционных заболеваний детского возраста острые кишечные инфекции (ОКИ) уверенно занимают лидирующие позиции. Данные статистических отчетов свидетельствуют о достаточно напряженной эпидемической ситуации по большинству нозологических форм с тенденцией к ежегодному приросту в объеме 4–7% [1]. Количество официально регистрируемых случаев ОКИ у детей от 0 до 17 лет составляет от 470 до 570 тыс. в год. Безусловно, оценить реальную распространенность ОКИ в детской популяции достаточно сложно, учитывая значительную долю стертых и легких форм заболевания. Помимо недоучета официальной заболеваемости, стертые и легкие формы ОКИ в детском возрасте могут играть важное значение в формировании нозокомиального инфицирования, в

первую очередь в отделениях респираторных инфекций, при госпитализации больных ОРВИ, у которых нередко регистрируются нарушения стула, без проведения должной лабораторной диагностики. К примеру, в 2010 г. в детских стационарах было зафиксировано 2518 случаев ИСМП, из которых на долю ОКИ пришлось 34,8%, а в этиологической структуре лидировали ротавирусная (30%) и норовирусная инфекции (31,6%). К числу факторов, влияющих на данные о распространенности ОКИ, также относится высокая стоимость лабораторной верификации, необходимость одновременной детекции 10–15 видов возбудителей при относительной ретроспективности результатов этиологической расшифровки.

Острые диарейные заболевания входят в четверку главных причин

смерти детей на планете. По данным ВОЗ, в 2010 г. 11% всех смертей детей первых 5 лет жизни в мире были ассоциированы с острой диареей, уступив первое место лишь острой пневмонии (18%) [2]. В Европейском регионе на долю острых диарейных инфекций приходилось 13% от общего количества летальных исходов у детей в возрасте младше 5 лет. Американские исследователи сообщают о 150–250 млн. ежегодно регистрируемых случаев инфекционной диареи, около 450 тыс. взрослых и 160 тыс. детей госпитализируются в стационары и более 300 случаев заканчиваются летальным исходом [3].

Спектр возбудителей ОКИ крайне разнообразен и включает бактерии, вирусы и простейшие из различных таксономических групп. Бактериальные ОКИ могут вызы-

вать представители родов *Salmonella*, *Shigella*, патогенные штаммы *E. coli*, *Campylobacter*, *Staphylococcus*, *Klebsiella* и пр. Возбудителями вирусных ОКИ являются ротавирусы группы А и норовирусы, астровирусы, аденовирусы F, саповирусы (табл.). Обсуждается роль ротавирусов группы С, бокавирусов, вирусов аичи, парэховирусов, коронавирусов и прочих в развитии острого гастроэнтерита.

По данным международных исследований, от 50 до 80% случаев ОКИ у детей обусловлено диареегенными вирусами, и в первую очередь ротавирусами группы А и норовирусами 2-го генотипа [4, 5]. В России частота ротавирусного гастроэнтерита в структуре заболеваемости острыми кишечными инфекциями составляет 7–35%, а среди детей до 3 лет превышает 60% [6].

Ротавирусная инфекция. Возбудителем ротавирусного гастроэнтерита является вирус, входящий в обширный род *Rotavirus* семейства *Reoviridae*. Ротавирусная инфекция (РВИ) обуславливает более трети всех случаев тяжелых форм диареи в мире, от 20 до 60% госпитализаций по поводу ОКИ, при этом 95% детей переносят заболевание в первые 5 лет жизни. Для ротавирусов (RV) характерны антигенное разнообразие и высокий уровень генетической изменчивости. Как и вирус гриппа, RV имеет два типоспецифических антигена VP4 и VP7 (в наружной оболочке), которые определяют Р- и G-серотип каждого штамма. Секреторные копроантитела IgA к этим антигенам имеют основное протективное значение. К настоящему времени известно не менее 37 Р- и 27 G-серотипов RV группы А, патогенных для человека, которые в циркулирующих штаммах встречаются в самых различных сочетаниях [7]. Согласно данным зарубежных эпидемиологических исследований, наиболее распространенными комбинациями многие годы являются G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8] серотипы RV. В нашей стране в последние годы наибольшее распространение имел G4P [8] тип RV группы А, со-

ставлявший 50,2% в 2011–2012 гг. и 36,5% в 2012–2013 гг. [8].

Патогенез диарейного синдрома при РВИ многофакторный. Внедрение RV в энтероциты апикальной части микроворсин начальных отделов тонкого кишечника сопровождается их гибелью, замещением функционально неполноценными эпителиальными клетками с низкой ферментативной активностью, что приводит к развитию мальабсорбции углеводов. Однако на животных моделях было выявлено развитие диареи еще до формирования гистопатологических изменений тонкой кишки (важно отметить, что их распространенность достаточно ограничена и несопоставима с площадью слизистой тонкой кишки). Это позволило говорить о ведущей роли NSP4-белка – вирусного энтеротоксина – в развитии диарейного синдрома. NSP4 специфично связывается с неопознанным клеточным рецептором, вызывая активацию Ca^{2+} -транспортных систем и повышая его выход из внутриклеточного депо. Внутриклеточная экспрессия NSP4 приводит к нарушению структур межклеточных «плотных контактов» и увеличивает концентрацию филаментозного актина, что снижает барьерную функцию слизистой и повышает парацеллюлярную проницаемость. Помимо этого, целью NSP4-белка могут быть и клетки крипт, где он вызывает секрецию хлоридов, взаимодействуя с кальций-зависимыми ионными каналами, что также повышает экскрецию жидкости. Важное значение в развитии диареи при ротавирусной инфекции имеет влияние NSP4 на энтеринервную систему, что приводит к ишемии ворсин и усилению моторики кишечника. В исследованиях Hagbom et al. были получены новые данные о патогенезе рвоты при РВИ: установлена способность RV поражать энтерохромоаффинные клетки кишечника и стимулировать выработку 5-гидрокситриптамина (серотонина), что, в свою очередь, активирует вагусные афферентные пути и стимулирует стволовые структуры мозга, контролирующие рвоту [9].

Клинические проявления РВИ включают триаду симптомов: повышенную температуру тела, рвоту и понос – DFV-синдром (диарея, лихорадка, рвота). Заболевание в большинстве случаев характеризуется острым началом, развитием интоксикационного синдрома, симптомами поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и умеренными катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей. Указанные симптомы отмечают у 90% заболевших детей, возникают почти одновременно, в первые дни болезни. У 10% больных рвота и диарея появляются на 2–3 день заболевания. Длительность лихорадки у 70% детей не превышает 3 дней, у 30% больных может составить 7 дней и более. Рвота чаще бывает повторной и многократной (85–94% больных), хотя длительность ее у большинства больных не превышает 3 дней. Диарея является основным симптомом заболевания, при этом у половины детей частота стула составляет от 5 до 10 и более раз. Стул носит преимущественно энтеритический (у 80%) или энтероколитический (у 20%) характер. Наиболее тяжелое течение отмечается при микст-инфекции у детей раннего возраста.

Норовирусная инфекция. Калицивирусы человека включают более 80 вирусов, из которых патогенными для человека являются вирусы рода *Norovirus* и *Sapovirus*. Различают несколько генетических групп норовирусов (GI, GII, GIII, GIV и GV), которые подразделяются на разные кластеры или генотипы, серотипы, штаммы и изоляты. Большинство патогенных для человека норовирусов относятся к геногруппе GI (вирус Норфолк, вирус Пустыни Шилд и вирус Саут-Хэмптон), и GII (вирус Бристоль, вирус Лордсдейл, вирус Торонто, вирус Мексико, вирус Гавайи и вирус Снежных гор). Норовирусы группы II, генотип 4 (GII4), являются, по данным зарубежных исследований, причиной до 90% вспышек ОКИ. Вклад норовирусов в спорадическую заболеваемость ОКИ в нашей стране достигает 11,9–30% (в том числе 16,8% в моно-

инфекции и 13,1% – в сочетании с другими возбудителями) и уступает только ротавирусам.

Патогенез норовирусной инфекции изучен недостаточно. Достоверно не установлено место репликации норовирусов в клетках кишечника. В то же время вирус экскретируется с испражнениями и обнаруживается в рвотных массах.

В настоящее время клиника норовирусной инфекции изучена достаточно полно. При изучении 38 вспышек норовирусной инфекции у заболевших наблюдались следующие симптомы: тошнота (79%), рвота (69%), диарея (66%), головная боль (22%), лихорадка (37%), озноб (32%).

В исследованиях А.В. Горелова и соавт. показано, что у 62,96% детей с норовирусной инфекцией заболевание протекало в форме гастроэнтерита, у 37,04% – в форме гастроэнтероколита, у 35,18% больных в среднетяжелой форме, у 64,83% больных отмечалось легкое течение заболевания. Нередко норовирусная инфекция протекает в форме острого гастрита. Характерно острейшее начало заболевания – повышение температуры в течение 6–8 часов до 38,3–38,8°C, появляются озноб, ломота в теле, миалгия, головокружение, головная боль. На высоте интоксикации у детей обычно развивается тошнота и рвота, взрослые чаще страдают диареей.

Астровирусная инфекция. Открытые в 1975 г. С.Р. Madeley, В.Р. Cosgrove астровирусы (Ав) в настоящее время разделены на 2 рода: Mamastrovirus и Avastrovirus. Род Mamastrovirus включает в себя восемь типов Ав человека (human astroviruses – HAsTVs) и Ав животных. Согласно современным данным, вирус поражает главным образом эпителий тощей и подвздошной кишки. Однако повреждение слизистой кишечника и развитие воспаления были слабо выражены и носили неспецифический характер и, по мнению N.J. Sebire и соавт. (2004), являются неглавным в патогенезе диарейного синдрома. Высказывается мнение, что отсутствие гистопатологических изменений при АвИ,

по аналогии с холерой, косвенно свидетельствует о токсиноподобном действии возбудителя, которое может проявляться как прямым, так и опосредованным воздействием на транспорт ионов в энтероцитах.

Описаний sporadических случаев астровирусной инфекции в доступной литературе мало. Для АвИ, по мнению ряда авторов, была характерна высокая частота легких и субклинических форм. Достаточно часто у детей авторы отмечали превалирование бессимптомных форм астровирусной инфекции. Клинически формы напоминали РВИ, но протекали более легко, хотя и с превалированием водянистой диареи. В последние годы все чаще стали обращать внимание на возрастающее значение астровирусов в развитии диарей у лиц с иммунодефицитами, включая ВИЧ-инфекцию, а также при нозокомиальных инфекциях.

Аденовирусная инфекция. Диареогенные аденовирусы (ЕАds) серотипов 40 и 41, входящие в группу F семейства Adenoviridae, впервые были идентифицированы в 1975 г. Удельный вес аденовирусных кишечных инфекций в общей структуре вирусных ОКИ колеблется от 1–2 до 22–38% в разных регионах. По данным Козиной Г.А., ЕАds был идентифицирован у 4,1% госпитализированных по поводу ОКИ детей в г. Москве, главным образом у детей от 3 до 7 лет.

Клиническая картина ЕАds характеризуется сочетанием гастроинтестинальных нарушений и интоксикационного синдрома. В большинстве случаев (68,2%) регистрируется подострое начало заболевания. У 86,4% детей в первые дни болезни отмечаются симптомы интоксикации, длительность которых не превышает 1–3 дней. Лихорадка имеет субфебрильный характер (43,2%) и сохраняется на протяжении 1–3 дней (54,5%). Рвота встречалась у 77,3% больных. Патологический стул у 90,9% появлялся в 1-й день и у $\frac{2}{3}$ больных был кратностью 4–9 раз в сутки. У большинства пациентов стул имел жидкий водянистый или жидкий каловый характер без патологических при-

месей. У трети больных отмечаются симптомы поражения респираторного тракта в виде умеренной гиперемии и зернистости мягкого неба и небных дужек, заложенность носа.

Лабораторная диагностика вирусных кишечных инфекций

Для верификации вирусной этиологии кишечной инфекции в настоящее время используются морфологические (электронная микроскопия), иммунологические (реакция пассивной гемагглютинации, реакция диффузионной преципитации в агаре, реакция латекс-агглютинации, радиоиммунный и иммуноферментный анализ), генетические методы, целью которых является обнаружение цельных вирионов, вирусного антигена, вирусспецифической РНК в копро-фильтратах, а также специфической сероконверсии.

Методом выбора для обнаружения большинства диареогенных вирусов является полимеразная цепная реакция. В последние годы также разработаны высокочувствительные и специфичные иммунохроматографические системы для экспресс-диагностики рота- и норовирусной инфекции.

Современные принципы терапии ОКИ вирусной этиологии у детей

Многолетние исследования и клинические наблюдения в педиатрической практике и клинике инфекционных болезней позволили сформулировать основные принципы и определить тактику лечения ОКИ у детей. Ключевым элементом в лечении острых диарей в детском возрасте является обеспечение комплексного подхода и этапность проводимой терапии с персонализированным выбором препаратов, учитывающим тяжесть, фазу и клиническую форму болезни, возраст ребенка и состояние макроорганизма к моменту заболевания.

Базисная терапия ОКИ вирусной этиологии включает пероральную регидратацию, диетотерапию, использование энтеросорбентов и

Таблица. Дифференциальная диагностика вирусных диарей [18–22]

Дифференциально-диагностические признаки	Ротавирусная инфекция	Норовирусная инфекция	Аденовирусная инфекция (серотипы 40 и 41)	Астро-вирусная инфекция	Энтеровирусная инфекция
Возраст	Разный, чаще от 6 месяцев до 3 лет	Преимущественно старший	Преимущественно от 6 месяцев до 3 лет	Разный	Преимущественно ранний
Сезонность	Зимне-весенняя	Осенне-зимняя	Зимне-весенняя	Осенне-зимняя	Весенне-летняя
Пути инфицирования	Контактно-бытовой, возможен пищевой и водный	Пищевой, водный	Воздушно-капельный, пищевой, водный, контактно-бытовой	Контактно-бытовой, пищевой, водный	Воздушно-капельный, пищевой, водный, контактно-бытовой
Начало болезни	Острое	Острое	Подострое	Острое	Острое, нередко внезапное
Основные симптомы в первые сутки болезни	Лихорадка, рвота, диарея	Лихорадка, многократная рвота	Диарея	Лихорадка и диарея	Возможны различные клинические формы
Локализация инфекционного процесса в желудочно-кишечном тракте	Гастроэнтерит, энтерит	Гастрит, гастроэнтерит	Гастроэнтерит, энтерит, энтероколит	Энтерит	Энтерит
Тяжесть болезни	Чаще легкая и среднетяжелая	Легкая и среднетяжелая	Легкая, реже среднетяжелая	Легкая	Чаще легкая и среднетяжелая
Лихорадка	Фебрильная или субфебрильная	Нормальная или субфебрильная	Субфебрильная, реже фебрильная	Нормальная или субфебрильная	Фебрильная
День появления лихорадки и динамика	С 1 дня с нарастанием к 3 дню	С 1 дня	С 1 дня со снижением ко 2–3 дню	С 1 дня со снижением ко 2–3 дню	В зависимости от клинической формы
Длительность лихорадки	2–3 дня	1–2 дня	1–3 дня	1–2 дня	3–5 дней
Катаральные симптомы	Гиперемия и отечность мягкого неба и небного язычка, острый ринит	Не характерен	Ринофарингит, ларинготрахеит, конъюнктивит	Не характерен	Фарингит, конъюнктивит
Рвота (частота, интенсивность, сроки появления, длительность)	У большинства, повторная или многократная, с 1-го дня болезни, 2–7 дней	Ведущий симптом (синдром «зимних» рвот), повторная или многократная, 3–4 дня	Однократная, реже повторная, со 2-го дня болезни, 1–2 дня	Не характерна	Повторная, до 7–10 дней
Боли в животе (характер, интенсивность, локализация)	Редко, умеренные, в верхней половине живота	Умеренные, в верхней половине живота	Часто, разной интенсивности, в верхней половине живота, в околопупочной или правой подвздошной области при явлениях мезаденита	Не характерны	Разлитые, приступообразные, в верхней половине живота
Метеоризм	У каждого третьего больного	В большинстве случаев	Возможен	Возможен	Возможен у половины больных
Характер стула	Обильный, водянистый, слабоокрашенный, без примесей	Жидкий или водянистый, без патологических примесей	Жидкий или водянистый, без патологических примесей	Жидкий или кашицеобразный, без патологических примесей	Жидкий или водянистый, с незначительной примесью слизи
Максимальная частота стула	6–10 раз	3–5 раз	4–6 раз	До 5 раз	5–10 раз
Сроки появления и дальнейшая динамика диареи	С первого дня болезни с последующим нарастанием	1–2 сутки	С первого дня болезни с последующим уменьшением к 3–4 дню	С первого дня	С первого дня болезни с последующим нарастанием
Длительность диареи	2–7 дней	3–4 дня	Более 5 дней	До 10–14 дней	До 10–14 дней
Гепатолитенальный синдром	Не характерен	Не характерен	У части больных	У части больных	Возможен
Экзантема	Не характерна	Не характерна	Не характерна	Не характерна	Пятнистая, пятнисто-папулезная

пробиотиков. В острой фазе ОКИ патогенетически обосновано назначение **пероральной регидратационной терапии**. Активное использование с первых часов появления симптомов кишечной дисфункции глюкозо-солевых растворов, рекомендованных ВОЗ для профилактики и лечения обезвоживания организма, способствовало значительному снижению смертности и частоты осложнений, связанных с диареей. Современные комплексные, прежде всего низкоосмолярные (245 и ниже мосм/л), регидратационные растворы для приема внутрь позволяют добиться высокой эффективности терапии при коррекции дегидратации умеренной степени у детей практически любого возраста. Мета-анализ 15 рандомизированных клинических исследований, выполненный в 2001 г. Seokyoung Nahn, показал, что применение растворов для оральной регидратации со сниженной осмолярностью оптимизирует всасывание воды и электролитов в кишечнике в большей степени, чем использование гиперосмолярных растворов. Также данный тип растворов уменьшает потребность в инфузионной терапии, снижает выраженность диарейного синдрома и рвоты, при этом не было зарегистрировано случаев клинически значимой гипонатриемии, за исключением случаев холеры.

Диетотерапия. Ключевое место в программе лечения ОКИ занимает диетотерапия, которая выступает одновременно как самостоятельный вид терапии и является частью патогенетической терапии на всех этапах болезни. К настоящему времени сформулированы и общепризнаны основные принципы питания при кишечных инфекциях в раннем детском возрасте, в т.ч.:

- питание детей до 1 года при отсутствии оптимального естественного вскармливания следует проводить с использованием детских молочных смесей. Установлен четкий положительный эффект использования адаптированных смесей с пробиотическими добавками, которые благотворно влияют на функцио-

нальное состояние и микробиоценоз кишечника, снижают риск наложения вторичной вирусно-бактериальной флоры и повышают резистентность организма к различным внешним факторам;

- патогенетически обоснованным видом лечебного питания является использование безлактозных или низколактозных смесей, доказавших свою эффективность в комплексном лечении водянистого типа диарей;
- учитывая высокую частоту развития реактивных изменений поджелудочной железы при ОКИ, в терапии детей до 1 года при тяжелом течении заболевания целесообразно использование смесей на основе гидрализатов или продуктов энтерального питания.

Детям старше года при тяжелых формах ОКИ могут быть рекомендованы продукты лечебного энтерального клинического питания.

Во всех остальных случаях набор продуктов по составу и количеству пищевых веществ должен соответствовать ферментативным возможностям патологически измененной тонкой кишки. В острый период диареи используется механически протертая пища с исключением пищевых продуктов, усиливающих моторно-эвакуаторную и секреторную функции кишечника.

Одним из современных подходов к питанию при ОКИ у детей, активно внедряемых в клиническую практику, является ступенчатая диетотерапия, подразумевающая этапность организации нутритивной поддержки в зависимости от возраста, стадии заболевания и формы тяжести.

Энтеросорбция. Неотъемлемой частью терапии ОКИ является применение энтеросорбентов в качестве средства этиотропной и патогенетической терапии диарей разного типа. Во всем мире энтеросорбция признана единственным эффективным, с позиции доказательной медицины, методом этиотропной терапии вирусных ОКИ (ESPGHAN-2014). Использование энтеросорбентов обеспечивает фиксацию на их поверхности и выведение свободно

присутствующих в кишечном содержимом вирусов, снижение концентрации желчных кислот, усиливающих выраженность диарейного синдрома, непереваренных углеводов и газов. В опытах *in vivo* было установлено, что природный энтеросорбент диосмектит эффективно ограничивает проникновение ротавирусов через защитный слизистый барьер кишечника животных, а также обладает высокой связывающей способностью в отношении ротавирусов – до 90% вирусных частиц удаляется при минимальной концентрации сорбента в первые минуты после их контакта [10].

Пробиотики. Пробиотики занимают принципиально важное место в терапии острых кишечных инфекций у детей, что нашло свое отражение в международных рекомендациях по лечению острых гастроэнтеритов у детей. Тактика стартовой терапии, предусматривающая использование сочетания пероральной регидратации, энтеросорбентов с пробиотическим препаратом с доказанной клинической эффективностью, наиболее оправдана и целесообразна при острых инфекционных гастроэнтеритах вирусной этиологии.

Патогенетические аспекты применения пробиотиков при острых кишечных инфекциях основаны на трех основных компонентах: наличии выраженной антагонистической активности пробиотических штаммов в отношении возбудителей ОКИ, что повышает колонизационную резистентность микробиоценоза ЖКТ в целом; иммунотропном влиянии, не только проявляющемся местно в ЖКТ, но и носящем системный характер; биосовместимости с индигенной микрофлорой пациента и потенцировании ее роста.

Современный подход к терапии пробиотиками подразумевает назначение препарата с учетом свойств штаммов микроорганизмов, входящих в его состав. Генетическое разнообразие пробиотических штаммов определяет не только их фенотипические различия, но и широту клинических эффектов, позволяя говорить о

штамм-специфичных свойствах пробиотиков в различных клинических ситуациях. Согласно мнению экспертного сообщества, именно штамм-специфические особенности клинической эффективности пробиотиков требуют учета при разработке официальных рекомендаций по лечению различных заболеваний. Применительно к ОКИ у детей рабочая группа ESPGHAN в 2014 г. на основе анализа опубликованных систематических обзоров и результатов рандомизированных клинических исследований, в том числе плацебо-контролируемых, пришла к выводу, что на современном этапе к пробиотическим штаммам, которые могут быть рекомендованы (несмотря на низкий уровень доказательной базы по мнению экспертов), можно отнести: *Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri*, штамм DSM 17938 (исходный штамм ATCC 55730), а также в этой группе пробиотиков был рассмотрен термически инактивированный штамм *Lactobacillus acidophilus LB*. Однако ошибочно полагать, что спектр препаратов пробиотиков с подтвержденной клинической эффективностью ограничивается лишь перечисленными штаммами.

Одними из наиболее изученных пробиотических штаммов, входящих в состав лекарственного препарата Линекс® Форте, являются *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) и *Lactobacillus acidophilus* (LA-5). Данные штаммы прошли фено- и генотипическую идентификацию (имеют «паспорт» штамма) и соответствуют всем требованиям к пробиотическим штаммам. В эксперименте подтверждена высокая кислото- и желчеустойчивость *B. animalis* (BB-12) и *L. acidophilus* (LA-5), что обеспечивает сохранение количества бактерий при прохождении капсул препарата через желудок и двенадцатиперстную кишку [11]. Важным свойством LA-5 и BB-12, определяющим их преимущества для пациентов с острой диареей, является высокая адгезивная способность, сохраняющаяся в том числе и на фоне ротавирусной инфекции

[12], при этом адгезивная способность BB-12 увеличивается более чем в 2 раза в присутствии лактобактерий [17]. Связываясь с рецепторами адгезии слизи и слизистой оболочки кишечника, оба штамма блокируют места связывания с ЖКТ патогенных бактерий, предотвращая колонизацию кишечника патогенными бактериями и усиливая их выведение. Высокая антагонистическая активность LA-5 в отношении бактерий *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* и др., а также и грибов достигается продукцией ацидолина – бактериоцина широкого спектра действия [13]. В эксперименте продемонстрирована выраженная антагонистическая активность *Bifidobacterium lactis* (BB-12) в отношении целого ряда кишечных патогенов (*Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* Type A, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica subsp. enterica serovar Typhimurium*, *S. enterica subsp. enterica serovar Typhi*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Campylobacter jejuni* и *Candida albicans*) [14].

Клиническая эффективность Линекс® Форте в комплексной терапии ротавирусной инфекции у детей в возрасте до 3 лет была продемонстрирована в исследовании Р.Н. Манкевич с соавт. Уже на 2-е сутки приема Линекс® Форте кратность стула значительно уменьшилась – до $1,9 \pm 0,3$ раза/сут. ($p < 0,05$) у пациентов II подгруппы (принимавших 2 капсулы препарата в день) и несколько уменьшилась – до $3,6 \pm 0,4$ раза/сут. ($p > 0,05$) у детей I подгруппы (1 капсула в день), при этом данный показатель практически не изменился в контрольной группе (лечение без пробиотика) – $4,2 \pm 0,6$ р./сут. ($p > 0,05$). У большинства пациентов, получавших пробиотики, изменился и характер стула: стул приобрел кашицеобразный характер, в то время как у детей контрольной группы стул оставался водянистым. На 3-и сутки лечения Линекс® Форте у пациентов обеих подгрупп основной группы имело место достоверное снижение кратности стула по срав-

нению с детьми контрольной группы ($2,1 \pm 0,3$ р./сут. в I подгруппе и $1,1 \pm 0,3$ р./сут. во II подгруппе против $3,3 \pm 0,3$ р./сут. в контрольной группе, $p < 0,05$). При этом получена достоверная корреляционная зависимость уменьшения частоты диареи от кратности приема Линекс® Форте (коэффициент корреляции $r = -0,3$, $p < 0,05$) [15].

Чрезвычайно актуальным является применение пробиотиков для профилактики ОКИ. Результаты контролируемых клинических исследований показали сокращение в 2 раза частоты ротавирусной инфекции у детей на фоне применения *Bifidobacterium animalis* (BB-12) по сравнению с плацебо ($p = 0,0002$) [16]. В качестве примера удобной формы данного пробиотика можно привести Линекс для детей® капли, разрешенные с периода новорожденности. Помимо значимого профилактического эффекта, данный препарат способствует восстановлению и поддержанию равновесия состава и функционального состояния микрофлоры кишечника в период реконвалесценции ОКИ, функциональных пищеварительных расстройств, а также поддержке в формировании и функционировании иммунной системы и т.д.

Таким образом, с учетом широкой распространенности, разнообразия возбудителей и трудностей диагностики проблема острых кишечных инфекций в детском возрасте не теряет своей актуальности. Тактика лечения данной группы заболеваний должна иметь комплексный и этапный характер и включать регидратационную и диетотерапию, средства этиотропного и патогенетического лечения. В последние годы получены убедительные данные эффективности отдельных штаммов пробиотических микроорганизмов и содержащих их лекарственных препаратов, применение которых в стартовой терапии обеспечивает достоверное сокращение основных симптомов заболевания, а также оказывает благоприятное влияние на состояние микрофлоры желудочно-кишечного тракта.

Список литературы

1. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2013 г.». URL: http://rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/3b8/gd_2013_dlya-sayta.pdf (дата обращения – 17.08.2014).
2. Causes of child mortality for the year 2010. URL: http://www.who.int/gho/child_health/mortality/mortality_causes_text/en/index.html.
3. Fischer T.K., Viboud C., Parashar U. et al. Hospitalizations and deaths from diarrhea and rotavirus among children <5 years of age in the United States, 1993–2003. *J. Infect. Dis.* – 2007; 195: 1117–1125.
4. Glass R.I., Parashar U.D., Estes M.K. Norovirus gastroenteritis. *N. Engl. J. Med.* – 2009; 361: 1776–1785.
5. Lyman W.H., Walsh J.F., Kotch J.B. et al. Prospective study of etiologic agents of acute gastroenteritis outbreaks in child care centers. *J. Pediatr.* – 2009; 154: 253–257.
6. Подколзин А.Т., Веселова О.А., Яковенко М.Л. и др. Этиология летальных исходов у детей младшего возраста на фоне острых диарейных заболеваний в Российской Федерации. *Инфекционные болезни.* – 2013; 2: 38–44.
7. Matthijssens J., Ciarlet M., McDonald S.M., Attoui H., Bányai K., Brister J.R. et al. Uniformity of rotavirus strain nomenclature proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG). *Arch. Virol.* – 2011; 156 (August 8): 1397–1413.
8. Веселова О.А., Подколзин А.Т., Шипулин Г.А. Циркуляция различных G типов ротавирусов на территории Российской Федерации в 2012–2013 гг. В книге: Молекулярная диагностика – 2014 VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. Под ред. В.И. Покровского. – 2014; 374–375.
9. Hagbom M., Istrate C., Engblom D., Karlsson T., Rodriguez-Diaz J., Buesa J. et al. Rotavirus stimulates release of serotonin (5-HT) from human enterochromaffin cells and activates brain structures involved in nausea and vomiting. *PLoS Pathog.* – 2011; 7 (July 7): e1002115.
10. Szajewska H., Dziechciarz P., Mrukowicz J. Smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children. *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006; 23 (2): 217.
11. Matsumoto M., Ohishi H., Benno Y. H⁺-ATPase activity in *Bifidobacterium* with special reference to acid tolerance. *Int J. Food Microbiol.* – 2004; 93 (1): 109–13.
12. Juntunen M., Kirjavainen P.V., Ouwehand A.C., Salminen S.J., Isolauri E. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol.* – 2001 Mar; 8 (2): 293–6.
13. Hütt J., Shchepetova K., Löivukene T., et al. Antagonistic activity of probiotic lactobacilli and bifidobacteria against entero- and uropathogens. *J. Appl Microbiol.* – 2006; 100 (6): 1324–32.
14. Martins F.S., Silva A.A., Vieira A.T., Barbosa F.H., Arantes R.M., Teixeira M.M., Nicoli J.R. Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties. *Arch. Microbiol.* – 2009; 191: 623–630.
15. Манкевич Р.Н., Савич О.Л., Лагир Г.М., Кудин А.П., Завада А.Н. Опыт применения «Линекс® Форте» у детей с ротавирусной инфекцией. *Вопросы детской диетологии.* – 2016; 14 (4): 64–65.
16. Chouraqui J.P., Van Egroo L.D., Fichot M.C. Acidified milk formula supplemented with *Bifidobacterium lactis*: impact on infant diarrhea in residential care settings. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2004; 38 (3): 288–92.
17. Андреева И.В., Стецюк О.У. Эффективность и безопасность комбинации *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium lactis* BB-12 в гастроэнтерологии, педиатрии и аллергологии. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2006; 18 (2): 116–124.
18. Горелов А.В., Милютин Л.Н., Усенко Д.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ОКИ у детей. – М., 2005. – 106 с.
19. Козина Г.А. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии острых кишечных инфекций аденовирусной этиологии (F 40/41) у детей. Дисс. канд. мед наук. – М., 2010. – 168 с.
20. Дорошина Е.А. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии норовирусной инфекции у детей. Дисс. канд. мед наук. – М., 2010. – 106 с.
21. Бабик Р.К. Клинико-иммунологические особенности вирусных кишечных инфекций у детей. Дисс. докт. мед. наук. – М., 2013. – 279 с.
22. Учайкин В.Ф., Новокшенов А.А., Мазанкова Л.Н. и др. Острые кишечные инфекции у детей (диагностика, классификация, лечение). Пособие для врачей. – М., 2004. – 136 с.

Всего  6 капель в день



ЛИНЕКС ДЛЯ ДЕТЕЙ®



С РОЖДЕНИЯ

Пробиотик, с которым
счастлив животик



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Состав: масло подсолнечное (масло подсолнечное, антиокислители DL-альфа токоферол и лимонная кислота), лиофилизированные бифидобактерии (*Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12)), сахароза, мальтодекстрин, антиокислитель аскорбат натрия. **Область применения:** Рекомендуется в качестве биологически активной добавки к пище для детей с рождения – источника пробиотических микроорганизмов – бифидобактерий (*Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12)). Бифидобактерии *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) в составе «Линекс для детей» способствуют установлению и поддержанию равновесия состава и функционального состояния микрофлоры кишечника, в том числе у детей первого года жизни при таких пищеварительных расстройствах как колики, образование газа, нарушение стула (запор, диарея) и других пищеварительных расстройствах; поддержанию равновесия состава и функционального состояния микрофлоры кишечника при приеме антибиотиков и после окончания курса лечения антибиотиками; снижению риска диареи, вызванной вирусными или бактериальными инфекциями желудочно-кишечного тракта (включая ротавирусную инфекцию); поддержке в формировании и функционировании иммунной системы; профилактике атопического дерматита у детей. **Способ применения и дозы:** Детям с рождения – по 6 капель в сутки во время еды. Капли можно добавлять в молоко, молочные или другие негорячие напитки. Перед употреблением хорошо встряхнуть. Не следует превышать рекомендуемую суточную дозу. При одновременном назначении с антибиотиками принимать не ранее, чем через 3 часа после применения антибиотиков. Принимать по согласованию с врачом-педиатром. **Продолжительность приема:** 28 дней. Возможен повторный прием в течение года. **Противопоказания:** индивидуальная непереносимость компонентов БАД. **Условия хранения:** хранить в сухом месте при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке, в недоступном для детей месте. После вскрытия флакон хранить не более 28 дней. **Условия реализации:** для реализации населению через аптечную сеть и специализованные магазины, отделы торговой сети. Линекс для детей, капли, свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003. E.000701.02.16 от 15.02.2016 года.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара): Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалс д.д.» в Республике Казахстан, г. Алматы, ул. Курмангазы, 95. Тел. +7 727 258 10 48, факс: +7 727 258 10 47. E-mail: drugsafety.cis@novartis.com

SANDOZ A Novartis Division

10.21518/2079-701X-2018-3-15-17

Функциональная диспепсия в практике врача-терапевта



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

С.А. Баранов – к.м.н., В.М. Нечаев – к.м.н.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

Функциональная диспепсия есть распространенный синдром, проявлениями которого могут быть боль или ощущение жжения в эпигастрии, чувство раннего насыщения и переполнения в подложечной области, отмечающиеся в течение последних 3 месяцев, возникшие не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза и которые нельзя объяснить органическими заболеваниями. В соответствии с Римскими диагностическими критериями IV пересмотра диагноз «функциональная диспепсия» ставится методом исключения с органическими заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, хронический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь). Традиционно и вполне обоснованно считается, что функциональная диспепсия относится к группе психосоматических заболеваний, однако в ее патогенезе большая роль отводится местным моторным нарушениям (антродуоденальная дискоординация вследствие дисбаланса кишечных нейромедиаторов и гастроинтестинальных гормонов), а также бихевиоральным факторам (пищевой стереотип, алкоголь и табакокурение) и хроническому поражению интрамуральных нервных сплетений пищеварительного тракта токсинами патологической кишечной микрофлоры. Функциональная диспепсия значительно снижает качество жизни пациентов, что требует своевременного ее выявления и лечения.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, психосоматические расстройства, двигательные нарушения.

S.A. Baranov – PhD in medicine, V.M. Nechaev – PhD in medicine

Sechenov First Moscow state medical university Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Functional dyspepsia in practice of the doctor-therapist

Functional dyspepsia (FD) is the widespread syndrome the pain or sensation of a burning sensation in epigastriums, feeling of early saturation and overflow in an anticardium can be which implications, becoming perceptible during last 3 months which have arisen not less than 6 months prior to statement of the diagnosis and which it is impossible to explain organic diseases. According to the Roman diagnostic criteria of IV revision, diagnosis FD is put by process of elimination with organic diseases of the top department of a gastroenteric tract (a peptic ulcer, a chronic gastritis, gastroesophageal reflux illness). Traditionally and quite soundly it is considered that FD concerns group of psychosomatic diseases, however in its pathogenesis the big role is taken away to local motor disturbances (an antroduodenal dyscoordination owing to a disbalance of intestinal neuromediators and gastrointestinal hormones), and also to behavior factors (an alimentary stereotype, alcohol and a tobacco smoking) and to a chronic lesion of intramural nervous plexuses of a digestive tube by toxins of a pathological intestinal microflora. FD considerably reduces quality of life of patients that demands its timely revealing and treatment.

Keywords: functional dyspepsia, psychosomatic disorders, impellent disturbances.

Функциональная диспепсия (ФД) является одной из наиболее часто встречающихся патологий в практике врача-терапевта. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах, диспепсия выявляется у 5–40% населения и служит причиной 4–5% всех обращений к врачам общей практики [1–

3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 60 лет заболеваемость различными функциональными расстройствами пищеварительной системы возросла в 24 раза. Однако в России, в отличие от других стран, диагноз ФД ставится достаточно редко, традиционно фигурирует диагноз хронического гастрита.

В настоящее время в большинстве европейских стран хронический гастрит используется как морфологический термин, характеризующий качественные изменения слизистой оболочки желудка. Клинические симптомы рассматриваются как проявление функциональных расстройств, не связанных с морфологическими

изменениями, т.е. с хроническим гастритом.

ФД можно определить как комплекс клинических симптомов, включающих в себя боль или ощущение жжения в эпигастрии, чувство раннего насыщения и переполнения в подложечной области, отмечающихся в течение последних 3 месяцев и возникших не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями [4].

Согласно последним Римским критериям IV пересмотра, в зависимости от преобладания у больных тех или иных симптомов выделяют 2 варианта ФД:

- 1) синдром боли в эпигастральной области (прежнее название – язвенноподобный вариант);
- 2) постпрандиальный дистресс-синдром (прежнее название – дискинетический вариант).

При первом варианте ФД в клинике ведущими являются боль или чувство жжения в эпигастральной области, возникающие после приема пищи или натошак и отмечающиеся у больного не реже чем один раз в неделю.

Постпрандиальный дистресс-синдром характеризуется жалобами на чувство тяжести и переполнения в подложечной области, а также на раннее насыщение, возникающее после еды при приеме обычного количества пищи несколько раз в неделю.

Изжога не входит в определение ФД, т.к. является проявлением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рвота не характерна для ФД и предполагает наличие другой патологии, требующей соответствующей диагностики [4].

Необходимо помнить, что ФД может сочетаться с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и синдромом раздраженного кишечника. Одновременное наличие ФД и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни отмечается в 33,8% случаев, а синдрома раздраженного кишечника – в 37%, так называемый

синдром перекреста [5, 6].

ФД – полиэтиологическое заболевание, в развитии которого принимают участие многочисленные факторы.

Важную роль в развитии ФД отводят состоянию центральной нервной системы. У большинства больных развитию заболевания или ухудшению его течения предшествуют психосоциальные факторы (семейные, финансовые, производственные, жилищные и др.). Этому способствует психоэмоциональное перенапряжение и неспособность справляться с жизненными трудностями. Расстройства психоэмоциональной сферы, особенно депрессия и беспокойство, связаны с ФД и могут предшествовать началу расстройства [7, 8].

Результаты психиатрического обследования больных ФД с применением шкал Бека и Гамильтона для оценки депрессии показали, что психопатологические нарушения, выявлявшиеся у всех пациентов, укладываются в картину соматоформного расстройства. У всех больных, согласно их оценке по шкалам Бека и Гамильтона, наблюдались признаки депрессии [9].

Одним из важнейших патогенетических факторов ФД большинство авторов считают различные нарушения двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки. Замедленное опорожнение желудка отмечается в среднем у 25–35% пациентов с ФД, в то время как быстрое опорожнение не является характерным и наблюдается менее чем у 5% больных [10].

В основе моторно-эвакуаторной дисфункции лежит дискоординация работы нейрогуморальных регуляторных звеньев на различных уровнях: местном (нервная система желудка и двенадцатиперстной кишки), периферическом (проводящие пути) и центральном (головной мозг).

Одной из причин ФД является висцеральная гиперчувствительность желудка, которая связана с нарушением рецепторного восприятия обычных раздражителей: перистальтические сокращения,

растяжение стенок желудка пищей, секреция HCl, прием лекарств, реакция на некоторые продукты питания и др.

При ФД наблюдается отсутствие адекватной аккомодации желудка (чаще тела желудка) на прием пищи, особенно при неритмичном приеме пищи в больших объемах, при приеме раздражающей пищи, проявляющееся отсутствием адаптационного расслабления проксимального отдела желудка. Это влечет за собой повышение внутрижелудочного давления, быстрое попадание пищи в антральный отдел желудка с его растяжением и появление таких симптомов, как чувство раннего насыщения и переполнения в эпигастральной области после еды [10].

Нарушение эвакуации пищи, которое наблюдается при ФД, связано в первую очередь с нарушением антродуоденальной координации – синхронного расслабления привратника при сокращении антрального отдела желудка. Одной из причин этих нарушений является дисбаланс нейромедиаторов, нейропептидов, гастроинтестинальных гормонов.

Гастроинтестинальные гормоны, такие как секретин, панкреозимин, желудочный ингибиторный пептид, тормозят моторику желудка. После ваготомии у пациентов отмечается замедление опорожнения желудка и растяжение его стенок. Раздражение блуждающего нерва, наоборот, приводит к активизации двигательной функции желудка [11].

Большое внимание при ФД уделяется инфекции *H. pylori*, которая выявляется у многих больных с диспептическими симптомами [12]. Однако у большинства пациентов эрадикация *HP* не приводит к исчезновению диспепсических симптомов [13]. *H. pylori* можно рассматривать как возможный причинный фактор ФД, только когда при успешном лечении инфекции исчезают симптомы диспепсии. Предполагается, что под влиянием эрадикации могут нормализоваться желудочная секреция и гормональный статус.

Инфекции, вызывающие острый гастроэнтерит, могут стать причиной ФД у 10–20% больных [8]. *Salmonella gastroenteritis*, а также *Giardia lamblia*, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni* и норовирус могут вызвать ФД [14]. Проявления постинфекционной ФД определяются особенностями инфекционного агента и объясняются наличием вялотекущего воспалительного процесса, способствующего развитию висцеральной гиперчувствительности.

Развитие ФД связывают с нарушением режима питания и характером принимаемой пищи. Отмечено, что такие пациенты плохо переносят пищу с высоким содержанием жира, молочные продукты, шоколад, кофе, орехи, лук [15]. Пища с высоким содержанием жира приводит к повышению уровня кишечных гормонов, и прежде

всего уровня холецистокинина, участвующего в регуляции тонуса и моторики желудка, а также аппетита и чувства насыщения [8].

У некоторых больных, особенно с синдромом боли в эпигастральной области, диспепсические нарушения связаны с повышенной секрецией соляной кислоты. Видимо, возникновение боли связано с увеличением продолжительности контакта кислого содержимого со слизистой оболочкой желудка и двенадцатиперстной кишки, а также гиперчувствительностью ее хеморецепторов с формированием неадекватного ответа. Гиперчувствительность к кислоте, даже при ее нормальном количестве, через нервные и гуморальные механизмы может обуславливать задержку эвакуации содержимого из желудка и вызывать болевую симптоматику [16].

В происхождении ФД определенную роль играют наследственные факторы. Получены данные, указывающие на увеличение риска развития диспепсии у людей, имеющих близких родственников с данной патологией [17, 18].

Курение и злоупотребление алкоголем являются факторами риска ФД. Курение, по данным некоторых авторов, повышает риск развития ФД в два раза [19].

Следовательно, ФД достаточно часто встречается в практике терапевта. Вот почему так важно, чтобы врачи знали ФД, могли разумно использовать исследования и диагностические тесты и проводить эффективное лечение.

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

Список литературы

1. EL-Serag H.B., Talley N.J. Systematic review: The prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2004; 19: 643–654.
2. Mahadeva S., Goch K. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J. Gastroenterol.* – 2006; 12: 2661–2666.
3. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* – 2006; 130: 1466–1479.
4. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L. et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology.* – 2016; 150 (6): 1380–92.
5. Piessevaux H., De Winter B., Louis E., Muls V., De Looze D., Pelckmans P. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterol Motil.* – 2009; 21: 378–388.
6. Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010; 8: 401–409.
7. McQuaid K.R. Dyspepsia. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease.* Ed.: M. Feldman et al. 7th ed. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo, 2002; 102–118.
8. Tally N., Ford A. Functional dyspepsia. *N. Engl. J. Med.* – 2015; 373: 1853–1863.
9. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *РЖГГК.* – 2012; 3: 80–92. / Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Lapina T.L. et al. The Russian Gastroenterological Association Clinical Guidelines: diagnosis and treatment of the functional dyspepsia. *RJGGK.* – 2012; 3: 80–92.
10. Stanghellini V., Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? *Gut.* – 2014; 63: 1972–1978.
11. Caldarella M.P., Azpiroz F., Malagelada J.-R. Antrofundic dysfunction in functional dyspepsia. *Gastroenterology.* – 2003; 124: 1202–1229.
12. O'Morain C. Role of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia. *World J. Gastroenterol.* – 2006; 12: 2677–2680.
13. Talley N.J., Janssens L., Lauritsen K. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double-blind placebo controlled trial with 12 month follow up. *Br. Med. J.* – 1999; 318: 833–837.
14. Hanevik K., Dizdar V., Langeland N., Hausken T. Development of functional gastrointestinal disorders after *Giardia lamblia* infection. *Gastroenterol.* – 2009; 21 (9): 27.
15. Holtmann G., Talley N.J. Clinician's manual on managing dyspepsia. *Life Science Communications.* London. – 2000. – 88 p.
16. Simren M., Vos R., Janssens J., Tack J. Acid infusion enhances duodenal mechanosensitivity in healthy subjects. *Am J. Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2003; 285: G309–G315.
17. Locke G.R., Zinsmeister A.R., Talley N.J. et al. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorder. *Mayo Clin. Proc.* – 2000; 122: 907–912.
18. Buonavolonta R., Goccorullo P., Boccia G. et al. Familial aggregation in children affected by functional gastrointestinal disorders. *Gut.* – 2008; 57 (Suppl. II): A3.
19. Boekema P.J., van Dam E.F., Bots M.L. et al. Associations between use of alcohol, coffee and smoking and functional bowel symptoms in the general dutch population. *DDW-New Orleans.* – 1998. Abstract A1070.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №3, 2018 г., стр. 15–17.

РОО «Казахстанский Альянс Медицинских Организаций»
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова
Казахский медицинский университет непрерывного образования
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
ОО «Ассоциация специалистов респираторной медицины»
Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

XII Международный конгресс – 2019

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО –

КАЗАХСТАН

23-24 октября
г. Алматы

Атакент Парк Отель
ул. Тимирязева, 42



25 октября

г. Шымкент
отель Rixos
Khadisha Shymkent,
ул. Желтоксан, 17



Организатор

КОМПАНИЯ



Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология,
эндокринология, педиатрия

По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 716 78 34

E-mail: masters.trade@mail.ru www.chil.kz

DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000130

Адеметионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор



К.Л. Райхельсон – д.м.н., профессор, Э.А. Кондрашина – к.м.н., доцент
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
г. Санкт-Петербург

Повышенная утомляемость/слабость оказывает существенное влияние на состояние больных при заболеваниях печени. Как один из наиболее перспективных препаратов для ее лечения рассматривается адеметионин.

Цель исследования. Систематизация опубликованных данных по лечению гепатогенной слабости адеметионином. **Материалы и методы.** Проведен поиск по базам PubMed, EMBASE, Embase®, Medline®, eLIBRARY.ru работ, опубликованных в 1952–2018 гг.

Результаты и обсуждение. Выявлено 16 работ, посвященных применению адеметионина при заболеваниях печени и оценивающих динамику симптома слабость, среди них одно двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, три открытых рандомизированных исследования, большинство работ являлись многоцентровыми открытыми наблюдательными программами. Исследования включали 3238 пациентов (из которых 2820 вошли в окончательный анализ данных) и широкий спектр заболеваний печени: алкогольную болезнь печени, неалкогольную жировую болезнь печени, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, цирроз печени разного генеза, вирусные гепатиты, лекарственное поражение печени. **Использовались различные дозы, пути введения адеметионина и длительность курса.**

Заключение. Адеметионин, независимо от пути введения, эффективен в лечении слабости при различных заболеваниях печени, как при краткосрочном, так и при длительном применении. Следует предполагать дозозависимый эффект препарата и возможность сохранения последействия по окончании курса лечения, но это требует дальнейшего изучения в рандомизированных клинических исследованиях.

Ключевые слова: слабость, утомляемость, заболевания печени, лечение, адеметионин, S-аденозилметионин.

K.L. Raikhelson, E.A. Kondrashina

Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg

Ademethionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review

Fatigue has a significant effect on the condition of patients with liver disease. Ademethionine is considered one of the most promising drugs for its treatment.

Aim. To systematize the published data on the treatment of hepatogenic fatigue with ademethionine.

Materials and methods. Search was performed using databases PubMed, EMBASE, Embase®, Medline®, eLIBRARY.ru, published in 1952–2018. **Results and discussion.** 16 articles were found on the use of ademethionine in liver diseases and the assessment of the dynamics of the symptom of fatigue, including 1 double-blind, randomized, placebo-controlled study, 3 open randomized studies; most of the works were multicenter open observation programs. The studies included 3238 patients (of which 2820 were included in the final data analysis) and a wide range of liver diseases: alcoholic liver disease, nonalcoholic fatty liver disease, primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis, cirrhosis of different causes, viral hepatitis, drug-induced liver injury. Different doses, routes of administration of ademethionine and the duration of the course were used.

Conclusions. Ademethionine, regardless of the route of administration, is effective in the treatment of fatigue due to different liver disease in the short and long term. The dose-dependent effect of the drug and the possibility of maintaining post-effect after end of the treatment course should be assumed, but this requires further study in randomized clinical trials.

Keywords: fatigue, treatment, liver disease, ademethionine, S-adenosylmethionine.

в/в – внутривенно
в/м – внутримышечно
ВПХ – внутрипеченочный холестаз
ГУ/С – гепатогенная утомляемость/слабость
ИЛ – интерлейкин
ЛПП – лекарственные поражения печени
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
п/о – перорально
ПБХ – первичный билиарный холангит
ФНО-α – фактор некроза опухоли-α
ЦНС – центральная нервная система

Повышенная утомляемость/слабость/усталость является спутником многих хронических заболеваний, но особенно часто развивается при болезнях с воспалительным компонентом, в том числе при заболеваниях печени [1–4], однако этому симптому обычно отводится недостаточно внимания. Определение понятия «повышенная утомляемость/слабость» в медицинской литературе затруднено. В англоязычных источниках существует термин «fatigue», которому в богатом синонимами русском языке соответствует сразу несколько слов (усталость, утомляемость, низкая работоспособность, апатия, астения), каждое из которых имеет свою смысловую окраску. Зарубежные авторы считают, что повышенная утомляемость/слабость представляет собой сложный для валидизированной количественной оценки симптом, который включает в себя целый ряд жалоб: недомогание, усталость, летаргию, истощаемость, отсутствие мотивации, потерю социальных интересов [5, 6]. В дальнейшем тексте статьи для унификации мы будем использовать термин «гепатогенная утомляемость/слабость» (ГУ/С).

При болезнях печени, независимо от их этиологии и стадии, ГУ/С является распространенным симптомом и клинически значима у 50% больных [7]. Она более изучена при холестатических заболеваниях, при других – ее распространенность определена хуже. По отдельным данным, ГУ/С обнаруживается у 70% пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), у 75% – с алкогольной болезнью печени, у 40% – с лекарственными поражениями

печени (ЛПП) [8, 9]. Этот симптом ухудшает качество жизни и повседневную деятельность при заболеваниях печени [10, 11], негативно влияет на физическую активность (73%), семейную жизнь (57%) и работу (30%) [12]. ГУ/С часто ассоциируется с другими состояниями, обусловленными нарушениями процессов нейротрансмиссии в головном мозге: дневной сонливостью, вегетативной дисфункцией, когнитивными расстройствами, повышенной тревожностью и депрессией [2, 3, 13–16]. К тому же наличие ГУ/С может отрицательно влиять на выживаемость [16–18].

Хотя прогрессирование болезни печени само по себе способствует нарушению функциональной активности, интенсивность ГУ/С может не коррелировать с тяжестью основной патологии и степенью повреждения печени [3]. Так, у 44% пациентов с НАЖБП и выраженной ГУ/С (по данным шкалы FIS) последняя не ассоциировалась ни с биохимическими, ни с гистологическими показателями тяжести повреждения печени, ни с инсулинорезистентностью [14]. Более того, успешное медикаментозное лечение заболеваний и даже трансплантация печени не всегда оказывают положительное влияние на слабость [16, 19, 20].

Проблема борьбы со слабостью при различных заболеваниях не решена. Кохрановский систематический обзор, посвященный лечению слабости или ее облегчению как части паллиативной помощи, анализировал единичные препараты лишь при онкологических болезнях и рассеянном склерозе [21]. В то же время в работах, в которых изучалась именно слабость гепатогенно-

го генеза, в качестве одного из наиболее перспективных препаратов рассматривается адеметионин [4].

Целью исследования явилась систематизация опубликованных данных по лечению ГУ/С адеметионином.

Материалы и методы

Проведен поиск по основным существующим базам литературных данных PubMed, EMBASE, Embase, Medline, eLIBRARY.ru оригинальных работ, опубликованных с 1952 г. по октябрь 2018 г., по ключевым словам «адеметионин» (ademetionine, adenosylmethionine, adenyolmethionine, adenylnmethionine, active methionine, adenosylmethionine, S-adenosylmethionine, S-adenosyl(n)methionine, «S»(N)adenosyl(N)methionine or S(N)adenosyl(N)ME adenosylmethionine), «слабость» (fatigue) и взаимосвязанным терминам, таким как «астения», «усталость», «утомляемость» (asthenia, exhaustion, tiredness, weakness). Дополнительно проведен поиск по референтным ссылкам мета-анализов и выявленных статей. При обработке данных исключены работы, посвященные внепеченочной патологии, выполненные не на людях, не на взрослых пациентах, а также те исследования, где при анализе текста проявления ГУ/С не удавалось дифференцировать с психиатрическими и другими нарушениями (например, депрессией), а также со слабостью и утомляемостью вследствие сопутствующих заболеваний.

Результаты

Идентифицировано 16 работ, содержащих информацию о применении адеметионина при заболеваниях печени и оценивающих ГУ/С у пациентов с заболеваниями печени среди параметров состояния больных. Суммарно они включали 3238 пациентов (из которых 2820 вошли в окончательный анализ данных изученных работ). Адеметионин назначался при большом спектре заболеваний: алкогольной болезни печени, НАЖБП, первичном билиарном холангите (ПБХ), первичном склерозирующем хо-

лангите, циррозе печени разного генеза, остром и хроническом вирусном гепатите, ЛПП. В исследованиях использовались различные дозы, пути введения адеметионина и длительность курса. Общая характеристика исследований приведена в таблице. Во всех работах применялся оригинальный препарат адеметионина – Гептрал®.

Для выявления и оценки динамики ГУ/С авторами использовались следующие методики: фиксация жалобы больного на слабость (астению, повышенную утомляемость) или шкала наличие/отсутствие симптома [22–28], 10-сантиметровая визуальная аналоговая шкала [29], порядковые 3–6-балльные шкалы интенсивности симптома [30–36], специализированные шкалы и опросники [37, 38].

Наибольшее количество работ исследовали разнородные группы

пациентов с внутрипеченочным холестазом (ВПХ). Среди них – крупные мультицентровые исследования, в том числе рандомизированные, и работа, выполненная на малой выборке.

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, выполненное М. Frezza и соавт. (1990), включало 220 пациентов с ВПХ при различных заболеваниях печени. Исходно ГУ/С наблюдалась у 59% пациентов в группе исследования и 54,5% – в группе плацебо. Короткий пероральный (п/о) курс адеметионина в дозе 1600 мг/сут. обеспечивал значимое, по сравнению с плацебо ($p < 0,01$), снижение интенсивности ГУ/С, оцененной по визуальной аналоговой шкале (с $5,5 \pm 0,3$ до $3,5 \pm 0,2$ см через 1 нед. и до $2,0 \pm 0,2$ см через 2 нед.). При этом интенсивность ГУ/С уменьшилась относи-

тельно исходных данных более чем у 50% пациентов ($p < 0,01$). Через 30 дней после курса терапии средние показатели ГУ/С не отличались от таковых в группе плацебо [29].

В крупном итальянском мультицентровом открытом контролируемом исследовании пациенты с ВПХ в результате различных хронических заболеваний печени получали адеметионин 2 нед. в двух режимах: 500 мг/сут. внутримышечно (в/м) или 800 мг/сут. внутривенно (в/в). За счет нерандомизированного распределения в группы в/в терапию получали пациенты с более тяжелой клинической симптоматикой. Однако уменьшение (более чем на 50%) интенсивности ГУ/С или ее исчезновение отмечено в практически аналогичной пропорции в группах: у 72% пациентов при дозе 500 мг в/м и у 69% при дозе 800 мг в/в [30].

Таблица. Краткая характеристика исследований

Автор, год	Тип исследования	Число пациентов, включенных в исследование/ вошедших в анализ данных	Заболевание	Доза, путь введения адеметионина	Суммарная длительность курса
М. Frezza и соавт., 1990 [29]	Многоцентровое проспективное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах	220/209	ВПХ различного генеза (хронический гепатит, ПБХ, цирроз печени)	1600 мг/сут. п/о	2 нед.
С.Д. Подымова и соавт., 1998 [32]	Одноцентровое проспективное открытое исследование с контролем по показателям исходного уровня	32/32	ВПХ различного генеза (хронический вирусный и алкогольный гепатит, ПБХ, цирроз печени)	800 мг/сут. в/в (16 дней), 1600 мг/сут. п/о (16 дней)	32 дня
G. Fiorelli, 1999 [30]	Многоцентровое проспективное открытое исследование с контролем по показателям исходного уровня	640/529	ВПХ различного генеза (цирроз печени, хронический вирусный гепатит, ПБХ, первичный склерозирующий холангит)	500 мг/сут. в/м или 800 мг/сут. в/в	15 дней
T. Di Perri и соавт., 1999 [31]	Многоцентровое проспективное открытое исследование	399/371	Хронический гепатит и компенсированный цирроз печени	500 мг в/м (2 нед.), далее 1500 мг/сут. п/о (6 нед.)	8 нед.
		103/99		500 мг в/м (2 нед.), далее 1500 мг/сут. п/о (6 нед.). 3 цикла с перерывами по 8 нед.	24 нед.

А.Ю. Барановский и соавт., 2010 [22]	Одноцентровое проспективное сравнительное рандомизированное исследование в параллельных группах, контролируемое по стандартному лечению	90/84	Неалкогольный стеатогепатит	1200 и 800 мг п/о 4 мес. в сочетании с диетой	4 мес.
К.Л. Райхельсон и соавт., 2012 [23]	Одноцентровое ретроспективное исследование	27/27	ПБХ	800 мг/сут. п/о	3 нед.
Н.В. Харченко, 2013 [35]	Многоцентровое проспективное несравнительное наблюдательное исследование	447/401	ВПХ различного генеза (острый и хронический вирусные гепатиты, токсический гепатит, цирроз печени, стеатоз печени)	Различные режимы. Средние показатели – 400 мг/сут. в/в и в/м, 800 мг п/о	В среднем 16,7 (в/в, в/м) и 49,3 (п/о) дня, срок наблюдения – 2 мес.
P.M. Virukalpattigopalratnam и соавт., 2014 [24]	Многоцентровое проспективное несравнительное наблюдательное исследование	255/244	Неалкогольная жировая болезнь печени с ВПХ	800–1200 мг/сут. (98,4% пациентов), менее 800 мг/сут. (1,6% пациентов), путь введения не указан	6 нед.
Wang Bao-en, 2001 [34]	Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах с контролем по препаратам сравнения	253/148	Острый вирусный гепатит с гепатоцеллюлярной желтухой	1000 мг/сут. в/в (2 нед.), далее 1000 мг/сут. п/о (4 нед.)	6 нед.
Wang Bao-en, 2001 [33]	Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах с контролем по препаратам сравнения	148/92	Хронический вирусный гепатит с гепатоцеллюлярной желтухой	1000 мг/сут. в/в 4 нед., далее 1000 мг/сут. п/о 4 нед.	8 нед.
М.С. Митин, 2014 [37]	Одноцентровое проспективное открытое исследование с контролем по показателям исходного уровня	34/34	Хронический гепатит С	400 мг/сут. в/м (2 нед.), далее 800 мг/сут. п/о (2 нед.)	4 нед.
М. Бутов и соавт., 2014 [28]	Одноцентровое проспективное открытое исследование с контролем по показателям исходного уровня	40/40	Алкогольная болезнь печени в стадии цирроза	800 мг в/в	2 нед.
G. Choudhuri и соавт., 2014 [26]	Многоцентровое проспективное несравнительное наблюдательное исследование	250/243	Алкогольная болезнь печени с ВПХ (в том числе в стадии цирроза печени)	800–1600 мг/сут. п/о – 213 пациентов, менее 800 мг/сут. п/о – 22 пациента	6 нед.
Ю.Н. Перламутров и соавт., 2014 [25]	Многоцентровое проспективное несравнительное наблюдательное исследование	105/105	Лекарственное поражение печени вследствие терапии псориаза	800 мг/сут. в/в или в/м (2 нед.), далее 800–1600 мг/сут. п/о (4 нед.)	6 нед.
А.В. Снеговой и соавт., 2016 [27]	Многоцентровое проспективное несравнительное наблюдательное исследование	99/77	Лекарственное поражение печени вследствие химиотерапии	800 мг/сут. в/в или в/м (2 нед.), далее 800–1600 мг/сут. п/о (4 нед.)	6 нед.
Е. Wunsch и соавт., 2018 [38]	Одноцентровое проспективное открытое исследование с контролем по показателям исходного уровня	24/18	ПБХ	1200 мг/сут. п/о	6 мес.
В.Т. Ивашкин и соавт., 2018 [36]	Многоцентровое проспективное открытое исследование с контролем по показателям исходного уровня	72/67	Алкогольная болезнь печени с ВПХ	500–800 мг в/в 2 нед., затем 1500 мг/сут. перорально 6 нед. (из них 31 пациент – только п/о курс)	8 нед.

T. Di Perri и соавт. (1999) проанализировали курс «степ»-терапии адеметионином и его долгосрочное прерывистое применение у больных с хроническим гепатитом и компенсированным циррозом печени. Выраженность ГУ/С значительно снизилась через 2 нед. лечения ($p < 0,01$), причем в последующие 6 нед. отмечалось дальнейшее достоверное снижение ее интенсивности ($p < 0,01$). У пациентов, получивших два или три курса терапии, уменьшение выраженности ГУ/С, наблюдаемое в конце первого курса (по сравнению с исходным), было аналогично результатам, полученным в краткосрочном исследовании. Повторные курсы не оказывали достоверного влияния на интенсивность данного симптома [31].

В работе Н.В. Харченко (2013) обследовано 447 пациентов с различными заболеваниями печени и ВПХ в 27 центрах. На 14-й день терапии доля пациентов с уменьшением ГУ/С относительно общего количества пациентов с валидными данными составила 83,2% (95% ДИ 79,2–86,6%), а через 2 мес. от начала лечения – 95,0% (95% ДИ 92,3–96,8%). Использовались различные схемы применения препарата, и отмечено, что снижение интенсивности ГУ/С через 2 нед. было значительно большим у пациентов, которые принимали среднюю дозу адеметионина 800 мг/сут., по сравнению с теми, кто принимал дозу 400 мг/сут., а также у пациентов, получающих инъекции и таблетки одновременно (что, вероятно, также объясняется большей суточной дозой). Но подробные статистические данные по динамике показателя ГУ/С при получении разных доз адеметионина в статье не представлены [35].

В небольшом исследовании С.Д. Подымовой (1998), в котором более половины пациентов с ВПХ страдали ПБХ, при проведении «степ»-терапии адеметионином у 54% больных отмечалось исчезновение, а у остальных – снижение интенсивности ГУ/С [32].

В ряде исследований изучали пациентов с алкогольной болезнью печени.

В работе индийских ученых G. Choudhuri и T. Singh (2014) пациенты в 21 центре получали 6-недельный курс адеметионина в различных дозах в сочетании со стандартной терапией, используемой в рутинной клинической практике. Число пациентов, предъявлявших жалобу на ГУ/С, снизилось с 80,2 до 38% ($p < 0,0001$). При этом логистический регрессионный анализ с определением показателя «отношение шансов» показал, что один день увеличения продолжительности лечения адеметионином уменьшает симптом «слабость», оцененный как переменная, в 0,971 раза [26].

Российское многоцентровое исследование оценивало «степ»-терапию в течение 8 нед. [36]. После лечения доля пациентов с отсутствием ГУ/С увеличилась на 31,1%. Кроме того, если исходно 30 пациентов оценивали интенсивность ГУ/С как максимально выраженную (≥ 3 балла), то к концу исследования подобная интенсивность симптома наблюдалась только у одного пациента.

В работе М. Бутова и соавт. (2014) 2-недельный парентеральный курс адеметионина назначался пациентам с алкогольным циррозом печени. В начале исследования общая слабость и быстрая утомляемость отмечались у всех больных, к 10-му дню терапии они выявлялись у 45 и 55% пациентов, соответственно, а по окончании курса, на 21-й день, – у 15% [28].

В двух многоцентровых наблюдательных проспективных исследованиях оценивалась эффективность адеметионина при ЛПП, протекающих с ВПХ. По данным Ю.Н. Перламутрова и соавт. (2014), изучавших терапию адеметионином при ЛПП у пациентов с псориазом, получавших иммунодепрессанты (наиболее часто метотрексат, реже циклоспорин А и лефлуномид), ГУ/С, как и зуд, относились к наиболее частым симптомам (81,0% пациентов). На 42-й день терапии ГУ/С выявлялась только у 11,4% пациентов ($p < 0,05$) [25]. В работе А.В. Снегового и соавт. (2016) аде-

метионин в режиме «степ»-терапии получали пациенты с ЛПП вследствие химиотерапии онкологических заболеваний. Доля пациентов с ГУ/С составила 42,4% в начале исследования, 25,3% на 14-й и 17,2% на 42-й день [27].

В этих работах слабость/утомляемость расценивалась как симптом заболевания печени и при дисперсионном анализе достоверно коррелировала с уровнем цитолиза [27]. Однако при ЛПП все же сложно дифференцировать гепатогенный компонент от слабости вследствие основного заболевания и лекарственных воздействий.

Также имеются данные об эффективности адеметионина при НАЖБП и ее прогрессирующей форме – стеатогепатите.

В отечественной работе, изучавшей эффективность при неалкогольном стеатогепатите 4-месячной терапии адеметионином в сочетании с диетой, пациенты рандомизированы на три группы: получавшие 1200 и 800 мг Гептрала перорально в сочетании с диетой и группой контроля (только диетические рекомендации). Частота ГУ/С, оцененной как астенический синдром, составляла в этих группах исходно 55,2; 63,0 и 53,6%, соответственно. Через 1 мес. лечения отмечалась тенденция к ее уменьшению у пациентов в 1-й и 2-й группах по сравнению с группой контроля, которая достигала достоверных значений через 4 мес. терапии: астения выявлялась при дозе 1200 мг у 3,8% ($p < 0,01$), а при дозе 800 мг – у 18,5% больных ($p < 0,05$ в сравнении с 42,9%), а спустя 2 мес. после окончания курса – соответственно у 17,2 и 18,5% пациентов ($p < 0,01$ в сравнении с 46,4%) [22].

В многоцентровом (23 центра) индийском наблюдательном исследовании пациентов НАЖБП и ВПХ терапия адеметионином в течение 42 дней использовалась как часть рутинной клинической практики [24]. Результатом явилось снижение доли пациентов, предъявлявших жалобы на ГУ/С, с 70,37 до 20,90% ($p < 0,01$).

Несколько работ, в том числе рандомизированных контролируемых исследований, посвящено пациентам с вирусным гепатитом.

Wang Bao-en (2001) опубликованы результаты китайского мультицентрового исследования по сравнению эффективности 8-недельной «степ»-терапии адеметионином и препаратов традиционной китайской медицины (капиллярин, таншинон) у пациентов с хроническим вирусным гепатитом и гепатоцеллюлярной желтухой. Адеметионин по сравнению с другими препаратами достоверно уменьшал количество пациентов, у которых сохранялась ГУ/С (наблюдалась у 90% пациентов исходно и 28% после 4 нед. парентеральной терапии адеметионином против 78% и 14% пациентов группы сравнения, соответственно, $p=0,05$) [33].

Этим же автором доложены результаты близкого по дизайну исследования у больных с острым вирусным гепатитом, протекавшим с желтухой. ГУ/С при остром процессе, протекавшем с желтухой, отмечалась у 86–88% пациентов. После 7 дней терапии этот симптом выявлялся у 29% пациентов, получавших адеметионин, и у 47% – препараты традиционной китайской медицины ($p=0,004$), а после 14 дней терапии – соответственно у 7 и 15% пациентов [34].

М.С. Митин (2014) изучал пациентов со среднетяжелым течением хронического гепатита С (РНК HCV+), не получавших противовирусную терапию. Для оценки ГУ/С применялась субъективная шкала оценки слабости (Multidimensional Fatigue Inventory – MFI), которая содержит 20 утверждений, отражающих разные аспекты слабости. У пациентов с исходной ГУ/С и признаками вегетативной дисфункции, получавших адеметионин в «степ»-режиме в течение месяца, отмечено достоверное улучшение по сравнению с исходным уровнем общей оценки ($76,8 \pm 1,1$ против $63,9 \pm 1,2$ балла), а также по подшкалам общей слабости (с $18,1 \pm 0,3$ до $15,2 \pm 0,4$ балла; $p < 0,001$), физической слабости

($15,4 \pm 0,4$ и $12,6 \pm 0,4$ балла; $p < 0,001$), пониженной активности ($15,6 \pm 0,3$ и $13,6 \pm 0,4$ балла; $p < 0,001$). Важно отметить, что достоверное улучшение данных показателей в сравнении с исходным уровнем сохранялось через 1 мес. по окончании терапии [37].

Имеются также данные об эффективности адеметионина в лечении ГС при ПБХ, выполненные на небольших группах.

В недавнем открытом исследовании E. Wunsch и соавт. (2018), заявленном как пилотное, пациенты с ПБХ, получавшие базисную терапию урсодезоксихолевой кислотой, дополнительно принимали адеметионин 1200 мг/сут. В работе использовались ряд опросников, направленных на оценку качества жизни и субъективных симптомов, в том числе HRQoL, Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), PBC-27 и PBC-40. Достоверное снижение ГУ/С отмечено по результатам опросника PBC-40 уже через 3 мес. ($p=0,03$), оно сохранялось и по результатам всего курса (данные опросника PBC-27; $p=0,04$) [38].

Аналогичные данные получены ранее в отечественных исследованиях [23, 32]. Так, при ретроспективной оценке историй болезни 27 пациенток с ПБХ, получавших парентерально адеметионин в дозе 800 мг/сут., 78% пациентов отметили субъективное снижение ГУ/С [23].

Следует отметить, что ни в одной из работ не отмечено серьезных нежелательных явлений, обусловленных приемом адеметионина.

Обсуждение

Патофизиологические механизмы развития ГУ/С сложны и до конца не изучены. В зависимости от происхождения выделяют два типа слабости – центральную и периферическую. При этом считается, что периферическая слабость имеет меньшее значение для пациентов при болезнях печени [2, 6, 39].

Возникновение центральной слабости связано с изменениями в центральной нервной системе (ЦНС) [39], но пути коммуника-

ции между пораженной заболеванием печенью и головным мозгом пока недостаточно ясны. В последние годы появились исследования, предполагающие связь центральной слабости с недостаточностью интеграции нейронных путей, соединяющих базальные ганглии и высшие центры коры головного мозга [40–42]. При этом изменения центральной нейронной активности, приводящие к поведенческим изменениям при болезнях печени, могут возникать и в отсутствие какого-либо патологического повреждения ткани ЦНС [1, 2].

Также предполагается, что существуют некие периферические сигнальные пути между пораженной печенью и головным мозгом, активация которых влечет за собой нарушение процессов центральной нейротрансмиссии с появлением клинических проявлений слабости и изменением поведения [7, 43]. Потенциальными путями такой коммуникации считаются: нейронный путь, путь с участием церебро-эндотелиальных клеток, путь через области мозга без гематоэнцефалического барьера, связь посредством иммунных клеток [43, 44].

Афферентные волокна блуждающего нерва, участвующие в иннервации печени, обладают иммунореактивной и нейропептидной активностью, что способствует обмену информацией между печенью и теми зонами головного мозга, которые не только генерируют простые автономные и соматические рефлексы, но и поведение [2]. По мнению L. Jopson и соавт. (2016), именно вегетативная дисфункция ассоциирована со слабостью и когнитивными нарушениями при ПБХ [7].

Особого внимания заслуживает связь повышения уровня системного фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), наблюдающегося при болезнях печени, с вегетативными нарушениями, выявленными как на животных моделях, так и в клинических исследованиях [43–46]. Она позволяет предположить, что именно ФНО- α является важным звеном между хроническим по-

вреждением печени и вегетативной дисфункцией, проявляющейся слабостью [4].

Активации цереброэндотелиальных клеток способствует их взаимодействие с цитокинами ФНО- α , интерлейкинами (ИЛ) -1 β и -6, которые синтезируются и попадают в системный кровоток в ответ на повреждение ткани печени [47]. В цереброэндотелиальных клетках увеличивается экспрессия молекул адгезии (P-селектина, VCAM-1 и др.), способствующих миграции моноцитов крови с возникновением церебральной моноцитарной инфильтрации [48]. Кроме того, ФНО- α и ИЛ-1 β могут стимулировать синтез вторичных мессенджеров (простагландинов, оксида азота), которые впоследствии могут способствовать развитию изменений в головном мозге и нарушению поведения [49].

Благодаря фенестрации капилляров циркумвентрикулярных органов различные молекулы, включая сигнальные, могут иметь прямой доступ к паренхиме головного мозга в этих зонах [2]. Имеются экспериментальные исследования, в которых введение мышам в системный кровоток провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β вызывало в областях мозга, лишенных гематоэнцефалического барьера, экспрессию *c-fos* мРНК, мРНК-рецепторов ФНО, увеличение факторов хемотаксиса моноцитов MCP-1/CCL2 [50, 51]. У больных с поражением печени повышение в крови уровня ФНО- α сопровождалось моноцитарной инфильтрацией субфорникальной области головного мозга [52]. Однако прямых доказательств роли данного сигнального периферического пути в развитии ГУ/С при болезнях печени пока недостаточно.

Исследования на животных моделях демонстрируют связь системного воспаления с циркулирующими лейкоцитами и иммунными клетками ЦНС. Так, у мышей с воспалением печени, вызванным лигированием желчных протоков, наблюдалось двукратное увеличение количества циркулирующих моноцитов, причем большая их часть

продуцировали ФНО- α [48]. Провоспалительные цитокины способствовали активации резидентных иммунных клеток в головном мозге (микроглия), которые начинали экспрессировать хемоаттрактанты для моноцитов MCP1/CCL2. Заслуживает внимания факт, что моноциты преимущественно обнаруживаются в областях головного мозга (базальные ганглии, моторная кора головного мозга и др.), участвующих в управлении поведением. Моноциты инфильтратов и активированная микроглия также экспрессируют нейромодуляторы, влияющие на процессы центральной нейротрансмиссии. Важно, что ингибирование церебральной моноцитарной инфильтрации у мышей сопровождалось как уменьшением воспалительного процесса в печени, так и улучшением поведения [52].

Таким образом, данные экспериментальных и клинических исследований демонстрируют важную роль медиаторов межклеточного взаимодействия, высвобождаемых во время воспаления печени (ФНО- α и др.) в процессах коммуникации между печенью и головным мозгом, а следовательно, и с механизмами развития слабости [52, 53]. Это позволяет предположить, что ингибирование продукции и/или активности этих цитокинов (включая ФНО- α) при заболеваниях печени может представлять собой новый подход к лечению повышенной утомляемости.

Адеметионин – плейотропная молекула, гепатоцеллюлярная концентрация которой влияет на разнообразные патофизиологические процессы, в том числе окислительный стресс, митохондриальную функцию, гепатоцеллюлярный апоптоз и злокачественную трансформацию [54]. При прогрессировании заболеваний печени происходит редукция синтеза адеметионина, не зависящая от этиологии заболевания [55]. Известно, что пониженный уровень адеметионина в печени сенсibiliзирует печень для высвобождения провоспалительных цитокинов, что может быть предотвращено

заместительной терапией [56]. В ряде доклинических моделей заболевания печени показано, что адеметионин влияет на продукцию ФНО- α [57–62]. Так, экзогенный адеметионин подавлял продукцию провоспалительного ФНО- α и повышал выработку противовоспалительного ИЛ-10 в макрофагах, а также модулировал экспрессию воспалительных генов в сочетании с изменениями в специфическом геном ДНК-метилировании [59–61]. Именно эти патогенетические эффекты адеметионина, вероятно, объясняют его эффективность в лечении повышенной утомляемости при заболеваниях печени. Дополнительные нейропротективные эффекты адеметионина в головном мозге обеспечивают его преимущество перед другими гепатопротекторами в терапии неспецифической симптоматики при заболеваниях печени [63].

Нами проанализировано 16 работ, посвященных различным заболеваниям печени, в которых наряду с другими признаками оценивалась ГУ/С. Среди них выявлено одно двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, три открытых рандомизированных сравнительных исследования, большинство работ представляли собой многоцентровые открытые наблюдательные программы. Наиболее крупные выборки отмечались при изучении смешанных групп с ВПХ вследствие различных заболеваний [29, 30, 35], также имеются большие исследования, оценивавшие отдельные нозологические формы [26, 33].

Во всех изученных работах показано статистически значимое влияние адеметионина на ГУ/С. Этот позитивный эффект наблюдался при различных дозах, методах и режимах введения и длительности курса применения препарата.

Адеметионин был эффективен при применении короткими 2–3-недельными курсами [23, 28–30], а также курсами средней продолжительности – месяц и более [24, 27, 31, 34–37]. В двух работах

продолжительность непрерывного курса составляла 4 и 6 мес. [22, 38]. В одном исследовании повторное назначение препарата не позволило достичь большего эффекта на ГУ/С [31]. В других работах более долгосрочное применение позитивно влияло на уменьшение ГУ/С у пациентов с заболеваниями печени [22, 26].

В ряде работ показано дозозависимое действие адеметионина [22, 35]. В одном исследовании меньшие дозы оказывали аналогичное большим влияние [30]; это может быть объяснено тем, что высокие дозы вводились более тяжелым пациентам, что нивелировало

дозозависимый эффект.

В одной публикации отмечалось уменьшение симптома ГУ/С на фоне курса терапии адеметионином, при последующем наблюдении не отличавшееся от группы сравнения [29]. В целом ряде работ, напротив, отмечалось статистически достоверное последствие препарата на повышенную утомляемость при заболеваниях печени [22, 28, 31, 37].

Заключение

Адеметионин, независимо от пути введения, эффективен в лечении ГУ/С как при краткосрочном, так и при длительном примене-

нии при различных заболеваниях печени. Следует предполагать дозозависимый эффект препарата и возможность сохранения последнего по окончании курса терапии, но это требует дальнейшего изучения в рандомизированных клинических исследованиях.

Конфликт интересов. К.Л. Райхельсон является спикером, участником совета экспертов и соисследователем клинических исследований компании ООО «Эбботт Лэбораториз». Э.А. Кондрашина является спикером компании ООО «Эбботт Лэбораториз».

Список литературы

1. Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G., Johnson R.W., Kelley K.W. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* – 2008; 9 (1): 46–56. doi: 10.1038/nrn2297.
2. D'Mello C., Swain M.G. Liver-brain interactions in inflammatory liver diseases: implications for fatigue and mood disorders. *Brain Behav Immun.* – 2014; 35: 9–20. doi: 10.1016/j.bbi.2013.10.009.
3. Newton J., Jones D. Managing systemic symptoms in chronic liver disease. *J. Hepatol.* – 2012; 56: 46–55. doi: 10.1016/s0168-8278(12)60006-3.
4. Swain M.G., Jones D.E.J. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches. *Liver Int.* – 2018. doi: 10.1111/liv [Epub ahead of print]. Accessed 20 October 2018. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.13919>.
5. Swain M.G. Fatigue in liver disease: Pathophysiology and clinical management. *Can J Gastroenterol.* – 2006; 20 (3): 181–8. doi: 10.1155/2006/624832.
6. Patidar K.R., Bajaj J.S. Tired of Hepatitis B? *Dig Dis Sci.* – 2016; 61 (4): 953–4. doi: 10.1007/s10620-016-4067-8.
7. Jopson L., Dyson J.K., Jones D.E. Understanding and Treating Fatigue in Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Liver Dis.* – 2016; 20 (1): 131–42. doi: 10.1016/j.cld.2015.08.007.
8. Elliott C., Frith J., Day C.P., Jones D.E., Newton J.L. Functional impairment in alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease is significant and persists over 3 years of follow-up. *Dig Dis Sci.* – 2013; 58 (8): 2383–91. doi: 10.1007/s10620-013-2657-2.
9. Chen S.S., Yu K.K., Huang C., Li N., Zheng J.M., Bao S.X., Chen M.Q., Zhang W.H. The characteristics and clinical outcome of drug-induced liver injury in a Chinese hospital: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* – 2016; 95 (34): e4683. doi: 10.1097/md.0000000000004683.
10. Hickman I.J., Jonsson J.R., Prins J.B., Ash S., Purdie D.M., Clouston A.D., Powell E.E. Modest weight loss and physical activity in over-weight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut.* – 2004; 53: 413–9. doi: 10.1136/gut.2003.027581.
11. Melles G.F., Pells G., Newton J.L., Bathgate A.J., Burroughs A.K., Heneghan M.A., Neuberger J.M., Day D.B., Ducker S.J., Sandford R.N., Alexander G.J., Jones D.E. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC national study. *Hepatology.* – 2013; 58 (1): 273–83. doi: 10.1002/hep.26365.
12. Cauch-Dudek K., Abbey S., Stewart D.E., Heathcote E.J. Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Gut.* – 1998; 43 (5): 705–10. doi: 10.1136/gut.43.5.705.
13. Jones D.E. Fatigue in cholestatic liver disease: Is it all in the mind? *J. Hepatol.* – 2007; 46: 992–4. doi: 10.1016/j.jhep.2007.03.006.
14. Newton J.L., Jones D.E.J., Henderson E., Kane L., Wilton K., Burt A.D., Day C.P. Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease is severe and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance. *Gut.* – 2008; 57: 807–13. doi: 10.1136/gut.2007.139303.
15. Newton J.L. Systemic Symptoms in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis.* – 2010; 28: 214–9. doi: 10.1159/000282089.
16. Jones D.E., Bhala N., Burt J., Goldblatt J., Prince M.I., Newton J.L. Four year follow up of fatigue in a geographically defined primary biliary cirrhosis patient cohort. *Gut.* – 2006; 55 (4): 536–41. doi: 10.1136/gut.2005.080317.
17. Werner M., Wallerstedt S., Lindgren S., Almer S., Bjornsson E., Bergquist A. Characteristics and long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment response. *Scand J Gastroenterol.* – 2010; 45: 457–67. doi: 10.3109/00365520903555861.
18. Jones D.E.J., Al-Rifai A., Frith J., Patanwala I., Newton J.L. The independent effects of fatigue and UDCA therapy on mortality in primary biliary cirrhosis: Results of a 9 year follow-up. *J. Hepatol.* – 2010; 53: 911–7. doi: 10.1016/j.jhep.2011.05.001.
19. Bona M.D., Ponton P., Ermani M., Lemmolo R.M., Feltrin A., Boccagni P., Gerunda G., Naccarato R., Rupolo G., Burra P. The impact of liver disease and medical complications on quality of life and psychological distress before and after liver transplantation. *J. Hepatol.* – 2000; 33: 609–15. doi: 10.1034/j.1600-0641.2000.033004609.x.

20. Van Ginneken B.T.J., van den Berg-Emons R.J.G., van der Windt A., Tilanus H.W., Metselaar H.J., Stam H.J., Kazemier G. Persistent fatigue in liver transplant recipients: a two year follow-up study. *Clin Transpl.* – 2010; 24: 10–6. doi: 10.1111/j.1399-0012.2009.01083.x.
21. Mücke M., Mochamat, Cuhls H., Peuckmann-Post V., Minton O., Stone P., Radbruch L. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care: executive summary of a Cochrane Collaboration systematic review. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2016; 7 (1): 23–7. doi: 10.1002/jcsm.12101.
22. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрал) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* – 2010; 9 (1): 3–10 [Baranovsky A.Yu., Raykhelson K.L., Marchenko N.V. Application of S-adenosylmethionine (Heptral) in treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii. Clin Perspect Gastroenterol Hepatol.* – 2010; 9 (1): 3–10 (In Russ.)].
23. Райхельсон К.Л., Мительглик У.А., Зубарева А.С., Марченко Н.В., Семенов Н.В., Барановский А.Ю. Принципы и перспективы лечения первичного билиарного цирроза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012; (3): 90–5 [Raykhelson K.L., Mitel'glik U.A., Zubareva A.S., Marchenko N.V., Semenov N.V., Baranovskiy A.Iu. Principles and perspectives of primary biliary cirrhosis therapy. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya. Experimental & Clinical Gastroenterology.* – 2012; (3): 90–5 (In Russ.)].
24. Virukalpattigopalratnam M.P., Singh T., Ravishankar A.C. Heptral (Ademetionine) in Intrahepatic Cholestasis due to Chronic Non-Alcoholic Liver Disease: Subgroup Analysis of Results of a Multicentre Observational Study in India. *J. Clin Exper Hepatol.* – 2014; 4 (Suppl. 2): S33. doi: 10.1016/j.jceh.2014.02.071.
25. Perlamutrov Y., Bakulev A., Korsunskaya I., Orlov E., Bolotnikova N. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: an observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. *Int. J. Pharm Sci Res.* – 2014; 5 (12): 5163–9. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(12).5163-5169.
26. Choudhuri G., Singh T. Heptral (Ademetionine) in patients with chronic alcoholic liver disease: Results of a multicenter observational study in Indian patients. *Int. J. Res Health Sci [Online].* – 2014; 2 (3): 831–41. (Accessed October 6, 2018). <http://www.ijrhs.com/issues.php?val=Volume2&iss=Issue3>.
27. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Зейналова П.А., Манзюк Л.В., Крейна Ю.М., Кагония Л.М. Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы P12-717 (применение Гептрала при хронической болезни печени, обусловленной лекарственно-индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии). *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* – 2016; 27 (2): 142–56 [Snegovoy A.V., Larionova V.B., Zeinalova P.A., Manzyuk L.V., Kreynina Yu.M., Kagoniya L.M. Final Results Prospective, Multicenter Program P12-717 (Same Application In Chronic Liver Disease, Conditionality Of Drug-Induced Liver Injury Due To Chemotherapy). *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN. Herald of Russian Oncological Research Center named after N.N. Blokhin.* – 2016; 27 (2): 142–56 (In Russ.)].
28. Бутов М., Василевская А., Мнихович М., Маслова О. Адеметионин при алкоголь-ассоциированных заболеваниях печени: клиничко-экспериментальное исследование. *Врач.* – 2014; (6): 49–52 [Butov M., Vasilevskaya A., Mnikhovich M., Maslova O. Ademetionine in alcohol-related liver diseases: a clinical and experimental study. *Vrach.* – 2014; (6): 49–52 (In Russ.)].
29. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G., Fiaccadori F., Bortolini M., Di Padova C. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology.* – 1990; 99 (1): 211–5. doi: 10.1016/0016-5085(90)91250-a.
30. Fiorelli G. S-Adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: A field trial. *Curr Ther Res.* – 1999; 60 (6): 335–48. doi: 10.1016/s0011-393x(99)80010-1.
31. Di Perri T., Sacco T., Festi D. The SMACK Investigator Group. Ademetionine in the treatment of chronic hepatic disease. *Gastroenterol Int.* – 1999; 12 (2): 62–8.
32. Подымова С.Д., Надинская М.Ю. Оценка эффективности препарата Гептрал у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза. *Клиническая медицина.* – 1998; 76 (10): 45–8 [Podymova S.D., Nadinskaia M.Yu. Clinical trial of Heptral in patients with chronic diffuse liver disease with intrahepatic cholestasis syndrome. *Klinicheskaya Meditsina.* – 1998; 76 (10): 45–8 (In Russ.)].
33. Wang Bao-en. Ademetionine 1,4-Butanedisulphonate vs Traditional Chinese Medicine for the Treatment of Hepatocellular Jaundice Complicating Chronic Viral Hepatitis. *Clin Drug Investigat.* – 2001; 21 (11): 765–73. doi: 10.2165/00044011-200121100-00004.
34. Wang Bao-en. Ademetionine 1,4-Butanedisulphonate vs Traditional Chinese Medicine for the Treatment of Acute Viral Hepatitis with Hepatocellular Jaundice. *Clin Drug Investigat.* – 2001; 21 (10): 685–94. doi: 10.2165/00044011-200121100-00003.
35. Харченко Н.В. Адеметионин в лечении внутрипеченочного холестаза в рутинной клинической практике в Украине: проспективное постмаркетинговое наблюдательное исследование. *Сучасна Гастроентерологія.* – 2013; 5 (73): 60–8 [Kharchenko N.V. Ademetionine in the treatment of the intrahepatic cholestasis in the routine clinical practice in Ukraine: prospective postmarketing observational study. *Suchasna Gastroenterologiya. Contemp Gastroenterol.* – 2013; 5 (73): 60–8 (In Russ.)].
36. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Kobalava Z.D., Uspenskiy Y.P., Fominih J.A., Rozanov A.V., Tolkacheva V.V., Sotnikova T., Alikhanov B.A., Gorbacheva I.A., Ershova O.B., Znakyrenko A.A., Sokolov K.A., Sander-Struckmeier S. Open-label study of ademetionine for the treatment of intrahepatic cholestasis associated with alcoholic liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* – 2018; 64 (3): 208–19. doi: 10.23736/S1121-421X.18.02461-3.
37. Митин М.С. Применение адеметионина (Гептрал) для терапии астеновегетативного синдрома у больных хроническим вирусным гепатитом С. *Научные ведомости БелГУ Серия: Медицина. Фармация.* – 2014; 11 (182): 68–71 [Mitin M.S. Application Ademetionine (Geptral) For Therapy Astenovegetativ Syndrome in Patients with Chronic Hepatitis C. *Nauchnye vedomosti BelGU Seriya: Meditsina. Farmatsiya. Belgorod State University Scientific bulletin. Medicine Pharmacy.* – 2014; 11 (182): 68–71 (In Russ.)].

38. Wunsch E., Raszeja-Wyszomirska J., Barbier O., Milkiewicz M., Krawczyk M., Milkiewicz P. Effect of S-adenosyl-L-methionine on liver biochemistry and quality of life in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. A prospective, open label pilot study. *J. Gastrointest Liver Dis.* – 2018; 27 (3): 273–9. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.273.icz.
39. Austin P.W., Gerber L., Karrar A.K. Fatigue in chronic liver disease: exploring the role of the autonomic nervous system. *Liver Int.* – 2015; 35 (5): 1489–91. doi: 10.1111/liv.12784.
40. Miller A.H., Haroon E., Raison C.L., Felger J.C. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety.* – 2013; 30 (4): 297–306. doi: 10.1002/da.22084.
41. Grover V.P., Southern L., Dyson J.K., Kim J.U., Crossey M.M.E., Wylezinska-Arridge M., Patel N. Early primary biliary cholangitis is characterized by brain abnormalities on cerebral magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther.* – 2016; 44 (9): 936–45. doi: 10.1111/apt.13797.
42. Mosher V.A.L., Swain M.G., Pang J.X.Q., Kaplan G.G., Sharkey K.A., Mac-Queen G.M., Goodyear B.J. Primary Biliary Cholangitis Alters Functional Connections of the Brain's Deep Gray Matter. *Clin Transl Gastroenterol.* – 2017; 8 (7): e107. doi: 10.1038/ctg.2017.34.
43. D'Mello C., Swain M.G. Immune-to-Brain Communication Pathways in Inflammation-Associated Sickness and Depression. *Curr Top Behav Neurosci.* – 2017; 31: 73–94. doi: 10.1007/7854_2016_37.
44. Capuron L., Miller A.H. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther.* – 2011; 130 (2): 226–38. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.01.014.
45. Hermann G.E., Rogers R.C. TNF-alpha: a trigger of autonomic dysfunction. *Neuroscientist.* – 2008; 14 (1): 53–67. doi: 10.1177/1073858407305725.
46. Syngle A., Verma I., Krishan P., Garg N., Syngle V. Disease-modifying anti-rheumatic drugs improve autonomic neuropathy in arthritis: DIANA study. *Clin Rheumatol.* – 2015; 34 (7): 1233–41. doi: 10.1007/s10067-014-2716-x.
47. Gruys E., Toussaint M.J.M., Niewold T.A., Koopmans S.J. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J. Zhejiang Univ Sci.* – 2005; 6: 1045–56. doi: 10.1631/jzus.2005.b1045.
48. Kerfoot S.M., D'Mello C., Nguyen H., Ajuebor M.N., Kubes P., Le T., Swain M.G. TNF- α secreting monocytes are recruited into the brains of cholestatic mice. *Hepatology.* – 2006; 43: 154–62. doi: 10.1002/hep.21003.
49. Kobayashi Y. The regulatory role of nitric oxide in proinflammatory cytokine expression during the induction and resolution of inflammation. *J. Leukoc Biol.* – 2010; 88: 1157–62. doi: 10.1189/jlb.0310149.
50. Nadeau S., Rivest S. Effects of circulating tumor necrosis factor- α on the neuronal activity and expression of the genes encoding the tumor necrosis factor receptors (p55 and p75) in the rat brain: a view from the blood-brain barrier. *Neuroscience.* – 1999; 93: 1449–64. doi: 10.1016/s0306-4522(99)00225-0.
51. Thibeault I., Laflamme N., Rivest S. Regulation of the gene encoding the Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in the mouse and rat brain in response to circulating LPS and proinflammatory cytokines. *J. Comp Neurol.* – 2001; 434: 461–77. doi: 10.1002/cne.1187.
52. D'Mello C., Le T., Swain M. Cerebral microglia recruit monocytes into the brain in response to tumor necrosis factor signaling during peripheral organ inflammation. *J. Neurosci.* – 2009; 29: 2089–102. doi: 10.1523/jneurosci.3567-08.2009.
53. D'Mello C., Riazi K., Le T., Stevens K.M., Wang A., McKay D.M.Q., Pittman J., Swain M.G. P-selectin-mediated monocyte-cerebral endothelium adhesive interactions link peripheral organ inflammation to sickness behaviors. *J. Neurosci.* – 2013; 33 (37): 14878–88. doi: 10.1523/jneurosci.1329-13.2013.
54. Anstee Q.M., Day C.P. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J. Hepatol.* – 2012; 57 (5): 1097–109. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.041.
55. Mato J.M., Martinez-Chantar M.L., Shelly C.L. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. *Ann Hepatol.* – 2013; 12 (2): 183–9.
56. Chawla R.K., Watson W.H., Eastin C.E., Lee E.Y., Schmidt J., McClain C.J. S-adenosylmethionine deficiency and TNF- α in lipopolysaccharide-induced hepatic injury. *Am J. Physiol.* – 1998; 275 (1 Pt 1): G125–9.
57. McClain C.J., Hill D.B., Song Z., et al. S-Adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease. *Alcohol.* – 2002; 27 (3): 185–92.
58. Veal N., Hsieh C.L., Xiong S., et al. Inhibition of lipopolysaccharide-stimulated TNF- α promoter activity by S-adenosylmethionine and 5'-methylthioadenosine. *Am J. Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2004; 287 (2): G352–62. doi: 10.1152/ajpgi.00316.2003.
59. Song Z., Uriarte S., Sahoo R., Chen T., Barve S., Hill D., McClain C. S-adenosylmethionine (SAME) modulates interleukin-10 and interleukin-6, but not TNF, production via the adenosine (A2) receptor. *Biochim Biophys Acta.* – 2005; 1743: 205–13. doi: 10.1016/j.bbamcr.2004.12.001.
60. Ara A.I., Xia M., Ramani K., Mato J.M., Lu S.C. S-adenosylmethionine inhibits lipopolysaccharide-induced gene expression via modulation of histone methylation. *Hepatology.* – 2008; 47 (5): 1655–66. doi: 10.1002/hep.22231.
61. Gong Z., Yan S., Zhang P., Huang Y., Wang L. Effects of S-adenosylmethionine on liver methionine metabolism and steatosis with ethanol-induced liver injury in rats. *Hepatol Int.* – 2008; 2 (3): 346–52. doi: 10.1007/s12072-008-9082-1.
62. Pflzer A.C., Choi S.W., Tammen S.A., Park L.K., Bottiglieri T., Parnell L.D. S-adenosylmethionine mediates inhibition of inflammatory response and changes in DNA methylation in human macrophages. *Physiol Genom.* – 2014; 46 (17): 617–23. doi: 10.1152/physiolgenomics.00056.2014.
63. Sharma A., Gerbarg P., Bottiglieri T., Massoumi L., Carpenter L.L., Lavretsky H., Muskin P.R., Brown R.P., Mischoulon D.; as Work Group of the American Psychiatric Association Council on Research. S-Adenosylmethionine (SAME) for Neuropsychiatric Disorders: A Clinician-Oriented Review of Research. *J. Clin Psychiatry.* – 2017; 78 (6): e656–e667. doi: 10.4088/JCP.16r11113.

Впервые опубликовано в журнале «Терапевтический архив», №91 (2), 2019 г., стр. 134–142.



Гептрал®

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета фармации
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
№N021152 от 03 мая 2019 г.

Торговое название

Гептрал®

Международное непатентованное название

Адеметионин

Лекарственная форма

Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг в комплекте с растворителем 5 мл

Состав

Один флакон содержит

активное вещество – адеметионина 1,4-бутандисульфонат 949 мг (эквивалентно 500 мг катиона адеметионина)

вспомогательные вещества: вода для инъекций, азот.

Одна ампула с растворителем содержит

активные вещества: L-лизин 428,0 мг,

натрия гидроксид 14,4 мг

вспомогательное вещество – вода для инъекций.

Описание

Ллиофилизированный порошок

Ллиофилизированный комок от практически белого до желтоватого цвета, свободный от посторонних частиц.

Растворитель

Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета, свободный от механических включений.

Восстановленный раствор – прозрачный, от бесцветного до желтого цвета, без видимого осадка.

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушения обмена веществ. Аминокислоты и их производные. Адеметионин.

Код АТХ А16АА02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция У человека после внутривенного введения фармакокинетический профиль адеметионина является двухфазным с быстрой фазой распределения в тканях и клиренсом с периодом полувыведения около 1,5 ч. Абсорбция при внутримышечном введении – 96%, максимальные плазменные концентрации достигаются через 45 мин. после применения. После однократного приема внутрь кишечнорастворимых таблеток адеметионина в дозах от 400 до 1000 мг достигаемые максимальные плазменные концентрации являются дозозависимыми и составляют 0,5–1 мг/л через 3–5 часов. Биодоступность после перорального применения повышается, если адеметионин применяется натощак. Плазменные концентрации снижаются к исходным значениям в течение 24 часов.

Распределение Объем распределения составляет 0,41 и 0,44 л/кг для доз адеметионина 100 мг и 500 мг соответственно. Связывание с белками сыворотки крови незначительное и составляет ≤5%.

Метаболизм Процесс метаболизма адеметионина является циклическим и называется циклом адеметионина. На первом этапе этого цикла адеметионин-зависимая метилаза использует адеметионин как субстрат для продукции S-аденозил-гомоцистеина, который потом гидролизуется до гомоцистеина и аденозина с помощью S-аденозил-гомоцистеин-гидралазы. Гомоцистеин в свою очередь подвергается обратной трансформации до метионина путем переноса метильной группы от 5-метилтетрагидрофолата. В конечном итоге, метионин может быть преобразован в адеметионин, завершая цикл.

Выведение В норме выведение с мочой составляет 15,5±1,5% через 48 часов и выведение с фекалиями – 23,5±3,5% через 72 часа.

Фармакодинамика

Гептрал® (активное вещество – S-аденозил-L-метионин (адеметионин)) – аминокислота природного происхождения, которая присутствует во всех тканях и жидких средах организма. Гептрал® (адеметионин) прежде всего действует как коэнзим и донор метильной

группы во многих реакциях трансметилирования. Перенос метильных групп (трансметилирование) адеметионина является основой при построении фосфолипидной мембраны клеток и играет роль в текучести мембран.

Гептрал® (адеметионин) способен проникать через гематоэнцефалический барьер. Высокие концентрации Гептрала (адеметионина) влияют на процессы трансметилирования, являющиеся очень важными в мозговой ткани, благодаря влиянию на метаболизм катехоламинов (допамина, адреналина, норадреналина), индоламинов (серотонина, мелатонина) и гистамина.

Гептрал® (адеметионин) является также предшественником биохимических тиоловых соединений (цистеина, таурина, глутатиона, коэнзима А и др.) – в реакциях транссульфурирования.

Глутатион, мощнейший антиоксидант, является важным компонентом для печеночной детоксикации. Гептрал® повышает уровень глутатиона у пациентов с поражением печени как алкогольного, так и неалкогольного генеза. Фолиевая кислота и витамин В₁₂ являются эссенциальными ко-нутриентами в метаболизме и накоплении Гептрала (адеметионина).

Внутрипеченочный холестаз

Препарат эффективен при лечении внутрипеченочного холестаза при заболеваниях печени, во время беременности и других хронических заболеваний.

Внутрипеченочный холестаз является осложнением хронических заболеваний печени и является причиной повреждения печеночных клеток.

При хронических заболеваниях печени нарушаются такие функции гепатоцитов, как клиренс и регулирование выработки желчных кислот, что ведет к развитию внутрипеченочного холестаза.

Применение адеметионина было изучено у пациентов с хроническими заболеваниями печени, часто сопровождающимися внутрипеченочным холестазом: первичный билиарный цирроз, лекарственно-индуцированные поражения печени, вирусные гепатиты; холестаза, индуцированный парентеральным питанием, поражения алкогольной болезнью печени и неалкогольной жировой болезнью печени.

Показания к применению

- внутрипеченочный холестаз при прецирротических и цирротических состояниях
- внутрипеченочный холестаз при беременности

Способ применения и дозы

Лечение может быть начато с парентерального введения препарата (внутривенно медленно или внутримышечно) с последующим применением препарата в форме таблеток или изначально с применением таблеток.

Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая. Для лучшего всасывания активного вещества и полного терапевтического эффекта таблетки следует принимать между приемами пищи. Таблетку Гептрала следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом. В случае изменения цвета таблеток от первоначального от белого до желтоватого (вследствие повреждения алюминиевой оболочки блистера) необходимо воздержаться от их применения.

Ллиофилизированный порошок для внутримышечного или внутривенного применения растворяют в специальном растворителе непосредственно перед применением. Неиспользованный остаток выбросить. Для внутривенного введения необходимую дозу Гептрала следует далее развести в 250 мл физиологического раствора или 5% раствора декстрозы (глюкозы) и провести инфузию медленно в течение 1–2 часов.

Гептрал® не следует смешивать со щелочными растворами, или с растворами, содержащими ионы кальция. Не следует применять порошок в случае изменения его цвета от первоначального от белого до желтоватого (вследствие повреждения флакона или нагрева).

Взрослым

Начальная терапия Внутривенное или внутримышечное введение: рекомендуемая доза составляет 5–12 мг/кг/сут. внутривенно или внутримышечно. Обычная начальная доза составляет 500 мг/сутки внутривенно или внутримышечно, общая суточная доза не должна превышать 1000 мг. Длительность начальной терапии – 14 дней.

При проведении начальной терапии Гептралом в форме таблеток (пероральный прием): рекомендуемая доза составляет 10–25 мг/кг/сутки. Обычная начальная доза составляет 500–1000 мг в сутки. Суточная доза не должна превышать 1500 мг.

Поддерживающая терапия: Перорально: в дозе 500–1500 мг/сутки.

Дети

Эффективность и безопасность применения адеметионина у детей не установлена.

Пациенты пожилого возраста

Лечение рекомендуется начинать с наименьшей рекомендованной дозы, принимая во внимание снижение печеночной, почечной или сердечной функции, наличие сопутствующих патологических состояний и применение других лекарственных средств.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении адеметионина у таких пациентов.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Фармакокинетические параметры в норме и у больных с печеночной недостаточностью одинаковы.

Побочные действия

Побочные действия из клинических исследований

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- тошнота, боли в животе, диарея
- головная боль
- тревога, бессонница
- кожный зуд
- астения

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

- сухость во рту, диспепсия, метеоризм, желудочно-кишечная боль, желудочно-кишечные кровотечения, желудочно-кишечные расстройства, рвота
- отек, лихорадка, озноб, реакции в месте инъекции, некроз в месте введения
- гиперчувствительность, анафилактикоидные реакции или анафилактические реакции (например, гиперемия кожных покровов, одышка, бронхоспазм, боль в спине, ощущение дискомфорта в груди, изменение артериального давления (гипотония, гипертония) или частоты пульса (тахикардия, брадикардия))
- инфекции мочевыводящих путей
- артралгии, мышечные судороги
- головокружение, парестезии, дисгевзия
- возбуждение, спутанность сознания
- отек гортани
- повышенное потоотделение, ангионевротический отек, кожно-аллергические реакции (например, сыпь, кожный зуд, крапивница, эритема)
- «приливы», гипотензия, флебит
- эзофагит

Редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

- вздутие живота, эзофагит
- недомогание

Неизвестно (частота не может быть оценена по имеющимся данным)

- цирроз печени
- гриппоподобные симптомы
- сердечно-сосудистые нарушения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата
- пациенты с генетическим нарушением, влияющим на метаболизм метионина и/или гомоцистеинурией и/или гипергомоцистеинемией (например, дефицитом фермента цистатион бета-синтетазы, нарушением метаболизма витамина В₁₂)

Лекарственные взаимодействия

Было сообщение о развитии серотонинового синдрома у пациента, применявшего адеметионин и кломипрамин. Следует с осторожностью применять Гептрал® одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан.

Особые указания

Гептрал® в форме порошка лиофилизированного для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг в комплекте с растворителем содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия/дозу, то есть практически свободен от натрия.

Внутривенное введение проводят очень медленно.

Поскольку дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты может приводить к снижению уровня адеметионина, у пациентов группы риска (с анемией, заболеваниями печени, беременностью, вероятностью витаминной недо-

статочности, в связи с другими заболеваниями или диетой, например, у вегетарианцев) следует провести стандартные анализы крови для оценки содержания витаминов в плазме. Если недостаточность обнаружена, рекомендуется прием витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты до начала лечения или одновременный прием с адеметионином. У некоторых пациентов при терапии адеметионином может возникнуть головокружение. Не следует управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами до полного исчезновения симптомов, которые могут повлиять на скорость реакции при указанных видах деятельности.

Гептрал® не рекомендуется для применения у пациентов с биполярными психозами. Были получены сообщения о переходе депрессии в гипоманию или манию при лечении адеметионином.

Пациентов следует предупредить о необходимости информирования врача, если во время терапии Гептралом симптомы их заболевания (депрессии) не проходят или ухудшаются. **Пациенты с депрессией нуждаются в тщательном наблюдении и постоянной психиатрической помощи при лечении адеметионином с целью контроля эффективности лечения.**

Были получены сообщения о транзиторной или усиливающейся тревоге у пациентов, получавших лечение Гептралом (адеметионином). В большинстве случаев, не требовалось прекращения лечения. В некоторых случаях тревога прекратилась после снижения дозы или прекращения терапии.

Адеметионин взаимодействует с иммунологическими тестами для определения к гомоцистеина, что может привести к ложному повышению уровня гомоцистеина в плазме крови у пациентов, получающих лечение Гептралом (адеметионином). У данной категории пациентов рекомендуется использовать не иммунологические методы определения уровня гомоцистеина в плазме крови.

Печеночная недостаточность Коррекции дозы не требуется. Следует контролировать уровень аммиака у пациентов с гипераммониемией.

Почечная недостаточность Гептрал® применять с осторожностью.

Применение в педиатрии Безопасность и эффективность применения Гептрала (адеметионина) у детей до 18 лет не установлены.

Беременность и период лактации Применение Гептрала в I триместре беременности возможно только в случае крайней необходимости.

В период лактации Гептрал® применяется, только если польза от его применения превышает риск для младенца.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами

Может возникнуть головокружение. Не следует управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами до полного исчезновения симптомов, которые могут повлиять на скорость реакции при указанных видах деятельности.

Передозировка

Симптомы – усиление побочных действий.

Лечение – общая поддерживающая терапия на фоне наблюдения за жизненно-важными функциями организма и клиническим состоянием больного.

Форма выпуска и упаковка

Препарат помещают в стеклянные флаконы, укупоренные резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками с пластмассовыми крышечками. По 5 мл растворителя помещают в ампулы из гидрוליтического стекла. На флакон и ампулу наклеивают этикетку самоклеющуюся.

По 5 флаконов с препаратом и по 5 ампул с растворителем упаковывают в контурную ячейковую упаковку (промежуточная упаковка) из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона с нанесенным голографическим изображением логотипа компании Abbott.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года. Не применять после истечения срока годности.

На вторичной упаковке (картонной пачке комплекта) дата производства лекарственного препарата соответствует дате производства порошка. Срок годности препарата определяется относительно того компонента (порошок лиофилизированный или растворитель), срок годности которого истекает раньше.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Байолоджиси Италия Лаботориз С.р.л., Италия
Via Filippo Serpero – 20060 Masate (MI)

Держатель регистрационного удостоверения

Абботт Лаботориз ГмБХ, Ганновер, Германия

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Абботт Казахстан»
050059 г. Алматы, пр. Достык, 117/6, БЦ «Хан Тенгри-2»
Тел.: +7 (727) 244-75-44, Факс: +7 (727) 244-76-44
Эл. почта: pv.kazakhstan@abbott.com
KZ-3KZ-HEP190103

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Персонализированный подход к нутриционной поддержке пациентов с недостаточным и избыточным питанием



И.Е. Хорошилов – д.м.н., профессор, ведущий науч. сотрудник
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург
Институт экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург

Клиническое питание и нутриционная поддержка недавно вошли в число направлений практической медицины. Клиническое питание – прикладная медицинская дисциплина, занимающаяся предупреждением, диагностикой и лечением как недостаточного, так и избыточного питания. Под нутриционной поддержкой понимают комплекс мероприятий, направленных на предупреждение и лечение недостаточного питания с использованием энтерального и парентерального питания. Различают такие виды недостаточного питания, как острое истощение, хроническое истощение, саркопения и кахексия. Персонализированный подход к нутриционной поддержке пациентов с такими нарушениями предусматривает назначение питательных смесей и направленных метаболических препаратов.

Клиническое питание (КП) и нутриционная поддержка (НП) совсем недавно вошли в число направлений практической медицины. В 2003 г. решением Комитета министров Совета Европы «Пища и нутриционный уход в стационарах» НП и КП были признаны обязательным компонентом лечения всех без исключения пациентов. Больные различной патологией должны получать их до госпитализации (на амбулаторно-поликлиническом этапе), в процессе стационарного или санаторного лечения и после выписки из стационара (санатория) на этапе реабилитации.

За рубежом в начале 2000 гг. появились две новые медицинские специальности – КП взрослых и детей, обучение которым происходит как на этапе первичного вузовского образования, так и в рамках последипломного усовершенствования врачей.

В странах Европы с 2005 г. начато усовершенствование по КП врачей различных специальностей с выдачей диплома специалиста по кли-

ническому питанию. Организуются курсы и созданы учебные программы по КП и НП в различных областях медицины (терапии, хирургии, реаниматологии, педиатрии, онкологии и т.п.). Этой работой занимаются специалисты Европейского общества по КП (ESPEN) в рамках программы «Образование в течение жизни» (ESPEN-LLL).

В нашей стране этой работой занимается Национальная ассоциация парентерального и энтерального питания, образованная в 1996 г., тогда же был проведен и первый российский конгресс в Москве. В 2006 г. в Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова была открыта первая в нашей стране кафедра «нутрициологии и клинического питания». В 2000 г. вышло первое российское Руководство по парентеральному и энтеральному питанию. Однако до настоящего времени у нас в стране так и не решен вопрос об открытии новой специальности и целенаправленной подготовке специалистов по КП (врачей-нутрициологов), хотя пред-

ложения об этом неоднократно высказывались еще с конца 1990 г. [1].

До настоящего времени в медицинской литературе используются различные термины и определения: «нутриционная поддержка», «нутритивная поддержка», «питательная поддержка», «искусственное питание», «клиническое питание».

КП – прикладная медицинская дисциплина, занимающаяся предупреждением, диагностикой и лечением нарушений питания больных при различных заболеваниях и других состояниях (например, при беременности), вызванных как дефицитом, так и избытком поступающих в организм нутриентов и энергии [2].

КП представляет собой более широкое понятие, чем НП. Оно включает основные и специальные лечебные диеты, функциональные пищевые продукты, биологически активные добавки к пище, обогащенные продукты, энтеральное и парентеральное питание.

К вопросам КП относятся проблемы сердечно-сосудистого риска,

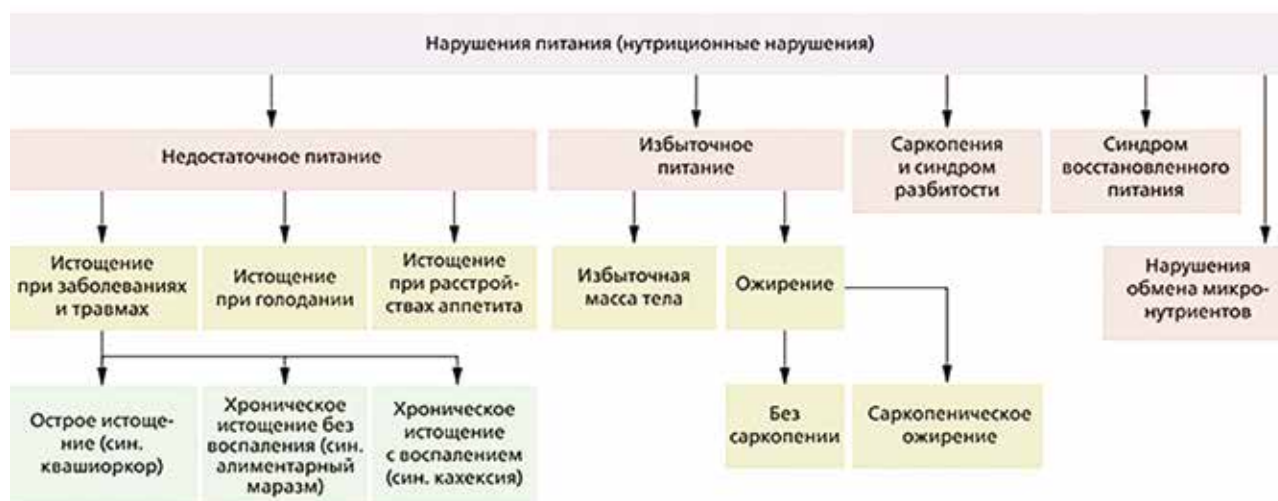


Рисунок 1. Современная классификация нарушений питания (Cederholm T. и соавт., 2017)

ожирения, рака, сахарного диабета, пищевой аллергии, непереносимости и т.п.

Понятие «нутриционная поддержка больных» появилось за рубежом в середине 1980 гг. В поисковой системе Национальной библиотеки США «PubMed» (MedLine) рубрика «нутриционная поддержка» (nutritional support) появилась в 1995 г. До этого публикации в ней обозначались как «энтеральное» или «парентеральное питание».

НП – комплекс диагностических и лечебных мероприятий, направленных на предупреждение, диагностику и коррекцию недостаточного питания с использованием методов энтерального и парентерального питания [3].

По нашему мнению, не следует использовать термин «нутритивная поддержка», поскольку «нутритивный» (nutritive) переводится на русский язык как «пищевой», а нутриционный (nutritional) как «питательный». А энтеральное и парентеральное питание представляет собой не пищу, а специально созданные питательные смеси и растворы.

Энтеральное питание включает методы обеспечения организма, отличные от обычного приема пищи, при которых используется желудочно-кишечный тракт. Сюда входит пероральный прием специальных смесей (т.н. сипинг), энтеральное питание через желудочный (кишечный) зонд или гастростому (еюностому).

Сипинг – прием питательных смесей для энтерального питания через рот небольшими глотками со скоростью не выше 100–200 мл в час.

Парентеральное питание – метод нутриционной поддержки, при котором желудочно-кишечный тракт не используется. Питательные вещества вводятся в организм внутривенно или подкожно (реже внутриартериально).

В недавно опубликованном европейском многоцентровом исследовании показано, что, хотя парентеральное питание используется в клинической практике в стационарах нашей страны достаточно широко, энтеральное питание назначается больным явно недостаточно [4].

В последнее время рассматривается также и такое понятие, как «паллиативное питание». Под ним понимается питание и уход за больными в последней стадии неизлечимого заболевания, а его целью является улучшение качества жизни и облегчение страданий [5].

Нарушения питания наблюдаются при многих заболеваниях и состояниях организма, как патологических, так и физиологических (в т.ч. при беременности или занятиях спортом). Они могут быть обусловлены недостаточным, избыточным питанием или нарушением обмена отдельных нутриентов (например, витаминов, микроэлементов).

Под недостаточным питанием понимают патологическое состояние, обусловленное несоот-

ветствием поступления и расхода питательных веществ, приводящее к снижению массы тела и/или изменениям компонентного состава организма [6]. Различают несколько клинических типов недостаточного питания: истощение, связанное с острыми и хроническими заболеваниями, голоданием, анорексией или воспалением (рис. 1).

Причиной недостаточного питания как патологического состояния могут быть как сниженный пищевой прием (вследствие голодания, анорексии, нарушений сознания), так и повышенные расходы (потери) питательных веществ и энергии вследствие катаболизма, мальабсорбции, интенсивных физических нагрузок и т.д. (рис. 2).

Одной из наиболее частых причин развития недостаточного питания является хроническое воспаление, которое не только приводит к увеличению распада белков и других нутриентов, но и к снижению скорости синтеза белка, в т.ч. из-за уменьшения продукции анаболических факторов (гормона роста, инсулиноподобного фактора роста, тестостерона).

Также дефицит микронутриентов в организме (в частности, витаминов группы В) может быть следствием нарушения состава кишечной микробиоты (дисбиоз), образующей эти вещества. Причиной кишечного дисбиоза могут быть уменьшение потребления клетчатки и других пищевых волокон, замедле-

ние кишечного транзита (запоры), нерациональная антибиотикотерапия.

Причиной недостаточного усвоения в клетках питательных веществ может быть рассогласование процессов окисления и фосфорилирования при митохондриальной дисфункции (синдромы MELAS, MERRF, Луфта и др.). При этом, несмотря на высокое поступление энергии с пищей, масса тела больных будет снижаться.

Для диагностики недостаточного питания экспертами Европейского общества клинического питания (ESPEN) в 2015 г. предложены следующие критерии: снижение индекса массы тела (ИМТ) $<18,5 \text{ кг/м}^2$ – у лиц молодого и среднего возраста, $<20 \text{ кг}$.

Одной из частых форм недостаточного питания является истощение, развивающееся на фоне острых заболеваний или травм. Раньше его обозначали как «квashiоркор». Для него характерно уменьшение уровня белков крови, абсолютного числа лимфоцитов крови без существенных изменений мышечного белка и содержания жира в организме. Такое состояние развивается быстро (за 1–2 недели) на фоне острого дефицита белка и энергии, оно характерно для тяжелых травм, ожогов, острого панкреатита, синдрома полиорганной недостаточности.

Другой формой недостаточного питания является хроническое истощение на фоне невоспалительных заболеваний (инсульты, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, полиневропатии, синдром «короткой тонкой кишки»). Ранее его обозначали как «алиментарный маразм». Для него характерны снижение мышечной массы и содержания жира в организме, дефициты многих витаминов и микроэлементов.

Третьей формой недостаточного питания, встречающейся в клинической практике, является хроническое истощение на фоне системного воспаления. Синонимами этой формы являются прекахекия и кахекия. Для нее характерно не только снижение мышечной массы и содержания жира в организме, но и преобладание катаболических процес-

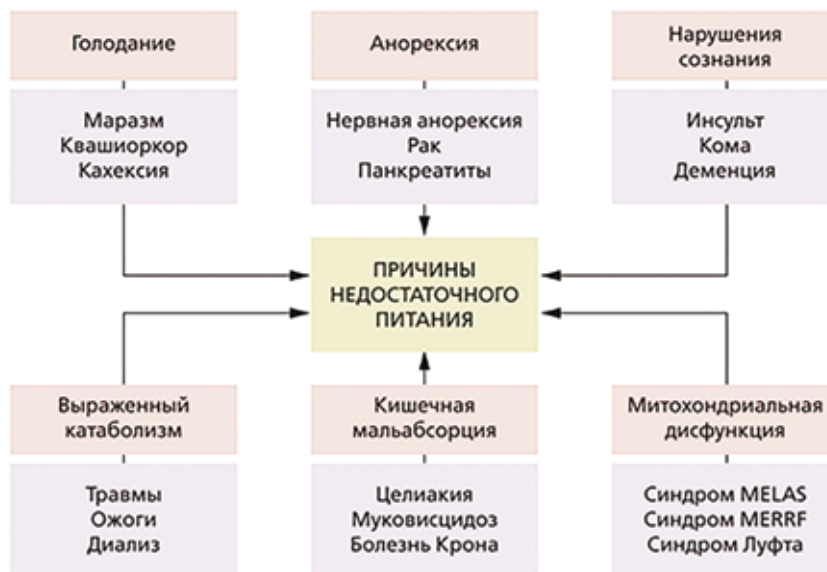


Рисунок 2. Основные причины недостаточного питания

цессов над анаболическими на фоне клинически выраженного воспалительного процесса, определяемого по уровню С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов в крови (фактор некроза опухоли α , интерлейкины-1 и -6). Этот тип истощения характерен для рака любой локализации, СПИДа, туберкулеза, воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), терминальной хронической болезни почек, сепсиса, септического эндокардита, хронических бронхолегочных заболеваний, ревматоидного артрита и т.п. Для кахекии характерно снижение массы тела на 10% и более от исходной и ИМТ $<15,9 \text{ кг/м}^2$.

В отсутствие такого значительного снижения веса у больного определяется прекахекия.

Особыми формами недостаточного питания являются истощение при вынужденном голодании (синоним – алиментарная дистрофия) и истощение при расстройствах аппетита (анорексия). При голодании вначале происходит уменьшение жировой массы и только в последнюю очередь – мышц и белков крови. Характерным отличием этих двух видов истощения является отсутствие других заболеваний и травм.

Отдельно рассматриваются такие состояния, как саркопения и синдром разбитости (frailty), связанные с возрастными (инволютивны-

ми) изменениями в организме. Для последнего синдрома характерны сочетание потери тощей (мышечной) массы тела, снижения силы и функции мышц, общей астении [7]. Для диагностики саркопии можно использовать индекс тощей массы тела, определяемый как отношение тощей массы тела в кг к квадрату роста. Критерием саркопии является снижение этого показателя $<17 \text{ кг}$.

Различают первичную (возрастную) саркопию и вторичную саркопию – связанную с заболеваниями, гипокинезией, плохим питанием и т.п. Причиной ее могут быть анорексия, митохондриальная дисфункция, оксидативный стресс, уменьшение продукции половых гормонов, в частности тестостерона, действие глюкокортикоидных и тиреоидных гормонов, нейродегенеративные заболевания, воспаление, апоптоз, дефицит витамина D, белка и других нутриентов пищи [9].

Четыре различных механизма могут приводить к потере мышечного белка и развитию саркопии – лизомально-аутофагальный, кальций-зависимый, каспаза-зависимый и убиквитин-протеасомный. Различают три вида аутофагии – микро-, макроаутофагию и механизм Шаперона. Аутофагия имеет место при голодании, она также играет важную роль при обновлении клеток и тканей. Убиквитин-протеасомный механизм – основной путь распада мышечных белков и развития сар-

копении при воспалении и кахексии.

Для быстрой скрининговой оценки наличия или отсутствия саркопении используется шкала SARC-F [10].

В ней оцениваются такие показатели, как подъем груза, ходьба по комнате, вставание с кровати, подъем по лестнице, непроизвольные падения.

Для более точной оценки наличия саркопении у пациентов используют такие инструментальные методы, как биоимпедансный анализ компонентного состава организма, рентгеновская абсорбциометрия, компьютерная и магнитно-резонансная томография.

Если потери мышечной массы сопровождаются одновременно и потерей жира, развивается прекахексия или кахексия. Если же на фоне гипокинезии и гиподинамии (постельный режим, пожилой возраст и т.п.) мышечные потери сопровождаются увеличением жировой ткани, у пациентов наблюдается самая неблагоприятная форма ожирения – т.н. саркопеническое ожирение (рис. 3).

Для диагностики избыточного питания также используют ИМТ, его значение $>25 \text{ кг/м}^2$ характеризует избыточную массу тела, а $>30 \text{ кг/м}^2$ – ожирение. При сочетании высокого ИМТ с одновременным снижением



Рисунок 3. Причины и последствия саркопении (по Biolo G., 2014 с изменениями)

тощей массы тела такое состояние характеризуется как саркопеническое ожирение. Важным критерием также является наличие висцерального ожирения, основного фактора риска развития метаболического синдрома. Его можно определить, измеряя окружность талии, но более точно и объективно – с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

Персонифицированный подход к НП предусматривает назначение питательных смесей и направленных метаболических препаратов. При наличии недостаточного питания необходимо дополнительное включение в рацион высокоэнергетических продуктов. При ожирении, напротив, требуется ограничить

поступление энергии с пищей и назначить продукты с пониженной калорийностью. Дополнительно могут быть назначены метаболические препараты (L-карнитин и др.), пре- и пробиотики. В последнее время также большое внимание уделяют хронобиологическим ритмам, в частности регулярности опорожнения кишечника. Их нарушения могут приводить как к ожирению, так и к истощению (саркопении).

Таким образом, персонифицированный подход к НП пациентов с недостаточным и избыточным питанием предусматривает точную диагностику имеющихся нарушений питания и индивидуально подобранную нутриционную терапию.

Список литературы

1. Хорошилов И.Е., Луфт В.М., Хватов В.Б., Костюченко Л.Н. Об организации в стационарах службы нутриционной поддержки больных. Врач. – 1998; 8: 39–40.
2. Cederholm T., Barazzoni R., Austin P., Ballmer P., Biolo G., Bischoff S.C., Compher C., Correia I., Higashiguchi T., Holst M., Jensen G.L., Malone A., Muscaritoli M., Nyulasi I., Pirlich M., Rothenberg E., Schindler K., Schneider S.M., de van der Schueren M.A.E., Sieber C., Valentini L., Yu J.C., Van Gossum A., Singer P. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin. Nutr. – 2017; 36 (1): 49–64.
3. Хорошилов И.Е., Панов П.Б. Клиническая нутрициология. – СПб., 2009. – 284 с.
4. Klek S., Chourdakis M., Bischoff S., Dubrov S., Forbes A., Galas A., Genton L., Gundogdu H.R., Irtun O., Jagmane I., Jakobson-Forbes T., Jirka A., Kennedy A., Klimasauskas A., Khoroshilov I., Leon-Sanz M., Muscaritoli M., Panisic-Sekeljic M., Poulia K.A., Schneider S., Siljamaki-Ojansuu U., Uyar M., Wanten G., Krznaric Z. Economy matters to fight against malnutrition: results from a multicenter survey. Clin. Nutr. – 2017; 36 (1): 162–69.
5. Druml C., Balmer P.E., Druml W., Oenmichen F., Shenkin A., Singer P., Soeters P., Weimann A., Bischoff S.C. ESPEN guideline on ethical aspects of artificial nutrition and hydration. Clin. Nutr. – 2016; 35 (3): 545–56.
6. Хорошилов И.Е. Недостаточное питание у пациента: диагностика и лечение. Лечащий врач. – 2003; 6: 62–4.
7. Morley J.E., Vellas B., van Kan G.A. Frailty consensus: a call to action. J. Am. Med. Dir. Assoc. – 2013; 14 (6): 392–97.
8. Biolo G., Cederholm T., Muscaritoli M. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia. Clin. Nutr. – 2014; 33 (5): 737–48.
9. Хорошилов И.Е. Саркопения у больных: возможности диагностики и перспективы лечения. Лечащий врач. – 2017; 8: 36–40.
10. Malmstrom T.K., Morley J.E. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. J. Am. Med. Dir. Assoc. – 2013; 14 (8): 531–32.

Впервые опубликовано в журнале «Фарматека. Гастроэнтерология», №2 (355), 2018 г., стр. 48.

10.21518/2079-701X-2017-11-92-99

Гастроэзофагеальный рефлюкс: новые перспективы лечения



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

С.С. Кардашева – к.м.н., Ю.О. Шульпекова – к.м.н., В.И. Лещенко – к.м.н.
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
г. Москва

В статье представлены данные эпидемиологических исследований по распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), факторы риска и проявления ГЭРБ. Особое внимание уделено индивидуальному терапевтическому подходу и выбору современного эффе́ктивного средства для лечения – ИПП декслансопразола.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная рефлюксная болезнь, эрозивный эзофагит, терапия, ИПП, декслансопразол.

S.S. Kardasheva – PhD in medicine, Y.O. Shulpekova – PhD in medicine, V.I. Leschenko – PhD in medicine
Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Gastroesophageal reflux: new therapeutic prospects

The article provides the data of epidemiologic studies on frequency of symptoms of the gastroesophageal reflux disease (GERD), risk factors and GERD manifestations. Special emphasis is made on the individual therapeutic approach and choice of the modern effective drug for therapy – PPI Dexlansoprazol.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, non-erosive reflux disease, erosive esophagitis, therapy, proton pump inhibitor (PPI), Dexlansoprazol.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся рефлюксом в пищевод желудка и/или двенадцатого содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем функциональных нарушений и/или дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального, эрозивного или язвенного рефлюкс-эзофагита, сопровождается характерными симптомами, а у части больных – цилиндроклеточной метаплазией (пищеводом Барретта) [1].

По данным отечественных эпидемиологических исследований,

распространенность рефлюксных симптомов в российской популяции составляет 40–60%; критерии ГЭРБ определяются у 20–25%. В мире сохраняется тенденция к росту распространенности этого заболевания. Один из наиболее весомых факторов риска развития ГЭРБ – наличие висцерального ожирения – типичного заболевания сегодняшнего дня. Таким образом, ГЭРБ во многих случаях можно рассматривать как одно из «гастроэнтерологических проявлений» системной патологии – метаболического синдрома [2, 3]. В свою очередь, ГЭРБ может сочетаться с нарушениями сна и, по-видимому, способствовать поддержанию повышенного артериального давления.

Типичные симптомы ГЭРБ – изжога и регургитация, возникающие регулярно (раз в неделю и более) и

ухудшающие качество жизни. Внепищеводные проявления с установленной патогенетической связью с гастроэзофагеальным рефлюксом – кашель, бронхиальная астма, ларингит, эрозии эмали зубов.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в 60% случаев протекает в форме неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ), другая форма заболевания – эрозивный эзофагит развивается реже. Пищевод Барретта относится к осложнениям и, по различным данным, выявляется у 6–12% пациентов с характерными симптомами ГЭРБ. Однако реальная распространенность пищевода Барретта в популяции значительно выше. Риск развития рака при пищеводе Барретта составляет в среднем 0,5% в год.

Проявления ГЭРБ существенно снижают качество жизни больных [4]. Четкая корреляция тяжести

симптомов и степени нарушения целостности слизистой пищевода не обнаруживается. Если в патогенезе при НЭРБ важную роль играют нарушения моторики со снижением клиренса пищевода и сенсибилизации слизистой, то при формах, сопровождающихся нарушением целостности эпителия, развитии эрозивно-язвенных изменений, пищевода Барретта и аденокарциномы, по-видимому, основная роль принадлежит более грубым, трудноустраняемым, механическим и анатомическим факторам, способствующим поддержанию контакта слизистой с рефлюктом. Так, при эрозивном рефлюкс-эзофагите чаще наблюдаются тяжелая степень недостаточности нижнего пищеводного сфинктера (по классификации Hill), аксиальные грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, выше частота и продолжительность патологического рефлюкса с $\text{pH} < 4$ [5]. Лица с эрозивным эзофагитом чаще страдают морбидным ожирением; есть данные о влиянии употребления алкогольных напитков (в особенности крепких) и курения на предрасположенность к эрозивному эзофагиту и пищеводу Барретта [6]. Возможно, в основе рецидивирующего эрозивного процесса также играет роль наследственно обусловленное снижение экспрессии белка межклеточных контактов E-кадгерина, что способствует проявлению повреждающего действия рефлюктата. В патогенезе ГЭРБ изучается роль изменений микрофлоры верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в частности преобладания грамотрицательных микроорганизмов, способствующих повышению продукции провоспалительных цитокинов и снижению пищеводного клиренса.

Диагностика, тактика лечения и наблюдения пациентов с различными формами ГЭРБ с современных позиций подробно изложена в национальных руководствах, в частности в Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации от 2014 г. [1].

Таблица. Стандартные дозы антисекреторных препаратов при ГЭРБ

Препарат	Стандартная дозировка при ГЭРБ
Блокаторы H_2 -рецепторов гистамина	
циметидин	400 мг × 2 р./день
ранитидин	150 мг × 2 р./день
фамотидин	20 мг × 2 р./день
низатидин	150 мг × 2 р./день
Ингибиторы протонной помпы	
омепразол	40 мг 1 р./день
лансопразол	30 мг 1 р./день
пантопразол	40 мг 1 р./день
рабепразол	20 мг 1 р./день
эзомепразол	40 мг 1 р./день
декслансопразол	30 мг или 60 мг 1 р./день

Общие принципы терапии

Индивидуальный подход при назначении лечения основывается на оценке частоты и интенсивности симптомов, наличия и степени тяжести эзофагита, анамнеза предшествующих обострений заболевания. Во многих случаях решающее значение имеет изменение стиля жизни, коррекция массы тела, отказ от курения и злоупотребления алкоголем. Для лечения пациента с НЭРБ и умеренной эпизодической изжогой (два раза в неделю или реже) и отсутствием эрозивного эзофагита в анамнезе можно применить принцип «step-up-терапии» – терапии нарастающей интенсивности. Начать можно с рекомендаций изменения образа жизни, диеты и приема антагонистов H_2 -рецепторов гистамина (H_2RA) в низкой дозе (половина от стандартной два раза в день) с добавлением антацидов (табл.) [8]. Если эффект от лечения в течение 2 нед. недостаточный, необходимо увеличить дозу H_2RA до стандартной и продолжить лечение как минимум 2 нед. При сохранении симптомов рекомендуется отменить H_2RA и назначить ингибиторы протонной помпы сначала в низкой дозе, с возможным увеличением до стандартной [8]. Продолжительность лечения после достижения контроля симптомов должна со-

ставить не менее 8 нед. Систематический анализ рандомизированных исследований, изучавших влияние изменения образа жизни и диеты на симптомы ГЭРБ и данные внутрипищеводной рН-метрии, показал значимость только снижения избыточного веса и подъема головного конца кровати.

Диагностика, тактика лечения и наблюдения пациентов с различными формами ГЭРБ с современных позиций подробно изложена в национальных руководствах, в частности в Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации от 2014 г.

Последнее показано при ночных симптомах, внепищеводных легочных и ларингеальных симптомах. Диетические рекомендации включают избирательное ограничение пищевых триггеров гастроэзофагеального рефлюкса (жирная, острая пища, кофе, шоколад), если пациент отмечает корреляцию своих симптомов с приемом определенной пищи. Применение антацидов и алгинатов при ГЭРБ ограничивается приемом «по требованию» для купирования редкой изжоги и назначением совместно с антисекреторными препаратами в первые дни лечения для быстрого

купирования изжоги. Средняя продолжительность действия H2RA составляет 4–10 ч., эти препараты более эффективно, чем антациды, купируют симптомы, однако их эффективность в заживлении эрозивного эзофагита недостаточна. Применение H2RA для поддерживающей терапии ограничивается развитием тахифилаксии спустя 2–6 нед. со значительным снижением эффективности.

Эрозивный эзофагит, частые (более 2 раз в неделю) и интенсивные симптомы, существенно снижающие качество жизни пациента, служат показанием к первоначальному назначению ингибиторов протонной помпы (ИПП) в стандартной дозе для максимально быстрого облегчения симптомов («step-down-терапия») (табл.) [1, 8]. ИПП максимально эффективны при приеме утром, за 30 минут перед первым приемом пищи, поскольку плотность H-K-АТФазы на париетальной клетке коррелирует с продолжительностью тощачового периода (ночь). Все ИПП, независимо от дозы, превосходят по эффективности контроля симптомов и заживления эрозивного эзофагита H2RA: в среднем в 86% случаев после 8 нед. терапии удается достичь клинико-эндоскопической ремиссии. По данным мета-анализа рандомизированных клинических исследований, статистически достоверных различий в эффективности различных ИПП не установлено. Через 4 нед. лечения эрозии в пищеводе заживали у 49–91% пациентов, через 8 нед. – у 71–99% пациентов. Постоянная поддерживающая терапия ИПП изначально рекомендуется при тяжелом эзофагите (С- и D-степени) и при пищеводе Барретта [1]. Пациентам с НЭРБ и эрозивным эзофагитом А-В-степени рекомендуется попытаться отменить антисекреторную терапию: через 8 нед. при хорошем контроле симптомов – переход на низкую дозу ИПП и затем замена ИПП на H2RA с последующей отменой [1, 8].

Приблизительно 65% пациентов с НЭРБ и большинство с эрозивным эзофагитом отмечают рецидив

симптомов после отмены антисекреторной терапии. В случае раннего рецидива симптомов в течение 3 месяцев после отмены лечения рекомендуется проведение контрольной ЭГДС и рассмотрение варианта постоянной поддерживающей терапии ИПП в минимальной дозе [10]. В мета-анализе показано, что режим приема ИПП «по требованию» в качестве поддерживающей терапии менее эффективен, чем постоянная поддерживающая терапия, как в плане клинической, так и эндоскопической ремиссии, хотя и более удобен для пациентов [11].

В настоящее время всем больным пищеводом Барретта рекомендуется постоянная антисекреторная терапия ИПП и эндоскопическое наблюдение, эндоскопическая абляция показана при выявлении дисплазии метаплазированного эпителия. На фоне антисекреторной терапии возможна частичная регрессия метаплазии эпителия.

При планировании длительной терапии ИПП пациентам, инфицированным *Helicobacter pylori*, целесообразно проведение эрадикационной терапии [12].

Лечение ГЭРБ при беременности и лактации

Первоначальный подход к лечению ГЭРБ во время беременности включает рекомендации изменения образа жизни, соблюдения диеты и приема антацидов, алгинатов или сукральфата [13]. Не рекомендуются антациды, содержащие бикарбонат натрия и трисульфат магния. При недостаточном эффекте рекомендуется назначить H2RA, больше данных накоплено по применению ранитидина во время беременности. Исследований, изучавших применение ИПП во время беременности, меньше, чем по применению H2RA, однако все публикации свидетельствуют о безопасности ИПП [13]. Больше данных накоплено по применению омепразола, лансопразола и пантопразола во время беременности. Мета-анализ 7 наблюдательных исследований не выявил увеличения риска

врожденных дефектов, спонтанных аборт или преждевременных родов [13].

Фармакология ИПП

После приема внутрь ИПП всасываются в тонкой кишке. Действующее вещество накапливается в зонах с наиболее низкими значениями pH и в области секреторных канальцев париетальных клеток, где $\text{pH}=1\div 2$, концентрация ИПП почти в 1000 раз превышает таковую в крови. В этих условиях происходит протонирование ИПП с образованием активной формы – сульфенамида [13, 14]. Последний необратимо связывается с цистеиновым остатком H^+/K^+ -АТФазы (протонной помпы) и блокирует ее. Кислотопродукция восстанавливается по мере встраивания вновь синтезированных молекул H^+/K^+ -АТФазы в мембрану париетальных клеток. Скорость активации пантопразола практически прекращается при $\text{pH}=4$. Скорость образования сульфенамида из омепразола, эзомепразола и лансопразола снижается в 2 раза при $\text{pH}=4$, рабепразола – при $\text{pH}=4,9$ [14, 15].

ИПП метаболизируются в микросомах печени с участием субъединиц цитохрома P450 – CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4; при этом наблюдается конкуренция с другими субстратами [8, 9]. Наибольшее значение имеет взаимодействие ИПП с CYP2C19 и CYP3A4. По выраженности угнетения функции CYP2C19 за лансопразолом следуют омепразол, эзомепразол, рабепразол и пантопразол; по силе влияния на CYP3A4 за пантопразолом следуют омепразол, эзомепразол, рабепразол, лансопразол [1, 2, 7]. Ген CYP2C19 отличается полиморфизмом, что влияет на выраженность терапевтического эффекта ИПП. CYP2C19 участвует в метаболизме многих лекарств, поэтому большое практическое значение придается влиянию ИПП именно на эту субъединицу. Один из важнейших аспектов применения ИПП – вероятность снижения эффекта антитромбоцитарного препарата клопидогрела за счет

конкуренции за взаимодействие с CYP2C19 и снижения скорости образования активных метаболитов клопидогрела [9, 10]. CYP3A4 также играет важную роль в метаболизме лекарств; ее активность существенно варьирует. CYP3A4 экспрессируется также на апикальной мембране кишечного эпителия, что может влиять на биодоступность лекарств и «эффект первого прохождения через печень».

Преобладание определенного стереоизомера может влиять на длительность поддержания терапевтической концентрации в плазме; эта особенность учитывалась при создании декслансопразола – правовращающего изомера лансопразола

Фармакокинетика ИПП может зависеть от соотношения содержания лево(S)- и право(R или D)-вращающих стереоизомеров действующей молекулы. Так, создание эзомепразола – левовращающего изомера омепразола – способствовало уменьшению различий в биодоступности и действия препарата у «быстрых» и «медленных» метаболизаторов. Для других ИПП создание «чистого» препарата на основе лишь одного изомера не всегда дает такое разительное преимущество в нивелировании различий скорости метаболизма у «быстрых» и «медленных» метаболизаторов. Однако преобладание определенного стереоизомера может влиять на длительность поддержания терапевтической концентрации в плазме; эта особенность учитывалась при создании декслансопразола – правовращающего изомера лансопразола [11].

Новые перспективы лечения эрозивного эзофагита

Лечение эрозивных рефлюксных поражений пищевода может представлять особенную сложность вследствие высокой частоты рецидива: на стадиях эзофагита А и В, по лос-анджелесской классификации, она составляет порядка 15–23%, на стадиях С и D – 24–41%

в течение 6 месяцев от начала терапии [12]. Столь высокую частоту рецидива объясняют наличием трудноустраняемых факторов, поддерживающих патологический рефлюкс. Поэтому многие эксперты обосновывают целесообразность проведения противорецидивной терапии ИПП в течение полугода.

В качестве одних из наиболее эффективных средств в лечении эрозивного рефлюкс-эзофагита в течение последних лет рассматривались рабепразол и эзомепразол, что определялось способностью этих препаратов обеспечивать максимальное время с $pH < 4$ в пищеводе, необходимое для заживления дефектов слизистой, а также удобством приема (во многих случаях – 1 р./день) [18–20]. С 2014 г. в России в арсенал самых эффективных средств лечения ГЭРБ и эрозивного эзофагита вошел препарат Дексилант® (декслансопризол) производства компании Takeda [33]. Декслансопризол представляет собой правовращающий (R- или D-) стереоизомер лансопразола (тогда как лансопризол – смесь R- и S-изомеров). R-изомер взаимодействует с протонной помпой с той же степенью родства, что и S, однако его кинетика характеризуется площадью под фармакокинетической кривой (AUC), в 3–5 раз превышающей таковую для S-изомера, поскольку характеризуется более медленным печеночным метаболизмом [22].

Дексилант® выпускается в виде капсул с модифицированным высвобождением. Действующее вещество содержится в капсулах в виде гранул двух типов, защищенных оболочкой, которая растворяется при различных значениях pH. Таким образом, препарат характеризуется уникальным двухэтапным высвобождением: первый этап – быстрое высвобождение 25% дозы происходит в начальном отделе двенадцатиперстной кишки при pH 5,5 через 1–2 ч. после приема препарата; второй этап – отсроченное высвобождение 75% дозы в дистальном отделе тонкой кишки при pH 6,8 примерно через 4–5 ч.

[23]. Абсорбция при приеме внутрь составляет $\geq 76\%$. Таким образом, формируется «двухпиковый» график концентрации препарата в плазме, способствующий более длительной циркуляции действующего вещества, что, в частности, доказано в фармакокинетическом исследовании, где проводилось сравнение с лансопризолом [12]. Двухэтапное высвобождение позволяет заблокировать вновь синтезированные и «регенерированные» после первоначального связывания молекулы протонной помпы. Такая динамика высвобождения позволяет преодолеть ограничения, свойственные фармакодинамике и фармакокинетике «традиционных» ИПП; такие ограничения, в частности, связаны с возникновением ночного кислотного прорыва и необходимостью приема препаратов до еды. Таким образом, Дексилант® обладает выраженным и наиболее оптимальным по времени действием на кислотопродукцию в сравнении с другими ИПП. Это единственный ИПП, поддерживающий оптимальный уровень $pH > 4$ в течение 17 часов и позволяющий эффективно контролировать симптомы рефлюксной болезни у большинства больных в течение суток [9, 20, 24]. Вследствие длительной циркуляции AUC декслансопризола существенно повышается, хотя значение максимальной концентрации препарата в плазме (C_{max}) значительно не нарастает.

Дексилант® зарегистрирован для лечения ГЭРБ (как НЭРБ, так и эрозивного эзофагита), а также в качестве поддерживающей терапии после лечения эрозивного эзофагита. Препарат выпускается в дозах 30 и 60 мг, предназначенных для приема 1 р./сут.

Дексилант® обладает выраженным и наиболее оптимальным по времени действием на кислотопродукцию в сравнении с другими ИПП. Это единственный ИПП, поддерживающий оптимальный уровень $pH > 4$ в течение 17 часов и

позволяющий эффективно контролировать симптомы рефлюксной болезни у большинства больных в течение суток

Выраженный эффект декслансопразола показан в сравнительных исследованиях. В перекрестном исследовании с однократным приемом препарата в дозе 60 мг и эзомепразола 40 мг и проведением 24-часовой внутрижелудочной рН-метрии показано, что достигнутые значения рН, в особенности во второй половине дня, были выше после приема декслансопразола [14].

Дексилант® можно принимать независимо от приема пищи и времени суток (в отличие от «традиционных» ИПП, которые рекомендуется принимать за 30 мин. до завтрака). Это подтверждают результаты перекрестного исследования с участием здоровых добровольцев: не обнаружено существенных различий S_{max} и показателей 24-часовой внутрижелудочной рН-метрии, если препарат принимался натощак, за 30 или 5 минут до еды либо через 30 минут после еды [15]. Также не отмечено значимых различий во времени приема препарата в течение дня [16].

В двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях показана высокая эффективность декслансопразола в лечении эрозивного эзофагита. В одном приняли участие 4092 пациента, которые были рандомизированы в группы лечения лансопразолом 30 мг, декслансопразолом 60 мг, декслансопразолом 90 мг в день. Частота заживления эрозий в группе получавших декслансопразол 60 мг составила 92–93%, 90 мг – 93–95%, среди получавших лансопразол – 86–92%. Таким образом, эффективность декслансопразола оказалась выше (хотя различия не были статистически достоверными) [17]. В другой работе назначение декслансопразола в дозе 60 мг оказалось более эффективным в заживлении эрозий у пациентов с морбидным ожирением (индексом массы тела >30 мг/м²) [18].

Применение декслансопразола эффективно в профилактике рецидивов эрозивного эзофагита. На период 6-месячного наблюдения пациенты с зажившими эрозиями были рандомизированы в группу плацебо, а также в группу лечения декслансопразолом в дозах 30 или 60 мг. В группе плацебо ремиссия сохранялась у 27,2% больных, среди получавших декслансопразол 30 мг – у 74,9% и среди получавших 60 мг – у 82,5%. И хотя различия в целом оказались недостоверными, при выделении пациентов с тяжелым эзофагитом – стадий С и D – дозировка 60 мг показала статистически значимое преимущество над 30 мг (85% vs 63%) [19].

Показано, что лечение деклансопразолом повышает качество жизни пациентов с ГЭРБ, в том числе улучшает качество сна, продуктивность на работе, повышает повседневную активность. Повышение качества жизни, достигнутое на фоне терапии «традиционными» ИПП, может стать еще более отчетливым при переводе на лечение деклансопразолом [12].

Применение препарата Дексилант® обеспечивает эффективный контроль над изжогой на протяжении суток, надежное, заживление эрозий и язв (в 92–93% случаях) к 8-й нед. терапии и поддержание стойкой ремиссии эрозивного эзофагита

Таким образом, применение препарата Дексилант® обеспечивает эффективный контроль над изжогой на протяжении суток, надежное заживление эрозий и язв (в 92–93% случаях) к 8-й нед. терапии и поддержание стойкой ремиссии эрозивного эзофагита. Для заживления эрозий препарат рекомендуется применять в дозе 60 мг 1 р./день до 8 нед., в качестве поддерживающей терапии – 30 мг один раз в день до 6 месяцев, для лечения НЭРБ – 30 мг один раз в день в течение 4 нед. Отмена деклансопразола не приводит к нарастанию симптоматики и не сопровождается усилением гипергастринемии, что повышает комплаенс пациентов [12].

Проблема недостаточной эффективности терапии ИПП

10–15%, а по некоторым данным, до 40% пациентов с ГЭРБ, особенно с тяжелым эзофагитом, отмечают недостаточную эффективность стандартных доз ИПП [12]. Среди возможных причин следует обратить внимание на недостаточную приверженность к лечению и несоблюдение правильного режима приема препарата (например, перед завтраком). Таким образом, вопрос о приверженности к лечению и режиму приема препарата – это первое, с чего необходимо начать. Стоит отметить, что препарат Дексилант® способствует поддержанию выполнения назначенных рекомендаций благодаря комфортным условиям приема – один раз в день, не привязывая прием препарата к режиму питания. Но, согласно популяционным исследованиям, остается проблема несвоевременного прекращения приема ИПП при облегчении симптоматики или эпизодического приема.

Если при должном соблюдении режима лечения ответа на терапию ИПП в стандартной дозе в течение 4 нед. не отмечено, ситуацию можно оценивать как «рефрактерную ГЭРБ». Часть случаев объясняется индивидуальными особенностями метаболизма препаратов, а именно полиморфизмом гена CYP2C19, играющего наиболее важную роль в Азии, в меньшей степени – в Европе. Продолжительность действия ИПП у «быстрых метаболизаторов» сокращается, что приводит к недостаточному эффекту и «ночным кислотным прорывам». В части случаев (=20%) эффективна смена препарата на другой, в частности на препарат более пролонгированного действия, либо удвоение дозы – добавление вечернего приема ИПП (или H2RA) перед ужином. ГЭРБ, рефрактерная к «традиционным» ИПП, – важная ниша для применения деклансопразола в силу пролонгированного действия этого препарата и удобства приема (1 р./день), что уменьшает влияние фактора некомплаентности [12]. Добавление прокинетиков к те-

рапии ИПП на современном этапе не имеет доказанного клинического значения.

При рефрактерности также следует критически пересмотреть правильность постановки диагноза «ГЭРБ». Со сходными симптомами могут протекать другие заболевания пищевода и желудка – лекарственный, эозинофильный эзофагит, ахалазия, гастропарез, синдром руминации, аэрофагия, красный плоский лишай, синдром Золлингера-Эллисона. В таких случаях необходим соответствующий пересмотр терапии.

Недавно опубликованы обнадеживающие результаты рандомизированного двойного слепого исследования ИПП нового типа вонопразана («калий-конкурентного ИПП») в лечении эрозивного эзофагита, резистентного к терапии «традиционными» ИПП [20].

Проблема нежелательных явлений при приеме ИПП

Подавление продукции соляной кислоты теоретически может повлечь за собой нарушение всасывания определенных пищевых компонентов и склонность к кишечным инфекциям, дополнительное изменение фармакокинетики лекарств [21]. К середине 2000-х гг. уже накопилось достаточное количество публикаций для подведения промежуточных итогов и мета-анализов с оценкой нежелательных явлений.

В отношении абсорбции железа, которая зависит от секреции соляной кислоты и содержания витамина С в желудочном соке, однозначных данных не получено. Считается, что ИПП могут снижать биодоступность витамина С, однако при наблюдении в течение 7 лет пациентов, ежедневно принимавших ИПП, клинически значимых нарушений не установлено [22, 23]. В случае мальабсорбции можно назначать препараты железа.

Столь же неопределенной, недоказанной можно считать и ассоциацию приема ИПП с риском мальабсорбции кальция и развития переломов костей. Вероятнее всего, после приема пищи уровень секреции не столь низкий, чтобы существенно повлиять на абсорбцию

кальция. В двух исследованиях высокого качества такие побочные эффекты не показаны [24, 25], тогда как в других работах определенная связь прослеживалась.

Вероятно, влияние оказывали другие сопутствующие заболевания и стиль жизни. В популяционном канадском исследовании оценивалась минеральная плотность костей через 5 и 10 лет приема ИПП. Снижения минеральной плотности в динамике не обнаружено; интересно, что у больных, принимавших ИПП, уже изначально определялась более низкая плотность [26]. В 2010 г. FDA выпустило указание о необходимости предупреждающей надписи на этикетке ИПП о повышении риска переломов. Позже принято решение о безопасности безрецептурного применения ИПП сроком до 2 нед. до 3 циклов в год.

Дексилант® зарегистрирован для лечения ГЭРБ (как НЭРБ, так и эрозивного эзофагита), а также для профилактики обострений эрозивного эзофагита

Большой интерес вызывает потенциальная способность ИПП повышать плотность костей – за счет подавления активности остеокластов, в вакуолях которых экспрессирована протонная помпа [27]. При наличии показаний и соблюдении дозы оснований избегать назначения ИПП в группах риска остеопороза нет и нет необходимости дополнительного назначения препаратов кальция.

В мире зарегистрировано несколько десятков случаев выраженной гипомagneмии на фоне приема ИПП (при отсутствии признаков потери через кишечник и с мочой). Теоретически этот эффект можно связать с угнетением функции переносчиков магния в тонкой кишке; склонность, по-видимому, определяется генетическими факторами. Этот эффект может развиваться на любом сроке приема ИПП и регрессирует после отмены. FDA выпустило соответствующее предупреждение в отношении применения всего класса ИПП, хотя при описании случаев первоначально упоминались омепразол и эзомепразол [21]. Контроль

магнемии перед началом терапии недостаточно обоснован, особенно при проведении коротких курсов. Более внимательный контроль нужен в случаях наличия мальабсорбции или заболевания почек; в этих ситуациях ИПП не противопоказаны [21].

В отношении риска развития дефицита «пищевого» витамина В₁₂ при длительном применении ИПП данные также противоречивые [28]. Всасывание витамина В₁₂ в составе лекарственных средств и добавок не нарушается.

Выше уже упоминалось возможное взаимодействие ИПП и клопидогрела. *In vitro*, в которых показано фармакодинамическое взаимодействие, наблюдалось ослабление антитромботического эффекта по данным аденозин-дифосфат-индуцированной агрегации и повышенная активность тромбоцитов. Этот эффект, по всей вероятности, связан с пониженной функцией аллелей CYP2C19*2 и *3 (от 30 до 55% в зависимости от расовой и национальной принадлежности) [21]. Эти полиморфизмы достаточно широко распространены, поэтому такое конкурентное взаимодействие ИПП и клопидогрела необходимо учитывать. FDA рекомендовало не применять клопидогрел совместно с мощными ингибиторами CYP2C19: омепразолом, эзомепразолом и циметидином, хотя мета-анализ не показал различий риска при применении ИПП различных классов вместе с клопидогрелом [29], а при анализе базы данных не показано достоверной связи между крупными сердечно-сосудистыми событиями и приемом клопидогрела при постоянном приеме, «переключении» и отмене ИПП [30]. Таким образом, с учетом отсутствия однозначных оценок риска при одновременном приеме ИПП и клопидогрела основное значение имеет надлежащая оценка факторов риска у пациента.

При применении ИПП вместе с высокими дозами метотрексата вероятно развитие токсических явлений последнего, что связано с замедлением его метаболизма [21].

В некоторых работах показана ассоциация приема ИПП с разви-

тием внегоспитальной пневмонии [21]. В мета-анализе (с анализом историй 120 863 больных) не обнаружено связи пневмонии с применением ИПП дольше 180 дней (ОШ=1,10; 95% ДИ=1,00–1,21); связь была более отчетливой для применения ИПП менее 30 дней (ОШ=1,65; 95% ДИ=1,25–2,19) и высоких доз ИПП (ОШ=1,50; 95% ДИ=1,33–1,68). Однако другие исследования и мета-анализ связи не показали [21].

В отношении повышенного риска развития инфекции *Clostridium difficile* на фоне приема ИПП данные также неоднозначны [21]. Теоретически подавление продукции соляной кислоты может способствовать выживанию спор и их переходу в вегетативные формы. Различные мета-анализы дают противоположные результаты, что может быть связано с недоучетом дополнительных факторов. Таким образом, сегодня нельзя считать доказанным повышенный риск развития этой инфекции при приеме ИПП, однако необходимо принимать во внимание данные о повышенной частоте ее развития среди больных, принимающих ИПП, и назначать эти препараты только с учетом показаний [21].

Большой интерес вызывает потенциальная способность ИПП повышать плотность костей – за счет подавления активности остеокластов, в вакуолях которых экспрессирована протонная помпа

Аналогичные выводы можно сделать в отношении риска развития диареи путешественников. Международное общество медицины путешествий не рассматривает целесообразным отмену ИПП при поездке в районы высокого риска кишечных инфекций, хотя отмена может быть оправданной на короткий период при наличии индивидуального риска у больного [21]. Связь продолжительного приема ИПП (особенно более 1 года и у лиц старше 50 лет) с развитием избыточного бактериального роста в кишечнике показана, однако клиническое значение этого остается неясным [21, при назначении препаратов этого класса необходимо соблюдать определенную осторожность. Анализ врачебных назначений в Дании показал частую необоснованность ИПП и отсутствие соответствующих показаний в медицинской документации [32]. ИПП должны назначаться только при наличии показаний, в рекомендованных дозах и на протяжении отрезка времени, рекомендованного для конкретного заболевания. В режиме безрецептурного отпуска, т.е. приема в течение не более 2 нед., для купирования изжоги, возникающей два и более раза в неделю, ИПП, в частности декслансопрозол, рассматриваются как самый безопасный класс препаратов.

Более отчетливая связь применения ИПП прослеживается со

спонтанным бактериальным перитонитом у пациентов с циррозом печени, находящихся в условиях стационара (ОШ=4,3; 95% ДИ=1,3–11,7) [31], хотя есть и противоречивые данные [21]. В связи с этим необходимо тщательно взвешивать показания к назначению ИПП при циррозе печени с асцитом (особенно при низком содержании белка в асцитической жидкости) [21].

Описаны случаи развития острого интерстициального нефрита спустя достаточно короткий отрезок времени после начала приема ИПП [21].

Таким образом, хотя связь многих из перечисленных состояний с приемом ИПП полностью не доказана, при назначении препаратов этого класса необходимо соблюдать определенную осторожность. Анализ врачебных назначений в Дании показал частую необоснованность ИПП и отсутствие соответствующих показаний в медицинской документации [32]. ИПП должны назначаться только при наличии показаний, в рекомендованных дозах и на протяжении отрезка времени, рекомендованного для конкретного заболевания. В режиме безрецептурного отпуска, т.е. приема в течение не более 2 нед., для купирования изжоги, возникающей два и более раза в неделю, ИПП, в частности декслансопрозол, рассматриваются как самый безопасный класс препаратов.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Маев И.В. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. – М., 2014. – 31 с.
2. Camilleri M., Malhi H., Acosta A. Gastrointestinal Complications of Obesity. *Gastroenterology*. – 2017 May; 152 (7): 1656–1670. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.052.
3. Vaishnav B., Bamanikar A., Maske P., Reddy A., Dasgupta S. Gastroesophageal Reflux Disease and its Association with Body Mass Index: Clinical and Endoscopic Study. *J. Clin Diagn Res*. – 2017 Apr; 11 (4): OC01–OC04. doi: 10.7860/JCDR/2017/24151.9562.
4. Lee S.W., Lee T.Y., Lien H.C., Peng Y.C., Yeh H.J., Chang C.S. Correlation Between Symptom Severity and Health-Related Life Quality of a Population With Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology Res*. – 2017 Apr; 10 (2): 78–83. doi: 10.14740/gr753w.
5. Ida T., Inamori M., Inoh Y., Fujita K., Hamaoka J., Chiba H., Kusakabe A., Morohashi T., Goto T., Maeda S. Clinical Characteristics of Severe Erosive Esophagitis among Patients with Erosive Esophagitis: A Case-control Study. *intern Med*. – 2017; 56 (11): 1293–1300. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8058.
6. Filiberti R.A., Fontana V., De Ceglie A., Bianchi S., Grossi E., Della Casa D., Lacchin T., De Matthaeis M., Ignomirelli O., Cappiello R., Rosa A., Foti M., Laterza F., D'Onofrio V., Iaquinio G., Conio M. Alcohol consumption pattern and risk of Barrett's oesophagus and erosive oesophagitis: an Italian case-control study. *Br J Nutr*. – 2017 May; 8: 1–11. doi: 10.1017/S0007114517000940.
7. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. – 2013; 108: 308.

8. Li X.Q., Andersson T.B., Ahlström M., Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos.* – 2004 Aug; 32 (8): 821–7.
9. Wedemeyer R.S., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitor: an update. *Drug Saf.* – 2014 Apr; 37 (4): 201–11. doi: 10.1007/s40264-014-0144-0.
10. BMS. Plavix prescribing information. 2011. <http://products.sanofi.us/plavix/plavix.html>. Last accessed 23 April 2012.
11. Andersson T., Weidolf L. Stereoselective disposition of proton pump inhibitors. *Clin Drug Investig.* – 2008; 28 (5): 263–79.
12. Mermelstein J., Mermelstein A.C., Chait M.M. Proton pump inhibitors for the treatment of patients with erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease: current evidence and safety of dexlansoprazole. *Clin Exp Gastroenterol.* – 2016; 9: 163–172.
13. Hershovici T., Jha L.K., Fass R. Dexlansoprazole MR – a review. *Ann Med.* – 2011; 43 (5): 366–374.
14. Kukulka M., Eisenberg C., Nudurupati S. Comparator pH study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg. *Clin Exp Gastroenterol.* – 2011; 4 (4): 213–220.
15. Lee R.D., Vakily M., Mulford D., Wu J., Atkinson S.N. Clinical trial: the effect and timing of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR, a novel dual delayed release formulation of a proton pump inhibitor – evidence for dosing flexibility. *Aliment Pharmacol Ther.* – 2009; 29 (8): 824–833.
16. Lee R.D., Mulford D., Wu J., Atkinson S.N. The effect of time-of-day dosing on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR: evidence for dosing flexibility with a Dual Delayed Release proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther.* – 2010; 31 (9): 1001–1011.
17. Sharma P., Shaheen N.J., Perez M.C. et al. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation – results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther.* – 2009; 29 (7): 731–741.
18. Peura D.A., Pilmer B., Hunt B., Mody R., Perez M.C. The effects of increasing body mass index on heartburn severity, frequency and response to treatment with dexlansoprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* – 2013; 37 (8): 810–818.
19. Metz D.C., Howden C.W., Perez M.C., Larsen L., O’Neil J., Atkinson S.N. Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* – 2009; 29 (7): 742–754.
20. Iwakiri K., Sakurai Y., Shiino M., Okamoto H., Kudou K., Nishimura A., Hiramatsu N., Umegaki E., Ashida K. A randomized, double-blind study to evaluate the acid-inhibitory effect of vonoprazan (20 mg and 40 mg) in patients with proton-pump inhibitor-resistant erosive esophagitis. *Therap Adv Gastroenterol.* – 2017 Jun; 10 (6): 439–451. doi: 10.1177/1756283X17705329.
21. Johnson D.A., Oldfield E.C. Reported Side Effects and Complications of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2013; 11 (5): 458–464.
22. McColl K.E. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J Gastroenterol.* – 2009; 104 (Suppl 2): S5–S9.
23. Sarzynski E., Puttarajappa C., Xie Y. et al. Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci.* – 2011; 56: 2243–2253.
24. Wright M.J., Sullivan R.R., Gaffney-Stomberg E. et al. Inhibiting gastric acid production does not affect intestinal calcium absorption in young, healthy individuals: a randomized, crossover, controlled clinical trial. *J. Bone Miner Res.* – 2010; 25: 2205–2211.
25. Hansen K.E., Jones A.N., Lindstrom J.M. et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? *J. Bone Miner Res.* – 2010; 25: 2510–2519.
26. Targownik L.E., Leslie W.D., Davison K.S. et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol.* – 2012; 107: 1361–1369.
27. Mizunashi K., Furukawa Y., Katano K. et al. Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺, K⁽⁺⁾-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int.* – 1993; 53: 21–25.
28. Heidelbaugh J.J., Kim A.H., Chang R. et al. Overutilization of proton pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol.* – 2012; 5: 219–232.
29. Kwok C.S., Jeevanantham V., Dawn B., Loke Y.K. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: meta-analysis. *Int J Cardiol.* – 2013 Aug 10; 167 (3): 965–74. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.085.
30. Banerjee S., Weideman R.A., Weideman M.W. et al. Effect of concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* – 2011; 107: 871–878.
31. Bajaj J.S., Zadornova Y., Heuman D.M. et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol.* – 2009; 104: 1130–1134.
32. Haastrup P.F., Paulsen M.S., Christensen R.D., Sondergaard J., Hansen J.M., Jarbol D.E. Medical and non-medical predictors of initiating long-term use of proton pump inhibitors: a nationwide cohort study of first-time users during a 10-year period. *Aliment Pharmacol Ther.* – 2016 Jul; 44 (1): 78–87.
33. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дексилант[®]. Рег. уд. ЛП 002477 от 26.05.14.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №11, 2017 г., стр. 92–99.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Дексилант™

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета Фармации
Министерства Здравоохранения Республики Казахстан
от 22 декабря 2017 г. №N012477, N012478

Торговое название

Дексилант™

Международное непатентованное название

Декслансопразол

Лекарственная форма

Капсулы с модифицированным высвобождением 30 мг и 60 мг

Показания к применению

Применение препарата Дексилант™ показано для взрослых по следующим показаниям:

- лечение эрозивного рефлюкс эзофагита;
- поддерживающая терапия пролеченного эрозивного эзофагита и облегчение проявлений изжоги;
- кратковременное облегчение симптомов изжоги и отрыжки, связанной с симптоматической неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Способ применения и дозы

Дозировка

- *лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита*

Взрослые: Рекомендуемая доза – 60 мг один раз в сутки; курс лечения – 4 недели. При неполном заживлении эрозий, лечение может быть продолжено в той же дозировке в течение следующих 4 недель

- *поддержание ремиссии эрозивного рефлюкс-эзофагита и купирования изжоги*

Рекомендуемая доза – 30 мг один раз в сутки в течение 6 месяцев для пациентов, которым необходимо длительное подавление секреции кислоты.

Продолжительность курса лечения должна быть установлена лечащим врачом.

- *симптомное течение неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)*

Взрослые: Рекомендуемая доза – 30 мг один раз в сутки; курс лечения – до 4 недель.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста может потребоваться коррекция дозы в связи с возрастным снижением клиренса дек-

слансопразола. При отсутствии особых клинических показаний суточная доза у пожилых пациентов не должна превышать 60 мг.

Почечная недостаточность

Коррекции дозы не требуется для пациентов с почечной недостаточностью.

Печеночная недостаточность

Коррекции дозы не требуется для пациентов с легкой печеночной недостаточностью. При умеренной печеночной недостаточности суточная доза не должна превышать 30 мг; прием препарата осуществляется под постоянным наблюдением врача. Из-за отсутствия клинических исследований применения декслансопразола при тяжелой печеночной недостаточности не рекомендуется назначать препарат таким пациентам.

Способ применения

Препарат предназначен для приема внутрь.

Капсулы проглатывают целиком, запивая жидкостью. Дексилант™ принимают независимо от приема пищи.

Капсулу можно открыть, а гранулы, содержащиеся внутри, смешать со столовой ложкой яблочного пюре. Получившуюся смесь принимают сразу после приготовления.

Не следует разжевывать гранулы.

Побочные действия

Результаты исследования безопасности препарата

Безопасность Дексилант™ в дозах 30, 60 и 90 мг изучена в клинических исследованиях с участием пациентов, принимавших препарат в течение 1 года. Большинство нежелательных реакций, возникавших при лечении Дексилант™ в ходе исследований, были легкой или умеренной степени, а по общей частоте были сравнимы с группами плацебо и лансопразола. Основными нежелательными реакциями были диарея, боль в животе, головная боль, тошнота, неприятные ощущения в животе, метеоризм и запоры. Частота возникновения указанных реакций не зависела от пола, возраста и расовой принадлежности пациентов.

Перечень нежелательных реакций в табличном виде

Нежелательные реакции Дексилант™ (в дозах 30 мг, 60 мг и 90 мг), зафиксирован-

ные в ходе клинических исследований и пострегистрационного применения препарата, представлены ниже в виде предпочтительных терминов медицинского словаря нормативно-правовой деятельности (MedDRA), сгруппированных по органам и системам, и распределены в соответствии с абсолютной частотой возникновения. Определение частоты нежелательных реакций: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным). В пределах каждой группы частоты нежелательные реакции располагаются в порядке убывания серьезности.

Часто

- головная боль
- диарея
- боль в животе
- тошнота
- дискомфорт в животе
- метеоризм
- запор
- полипы щитовидной железы (доброкачественные)

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только у взрослых.

Влияние других медицинских препаратов на декслансопразол

В метаболизме декслансопразола участвуют изоферменты CYP2C19 и CYP3A4.

Ингибиторы изофермента CYP2C19

Ингибиторы изофермента CYP2C19 (например, флувоксамин) могут способствовать увеличению системного воздействия декслансопразола.

Индукторы изоферментов CYP2C19 и CYP3A4

Индукторы изоферментов CYP2C19 и CYP3A4, такие как рифампицин и препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) могут способствовать снижению концентрации декслансопразола в плазме крови.

Другие препараты

Сукральфат/антациды

Сукральфат/антациды могут уменьшать биодоступность декслансоприазола, поэтому их следует назначать не менее чем за час до приема данного препарата.

Влияние декслансоприазола на другие медицинские препараты

Лекарственные препараты с рН-зависимой абсорбцией

Декслансоприазол может влиять на абсорбцию медицинских препаратов, биодоступность которых зависит от рН среды желудка.

Ингибиторы ВИЧ протеаз

Совместное применение декслансоприазола не рекомендуется с ингибиторами ВИЧ протеаз, у которых абсорбция зависит от внутрижелудочного рН, таких как атазанавир или нелфинавир, из-за значительного снижения их биодоступности.

Кетоконазол, итраконазол и эрлотиниб

Для абсорбции кетоконазола, итраконазола и эрлотиниба из желудочно-кишечного тракта усиливается в присутствии желудочной кислоты. При совместном приеме декслансоприазола концентрация кетоконазола, итраконазола и эрлотиниба может не достигать терапевтического уровня. Поэтому подобная комбинация не рекомендуется.

Дигоксин

При совместном приеме декслансоприазола и дигоксина возможно повышение концентрации последнего в плазме крови. В связи с этим в начале и в конце лечения декслансоприазолом следует проверить уровень дигоксина в плазме и при необходимости корректировать его дозу.

Лекарственные препараты, метаболизирующиеся изоферментами цитохрома P450

Во время исследования *in vitro* было установлено, что Дексилант™ не оказывает ингибирующего действия на следующие изоформы цитохрома P450: 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 и 3A4. Следовательно, клинически значимого взаимодействия с препаратами, метаболизирующимися при участии указанных изоформ, не ожидается. Кроме того, в исследованиях *in vivo* не выявлено влияния Дексилант™ на фармакокинетику вводимого совместно фенитоина (субстрат CYP2C9) и теofilлина (субстрат CYP1A2). Клиническое исследование взаимодействия теofilлина и декслансоприазола проводили без определения генотипов цитохрома CYP1A2. В исследовании *in vitro* была установлена потенциальная способность Дексилант™ оказывать ингибирующее действие на CYP2C19. Однако в исследовании *in vivo* межлекарственного взаимодействия с преимущественным участием быстрых и промежуточных метаболитаторов CYP2C19 влияния Дексилант™ на фармакокинетику диазепам (субстрат CYP2C19) не установлено.

Такролимус

Совместное применение декслансоприазола может способствовать повышению концентрации такролимуса (субстрат CYP3A

и Р-гликопротеина [P-gp]) в плазме крови, особенно, у пациентов, перенесших трансплантацию органов, с медленным и промежуточным метаболизмом CYP2C19. У таких пациентов необходимо контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови в начале и в конце лечения декслансоприазолом.

Варфарин

В условиях клинического исследования не выявлено значимых различий фармакокинетики варфарина и величины международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, принимавших совместно Дексилант™ и варфарин, и пациентов, принимавших варфарин и плацебо. Однако сообщалось о нескольких случаях клинически значимого повышения МНО и протромбинового времени при совместном применении ИПП и варфарина. В связи с этим рекомендуется мониторинг МНО и протромбинового времени в начале и в конце совместного применения этих препаратов, особенно при иницировании или прекращении соответствующего лечения.

Клопидогрель

В ходе клинического исследования установлено, что совместное применение декслансоприазола (60 мг один раз в сутки) и клопидогреля (75 мг) приводит к снижению воздействия активного метаболита клопидогреля у здоровых добровольцев (значения AUC и C_{max} снижались примерно на 9% и 27%, соответственно). Клинически значимого влияния декслансоприазола на фармакодинамику клопидогреля не выявлено. Коррекции дозы клопидогреля не требуется при назначении Дексилант™ в зарегистрированных дозах.

Метотрексат

По данным сообщений о нежелательных реакциях, опубликованных результатов популяционных фармакокинетических исследований и ретроспективных анализов, совместное применение ИПП и метотрексата (в основном, в высоких дозах – см. инструкцию по применению метотрексата) может приводить к повышению сывороточной концентрации и увеличению действия метотрексата и/или его метаболита гидроксиметотрексата, которые могут привести к токсичности метотрексата. Поэтому если необходимо назначение высоких доз метотрексата, необходимо рассмотреть временную отмену декслансоприазола. Однако официальных исследований взаимодействия ИПП и высокодозированного метотрексата не проводилось.

Лекарственные препараты, транспортируемые с помощью Р-гликопротеина

Лансоприазол ингибирует белок-переносчик Р-гликопротеин (P-gp) в условиях *in vitro*. При использовании декслансоприазола возможен такой же эффект. Клиническая значимость этого потенциального взаимодействия не установлена.

Прочие препараты

Случаев клинически значимого взаимодействия декслансоприазола с нестероид-

ными противовоспалительными средствами не наблюдалось, однако официальные исследования межлекарственного взаимодействия отсутствуют.

Особые указания

Беременность

Данные о применении декслансоприазола в период беременности ограничены отсутствием. В исследованиях на животных не выявлено прямого или косвенного вредного действия препарата на репродуктивную функцию. В качестве меры предосторожности, предпочтительно избегать применения Дексилант™ в период беременности.

Лактация

Не существуют данных о том, проникает ли декслансоприазол в грудное молоко у человека. В ходе исследований на животных было установлено, что лансоприазол выделяется с грудным молоком.

При использовании препарата кормящей матерью нельзя исключить риск неблагоприятного воздействия на организм новорожденного/грудного ребенка. Следует прекратить грудное вскармливание, если польза терапии декслансоприазолом для матери преобладает над пользой грудного вскармливания для ребенка.

Рекомендуется перед назначением и применением внимательно прочитать инструкцию по медицинскому применению.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Регистрационное удостоверение РК-ЛС-5N⁰020861, действительно до 07.10.2019.

Регистрационное удостоверение РК-ЛС-5N⁰020862, действительно до 07.10.2019.

Производитель

Такеда Фармасьютикал Компани Лимитед, Завод в г. Осака, Япония
17-85, Юсохонмачи 2-чом, Едогава-ку, Осака 532-8686, Япония/
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawaku, Osaka 532-8686, Japan

Наименование, адрес и контактные данные организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии (предложения) от потребителей по качеству лекарственного средства и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Такеда Казахстан»
г. Алматы, ул. Шашкина 44
Номер телефона: +7 (727) 244-40-04
Номер факса: +7 (727) 244-40-05
Адрес электронной почты:
DSO-KZ@takeda.com

Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у детей



Е.А. Корниенко, С.Н. Дроздова, Н.Б. Серебрянная
 Санкт-Петербургская Государственная педиатрическая медицинская академия,
 г. Санкт-Петербург
 Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов,
 г. Санкт-Петербург

Инфекция *Helicobacter pylori* (HP) является ведущей причиной хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. Эрадикация HP открывает единственно возможный путь к выздоровлению, но полное уничтожение микроба становится все более трудной задачей для врача. За последние годы эффективность рекомендуемых Маастрихтским соглашением 2000 г. базовых схем лечения снизилась, это подтверждается как зарубежными данными [1, 2], так и нашими собственными наблюдениями. В чем причина недостаточной эффективности антихеликобактерной терапии? Основной причиной, по мнению большинства исследователей, является растущая резистентность HP к антибиотикам: если в конце 90-х годов она составляла в России 30% к метронидазолу и 4% к кларитромицину, то сегодня примерно половина детей заражены штаммами HP, резистентными к метронидазолу, и почти треть – к кларитромицину [3].

Результаты лечения у детей выглядят более удручающе, чем у взрослых, возможно, это объясняется более слабым иммунным ответом в детском возрасте. Действительно, исследования, проведенные нами ранее [4], показали, что в дошкольном возрасте уровень анти-HP IgG существенно ниже более старших возрастных групп, при этом эрадикация HP достигается примерно в 2 раза реже. Не исключено подавляющее влияние на иммунитет и самого микроба, в частности, нарушение фагоцитарных функций хозяина. Исследование иммунного статуса детей с HP-ассоциированными гастродуоденальными заболеваниями, проведенное нами [5], показало, что у 68,6% наблюдаются те или иные признаки иммунологической неполноценности: у 34,7% имело место снижение уровня IgA, у 8,2% – IgM, у 18,4% – Т-лимфоцитов, у 20,4% – фагоцитарные дисфункции. Нами было отмечено, что разные формы HP-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей имеют свои иммунологические особенности. Самый высокий процент иммунологических дисфункций наблюдается при нодулярных гастритах, характеризующихся гиперплазией лимфоидных фолликулов в антральном отделе желудка: у 90% этих пациентов вы-

явлено снижение уровня IgA. В сравнении с другими формами гастритов эффективность эрадикационной терапии в этой группе была самой низкой [5].

Повышение результативности лечения инфекции HP может быть достигнуто либо путем поиска новых эффективных антибиотиков, либо путем воздействия на иммунный ответ пациента. Первый путь чреват неуклонным ростом антибиотикорезистентности, второй представляется наиболее логичным и перспективным. Выбор способа иммуномодуляции в детском возрасте должен базироваться прежде всего на принципах безопасности. В исследованиях последних лет доказано иммуномодулирующее действие некоторых пробиотиков, в частности *L. reuteri*, *L. Ramnosus* GG. Нормофлора способна воздействовать на дифференцировку Т-хелперов и таким образом влиять на соотношение про- и противовоспалительных цитокинов. S. Roos, C. Johnson (2003) показали, что некоторые штаммы лактобактерий обладают кислотоустойчивостью и антагонизмом к HP *in vivo* и *in vitro*.

Целью нашей работы была оценка влияния пробиотика Бифиформ на иммунологические показатели детей с HP-ассоциированными гастро-

дуоденальными заболеваниями и результаты эрадикационной терапии.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 24 пациента в возрасте от 11 до 16 лет с хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с HP. Пациенты, ранее получавшие эрадикационную терапию или пробиотики, в исследование не включались.

Всем детям проводилось эндоскопическое исследование с биопсией из антрального отдела и тела желудка и морфологическое исследование биоптатов. Диагностика инфекции HP у всех больных была проведена 3 методами: быстрый уреазный тест, гистологическое исследование биоптатов (окраска азур-эозином) и дыхательный Хелик-тест. Исследование иммунного статуса включало определение в биоптатах слизистой оболочки желудка sIgA, в сыворотке крови – IgG, M, A, E, а также фагоцитарной активности по тесту с нитросиним тетразолием. Исследованы также уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови: ИЛ-1 и фактора некроза опухоли (ФНО).

У 12 больных эндоскопически диагностирована язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), у 12 – хронический гастродуоденит

БИФИФОРМ® Бэби



Капли
вместо
слёз!

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

БИФИФОРМ® Бэби



Пробиотик для детей
с первых дней
жизни

Просто!
Удобно!
Визуально!



- + Выпускается в герметичном флаконе с раствором триглицеридов средней цепи.
- + Комбинация 2-х хорошо изученных* штаммов полезных бактерий находится в крышке флакона
Bifidobacterium lactis (BB-12) 108 КОЕ
Streptococcus thermophilus (TH-4) 107 КОЕ
- + Для приготовления суспензии достаточно просто повернуть крышку и встряхнуть флакон – и пробиотическая суспензия на весь курс лечения готова!
- + В 7 мл 10 порций. Курс из расчета на 10 дней
- + Точно дозируется с помощью мерной пипетки прямо в ротик ребенку
- + 1 порция 1 раз в день сбалансирована под возможности детей раннего возраста
- + Отсутствуют подсластители, ароматизаторы, красители

* Корниенко Е.А. и др., «Лечащий врач», 2015, №9, стр. 52-61



ТОО «Казахская фармацевтическая
компания «МЕДСЕРВИС ПЛЮС»
Тел.: +7 (727) 389 05 71, www.medservice.kz





Таблица 1. Изменение фагоцитарной активности на фоне приема Бифиформа[®]

	До лечения	Через 1 нед.	Через 3 нед.
Фаг. спонтан.	0,28±0,03	0,4±0,06	0,43±0,14
Фаг. стимул.	0,88±0,05	0,89±0,08	1,20±0,11

Таблица 2. Уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 и ФНО) в сыворотке крови на фоне приема Бифиформа[®]

	До лечения	Через 1 нед.	Через 3 нед.
IL-1	54,5±25	124,3±49,7	38±18,1
ФНО	5,4±2	11,25±8	0

(ХГД). Всем пациентам была назначена одинаковая эрадикационная схема, включавшая эзомепразол 20 мг, амоксициллин 1000 мг, метронидазол 500 мг, висмута субцитрат основной 240 мг. Все препараты в указанных дозах принимались два раза в день, курс лечения составил 7 дней. 12 пациентов (основная группа) с первого дня приема схемы получали также Бифиформ[®] по 2 капс. 2 раза в день в течение 3 недель. 12 других больных (группа сравнения) получали только стандартную схему без Бифиформа[®].

Вышеописанное исследование проведено всем пациентам трижды: до начала лечения, сразу после окончания эрадикационной схемы (через неделю) и через 3 недели.

Результаты и их обсуждение

Исходный уровень сывороточных иммуноглобулинов не имел значимых отличий в основной группе и группе сравнения и составил соответственно для IgG – 11,03±0,59 г/л и 12,3±0,6 г/л, для IgM – 1,52±0,12 г/л и 1,25±0,2 г/л, для IgA – 1,78±0,17 г/л и 1,76±0,2 г/л ($p>0,05$). Уровень IgE был повышен только у больных ЯБДК, средний его уровень в основной группе составил 52,31±25 г/л. После проведения эрадикационной схемы уровень иммуноглобулинов всех классов остался прежним, но через 3 недели приема Бифиформа[®] у детей основной группы наблюдалась небольшая тенденция к повышению уровня IgA – 2,0±0,2 г/л и значительное снижение IgE – 10,6 г/л ($p<0,05$). По нашему мнению, IgE может принимать определенное участие в опосредованном тучными клетками воспалении, усиливая отек, микроциркуляторные расстройства и тем самым способствуя язвенно-эрозивной патологии.

Снижение его уровня после лечения Бифиформом[®] сочеталось со стабильным исчезновением клинических признаков обострения и эндоскопически подтвержденным рубцеванием язв у всех пациентов основной группы и отражало, вероятно, снижение активности воспаления и выход в ремиссию.

Изменения уровня sIgA в биоптатах слизистой оболочки после курса Бифиформа[®] были более значимы, чем IgA в сыворотке. У всех пациентов, в том числе у 5 больных с нодулярным гастритом, у которых исходный уровень sIgA был достоверно ниже, чем при других формах гастроудоденальной патологии (199±23 нг/мл против 310±29 нг/мл, $p<0,05$), отмечалось повышение его выработки – в среднем с 214,2±31 нг/мл до 485±52 нг/мл, $p<0,05$.

Фагоцитарная активность, как спонтанная, так и стимулированная зимозаном, повышалась на фоне приема Бифиформа[®], причем если за первую неделю достоверно возрастала спонтанная, то за последующие 2 недели достоверно увеличилась стимулированная ($p<0,05$) (табл. 1).

Уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 и ФНО) сразу после окончания эрадикационной схемы повысился у всех больных (табл. 2), но последующий прием Бифиформа[®] способствовал достоверному его снижению, причем ФНО не обнаружен при последнем исследовании ни у одного пациента.

Эрадикация *HP* была достигнута у 82% пациентов в основной группе и 72% в группе сравнения.

Таким образом, полученные нами данные подтверждают, что пробиотик Бифиформ[®] обладает иммуномодулирующим действием, которое

заключается в усилении фагоцитарной активности и выработки sIgA, основного иммунного компонента слизистого барьера пищеварительного тракта. Препарат способен корректировать секрецию иммуноглобулинов даже у больных с заведомо дефектным иммунологическим фоном – в частности, при нодулярных гастритах. Подавление выработки провоспалительных цитокинов (IL-1 и ФНО), которые поддерживают альтерацию слизистой оболочки и могут играть ключевую роль в формировании наиболее тяжелых, эрозивно-язвенных поражений гастроудоденальной зоны, а также снижение уровня IgE, наблюдаемое на фоне приема Бифиформа[®] у больных ЯБДК, свидетельствуют о способности пробиотика влиять на дифференцировку Т-хелперов, уменьшая тем самым активность воспаления.

Общим результатом дополнения схемы лечения *HP* Бифиформом[®] является повышение процента эрадикации. То есть задача повышения эффективности антихеликобактерной терапии может иметь простое и безопасное решение – применение пробиотиков с доказанным действием.

Выводы

1. Прием пробиотика Бифиформ[®] повышает фагоцитарную активность и выработку секреторного IgA.
2. Прием Бифиформа[®] снижает выработку провоспалительных цитокинов и IgE.
3. Назначение Бифиформа[®] на фоне эрадикационной схемы повышает ее эффективность.

Список литературы вы можете найти на сайте www.rmj.ru

Участие изменений микробиоты кишечника в развитии и прогрессировании воспалительных заболеваний кишечника



О.В. Гаус – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней, В.А. Ахмедов – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

Прогрессирующее течение, развитие прогностически неблагоприятных осложнений и снижение качества жизни больных делают воспалительные заболевания кишечника одной из самых серьезных проблем современной гастроэнтерологии. До недавнего времени исследования при воспалительных заболеваниях кишечника были преимущественно сосредоточены на механизмах иммунного ответа организма-хозяина и воздействии на него. На сегодняшний день стало очевидным, что важная роль в развитии и прогрессировании воспалительных заболеваний кишечника принадлежит факторам окружающей среды, в частности, микробиоте кишечника. Успехи в технологии геномного секвенирования позволили установить, что именно изменение состава микробиоты кишечника является триггером воспаления в кишечнике, а не наоборот, как это считалось ранее. Поэтому весьма перспективной представляется разработка новых подходов к лечению ВЗК, основанных на влиянии на кишечную микробиоту.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, кишечная микробиота, пребиотики, пробиотики.

O.V. Gaus – Ph.D., Assistant of the Department of Faculty Therapy, V.A. Akhmedov – MD, Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Vocational Education

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk

The role of changes in intestinal microbiota in onset and progression of inflammatory bowel diseases

A progressing course, formation of prognostically unfavorable complications and a significant decrease in the quality of life of patients make inflammatory bowel disease one of the most serious problems of modern gastroenterology. Until recently, studies on inflammatory bowel diseases were mainly focused on the mechanisms of the immune response of the host organism and the effect on it. For today, it has become clear, that an important role in the development and progression of inflammatory bowel diseases belongs to environmental factors, in particular, the intestinal microbiota. Advances in the technology of genomic sequencing made it possible to establish that it is the change in the composition of the intestinal microbiota that is the trigger of inflammation in the intestine, and not vice versa, as was previously thought. Therefore, it is very promising to develop new approaches to the treatment of IBD, based on the effect on the intestinal microbiota.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, intestinal microbiota, prebiotics, probiotics.

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) в структуре патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), уступают другим нозологическим единицам по уровню распространенности, однако во много раз превосходят их по таким показателям, как частота развития осложнений, летальности и тяжести течения [1, 2]. Более того, ВЗК является существенным бременем как для самого

больного, значительно снижая качество его жизни, так и для системы здравоохранения государств, требуя существенных затрат на лечение, оплату листов нетрудоспособности [3].

Наиболее часто ВЗК обнаруживаются в Северной Америке и Европе. Эпидемиология ВЗК в Российской Федерации точно не установлена, отдельные эпидемиологические исследования проводились на малочисленных выборках и их довольно сложно интерпретировать

на всю популяцию [2]. Согласно зарубежным данным, заболеваемость ЯК колеблется от 0,6 до 24,3 случаев на 100 тыс. человек, БК – от 0,3 до 20,2 случаев на 100 тыс. человек; распространенность ЯК достигает 505 случаев на 100 тыс. человек, БК – 322 случаев на 100 тыс. человек [4]. В настоящее время во всем мире наблюдается неуклонный рост заболеваемости ВЗК, примерно в 6 раз за последние 10 лет [3].

Несмотря на то что точные причины возникновения ВЗК до сих



пор остаются неустановленными, недавно проведенные исследования подтверждают гипотезу о том, что воспаление при БК и ЯК является следствием сложного взаимодействия генетических факторов, местного иммунитета, диеты и факторов окружающей среды, которые могут оказывать влияние на развитие данных заболеваний напрямую или опосредованно через изменение состава микробиоты кишечника [5].

Основная часть

Видовой состав кишечного микробиома у младенца напрямую зависит от тактики ведения родов: при рождении через естественные родовые пути в кишечнике новорожденного наблюдается доминирование типичной фекальной и вагинальной микрофлоры, в то время как при проведении родоразрешения путем кесарева сечения – типичной микрофлоры кожи [6]. В проведенном в Дании когортном исследовании младенцев, родившихся в период с 1973 по 2008 годы, было отмечено, что ведение родов посредством кесарева сечения повышает риск развития ВЗК в последующем [7]. На состав бактерий кишечника младенцев также немаловажное значение имеет характер питания, при этом отмечено снижение риска развития ВЗК у детей, находящихся на грудном вскармливании [8].

В детстве и в зрелом возрасте значимое влияние на микробный состав кишечника, оказывают диета, курение, причем как активное, так и пассивное, влияние экологии, прием антибиотиков и других лекарственных препаратов [9].

В настоящее время выявлено около 1150 видов микроорганизмов, которые могут заселять ЖКТ человека, однако, культивировать удается не более 20–30% из них [10]. Огромный «прорыв» в изучении видового состава кишечной микробиоты здорового человека, а также у лиц с различными патологическими состояниями был получен после разработки

методики геномного секвенирования ДНК [10].

Впервые связь между возникновением воспалительного процесса в кишечнике и изменением состава кишечного микробиома была наглядно показана в проведенных экспериментальных исследованиях на животных, когда введение гомогенатов кишечника от больных БК приводило к развитию гранулематозного колита у экспериментальных животных [11]. На основании этого был вполне справедливо выдвинут тезис: «Нет бактерий – нет колита», который впоследствии стал основой теории о том, что именно обычная комменсальная, а не патогенная микрофлора кишечника, при условии потери иммунологической толерантности к ней организма, может способствовать развитию ВЗК [12]. Проведенные последующие клинические исследования подтвердили присутствие значительных изменений кишечной микробиоты как при БК, так и при ЯК, каким бы методом (микробиологическим или молекулярно-генетическим) ни проводилась оценка. Интересной особенностью явилось, что эти изменения наблюдаются на всем протяжении кишечника и не зависят от активности воспалительного процесса в изучаемом сегменте [13]. Исходя из анализа полученных данных, логично предположить, что нарушение качественного или количественного состава микробиоты кишечника, скорее всего, имеет первичный характер, а не является следствием воспалительного процесса.

Важным патогенетическим звеном ВЗК является активное перемещение бактерий в стенку кишки (транслокация) вследствие повышения проницаемости эпителиального барьера слизистой оболочки, что основывается на выявлении повышения концентрации ДНК бактерий в биоптатах слизистой оболочки кишки у пациентов с ВЗК и еще большим его увеличением по мере нарастания активности процесса [14].

Более 90% микробиоты кишечника человека представлены 4 типами бактерий: *Firmicutes* (49–76%), *Bacteroidetes* (16–23%), в меньшей степени – *Proteobacteria* и *Actinobacteria* [15].

Изменения качественного или количественного состава кишечной микробиоты при ВЗК достаточно разнообразны, при этом до сих пор ни для одного микроорганизма не была доказана прямая причинно-следственная связь в развитии ЯК или БК. В большинстве исследований описано снижение видового разнообразия бактерий кишечника у больных ВЗК, в частности, снижение *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и увеличение *Proteobacteria* [15]. Однако следует отметить, что это нарушение видового разнообразия может быть весьма варибельным в зависимости от конкретного варианта ВЗК: например, при БК сокращается представительство *Clostridium spp.*, а повышение *Escherichia coli* выражено в большей степени, чем при ЯК, в то время как у пациентов с ЯК на фоне уменьшения *Bacteroidetes* и *Firmicutes* чрезмерно возрастает количество граммотрицательных энтеробактерий (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*), [14]. Наибольшее значение среди энтеробактерий отдается адгезивно-инвазивным штаммам *Escherichia coli*, способным внедряться в эпителиальные клетки слизистой оболочки кишки и проникать в макрофаги, где стимулируют синтез одной из наиболее агрессивных молекул воспаления – фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) [15].

При анализе биоптатов, полученных при эндоскопическом исследовании кишечника больного ВЗК в активной фазе, была обнаружена довольно примечательная особенность в виде характерного изменения и в соотношении так называемых «сахаролитических бактерий» – *Lactobacillus* (тип *Firmicutes*) и *Bifidobacterium* (тип *Actinobacteria*). Так у пациентов с ЯК оно смещается в сторону *Bifidobacterium*, а при БК – в сторону

ну *Lactobacillus* [16]. Кроме того, при БК отмечается снижение содержания нормальных клостридий – *Clostridium coccoides* и *Clostridium leptum* (тип *Firmicutes*), а при ЯК только незначительное уменьшение количества *Clostridium leptum* [16].

В настоящее время считается, что снижение количества облигатных анаэробов *Faecalibacterium prausnitzii* (тип *Firmicutes*, группа *Clostridium leptum*) в составе кишечной микробиоты может служить одним из ключевых моментов формирования ВЗК [17]. *Faecalibacterium prausnitzii* преобладает в кишечнике здорового человека и оказывает значительное влияние на защитную функцию кишечного барьера, приводя к стимуляции выработки противовоспалительного цитокина ИЛ-10, а также дифференцировки регуляторных Т-клеток (Treg), оказывающих мощное противовоспалительное действие [17]. Отмечено также, что при значительном сокращении численности *Faecalibacterium prausnitzii* у пациентов с болезнью Крона повышается риск осложнений после проведения илеоцекальной резекции [9].

В настоящее время предполагается возможное участие в развитии воспалительных заболеваний кишечника и микроорганизма *Campylobacter concisus* (тип *Proteobacteria*), который обычно обнаруживается в полости рта у здоровых людей [18]. Некоторые штаммы *Campylobacter concisus* могут приобретать от профага дополнительный генетический материал и начинают продуцировать так называемый Zot-токсин (англ. zonula occludens toxin), который является аналогом токсина холерного вибриона и приводит к расширению межклеточных контактов и повышению проницаемости эпителия слизистой оболочки кишечника. По результатам ПЦР-диагностики образцов биоптатов взятых из слизистой оболочки кишечника, *Campylobacter concisus* обнаруживался у 33–69%

пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Известно, что естественным аналогом Zot-токсина в организме человека является зонулин – белок группы гаптоглобина, синтезирующийся в печени [18].

Среди больных с воспалительными заболеваниями кишечника активно распространена инфекция *Clostridium difficile* (КДИ), с которой связывают приблизительно 40% всех обострений ЯК и БК [9]. Отношение шансов развития КДИ в группе пациентов с ВЗК составляет 2,9 (95% доверительный интервал – ДИ 2,1–4,1) по сравнению с лицами без ВЗК, и наиболее высок риск данной инфекции при ЯК [19]. Следствием этого явилось появление участвовавших случаев госпитализации и повышения летальности при ВЗК [20]. Довольно примечательным является тот факт, что распространенные факторы риска ИКД, такие как недавнее применение антибиотиков и посещение лечебных учреждений, по-видимому, реже встречаются среди больных ВЗК [18]. Клиническое течение ИКД может быть довольно вариабельным и протекать как в форме бессимптомного носительства, так и вплоть до формирования фульминантного колита, осложняющегося развитием токсического мегаколона [19]. Типичным проявлением ИКД является появление диареи с примесью крови или слизи, что затрудняет ее дифференциальную диагностику с обычным обострением воспалительного заболевания кишечника, поэтому исследование кала на токсины *Clostridium difficile* следует выполнять всем пациентам при любом обострении язвенного колита и болезни Крона [21]. В лечении ИКД, в том числе при ВЗК, с успехом применяется пробиотик *Saccharomyces boulardii* (Энтерол), который проходит через пищеварительный тракт в неизменном виде без колонизации и полностью выводится из организма в течение 2–5

дней после прекращения приема. *Saccharomyces boulardii* обладает антагонистическим действием в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов: *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida kruesei*, *Candida albicans*, *Candida pseudotropicalis*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Yersinia enterocolitica* [22]. *Saccharomyces boulardii* блокируют активацию белков сигнальной трансдукции, стимулируют транскрипцию провоспалительных генов, а также увеличивают секрецию иммуноглобулина А в кишечнике [22]. Кроме того, в отношении *Clostridium difficile* активен антибиотик рифаксимин, рекомендованный Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА) и Ассоциацией колопроктологов России (АКР) для индукции ремиссии при среднетяжелых и тяжелых атаках болезни Крона [2]. Немаловажным преимуществом рифаксимины перед другими антибактериальными средствами является то, что он плохо всасывается в ЖКТ и не обладает системными побочными эффектами.

Возможным патогенетическим звеном в развитии ВЗК является также и снижение выработки микробных метаболитов – ацетата и бутирата, играющих важное значение в обеспечении функционального состояния кишечного эпителия [11, 12]. Данные короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) обладают активным противовоспалительным и регенераторным эффектом, поскольку стимулируют дифференциацию Treg и увеличивают способность Treg подавлять пролиферацию эффекторных CD4⁺ Т-клеток [12]. Кроме того, усиливая ацетилирование гистонов ДНК хозяина и закрепляя данный эффект на долгие годы, КЦЖК осуществляют эпигенетическое действие [11]. Учитывая то, что ацетат и бутират образуются в ходе жизнедеятельности анаэробной резидентной



флоры (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*), уменьшение представителей этих типов бактерий сопровождается ослаблением противовоспалительного и антипролиферативного потенциала кишечника [23]. В настоящее время исследования терапевтического применения КЦЖК при ВЗК посвящено большое количество клинических работ. Еще в 2003 году были опубликованы результаты двойного слепого плацебо-контролируемого мультицентрового испытания, показавшие эффективность применения бутирата у пациентов с дистальной формой ЯК в составе комплексной терапии с местными формами 5-аминосалицилатов (5-АСК)/гидрокортизона на протяжении 6 недель [24]. Добавление препаратов КЦЖК к стандартной противовоспалительной терапии в течение 6 месяцев позволяет достичь полной клинико-эндоскопической ремиссии у 86% больных с ЯК и у 53% – с БК [25, 26]. К тому же, с целью увеличения выработки бутирата в толстой кишке логично было бы предположить возможность дополнительного назначения анаэробных бактерий, которые обладают свойством гидролизировать нерастворимые дисахариды до КЦЖК. Сегодня на фармацевтическом рынке имеется большое количество пробиотиков, содержащих бутиратпродуцирующих *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, однако эффективность их при ВЗК, особенно в период обострения, в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) не доказана, поэтому в национальных и международных рекомендациях упоминания о них отсутствуют [9].

Следует отметить, что изменения микробиоты кишечника, аналогичные таковым при ВЗК, могут встречаться и при ряде других хронических иммунопатологических заболеваниях (пищевой аллергии, целиакии), а также при ожирении [12]. Скорее всего, ключевую роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника играет не только нарушение качественного

количественного состава бактерий кишечника, но и генетика организма хозяина. Установлено, что наличие родственника первой линии с ЯК и БК повышает риск развития ВЗК в 2–10 раз [9]. Генетические исследования позволили установить взаимосвязь между генными aberrациями и изменениями состава микробиоты у больных ВЗК. Недавно проведенное международное полногеномное исследование генетических ассоциаций GWAS (от англ. Genome – Wide Association Studies) выявило 163 различных однонуклеотидных полиморфизма, связанных с ВЗК, 110 из которых общие для ЯК и БК, 30 – специфичны для БК, 23 – для ЯК [27]. Данные гены распределены на группы в зависимости от их роли в патогенезе ВЗК: формирование приобретенного иммунитета – ИЛ-23R (от англ. interleukin-23 receptor), ИЛ-12B (от англ. interleukin-12B receptor), JAK2 (от англ. janus kinase-2), STAT3 (от англ. signal transducer and activator of transcription-3); бактериальное распознавание и процессинг – NOD2/CARD15 (от англ. nucleotide-binding oligomerization domain containing 2/caspase activation and recruitment domains 15); аутофагия – ATG16L (от англ. autophagy-related protein 16-1), IRGM (от англ. immunity-related GTPase family M protein), ATG5 (от англ. autophagy-related protein 5); проницаемость слизистого барьера – ECM1 (от англ. extracellular matrix protein-1), CDH1 (от англ. cadherin-1), LAMB1 (от англ. laminin subunit beta-1) [28].

Наиболее изученным однонуклеотидным полиморфизмом стал расположенный на хромосоме 6 ген NOD2/CARD15, с которого началась эпоха генетического исследования БК в 2001 году. Данный ген кодирует воспалительный ответ на бактериальные пептидогликаны, отвечает за распознавание кишечной микробиоты путем регуляции экспрессии в эпителиоцитах, моноцитах и макрофагах внутриклеточного

рецептора к мурамилдипептиду – структурному компоненту клеточной стенки всех грамположительных и грамотрицательных бактерий [28]. При активации данных рецепторов запускаются процессы аутофагии и антигенной презентации, что способствует формированию врожденного и приобретенного иммунитета. Все мутации этого гена приводят к нарушению процесса нормального торможения передачи сигнала по пути ключевого ядерного транскрипционного фактора NF-κB (от англ. nuclear factor κB) и, как следствие, усилению воспалительного ответа на бактериальные продукты [12]. Кроме того, у больных ВЗК с мутациями гена NOD2 была выявлена сниженная продукция антимикробных пептидов AMPs (от англ. antimicrobial peptides) в клетках Панета и уменьшена продукция противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в периферических мононуклеарах [28].

Заключение

На основании результатов многочисленных исследований, проведенных в последние годы, складывается представление о том, что в основе этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний кишечника лежит нарушение взаимодействия иммунной системы желудочно-кишечного тракта с факторами внешней среды, в том числе кишечной микробиотой, что делает ее объектом пристального изучения исследователей и клиницистов во многих странах мира. С данных позиций перспективу представляют разработки новых методов терапии воспалительных заболеваний кишечника, направленные на коррекцию качественного и количественного состава кишечной микробиоты. Несмотря на отсутствие четких рекомендаций по применению пробиотиков при воспалительных заболеваниях кишечника, имеется достаточное количество результатов, подтверждающих практическую целесообразность назначения некоторых из них.

Список литературы

1. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита [Электронный ресурс] // URL: http://www.gastro.ru/userfiles/R_YAZVKOLIT_2017.pdf (дата обращения 01.02.2018 г.).
2. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона [Электронный ресурс] // URL: http://www.gastro.ru/userfiles/R_Krona_2017.pdf (дата обращения 01.02.2018 г.).
3. Балунов П.А. Фармакоэкономическая оценка применения 5-АСК при легком и среднетяжелом распространенном (рецидивирующем) язвенном колите. Медицинский совет. – 2017. – №15. – С. 122–129.
4. Weimers P., Munkholm P. The Natural History of IBD: Lessons Learned. *Curr Treat Options Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 16 (1). – P. 101–111.
5. Uhlig H.H., Booth C. A Spectrum of Genetic Variants Contributes to Immune Defects and Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* – 2018. – Vol. 154 (8). – P. 2022–2024.
6. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 16 (1). – P. 86.
7. Bager P., Simonsen J., Nielsen N.M., Frisch M. Cesarean section and offspring's risk of inflammatory bowel disease: a national cohort study. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2012. – Vol. 18 (5). – P. 857–862.
8. Barclay A.R., Russell R.K., Wilson M.L. et al. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 155 (3). – P. 421–426.
9. Stein D.J., Shaker R. *Inflammatory Bowel Disease. A Point of Care Clinical Guide.* Springer International Publishing Switzerland. – 2015. – 244 p.
10. Lane E.R., Zisman T.L., Suskind D.L. The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights. *J. Inflammation Research.* – 2017. – Vol. 10. – P. 63–73.
11. Kiesler P., Fuss I.J., Strober W. Experimental Models of Inflammatory Bowel Diseases. *Cell. Molecul. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 1 (2). – P. 154–170.
12. Корниенко Е.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей. – Москва: Прима Принт, 2014. – 208 с.
13. Maloy K.J., Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature insight.* – 2011. – Vol. 474 (7351). – P. 298–306.
14. Vrakas S., Mountzouris K.C., Michalopoulos G. et al. Intestinal Bacteria Composition and Translocation of Bacteria in Inflammatory Bowel Disease. *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12 (1). – e0170034.
15. Matsuo K., Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin. Immunopathol.* – 2015. – Vol. 37. – P. 47–55.
16. Wang W., Chen L., Zhou R. et al. Increased proportions of Bifidobacterium and the Lactobacillus group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease. *J. Clin. Microbiol.* – 2014. – Vol. 52. – P. 398–406.
17. Ca Y., Shen J., Ran Z.H. Association between Faecalibacterium prausnitzii Reduction and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2014. – Vol. 2014. – 872725.
18. Zhang L., Lee H., Grimm M.C. et al. Campylobacter concisus and inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20 (5). – P. 1259–1267.
19. Lyu G., Li J., Liu A.L. et al. A comparison of clinical characteristics in elderly patients with ulcerative colitis and ischemic colitis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* – 2016. – Vol. 55 (6). – P. 466–469.
20. Law C.C., Tariq R., Khanna S. et al. Systematic review with meta-analysis: the impact of Clostridium difficile infection on the short- and long-term risks of colectomy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* – 2017. – Vol. 45 (8). – P. 1011–1020.
21. Cojocariu C., Stanciu C., Stoica O. et al. Clostridium difficile infection and inflammatory bowel disease. *Turk. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 25 (6). – P. 603–610.
22. Buts J.P. Twenty-five years of research on Saccharomyces boulardii trophic effects: updates and perspectives. *Dig. Dis. Sci.* – 2009. – Vol. 54. – P. 15–18.
23. Головенко О.В., Халиф И.Л., Головенко А.О. Роль масляной кислоты и инулина в лечении органических и функциональных заболеваний кишечника; ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии» Минздравсоцразвития России. Москва. 2-е изд., доп. – М.: 4ТЕ АРТ, 2012. – 40 с.
24. Vernia P., Annese V., Bresci G. et al. Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicenter trial. *Eur. J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 33 (3). – P. 244–248.
25. Assisi R.F. Combined butyric acid / mesalazine treatment in ulcerative colitis with mild-moderate activity. Results of a multicenter pilot study. *Minevra Gastroenterol. Dietol.* – 2008. – Vol. 54 (3). – P. 231–238.
26. Sabatino A.D., Morera R., Ciccocioppo R. et al. Oral Butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 22 (9). – P. 789–794.
27. Jostins L., Ripke S., Weersma R.K. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* – 2012. – Vol. 491. – P. 119–124.
28. Lees C.W., Barrett J.C., Parkes M., Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut.* – 2011. – Vol. 60. – P. 1739–1753.

Доктор, Вы подписались на журнал «Человек и Лекарство - Казахстан»



*** Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей**

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство № 14418-Ж

Подписка на сайте: www.chil.kz

Контактный телефон: + 7 727 327 72 45

Новое в терапии сахарного диабета и неалкогольного жирового гепатоза

Изучение потенциала нового направления пероральной терапии Молекулярные аспекты углеводно-жирового обмена

Согласно новому исследованию, результаты которого были опубликованы в издании «British Journal of Pharmacology» 30 марта 2019 г., молекулярное соединение EPB-53 может стать новым фармакологическим посредником в терапии сахарного диабета 2-го типа, а также неалкогольного жирового гепатоза печени. Ранее была описана роль фактора роста фибробластов 21 (FGF21) в качестве терапевтического агента в лечении сахарного диабета 2-го типа, учитывая его значимость в регуляции углеводного и жирового обмена. Это послужило основой для разработки аналогов FGF21 пролонгированного действия. Тем не менее подобные соединения имели отдельные ограничения, включая необходимость парентерального подкожного введения, а также пролонгированный фармакодинамический эффект по сравнению с нативным FGF21, который, в свою очередь, может определять развитие ряда побочных эффектов: деструктивные изменения костной ткани, повышение частоты сердечных сокращений, артериального давления и др.

В предыдущих работах исследователи кафедры фармакологии, токсикологии и терапевтической химии Барселонского университета (Department of Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Chemistry, University of Barcelona), Испания, продемонстрировали, что внутрибрюшинное введение геморегулируемого фактора трансляции 2α (eIF2α) – активатора киназы HRI – повышает уровни FGF21 в печени и общем кровотоке. В новой работе авторы сосредоточили внимание на изучении влияния перорального введения нового активатора киназы HRI EPB-53 при нарушениях толерантности к глюкозе, индуцированных рационом с повышенным содержанием жиров, стеатозе печени и гипертриглицеридемии по сравнению с назначением метформина.

Активатор киназы HRI EPB-53 и метформин: сравнительная оценка эффективности

В экспериментальном исследовании на лабораторных животных показано, что введение соединения EPB-53 в течение 2 нед. мышам, получавшим рацион, обогащенный жирами, на протяжении предшествовавших 10 нед., способствовало уменьшению прироста массы тела, улучшало толерантность к глюкозе и предотвращало развитие стеатоза печени и гипертриглицеридемии. Наряду с этим установлено, что назначение метформина при равных условиях лишь улучшало толерантность животных к глюкозе. Кроме того, получены убедительные доказательства того, что вве-

дение EPB-53, подобно документированным ранее терапевтическим эффектам FGF21, способствовало снижению липогенеза как в культивируемых гепатоцитах человека *in vitro*, так и в тканях печени лабораторных мышей, получавших обогащенный жирами рацион питания. В то же время в серии параллельных экспериментов авторы продемонстрировали, что введение EPB-53 животным с генетически деактивированным FGF21 было неэффективным, подтверждая зависимость терапевтического влияния EPB-53 от FGF21.



Таким образом, согласно результатам доклинического исследования показано, что уровни FGF21 в печени и плазме крови могут повышаться при пероральном введении молекулы EPB-53. Руководитель экспериментального проекта профессор Барселонского университета Мануэль Васкес-Каррера (Manuel Vázquez-Carrera) акцентировал внимание на том, что наблюдаемые эффекты обусловлены тесными функциональными взаимосвязями между изучаемыми факторами. Так, EPB-53 прямо активирует киназу HRI eIF2α, что, в свою очередь, стимулирует транскрипцию FGF21 – фактора, модулирующего толерантность к глюкозе и предотвращающего развитие жировой дегенерации гепатоцитов.

Выводы и клинические перспективы

В целом авторы проведенного исследования пришли к заключению, что пероральное введение активаторов киназы HRI является многообещающей стратегией терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольным жировым гепатозом, позволяющей модулировать функциональную активность FGF21 – значимого посредника в метаболизме жиров и углеводов. В настоящее время исследователи сосредоточены на поиске возможностей разработки новых активаторов киназы HRI с улучшенными фармакокинетическими характеристиками.

Zarei M., Pujol E., Quesada-López T. et al. (2019) Oral administration of a new HRI activator as a new strategy to improve High-Fat-Diet-induced glucose intolerance, hepatic steatosis and hypertriglyceridemia through FGF21. *Br. J. Pharmacol.*, Mar. 30.
DOI: 10.1111/bph.14678.

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала».

Ссылка www.umj.com.ua

Индекс массы тела как фактор риска прогрессирования рассеянного склероза

Исследование взаимосвязи между липидным профилем плазмы крови и характером прогрессирования нейродегенеративного процесса

Индекс массы тела – основа многофакторного риска

За последние десятилетия становится все более очевидным, что стремительный рост «эпидемии» потребления фаст-фуда, обработанных пищевых продуктов и возрастание показателей индекса массы тела (ИМТ) формируют неблагоприятную основу динамики общего состояния здоровья населения. Недавние статистические данные продемонстрировали связь между частотой оказания неотложной медицинской помощи и ИМТ не только для пациентов с ожирением, но и для людей с избыточной массой тела. В то время как основная часть дискуссий об экспоненциально растущих расходах на медицинское обслуживание, связанных с ожирением, сосредоточена на профилактике сердечно-сосудистых нарушений и метаболического синдрома, все большее число исследований предлагают новые данные о взаимосвязи между ИМТ и развитием широкого спектра нарушений, включая неврологические расстройства, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и рассеянный склероз.

Примером подобных исследований является статья, опубликованная в издании «EBioMedicine» 10 апреля 2019 г. В данной работе научные сотрудники кафедры нейробиологии Школы медицины Икана Медицинского центра Маунт Синай (Department of Neuroscience, Icahn School of Medicine at Mount Sinai), США, представили результаты анализа взаимосвязи между высоким уровнем липидов в крови и прогрессированием патологического процесса у пациентов с рассеянным склерозом и избыточной массой тела или ожирением. Работа проведена при поддержке Института мозга Фридмана (Friedman Brain Institute), США, Национального института здоровья (National Institutes of Health), США, и Общества рассеянного склероза (Multiple Sclerosis Society), США.

Дизайн исследования

В настоящее время принято мнение, согласно которому рассеянный склероз – патология, возникающая в результате генетической предрасположенности и влияния ряда средовых факторов. В новом исследовании авторы рассмотрели влияние ИМТ на эпигеном моноцитов и характер клинического течения заболевания у пациентов с рассеянным склерозом. В клиническом исследовании приняли участие

54 добровольца с подтвержденным диагнозом рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза, каждому из которых проведено клиническое обследование и выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ). Показатели ИМТ пациентов, принявших участие в наблюдении, были как высокими, так и в пределах нормы. На исходном этапе исследования также проведен забор крови с последующим иммунофенотипированием и оценкой липидного профиля плазмы крови, а также анализа метилирования ДНК пула циркулирующих моноцитов. Основные результаты в начале исследования были подтверждены в независимой когорте из 91 пациента с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом, не получавших терапии. Характер клинического течения заболевания оценивали на протяжении двухлетнего периода наблюдения, а также в экспериментальных наблюдениях на культурах клеток пациентов *in vitro* и моделях заболевания у животных.

Выводы и интерпретация результатов

По результатам итоговой оценки установлено, что более высокий уровень моноцитов и церамидов в плазме крови, равно как и гиперметилирование генов, участвующих в негативной регуляции пролиферации клеток, наблюдались в группе пациентов с высоким ИМТ по сравнению с теми, ИМТ которых не превышал нормы. Вместе с тем выявлено, что обработка церамидами моноцитарных клеточных культур активировала пролиферацию дозозависимым образом, блокируясь при этом на фоне применения ингибиторов метилирования ДНК. В группе пациентов с рассеянным склерозом и высокими показателями ИМТ прослеживалась отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем моноцитов и объемными характеристиками тканей головного мозга по данным МРТ.

Наряду с этим в ходе двухлетнего наблюдения у пациентов данной группы отмечалось возрастание активности патологического процесса на фоне снижения трудоспособности. Кроме того, взаимосвязь между ИМТ, моноцитарной инфильтрацией, уровнем метилирования ДНК и клиническим течением заболевания подтверждена на модели рассеянного склероза у лабораторных животных. Исходя из этого, в обсуждении результатов проведенного исследования авторы пришли к заключению о том, что возрастание показателя ИМТ отрицательно влияет на характер прогрессирования клинических проявлений патологического процесса, изменяя уровень циркулирующих моноцитов через индуцированное церамидом метилирование ДНК антипролиферативных генов.

Castro K., Ntranos A., Amatruda M. et al. (2019) Body Mass Index in Multiple Sclerosis modulates ceramide-induced DNA methylation and disease course. *EBioMedicine*, Apr. 10.

DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.03.087.

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала».

Ссылка www.umj.com.ua

Роль кишечного микробиома в развитии сердечной недостаточности

Экспериментальное изучение взаимосвязей особенностей рациона питания и системного воспалительного ответа в патогенезе сердечной недостаточности

Рацион питания, биологическое старение и кардиометаболические заболевания

Высокая калорийность ежедневного рациона признана одним из наиболее спорных факторов риска развития избыточной массы тела, ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее патогенез указанных межорганных взаимодействий по-прежнему остается недостаточно изученным вопросом, особенно во взаимосвязи с фактором биологического старения организма и регуляцией системного иммунного ответа. Распространенность хронической сердечной недостаточности увеличивается с возрастом, что отчасти обусловлено повышением частоты избыточной массы тела, развитием резистентности к инсулину и сахарного диабета. Ранее было показано, что дисбаланс нутриентов в рационе питания, недостаточный уровень физической активности и нарушения сна являются базовыми причинами развития множества кардиометаболических заболеваний.

В исследовании, проведенном учеными Алабамского университета в Бирмингеме (University of Alabama at Birmingham), США, представлено новое понимание того, как биологическое старение и рацион питания, обогащенный омега-6 жирными кислотами, оказывают влияние на состояние микробиома желудочно-кишечного тракта, а также особенности иммунного ответа на фоне острого коронарного синдрома. Результаты работы получены в рамках экспериментального исследования при моделировании патологического состояния у лабораторных животных. Продемонстрировано, что рацион питания, отличающийся повышенной калорийностью и способствующий развитию избыточной массы тела и ожирения у животных определенного возраста, приводит к дисбалансу кишечного микробиома. Кроме того, подобные изменения коррелируют с активацией системного воспалительного ответа в сочетании с развитием сердечной недостаточности и нарушениями профиля иммуноцитов, в частности нейтрофильно-лейкоцитарного соотношения. Статья по материалам исследования была опубликована 15 февраля 2019 г.

Иммунологические корреляты

Значимость диетических предпочтений в модуляции кишечного микробиома и, соответственно, диапазона иммунореактивности организма была известна ранее. В представленной работе авторы сосредоточили внимание на изучении данного вопроса во взаимосвязи

с факторами старения организма и диетой с преобладанием жиров. В ходе экспериментального исследования модели состояния у лабораторных мышей выявлено, что рацион питания, обуславливающий развитие ожирения, также являлся предпосылкой к возникновению дисбаланса микробиома кишечного тракта, вызывая рост бактерий рода *Allobaculum*. Кроме того, указанная диета приводила к возрастанию доли нейтрофилов в плазме крови наиболее молодых животных. Наряду с этим повышенное содержание нейтрофилов отмечалось у животных зрелого возраста, получавших как стандартный рацион питания для грызунов, так и обогащенный жирами и формирующий предпосылки к развитию ожирения.

Также исследователи установили, что такие факторы, как высококалорийная диета в сочетании с биологическим старением, приводят к усиленной миграции нейтрофилов и изменению профиля лейкоцитов на фоне острого коронарного синдрома. Подобные нарушения у животных сочетались со структурными изменениями тканей селезенки, в том числе сокращением пула CD169⁺ макрофагов. Наряду с этим отмечено, что у молодых мышей, получавших высококалорийный рацион, наблюдалось постепенное угасание выраженности воспалительных реакций после острой коронарной ишемии, несмотря на произошедшие изменения в состоянии микробиома кишечника. Однако у животных более зрелого возраста, получавших идентичную высококалорийную диету, развитие коронарной ишемии ассоциировалось с необратимым системным воспалительным процессом, взаимосвязанным с формированием сердечной недостаточности.

Выводы и комментарии

В обсуждении результатов проведенного исследования авторы подчеркнули, что полученные данные убедительно подтверждают взаимосвязь между высококалорийным рационом питания и формированием воспалительной микросреды даже у молодых особей, тогда как старение организма лишь еще больше активирует патологические процессы.

Таким образом, ученые пришли к заключению, что особенности рациона питания и биологический возраст являются факторами, приобретающими критическую значимость по мере старения организма. При этом первенство среди звеньев патологического процесса занимает межорганный взаимосвязь между кардиоваскулярной и иммунной системами.

Kain V., Van Der Pol W., Mariappan N. et al. (2019) *Obesogenic diet in aging mice disrupts gut microbe composition and alters neutrophil: lymphocyte ratio, leading to inflamed milieu in acute heart failure*. FASEB J., Feb. 15. DOI: 10.1096/fj.201802477R [Epub. ahead of print].

University of Alabama at Birmingham (2019) *High-fat diet and age alter microflora and cause inflammation in heart failure*.

ScienceDaily, Mar. 1.

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала».

Ссылка www.umj.com.ua

Энтерожермина® Форте

4 миллиарда/5 мл

СУСПЕНЗИЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Активное вещество:

Споры *Bacillus clausii*, полирезистентного к различным химиотерапевтическим препаратам и антибиотикам, — 4 миллиарда спор.

Показания к применению:

- лечение и профилактика нарушений микрофлоры кишечника и последующего эндогенного дисвитаминоза;
- вспомогательная терапия для восстановления микрофлоры кишечника, измененной в результате лечения антибиотиками или химиотерапии;
- острые или хронические желудочно-кишечные расстройства у детей, включая грудной возраст, вызванные кишечным дисбактериозом (дисмикробиозом) и дисвитаминозом.

Способ применения и дозы:

ВЗРОСЛЫМ: 1 флакон в день.

ДЕТЯМ, включая грудной возраст с 4 недель жизни: 1 флакон в день.

Особые указания:

НЕ ПРОТИВОПОКАЗАН во время беременности и в период лактации.

Побочные действия:

Реакции гиперчувствительности.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к активному веществу или компонентам препарата.

Условия отпуска из аптек:

БЕЗ РЕЦЕПТА.

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИАРЕИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ



Производитель: Санофи С. П. А., Италия

Наименование, адрес и контактные данные (телéfono, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, выполняющей функции производителя на территории Республики Казахстан и/или функции производителя на территории Республики Казахстан и/или функции производителя на территории Республики Казахстан

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, г. Алматы,

пр. Н. Назарбаева, 187 «Б»

телефон: +7 (727) 244-50-96 факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com,
quality.info@sanofi.com

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

PK-PC-5N°022999 от 25.05.2017 г. до 25.05.2022 г.

SANOFI



Эссенциале® форте Н

ЗАЩИЩАЕТ И УСКОРЯЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЕ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ

АКТИВНОЕ ВЕЩЕСТВО

Эссенциальные фосфолипиды из соевых бобов, содержащие 76% (3-sn-фосфатидил)-холина, 300.0 мг

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Устранение отсутствия аппетита, ощущения тяжести в правом подреберье в результате токсического повреждения печени, несбалансированного питания, при острых и хронических гепатитах, алкогольной болезни печени, лекарственного поражения печени и жировой дистрофии печени.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Эссенциале® форте Н предназначен для применения у взрослых и детей старше 12 лет (с массой тела более 43 кг). Разовая доза составляет 2 капсулы (600 мг эссенциальных фосфолипидов). Суточная доза составляет по 2 капсулы 3 раза в день (1800 мг эссенциальных фосфолипидов). Эссенциале® форте Н нужно принимать, не разжевывая, вместе с пищей, запивая достаточным количеством воды (например, стаканом воды). Продолжительность приема не менее 3-х месяцев.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Иногда: боли в желудке, легкое послабление стула.

Редко: диарея.

Очень редко: аллергические реакции в виде сыпи и крапивницы.

Частота неизвестна: зуд.

Прием Эссенциале® форте Н должен быть прекращен в случае возникновения вышеперечисленных побочных эффектов, особенно, в случае повышенной чувствительности. Пациент должен обратиться к врачу, который оценит серьезность симптома и примет адекватные меры для его устранения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Больные с известной гиперчувствительностью к соя-содержащим препаратам и/или другим компонентам препарата. Не рекомендуется принимать детям до 12 лет, во время беременности и кормления грудью.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Без рецепта.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ И ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ

SANOFI 

www.sanofi.kz – www.sanofi.com

PK-ЛС-5№016211 от 27.03.2015 г. до 27.03.2020 г.

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

050013, г. Алматы, ул. Фурманова, 187 «Б»

Тел.: +7(727)244 50 96 – Факс: +7(727)258 25 96