

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

Современные аспекты
диагностики и лечения
рефрактерной
гастроэзофагеальной
рефлюксной болезни

Ингибиторы протонной
помпы: новейшие
представления
о применении
в клинической практике.

Роль колоноскопии
в диагностике
воспалительных заболеваний
толстого кишечника

Успешное лечение ГЭРБ –
весь секрет в правильной
тактике?

Гастроэнтерологическая
патология при
метаболическом
синдроме и ожирении



№ 8 (184), 2023

Гастроэнтерология
Гепатология



ОДЕСТОН®

Гимекромон 200 мг
Нумесромон 200 мг

ODESTON®



Дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)

«Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті» РММ төрағасының 2018 ж. «26» қазан № N017630 бұйрығымен **БЕКІТІЛГЕН**

САУДАЛЫҚ АТАУЫ
Одестон®

ХАЛЫҚАРАЛЫҚ ПАТЕНТТЕЛМЕГЕН АТАУЫ
Гимекромон

Дәрілік түрі, дозалануы
Таблеткалар 200 мг

ФАРМАКОТЕРАПИЯЛЫҚ ТОБЫ

Ас қорыту жолы және зат алмасу. Бауыр және өт шығару жолдарының ауруларын емдеуге арналған препараттар. Өт шығару жолдарының ауруларын емдеуге арналған басқа препараттар. Гимекромон. АТХ коды А05АХ02

ҚОЛДАНЫЛУЫ

Кешенді ем құрамында:

- өт жолдарының түйілулерін, дискинезияны, диспепсиялық бұзылуларды емдеуде
- өт қабына және өт жолдарына жасалған операциялардан кейін, науқастардағы өт-тас ауруымен асқынбаған өт жолдарының функционалдық бұзылуларында
- өт бөлінуінің азаюына байланысты тәбеттің болмауы, жүрек айнуы, созылмалы іш қатуларында.

ҚОЛДАНУДЫ БАСТАҒАНҒА ДЕЙІН ҚАЖЕТТІ МӘЛІМЕТТЕР ТІЗБЕСІ

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- гимекромонға немесе 6.1 бөлімінде аталған қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- өт жолдарының бітелуі
- бауыр/бүйректің жедел жеткіліксіздігі
- тоқ ішектің ірінді қабынуы және Крон ауруы бар пациенттер
- спецификалық емес ойық жаралы колит, асқазан мен 12 екі елі ішектің ойық жара ауруы
- бауыр функциясының бұзылуы
- гемофилия
- жүктілік және лактация кезеңі
- 10 жасқа дейінгі балалар

ҚОЛДАНҒАН КЕЗДЕГІ ҚАЖЕТТІ САҚТАНДЫРУ ШАРАЛАРЫ

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Одестон тікелей емес антикоагулянттардың әсерін күшейтеді. Морфин гимекромон әсерін бәсеңсітеді. Гимекромон мен метоклопрамидті қоса қабылдағанда екі препараттың да әсері бәсеңдейді.

Арнайы ескертулер

Жүктілік және лактация кезеңі

Одестонды жүктілік пен бала емізу кезеңінде қолданудың қауіпсіздігі туралы деректер жоқ. Препаратты жүкті әйелдерге және бала емізетін аналарға тағайындау ұсынылмайды.

Дәрілік препараттың келік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері
Әсер етпейді.

ҚОЛДАНУ ЖӨНІНДЕГІ НҰСҚАУЛАР

Препаратты 2-3 апта бойы қабылдау керек.

Дозалау режимі

Ересектер мен 14 жасан үлкен балаларға: тамақтанудың алдында 30 минут бұрын 200-400 мг (1-2 таблеткадан) күніне үш рет. Ең жоғары төуліктік доза: 1200 мг.

10-14 жастағы балаларға: – тамақтанудың алдында 30 минут бұрын 200 мг (1 таблеткадан) күніне үш рет.

Енгізу әдісі мен жолы

Ішке қабылдауға арналған. Таблеткаларды сумен ішу керек.

Артық дозаланған жағдайда қабылдануы тиіс шаралар
Артық дозаланған жағдай анықталмаған.

Дәрілік препараттың қолдану тәсілін түсіндіру үшін медициналық қызметкер кеңесіне жүгіну жөнінде ұсыным

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫ СТАНДАРТТЫ ҚОЛДАНҒАН КЕЗДЕ БАЙҚАЛАТЫН ЖАҒЫМСЫЗ РЕАКЦИЯЛАРДЫҢ СИПАТТАМАСЫ ЖӘНЕ ОСЫ ЖАҒДАЙДА ҚАБЫЛДАУҒА ТИІСТІ ШАРАЛАР

Сирек

- диарея
- құрсақ қуысында толуды немесе қысымды сезіну
- аллергиялық реакциялар
- анафилаксиялық шок
- метеоризм, іштің ауыруы
- бөртпе немесе терінің басқа аллергиялық реакциялары.

Жағымсыз дәрілік реакциялар туындаған кезде медицина қызметкеріне, фармацевтика қызметкеріне немесе дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаны қоса, дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар (әсерлер) бойынша ақпараттық деректер базасына тікелей жүгіну қажет. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК <http://www.ndda.kz>

ҚОСЫМША МӘЛІМЕТТЕР

Дәрілік препараттың құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат – 200 мг гимекромон

қосымша заттар: картоп крахмалы, желатин, натрий лаурилсульфаты, магний стеараты.

Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы

Дөңгелек пішінді, беті тегіс, ақ немесе сарғыш реңді ақ түсті, бір жағында «СН» әріптерімен өрнектелген, диаметрі 8.8-ден 9.3 мм дейінгі таблеткалар.

ШЫҒАРЫЛУ ТҮРІ ЖӘНЕ ҚАПТАМАСЫ

10 таблеткадан поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға немесе 50 таблеткадан плombsы бар полиэтилен тығынмен тығындалған полиэтилен құтыға салынған. Полиэтилен құтыға заттаңбалық қағаздан жасалған өздiгiнен желiмденетiн заттаңба жапсырылады.

2, 5 немесе 10 пішінді ұяшықты қаптамадан немесе 1 полиэтилен құтыдан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тіліндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

САҚТАУ МЕРЗІМІ

3 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

САҚТАУ ШАРТТАРЫ

25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

ДӘРІХАНАЛАРДАН БОСАТЫЛУ ШАРТТАРЫ

Рецептісіз

ӨНДІРУШІ ТУРАЛЫ МӘЛІМЕТТЕР

Өндіруші және тіркеу куәлігінің ұстаушысы

Adamed Pharma S.A.,

Пенькув, М.Адамкевич к-сі 6А, 05-152 Чоснув, Польша

Өндірістік алаңның мекенжайы

Марш. Ю.Пилсудский к-сі 5, 95-200 Пабянице, Польша

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттардың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта):

«Адамед Фарма» АҚ ҚР өкілдігі, 050009, Алматы қ., Бөгенбай батыр к-сі, 150 үй, «Қадам Инвест» бизнес орталығы, 9 қабат.
тел.: +7(727) 2676054, e-mail: info.kz@adamed.com

Учредитель:
ТОО «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. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Дущанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
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. (Астана)
Нерсесов А.В. (Алматы)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Степанов Ю.М. (Днепр)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебенова Гульмира

Журналисты:
Владимирская Валентина,
Петрова Оксана, Садыкова Умитжан

Технический редактор:
Абаева Лаура

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
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 РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения журнала
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
50016 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

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 8 (184), 2023

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 традиционной рубрике «Клинические рекомендации», которая открывает журнал, представлены современные аспекты диагностики и лечения рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Для практикующих врачей мы подготовили статьи «Клиническое наблюдение эктопии сальных желез в пищевод – особенности эндоскопической диагностики», «Успешное лечение ГЭРБ – весь секрет в правильной тактике?».

Клуб гастроэнтеролога в номере приводит данные рандомизированного открытого клинического исследования терапевтической эквивалентности ферментного препарата с содержанием липазы 10000 ед. у больных хроническим панкреатитом, которые доказывают, что лечение больных ХП в настоящее время основано на коррекции панкреатической недостаточности с помощью ФП и улучшении рН ДПК для достижения их оптимальной эффективности.

Продолжается годовая подписка на журнал, информацию вы найдете на сайте www.chil.kz

Желаю вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира



СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Современные аспекты диагностики и лечения рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. <i>В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких</i>	6
Ингибиторы протонной помпы: новейшие представления о применении в клинической практике. <i>М.Б. Щербинина, Ю.Н. Бондаренко</i>	12

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Возможности улучшения прогноза пациентов с желчнокаменной болезнью: достойное место ровахола. <i>Г.Г. Бедельбаева, Б.Б. Камалова, Е.Б. Ужегова, Б. Ердаш</i>	18
--	----

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Диагностическая эффективность контраст-усиленного ультразвукового исследования у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. <i>А.В. Тиханкова, А.В. Борсуков</i>	24
Роль колоноскопии в диагностике воспалительных заболеваний толстого кишечника. <i>Г.К. Аятова, А.И. Тажединов, М.И. Оспанов</i>	30

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Клиническое наблюдение эктопии сальных желез в пищевод – особенности эндоскопической диагностики. <i>В.В. Лозовая, О.А. Гусарова, О.А. Малихова, А.О. Туманян</i>	34
Успешное лечение ГЭРБ – весь секрет в правильной тактике? <i>Дорота Васько-Чопник</i>	39
Вакцинация и смертность больных COVID-19: глобальный подход. <i>Н.А. Бенуни, А.С. Котусов, Ф.С. Аджиева, А.Е. Кучер, К.А. Толмачева, В.Н. Душук, Р.В. Масленников</i>	46
Урсодезоксихолевая кислота: эффективность, безопасность, перспективы в лечении хронических заболеваний печени и желчевыводящих путей. <i>Э.В. Супрун</i>	51

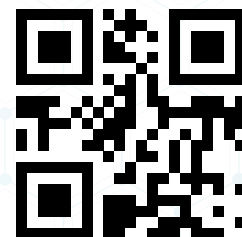
КЛУБ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ

<i>Гастроэнтерологическая патология при метаболическом синдроме и ожирении</i>	58
Рандомизированное открытое клиническое исследование терапевтической эквивалентности ферментного препарата с содержанием липазы 10000 ед. у больных хроническим панкреатитом. <i>Б.С. Исакаев, А.В. Балмуханова, Т. Веремеенко, А. Исакаева</i>	66
Модуляция микробиоты кишечника как ведущий фактор патогенеза формирования фенотипов синдрома раздраженного кишечника. <i>О.В. Гаус, М.А. Ливзан</i>	80

НОВОСТИ	89
---------------	----

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей



ТЕМАТИЧЕСКИЕ ИЗДАНИЯ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ В МЕДИЦИНЕ



- КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ
- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ
- НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ
- УРОЛОГИЯ
- ПЕДИАТРИЯ
- ГИНЕКОЛОГИЯ

Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи и информации РК.
Свидетельство № 14418-Ж от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж: 4000 экз.
Территория распространения: Республика Казахстан

Тел: +7 727 327 72 45 Моб: +7 701 724 08 18
E-mail: masters.trade@mail.ru

Подписка бесплатно на сайте:
www.chil.kz

DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-35-40

Современные аспекты диагностики и лечения рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни



В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких
ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия, г. Красноярск

Цель обзора: проанализировать современные данные по диагностике и лечению рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Основные положения. Рефрактерную ГЭРБ диагностируют при недостаточном ответе на прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) 2 раза в сутки в течение 8 недель и наличии патологического гастроэзофагеального рефлюкса. Среди возможных механизмов, лежащих в основе рефрактерных к терапии ИПП симптомов, характерных для ГЭРБ, можно назвать сохранение патологического рефлюкса, гиперчувствительность пищевода к рефлюксу, связь симптомов с другими заболеваниями и функциональный характер симптомов. Для диагностики рефрактерной ГЭРБ проводят тщательный анализ симптомов, эзофагогастроскопию с морфологическим исследованием, pH-импедансометрию и манометрию пищевода. Лечение включает модификацию диеты и образа жизни для снижения массы тела у больных с ожирением, оптимизацию назначения ИПП, применение других препаратов и, по показаниям, хирургических методов.

Заключение. Диагностика причин снижения эффективности ИПП у пациентов с ГЭРБ является сложным процессом, который требует применения современных эндоскопических методов с выполнением морфологического исследования пищевода, pH-импедансометрии и манометрии высокого разрешения для определения характера рефлюкса, связи рефлюкса с симптомами ГЭРБ и дифференциальной диагностики различных синдромов ГЭРБ. Выбор терапии пациентов с рефрактерной ГЭРБ определяется результатами обследования и заключительным диагнозом.

Ключевые слова: рефрактерная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, диагностика, лечение.

Вклад авторов: Цуканов В.В. – разработка дизайна статьи, проверка критически важного содержания, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Васютин А.В. – написание текста статьи; Тонких Ю.Л. – поиск и анализ литературных данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные аспекты диагностики и лечения рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Доктор.Ру. 2022; 21(6): 35–40. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-35-40

Modern Aspects of Diagnosis and Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease

V.V. Tsukanov, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh

Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre "Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science"; 3-g Partisan Zheleznnyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

Objective of the Review: To analyze current data on the diagnosis and treatment of refractory gastroesophageal reflux disease (GERD). Key points. Refractory GERD is diagnosed when there is insufficient response to proton pump inhibitors (PPIs) twice daily for 8 weeks with the presence of pathological gastroesophageal reflux. Possible mechanisms underlying PPI-refractory symptoms characteristic of GERD include persistence of pathological reflux, esophageal hypersensitivity to reflux, association of symptoms with other diseases, and functional nature of symptoms. To diagnose refractory GERD, a thorough analysis of symptoms, esophagogastrosocopy with morphological examination, pH-impedancemetry and esophageal manometry are performed. Treatment includes dietary and lifestyle modifications to reduce body weight in obese patients, optimization of PPI prescribing, use of other drugs, and, if indicated, surgery.

Conclusion. Diagnosing the reasons for the decrease in the effectiveness of PPIs in patients with GERD is a complex process that requires the use of modern endoscopic methods with the performance of a morphological study of the esophagus, pH-impedance testing and high-resolution manometry to determine the nature of reflux, the relationship of reflux with symptoms of GERD and the differential diagnosis of various GERD syndromes. The choice of therapy for patients with refractory GERD is determined by the results of the examination and the final diagnosis.

Keywords: refractory gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, diagnosis, treatment.

Contributions: Tsukanov, V.V. – article design, review of critically important material, text editing, approval of the manuscript for publication; Vasyutin, A.V. – text of the article; Tonkikh, Yu.L. – search and analysis of literature data.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Modern Aspects of Diagnosis and Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. Doctor.Ru. 2022; 21(6): 35–40. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-35-40

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – одно из наиболее частых заболеваний ЖКТ. В современном метаанализе L.H. Eusebi и соавт., включавшем 102 исследования и 464 984 человека, суммарная распространенность еженедельной изжоги в различных регионах мира составила 13,3 % с колебаниями от 10 до 20 % [1]. Аналогичная частота еженедельных симптомов ГЭРБ обнаружена в российском мультицентровом исследовании, включавшем 7812 человек [2], и в работах, выполненных в различных регионах Сибири [3, 4]. Лечение этой патологии обычно основано на применении ингибиторов протонной помпы (ИПП) и альгинатов в качестве дополнительной терапии.

В большинстве случаев ИПП эффективны для облегчения симптомов ГЭРБ [5]. Однако у значительного количества пациентов отсутствует адекватный ответ на терапию ИПП [6]. Это состояние определяется как «рефрактерная ГЭРБ» и представляет собой серьезную проблему для здоровья [7], поскольку влияет на качество жизни больных и потребление ресурсов здравоохранения [8].

В последнее время опубликованы несколько клинических рекомендаций, посвященных этой проблеме. В частности, в 2021 г. вышел Консенсус, разработанный совместно Европейским (European Society of Neurogastroenterology and Motility, ESNM) и Американским (American Neurogastroenterology and Motility Society, ANMS) обществами нейрогастроэнтерологии и моторики¹. Рефрактерной ГЭРБ также уделяется внимание в рекомендациях Американской колле-

гии гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology, ACG), опубликованных в 2022 г.²

Определение рефрактерной к ингибиторам протонной помпы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

На данный момент нет общепризнанного определения ГЭРБ, рефрактерной к лечению ИПП [9]. R. Yadlapati и K. DeLay описывают рефрактерную ГЭРБ как наличие патологических симптомов, приносящих беспокойство пациенту, при назначении ИПП 2 раза в сутки в течение 8 недель в случае документированного патологического гастроэзофагеального рефлюкса [10]. Другие авторы считают рефрактерной ГЭРБ сохранение симптомов после 12 недель приема двойной дозы ИПП [11]. В Консенсусе ESNM и ANMS рефрактерными названы симптомы ГЭРБ, частично или полностью сохраняющиеся при приеме стабильной дозы ИПП 2 раза в сутки в течение периода лечения не менее 8 недель у пациентов с предшествующими объективными признаками ГЭРБ³.

Термины «полный ответ», «частичный ответ» и «отсутствие ответа» были произвольно и плохо определены, а продолжительность симптомов и дозировка ИПП различались в разных исследованиях [12]. Кроме того, ИПП по-разному действуют на разные симптомы. На изжогу они влияют чаще, чем на регургитацию или внепищеводные симптомы. Таким образом, клинически полезно разделять рефрактерную изжогу, регургитацию и внепищеводные симптомы, когда речь идет о характеристике рефрактерных пациентов.

Патофизиология рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В Консенсусе ACG выделены 5 возможных механизмов, лежащих в основе рефрактерных к терапии ИПП симптомов, предположительно связанных с ГЭРБ⁴:

- 1) сохранение патологического рефлюкса, несмотря на терапию ИПП;
- 2) гиперчувствительность к рефлюксу – состояние, при котором ИПП нормализуют воздействие кислоты на пищевод, но «физиологические» эпизоды рефлюкса (кислого или некислого) продолжают вызывать симптомы ГЭРБ;
- 3) симптомы не связаны с ГЭРБ, а вызваны другими заболеваниями пищевода (например, эозинофильным эзофагитом и ахалазией кардии);
- 4) симптомы не связаны с ГЭРБ, а вызваны неэзофагеальными патологиями (например, гастропарезом, руминацией и сердечно-сосудистыми заболеваниями);
- 5) симптомы носят функциональный характер (т.е. не связаны с ГЭРБ или другими идентифицируемыми гистопатологическими, подвижными или структурными аномалиями).

Распространенность рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Существуют работы, в которых показано, что до 40 % пациентов, получающих ИПП, жалуются на стойкие симптомы изжоги и ре-

¹ Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrilas P.J. et al. ESNM/ANMS consensus paper: diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. Neurogastroenterol. Motil. 2021; 33(4): e14075. DOI: 10.1111/nmo.14075

² Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B. et al. ACG Clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am. J. Gastroenterol. 2022; 117(1): 27–56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538

³ Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrilas P.J. et al. ESNM/ANMS consensus paper...

⁴ Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B. et al. ACG Clinical guideline...

гургитации, и это отрицательно сказывается на качестве жизни [10, 12]. Систематический обзор 2010 г. свидетельствует, что стойкие симптомы ГЭРБ присутствовали у 32 % пациентов, участвовавших в рандомизированных исследованиях терапии ГЭРБ на базе учреждений первичной медико-санитарной помощи [12].

Большое исследование американских авторов, опубликованное в 2020 г., включало 71 812 человек, 30,9 % из которых имели еженедельные симптомы ГЭРБ. Среди 3229 больных, ежедневно принимавших ИПП, у 54,1 % сохранялись персистирующие симптомы ГЭРБ. С рефрактерной ГЭРБ были ассоциированы женский пол, латиноамериканское происхождение, наличие синдрома раздраженного кишечника или болезни Крона [13].

Симптомы и диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Оценка ГЭРБ должна начинаться с тщательного сбора анамнеза и физического осмотра. Это позволит клиницисту определить вероятность того, что ГЭРБ вызывает неприятные симптомы, и может дать ключ к пониманию причин рефрактерности симптомов.

Эндоскопия

Диагностическая эндоскопия рекомендуется после прекращения приема ИПП в течение 2–4 недель у пациентов без ответа классических симптомов ГЭРБ на 8-недельное эмпирическое лечение ИПП⁵. Важными результатами эндоскопии могут быть отсутствие изменений в пищеводе, наличие типичных синдромов ГЭРБ (эзофагита, пищевода Барретта), определение вероятного эозинофильного эзофагита.

Эозинофильный эзофагит наблюдался у 1–8 % пациентов с рефрактерной ГЭРБ [14]. Временное прекращение приема ИПП перед эндоскопией у этих больных способно выявить гистологические признаки эозинофильного эзофа-

гита, которые могут отсутствовать во время приема ИПП. Кроме того, у пациентов с рефрактерной ГЭРБ низка вероятность обнаружения рефлюкс-эзофагита, если ИПП не отменить до эндоскопии [5].

рН-импедансометрия

Британское общество гастроэнтерологов в рекомендациях, опубликованных в 2019 г., утверждает, что рН-импедансометрия необходима для определения связи рефлюкса с изжогой или регургитацией; для регистрации ассоциации грудной боли и респираторных синдромов с рефлюксом; у лиц, не отвечающих на прием ИПП 2 раза в сутки, или пациентов, готовящихся к антирефлюксному хирургическому вмешательству⁶.

ACG в рекомендациях 2022 г. предлагает проводить рН-импеданс-мониторинг пищевода у больных с рефрактерными симптомами ГЭРБ вне лечения ИПП, если диагноз ГЭРБ не был установлен предыдущим исследованием рН-мониторинга. ACG полагает, что у пациентов с рефрактерными симптомами ГЭРБ импеданс-рН-мониторинг пищевода следует осуществлять на фоне приема ИПП, если у них ранее был установлен диагноз ГЭРБ (условная рекомендация, низкий уровень доказательности)⁷.

В Лионском Консенсусе приводятся данные, позволяющие оценить наличие патологического гастроэзофагеального рефлюкса. К объективным показателям наличия этой патологии относятся выраженный эзофагит, длинный сегмент пищевода Барретта, пептическая стриктура пищевода и общее время рН в пищеводе ниже 4 более 6 %.

Во время рН-импедансометрии рекомендуется также определять индекс симптомов, который описывает долю симптомов, связанных с эпизодами рефлюкса. Индекс симптомов выше 50 % обосновывает ассоциацию симптомов и рефлюкса.

Другим важным показателем является вероятность ассоциации симптомов, которая подтверждает, что связь между симптомом и эпизодами рефлюкса не случайна. Значение выше 95 % указывает на объективность связи⁸.

Сейчас принято считать, что рефлюкс нечасто является причиной рефрактерных симптомов ГЭРБ, что свидетельствует о целесообразности индивидуального подхода с использованием импеданс-рН-мониторинга для выбора правильной тактики лечения [15, 16].

Важна и дифференциальная диагностика функциональной изжоги, гиперчувствительности пищевода к рефлюксу и неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ). Следует подчеркнуть, что во всех случаях пациентов беспокоят симптомы ГЭРБ (прежде всего изжога), а при эндоскопическом исследовании пищевода с биопсией не определяются патологические изменения (эрозии, язвы, метаплазия, стриктуры). По результатам рН-импедансометрии, для функциональной изжоги характерно нормальное время с рН ниже 4 в пищеводе и отсутствие связи эпизодов рефлюкса с симптомами ГЭРБ.

Гиперчувствительность пищевода к рефлюксу диагностируется при нормальной кислотной экспозиции в пищеводе и наличии связи эпизодов рефлюкса с симптомами ГЭРБ. Для верификации диагноза НЭРБ достаточно регистрации патологической кислотной экспозиции в пищеводе (общее время с рН в пищеводе ниже 4 больше 6 %; рис. 1) [17].

Пищеводная манометрия

Одной из главных задач при обследовании больных с рефрактерной ГЭРБ является исключение ахалазии при помощи манометрии высокого разрешения. В исследованиях пациентов с рефрактерной ГЭРБ у 1–3 % обнаруживается ахалазия при проведении манометрии [16, 18]. Больные с аперистальтикой

⁵ Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B. et al. ACG Clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am. J. Gastroenterol. 2022; 117(1): 27–56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538

пищевода выявляются примерно при 3 % манометрических тестов, проводимых для оценки ГЭРБ [18].

Лечение рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Больным с ГЭРБ показаны модификация диеты и образа жизни для снижения массы тела и подъем головного конца кровати [19]. Дыхательная гимнастика способствует тренировке диафрагмы и может улучшать клиническое течение ГЭРБ [20]. Оптимизация терапии ИПП включает в себя проверку соблюдения режима лечения, подтверждение того, что ИПП принимается за 30–60 минут до первого приема пищи при ежедневном приеме и перед утренним и вечерним приемом пищи при приеме дважды в день [21].

Анализ данных рандомизированных исследований показал, что прием ИПП 2 раза в день превосходит терапию двойной дозой ИПП 1 раз в день в поддержании рН желудка выше 4 в течение 24-часового мониторинга [22].

В рандомизированных клинических испытаниях авторы определяли рН у больных, получавших ИПП один раз в день. В одном исследовании пациенты с хорошим контролем симптомов ежедневно принимали ИПП в течение 84 % дней, а участники с плохим контролем симптомов – только 55 % дней [23], аналогичные результаты получены и в других работах [24]. В недавнем рандомизированном многоцентровом исследовании ветеранов с изжогой, рефрактерной к лечению ИПП, у 42 (11,5 %) из 366 участников наблюдалось уменьшение выраженности симптомов ГЭРБ на ≥ 50 % при оптимизированном применении омепразола, принимаемого за 30 минут до завтрака и ужина [16]. Другое исследование пациентов с НЭРБ и типичными симптомами ГЭРБ, несмотря на использование ИПП, показало, что



Рисунок 1. Алгоритм дифференциальной диагностики функциональной изжоги, неэрозивной рефлюксной болезни и гиперчувствительности к рефлюксу [17]

35 % участников реагировали на ежедневный прием эзомепразола при правильном дозировании [25]. В одной из работ сравнивали эффекты оптимизации ежедневного приема омепразола и произвольного дозирования и зафиксировали облегчение симптомов и улучшение показателей качества жизни при ГЭРБ у тех, кто проходил обучение правильному ежедневному дозированию ИПП [26]. Некоторые исследования продемонстрировали, что удвоение дозы ИПП или прием 2 раза в день может помочь при стойких типичных симптомах ГЭРБ, равно как и переход на другой ИПП [27, 28]. Независимо от дозы у небольшого, но клинически значимого числа пациентов будет наблюдаться снижение выраженности симптомов при простом и недорогом вмешательстве по оптимизации терапии ИПП.

Некоторые исследования показывают, что дополнительные назначения альгината совместно с ИПП могут улучшать контроль над симптомами у больных с рефрак-

терной ГЭРБ [29]. Российский опыт подтверждает эту точку зрения [30, 31].

В пятилетнем проспективном исследовании мы показали, что комбинация ИПП с препаратом урсодезоксихолевой кислоты обладает более высокой эффективностью, чем монотерапия ИПП, при лечении эзофагита и пищевода Барретта [32]. Предположительно данный эффект достигается за счет протективного влияния урсодезоксихолевой кислоты на эпителий пищевода, она защищает его от агрессивного действия дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. Для этой же цели возможно применение препарата, содержащего гиалуроновую кислоту и хондроитина сульфат, эффективность которого продемонстрирована в отечественном плацебо-контролируемом исследовании у больных НЭРБ [33] и верифицирована в других российских работах [34].

Для снижения гиперчувствительности пищевода рационально назначать нейромодуляторы, среди

⁶ Trudgill N.J., Sifrim D., Sweis R., Fullard M. et al. British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. Gut. 2019; 68(10): 1731–50. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318115

⁷ Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B. et al. ACG Clinical guideline...

⁸ Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut. 2018; 67(7): 1351–62. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722



Рисунок 2. Подход к ведению пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [15]

Список литературы:

1. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., Solaymani-Dodaran M. et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018; 67(3): 430–40. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313589
2. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В. и др. Результаты многоцентрового исследования «эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). *Терапевтический архив*. 2011; 83(1): 45–50. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasiliev Yu.V. et al. Results of a multicenter trial “Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia” (MEGRE). *Therapeutic Archive*. 2011; 83(1): 45–50. (in Russian)]
3. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В. и др. Синдром перекреста неисследованной диспепсии и изжоги в промышленном центре Восточной Сибири. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021; 31(4): 21–30. [Tsukanov V.V., Vasiutin A.V., Tonkikh Yu.L., Kasparov E.V. et al. Uninvestigated dyspepsia and heartburn overlap syndrome at industrial hub of Eastern Siberia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021; 31(4): 21–30. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-21-30
4. Цуканов В.В., Хоменко О.В., Ржавичева О.С., Буторин Н.Н. и др. Распространенность *Helicobacter pylori* и ГЭРБ у монголоидов и европеоидов Восточной Сибири. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009; 19(3): 38–41. [Tsukanov V.V., Khomenko O.V., Rzhavicheva O.S., Butorin N.N. et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* and GERD in mongoloids and caucasians of Eastern Siberia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2009; 19(3): 38–41. (in Russian)]
5. Gyawali C.P., Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2018; 154(2): 302–18. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.049
6. Kahrilas P.J., Boeckxstaens G., Smout A.J. Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2013; 27(3): 401–14. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.06.005

⁹ Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30(4): 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97

которых выделяются трициклические антидепрессанты [35]. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации детально описывают этапность диагностических и лечебных процедур у больных с ГЭРБ и находятся в контексте вышеизложенных взглядов⁹.

В настоящее время для лечения больных с рефрактерной ГЭРБ широко используются хирургические методы. Лапароскопическая фундопликация нередко позволяет получить лучшие результаты, чем терапевтические методы [16, 36]. В последние годы в США активно применяется для лечения ГЭРБ магнитная сфинктерная аугментация [37]. На рисунке 2 приведен современный алгоритм ведения пациентов с рефрактерной ГЭРБ [15].

Заключение

Диагностика причин снижения эффективности ингибиторов протонной помпы у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) является сложным процессом, который требует применения современных эндоскопических методов с выполнением морфологического исследования пищевода, pH-импедансометрии и манометрии высокого разрешения для определения характера рефлюкса, связи рефлюкса с симптомами ГЭРБ и дифференциальной диагностики различных синдромов ГЭРБ. Выбор терапии пациентов с рефрактерной ГЭРБ определяется результатами обследования и заключительным диагнозом.

7. Dellon E.S., Shaheen N.J. Persistent reflux symptoms in the proton pump inhibitor era: the changing face of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2010; 139(1): 7–13.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.05.016
8. Peery A.F., Crockett S.D., Murphy C.C., Lund J.L. et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. *Gastroenterology*. 2019; 156(1): 254–72. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.063
9. Rettura F., Bronzini F., Campigotto M., Lambiase C. et al. Refractory gastroesophageal reflux disease: a management update. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 765061. DOI: 10.3389/fmed.2021.765061
10. Yadlapati R., DeLay K. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease. *Med. Clin. North Am.* 2019; 103(1): 15–27. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.08.002
11. Sifrim D., Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut*. 2012; 61(9): 1340–54. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301897
12. El-Serag H., Becher A., Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 32(6): 720–37. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x
13. Delshad S.D., Almario C.V., Chey W.D., Spiegel B.M.R. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and proton pump inhibitor-refractory symptoms. *Gastroenterology*. 2020; 158(5): 1250–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.014
14. Anis K., Chandnani A., Ahmed M.U., Shaukat F. Retrospective analysis of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Cureus*. 2019; 11(7): e5252. DOI: 10.7759/cureus.5252
15. Spechler S.J. Refractory gastroesophageal reflux disease and functional heartburn. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2020; 30(2): 343–59. DOI: 10.1016/j.giec.2019.12.003
16. Spechler S.J., Hunter J.G., Jones K.M., Lee R. et al. Randomized trial of medical versus surgical treatment for refractory heartburn. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381(16): 1513–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1811424.
17. Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., Miwa H. et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1368–79. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.012
18. Chan W.W., Haroian L.R., Gyawali C.P. Value of preoperative esophageal function studies before laparoscopic antireflux surgery. *Surg. Endosc.* 2011; 25(9): 2943–9. DOI: 10.1007/s00464-011-1646-9
19. De Groot N.L., Burgerhart J.S., Van De Meeberg P.C., de Vries D.R. et al. Systematic review: the effects of conservative and surgical treatment for obesity on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 30(11–12): 1091–102. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04146.x
20. Eherer A.J., Netolitzky F., Högenauer C., Puschnig G. et al. Positive effect of abdominal breathing exercise on gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled study. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107(3): 372–8. DOI: 10.1038/ajg.2011.420
21. Hatlebakk J.G., Katz P.O., Kuo B., Castell D.O. Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998; 12(12): 1235–40. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1998.00426.x
22. Graham D.Y., Tansel A. Interchangeable use of proton pump inhibitors based on relative potency. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16(6): 800–8.e7. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.09.033
23. Dickman R., Boaz M., Aizic S., Beniashvili Z. et al. Comparison of clinical characteristics of patients with gastroesophageal reflux disease who failed proton pump inhibitor therapy versus those who fully responded. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2011; 17(4): 387–94. DOI: 10.5056/jnm.2011.17.4.387
24. Irwin R.S., Curley F.J., French C.L. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141(3): 640–7. DOI: 10.1164/ajrccm/141.3.640
25. Ribolsi M., Cicala M., Zentilin P., Neri M. et al. Prevalence and clinical characteristics of refractoriness to optimal proton pump inhibitor therapy in non-erosive reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018; 48(10): 1074–81. DOI: 10.1111/apt.14986
26. Waghray A., Waghray N., Perzynski A.T., Votruba M. et al. Optimal omeprazole dosing and symptom control: a randomized controlled trial (OSCAR Trial). *Dig. Dis. Sci.* 2019; 64(1): 158–66. DOI: 10.1007/s10620-018-5235-9
27. Fass R., Sontag S.J., Traxler B., Sostek M. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4(1): 50–6. DOI: 10.1016/s1542-3565(05)00860-8
28. Fass R., Murthy U., Hayden C.W., Malagon I.B. et al. Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30 mg twice a day in symptom control of patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy—a prospective, randomized, multi-centre study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14(12): 1595–603. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00882.x
29. Manabe N., Haruma K., Ito M., Takahashi N. et al. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Dis. Esophagus*. 2012; 25(5): 373–80. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01276.x
30. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Эффективность алгинат-антацидного препарата при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28(5): 46–58. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Efficacy of alginate-antacid medication in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018; 28(5): 46–58. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-46-58

Полный список литературы находится в редакции

Ингибиторы протонной помпы: новейшие представления о применении в клинической практике



М.Б. Щербинина, д.м.н., профессор, Ю.Н. Бондаренко,
Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара, г. Днепр

Ингибиторы протонной помпы широко используются для угнетения продукции соляной кислоты в желудке. Обычно их назначают при ряде кислотозависимых заболеваний, к которым относятся гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), пищевод Барретта, гастрит, язвенная болезнь, а также в составе схем эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. ИПП часто назначают вместе с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) для профилактики формирования эрозивно-язвенных поражений и кровотечений гастродуоденальной зоны. Механизм действия этой группы препаратов связан с блокадой так называемой протонной помпы (фермент $H^+/K^+-ATPase$), находящейся в мембранах париетальных клеток слизистой желудка. Фермент отвечает за финальный этап продукции соляной кислоты. ИПП обладают свойствами обратимо или необратимо блокировать его активные формы, что приводит к снижению кислотности желудка. Это необходимо для достижения эффекта в лечении кислотозависимых заболеваний пищеварительной системы.

В клинической практике обычно возникает необходимость длительного применения ИПП. Поэтому закономерно появляются вопросы безопасности этих препаратов, как и любых других фармакологических средств в аналогичной ситуации. Считают, что ИПП обладают невысоким потенциалом по поводу побочных эффектов. Однако ИПП находятся в центре внимания медицинского сообщества, потому что назначаются пациентам в большом количестве и, как правило, отпускаются без рецепта. Есть мнение, что препараты этой группы часто используют гораздо дольше, чем это необходимо по медицинским показаниям.

Оценка рисков, связанных с длительным применением ИПП по трем общим показаниям – ГЭРБ, пищевод Барретта и профилактика кровотечений при применении НПВП, – отражена в обзоре и рекомендациях экспертов Американской гастроэнтерологической ассоциации [1]. Этот документ основан не только на мнении экспертов, но и на тщательном анализе соответствующих пуб-

ликаций до июля 2016 г. из PubMed, Embase и Кокрановской библиотеки. По выводам предложены следующие советы врачам-практикам.

- Пациентам с ГЭРБ и кислотными осложнениями (например, эрозивными эзофагитами или пептической стриктурой) рекомендован краткосрочный курс ИПП для заживления и длительный прием – для контроля симптомов.
- Пациентам с неосложненной ГЭРБ, реагирующим на краткосрочный курс ИПП, целесообразно впоследствии прекратить их прием или снизить дозу. Пациентам, которые не могут снизить дозу ИПП, прежде чем переходить на пожизненный прием ИПП, следует рассмотреть возможность проведения амбулаторного мониторинга уровня рН/импеданса пищевода с целью дифференцировать ГЭРБ и функциональный синдром. В особом внимании нуждаются пациенты с атипичными симптомами, а также те, у кого нет явной склонности к ГЭРБ.
- Пациенты с пищеводом Барретта и симптоматической ГЭРБ должны проходить длительные курсы терапии ИПП.
- Бессимптомным пациентам с пищеводом Барретта следует рассмотреть возможность длительного применения ИПП.
- Пациентам с высоким риском желудочного кровотечения через НПВП следует принимать ИПП, если они продолжают принимать препараты этой группы.
- Дозу ИПП при длительной терапии следует периодически пересматривать, чтобы установить самую низкую эффективную дозу ИПП.
- Пациенты, принимающие ИПП длительно, не должны регулярно использовать пробиотики для предотвращения инфекции, потреблять кальций, витамин В12 или магний больше рекомендованной суточной нормы, проверять или контролировать минеральную плотность костей, креатинин сыворотки, уровни магния и витамина В12.

Следовательно, нет оснований опасаться негативных последствий длительного непрерывного приема ИПП. Однако накопленный опыт показывает, что бывают исключения. Прежде всего, это касается пациентов с тяжелым течением хронических заболеваний печени.

ИПП часто назначают пациентам с циррозом печени (ЦП). Считается, что у этих пациентов чаще встречаются проявления гастроэзофагеального рефлюкса. Предполагается, что развитию ГЭРБ у пациентов с ЦП способствует нарастание асцита [2]. Спровоцировать ГЭРБ также могут большие варикозные узлы даже после эндоскопического лечения. Эти образования изменяют моторику пищевода с нарушением функции сфинктера пищевода [3, 4]. Кислотный по содержанию рефлюкс повреждает тонкую стенку варикозно расширенных вен, а продолжительное раздражение может вызвать их разрыв. Среди врачей давно сформировано представление о том, что ГЭРБ может являться провоцирующим фактором кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, а также что назначение ИПП в таких случаях может иметь профилактическое действие. С научной точки зрения нет возможности ни подтвердить, ни опровергнуть это мнение, поскольку хотя в некоторых исследованиях ГЭРБ чаще встречалась у пациентов с ЦП по сравнению со здоровым населением, небольшая выборка этих исследований делает их результаты неубедительными [5, 6]. Несколько клинических испытаний при лечении ИПП не показали снижения риска кровотечений, связанных с портальной гипертензией [7, 8].

Обычно исследования влияния ИПП проводятся без определения конкретной молекулы и длительный период – примерно 3-6 месяцев. Мы хотели бы обратить внимание врачей на результаты исследования оценки риска печеночной энцефалопатии (ПЭ) после кратковременного влияния ИПП среди пациентов с декомпенсированным ЦП, которым был установлен диагноз ПЭ [10]. В работе использован дизайн

перекрестного исследования. Информация получена из базы данных исследований национального медицинского страхования. Использование ИПП сравнивалось для случая и контроля с периодами окна 7, 14 и 28 дней. Всего было проанализировано 13195 пациентов. Скорректированное соотношение рисков (СР) ПЭ после влияния ИПП составляло 3,13 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,33-4,2) для 7-дневного окна, 4,77 (95% ДИ 3,81-5,98) для 14-дневного окна и 5,6 (95% ДИ 4,63-6,78) для 28-дневного окна. Независимо от других провоцирующих факторов, таких как желудочно-кишечное кровотечение или инфекция, перенесенные недавно, ИПП значительно увеличивали риск ПЭ. Такое влияние оказали все молекулы ИПП, кроме пантопризола. Следовательно, пациентам с ЦП и ПЭ рекомендовано применение ИПП неукоснительно по клинической необходимости с тщательным контролем признаков ПЭ даже после кратковременного воздействия. При использовании ИПП предпочтение следует отдавать пантопризолу.

В научных дискуссиях периодически поднимается вопрос о возможной связи ИПП с развитием опухолей пищеварительной системы, поэтому приводим данные исследований, раскрывающих эту проблему. Что касается риска рака поджелудочной железы у пациентов, принимающих ИПП, убедительные выводы получены в соответствующем систематическом обзоре и метаанализе [11]. Поиск литературных источников проведен с использованием баз данных MEDLINE и EMBASE с момента создания ИПП до февраля 2019 г. В обзор было включено исследование, в котором сообщалось о СР, сравнивались риски развития рака поджелудочной железы у пациентов, получавших ИПП, с теми, кто не получал лечение. Объединенные СР и 95% ДИ были рассчитаны с использованием метода общей обратной дисперсии со случайным эффектом. Был проведен анализ чувствительности, за исключением одного исследования. После проверки выдержек из мето-

дов поиска в анализ было включено 7 исследований (6 исследований случай-контроль и 1 когортное исследование) с общим количеством участников 546 199. По сравнению с пациентами, не принимавшими лекарства, объединенное СР развития рака поджелудочной железы у пациентов, получавших ИПП, составило 1,73 (95% ДИ 1,16-2,57). Однако анализ чувствительности ИПП изменил объединенное СР до 1,87 (95% ДИ 1,00-3,51) после того, как исследование было прекращено. Следовательно, в указанном систематическом обзоре и метаанализе не выявлено убедительных доказательств связи между использованием ИПП и развитием рака поджелудочной железы.

Аналогичный систематический обзор и метаанализ были проведены для определения связи риска развития колоректального рака (КРР) на фоне длительного применения ИПП [12]. Систематический поиск литературы был проведен в PubMed, EMBASE и Кокрановском центральном реестре контролируемых испытаний для выявления соответствующих исследований. Объединенное СР с 95% ДИ для связи между использованием ИПП и риском развития КРР были оценены с помощью модели фиксированных или случайных эффектов. Было отобрано 9 исследований (3 когортных и 6 случай-контроль) с участием 1 036 438 пациентов. В целом не была определена статистически значимая связь между использованием ИПП и риском развития КРР (объединенное СР 1,26; 95% ДИ 0,90-1,73; $p=0,166$), когда влияние ИПП оценивалось как бинарная переменная. Однако была рассмотрена слабая связь между долгосрочным использованием ИПП и возникновением КРР (СР 1,19; 95% ДИ 1,09-1,31; $p<0,001$), когда совокупная продолжительность влияния ИПП была больше 5 лет. Согласно выводу, статистических данных недостаточно, чтобы подтвердить связь между использованием ИПП и развитием КРР. Для оценки этой корреляции необходимы более качественные проспективные когортные исследования.

Считаем целесообразным обратить внимание врачей на содержание обзора итальянских ученых E.P. Spugnini и S. Fais (2020), посвященного ИПП как потенциальному классу терапевтических средств – прямых противораковых агентов, а также модификаторов микроокружения опухоли и модулятора химиорезистентности [13]. В этой работе охвачены важные опубликованные исследовательские статьи (2006-2019) и патенты о влиянии ИПП на онкологические процессы. Авторы последовательно приводят аргументацию о необходимости перепрофилирования этих препаратов для противоопухолевой терапии. Основными точками обоснования этого являются следующие утверждения. Известно, что все виды рака имеют кислую среду. Это является основной причиной химиорезистентности опухоли, поскольку кислотность среды приводит к протонированию лекарств, блокируя их за пределами раковых клеток. Одной из причин закисления опухоли являются протонные помпы, перекачивающие H^+ из клеток во избежание внутриклеточного закисления. ИПП используют как противокислотные препараты, способные блокировать протонные насосы, в данном случае – опухолевые клетки. ИПП являются пролекарствами, которые только при кислом pH превращаются в активную молекулу. Это приводит к буферизации среды, что, в свою очередь, позволяет повысить эффективность лекарства. С другой стороны, такое влияние убивает раковые клетки, подавляя механизм, предотвращающий внутриклеточное закисление. Есть клинические доказательства того, что ИПП можно использовать как для лечения рака, так и для его профилактики. Во всем мире ежегодные расходы на противоопухолевые препараты, по приблизительным подсчетам, составляют около 100 млрд долларов США и, как ожидается, вырастут до 150 млрд долларов к концу 2020 г. Очевидно, что подавляющее большинство новейших противо-

опухолевых препаратов недоступны в развивающихся странах. Это ведет к отказу от терапии. Следовательно, использование антисекреторных препаратов, таких как ИПП, как хемосенсибилизаторы противоопухолевых средств, вероятно, является одним из последних многообещающих явлений в онкологии.

Для каждой из молекул ИПП характерен свой диапазон pH-активации из пролекарств. Известно, что уровень pH в секреторных каналах париетальных клеток составляет 0,8-1, поэтому оптимально использование ИПП с pH-спектром активации пролекарств, ограниченным этим диапазоном. В ряду уменьшения показателя уровня pH активации ИПП распределяются следующим образом: рабепразол > омепразол = эзомепразол = лансопразол > пантопразол. Так, снижение скорости активации пантопразола вдвое отмечается при pH=3, омепразола, эзомепразола и лансопразола – при pH=4, рабепразола – при pH=4,9. Следовательно, при pH=1-2 все ИПП действуют одинаково быстро. Однако при внутриклеточном pH=3 скорость активации пантопразола снижается, при pH=4 это соединение практически не переходит в активную форму. Для омепразола, эзомепразола и лансопразола аналогичные состояния наблюдаются при pH=4 и -5 соответственно. Рабепразол образует активную форму в диапазоне pH от 1 до 4, скорость активации снижается вдвое при pH=4,9-5. Из этого следует, что наименее pH-селективным ИПП является рабепразол, а наиболее pH-селективным – пантопразол [14].

По результатам исследований, pH-селективность во многом определяет безопасность ИПП. Считается, что это причина некоторых неблагоприятных проявлений на фоне длительного применения ИПП. Известно, что кроме париетальных клеток мишенями для неселективных ИПП могут стать множество других клеток, где работают протонные помпы. К таким клеткам относят эпителиальный

покров кишечника, желчных ходов, гематоэнцефалического барьера, почечных канальцев, рога, эндотелий сосудов гладких мышц, иммунокомпетентные клетки, остеокласты, а также клеточные органоиды с кислой средой – лизосомы, нейросекреторные гранулы и эндосомы, в которых pH=4,5-5. Поэтому неселективные ИПП могут вызывать нежелательные побочные эффекты посредством торможения многих важных клеточных функций. К примеру, рабепразол, реализуясь в лизосомах клеток неспецифической иммунной системы, составляющих первую линию защиты против бактериальных и вирусных инфекций, приводит к повышению частоты возникновения инфекционных и воспалительных побочных эффектов (ринита, фарингита, ОРВИ) на 2-5%. С позиции возможного влияния ИПП на функцию нейтрофилов обсуждается развитие СБП у пациентов с ЦП [15].

Неселективные ИПП, преодолевшие гематоэнцефалический барьер, могут блокировать вакуолярный тип H^+ -АТФазы микроглиальных лизосом. Это приводит к повышению уровня pH, уменьшению деградации амилоидных субстанций; формированию провоспалительных цитокинов с нейродегенеративными свойствами. Такие процессы могут ухудшать мозговые функции, особенно у пожилых людей [16].

Следовательно, высокая селективность внутриклеточной pH-активации пантопразола в париетальных клетках слизистой желудка предполагает наименьшую вероятность системного воздействия на организм, особенно при длительном применении.

При одновременном применении нескольких препаратов, метаболизм которых происходит при участии цитохрома P450, их эффективность может изменяться. В связи с этим активно обсуждалось негативное влияние омепразола и эзомепразола на антиагрегационное действие клопидогрела и, вследствие этого, ухудшение прогноза для пациентов, получающих

такую параллельную терапию после острого инфаркта миокарда или при установленном коронарном стенте с целью профилактики гастроинтестинального кровотечения. Считается, что это явление возникает из-за конкуренции между ИПП 1-го поколения и клопидогрелем за один и тот же фермент CYP2C19, благодаря которому эти соединения подвергаются метаболизму в печени с переходом в активную форму.

Следует отметить, что влияние пантопразола на активность CYP2C19 гораздо слабее, чем у других ИПП. Поэтому среди пациентов, получающих терапию клопидогрелем, применение пантопразола не оказывает отрицательного воздействия. Так, в популяционном исследовании типа случай – контроль, включавшем около 13,6 тыс. пациентов, было продемонстрировано, что пантопризол не подавлял необходимое действие клопидогрела и не повышал риск рецидивирующего/повторного инфаркта миокарда (СР 1,02; 95% ДИ 0,70-1,47) [17]. Отсутствие влияния пантопразола на фармакодинамику и эффект клопидогрела подтвердили и 4 рандомизированных плацебо-контролируемых исследования с перекрестным дизайном с участием 282 здоровых добровольцев [18].

Пантопризол не вызывает взаимодействий между лекарствами при одновременном введении с другими препаратами, метаболизируемыми с помощью CYP2C19 и CYP3A4 (фенитоином, варфарином, диазепамом, β -блокаторами, теофиллином, фенацетином, ацетаминофеном, кларитромицином). В случае необходимости одновременного применения ИПП и этих лекарственных средств пантопризол является препаратом первого выбора. Он не дает клинически значимых перекрестных реакций с НПВП, в первую очередь – с диклофенаком, являющимся одним из наиболее часто применяемых препаратов этой группы. Поэтому при высоком риске возникновения или наличия НПВП-гастропатии и необходимо-

сти продолжения приема диклофенака дополнительным препаратом выбора является пантопризол.

ИПП используются в клинической практике более 25 лет. Накоплена доказательная база эффективности и безопасности их применения. Из неспецифических нежелательных реакций наиболее часто отмечаются жалобы на головную и абдоминальную боль, запор, диарею, метеоризм и тошноту (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$ пациентов, принимавших ИПП). Официально зарегистрирован очень редкий побочный эффект рабепразола – подострая кожная форма красной волчанки, наблюдавшаяся на фоне приема препарата при высокой солнечной инсоляции.

По данным исследований, наибольшее количество побочных действий ИПП зафиксировано в связи с приемом лансопризола и эзомепразола, меньше всего – на фоне приема пантопризола. Программы контроля за результатами клинических исследований показали, что среди 100 тыс. пациентов с кислотозависимыми заболеваниями, получавших пантопризол, нежелательные эффекты наблюдались только у 0,77% [19]. Очень важно, что фармакокинетика пантопризола существенно не отличается у молодых и пожилых людей – основной группы пациентов, которым назначают многочисленные препараты для терапии сопутствующей патологии. Кроме того, даже среднетяжелая дисфункция печени не влияет на фармакокинетику пантопризола. Это обеспечивает стабильность его фармакологического эффекта.

На фармацевтическом рынке Украины свою нишу уверенно занимает препарат Золопент® – пантопризол отечественного производителя ООО «Кусум Фарм», одного из лидеров украинской фармацевтической отрасли. Препарат Золопент® производится на современном оборудовании с использованием инновационных технологий в контролируемых условиях, полностью отвечает всем требованиям к генерическим препаратам, фармацевтический экви-

валент оригинала соответствует стандарту GMP.

Таблетки Золопент® имеют нейтральный вкус, небольшого размера и не вызывают трудностей при приеме. Имеющийся спектр дозировок (20 и 40 мг) позволяет индивидуально подбирать эффективную дозу ИПП для пациентов с различными клиническими формами заболеваний, в частности для терапии поддержки и терапии по требованию. Пациенты, требующие длительного приема ИПП, особенно ценят Золопент®. Положительным моментом, выгодно отличающим его от других препаратов пантопризола, является оптимальное соотношение цены и качества, что делает его доступным для пациентов [20].

Препарат Золопент® прошел ряд исследований в украинских клиниках. Выводы, сделанные на основании полученных результатов, подтвердили высокую эффективность и безопасность препарата, положительную динамику клинических симптомов, эндоскопической картины и лабораторных показателей при мониторинге течения кислотозависимых заболеваний у пациентов, в частности, эндоскопически положительной ГЭРБ [21, 22], сахарным диабетом 2 типа на фоне ожирения [23], язвенной болезни [24]. Золопент® проявил себя как высокоэффективный антисекреторный препарат, хорошо переносимый детьми при лечении хронического гастроудоденита, язвенной болезни и ГЭРБ [25]. Эффективность медикаментозной терапии с использованием препарата Золопент® позволяет повысить приверженность пациентов к лечению, а, следовательно, обеспечить положительный результат терапии заболеваний, профилактику рецидивов и осложнений [20]. Таким образом, при необходимости использования ИПП рекомендуется отдавать предпочтение пантопризолу. Высокая эффективность, хорошая переносимость и высокий профиль безопасности этой молекулы ИПП подтверждены результатами 15-летней непрерывной терапии пациентов с кислотозависимыми заболеваниями.

Список литературы:

1. Freedberg D.E., Kim L.S., Yang Yu-Xiao. The Risks and Benefits of Longterm Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. Vol. 152, Issue 4, March 2017: 706-715.
2. Li B., Zhang B., Ma J.W. et al. High prevalence of reflux esophagitis among upper endoscopies in Chinese patients with chronic liver diseases. *BMC Gastroenterol.* 2010; 10: 54-62.
3. Passaretti S., Mazzotti G., de Franchis R. et al. Esophageal motility in cirrhotics with and without esophageal varices. *Scand. J. Gastroenterol.* 1989; 24: 334-338.
4. Reilly J.J.Jr., Schade R.R., Van Thiel D.S. Esophageal function after injection sclerotherapy: pathogenesis of esophageal stricture. *Am. J. Surg.* 1984; 147: 85-88.
5. Ahmed A.M., Karawi M.A., Shariq S., Mohamed A.E. Frequency of gastroesophageal reflux in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* 1993; 40: 478-480.
6. Zhang J., Cui P.L., Lv D. et al. Gastroesophageal reflux in cirrhotic patients without esophageal varices. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17: 1753-1758.
7. Garcia-Saenz-de-Sicilia M., Sanchez-Avila F., Chavez-Tapia N-C. et al. PPIs are not associated with a lower incidence of portal-hypertension-related bleeding in cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16: 5869-5873.
8. Lo E.A., Wilby K.J., Ensom M.H. Use of proton pump inhibitors in the management of gastroesophageal varices: a systematic review. *Ann Pharmacother.* 2015; 49: 207-219.
9. Tamasa J., Borbely T., Brigittac T. et al. Deleterious effect of proton pump inhibitors on the disease course of cirrhosis. *European J. of Gastroenterology & Hepatology*: February 2020. Volume 32: 257-264.
10. Kuan Y.-C., Huang K.-W., Lin C.-L. et al. Short-Term Proton Pump Inhibitor Use and Hepatic Encephalopathy Risk in Patients with Decompensated Cirrhosis. *J. Clin. Med.* 2019, 8: 1108-1116.
11. Laoveeravat P., Thavaraputta S., Vutthikraivit W. et al. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists on the risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *QJM: An International J. of Medicine*, Vol.113, Issue 2, February 2020: 100-107.
12. Ma T., Wu M., Jia S. et al. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis* 35, 2020: 2157-2169.
13. Spugnini E.P., Fais S. Drug repurposing for anticancer therapies. A lesson from proton pump inhibitors. *Expert Opinion on Therapeutic Patents.* Vol. 30, 2020: 15-25.
14. Shin J. M., Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008. 10: 528-534.
15. Miura K.I., Tanaka A., Yamamoto T. et al. Proton pump inhibitor use is associated with spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Intern Med.* 2014. 53 (10): 1037-1042.
16. Akter S., Hassan Md. R., Shahriar M. et al. Cognitive impact after short-term exposure to different proton pump inhibitors: assessment using CANTAB software. *Alzheimer's Research & Therapy.* 2015. 7: 79-86.
17. Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T. et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ.* 2009. 180 (7): 713-718.
18. Angiolillo D.J., Gibson C.M., Cheng S. et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011. Jan; 89 (1): 65-74.
19. O'Connor H., Sebastian S. The burden of *Helicobacter pylori* infection in Europe. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 18, suppl. 3: 38-44.
20. Щербинина М.Б. Длительная кислотосупрессия желудка ингибиторами протонной помпы: возможные риски, выбор оптимального препарата. *Сучасна гастроентерологія.* 2017. № 1 (93): 59-68.
21. Харченко Н.В., Лопух І.Я., Коруля І.А., Трикоз О.П. Досвід застосування препарату «Золонт» у лікуванні хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу. *Сучасна гастроентерологія.* 2011. № 1 (57): 93-97.
22. Чернобровий В.М., Мелашенко С.Г., Ксенчин О.О. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: функціональна діагностика, вибір інгібіторів протонної помпи та оцінка ефективності їх кислотосупресивної дії. *Сучасна гастроентерологія.* 2015. № 3 (83): 23-31.
23. Журавлёва Л.В., Лахно О.В., Цивенко О.И. Лечение кислотозависимых заболеваний у пациентов с метаболическими нарушениями. *Сучасна гастроентерологія.* 2014. 3 (77): 42-45.
24. Харченко Н.В., Лопух І.Я., Коруля І.А., Джанелидзе Д.Т. Оценка эффективности препарата «Золонт» в схеме антихеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью гастроудоденальной локализации. *Сучасна гастроентерологія.* 2011. №5 (61): 73-75.
25. Шадрин О.Г., Ермолаев М.Н., Левченко Ю.А. Эффективность применения пантопрозола при кислотозависимых заболеваниях у детей. *Клінічна педіатрія.* 2016. № 3 (71): 57-59.

Впервые опубликовано в медицинской газете «Здоров'я України» № 4 (58), 2020 г.

ЗОЛОПЕНТ®

Пантопразол



РК-ПФ-5-№ 020433 01.04.2019 г. - 01.04.2024 г.

СЛЕДУЕТ ПРИНИМАТЬ ЗА 1 ЧАС ДО ЕДЫ ЦЕЛЫМИ,
НЕ РАЗЖЕВЫВАТЬ И НЕ ИЗМЕЛЬЧАТЬ, ЗАПИВАТЬ ВОДОЙ.

ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С НАРУШЕНИЕМ КИСЛОТНОСТИ



Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей
ТОО «Дари-Фарм (Казахстан)», г. Алматы, ул. Хаджи Мукана 22/5,
БЦ «Хан-Тенгри», Казахстан. Тел/факс: 8(727) 295-26-50
Адрес электронной почты: phv@kusum.kz



Состав: одна таблетка содержит активное вещество - пантопразола натрия сесквигидрат 45,113 мг (эквивалентно пантопразолу 40,0 мг). **Показания к применению:** - рефлюкс-эзофагит средней и тяжелой степени; - эрадикация *Helicobacter pylori* в комбинации с соответствующими антибиотиками; - язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; - синдром Золлингера-Эллисона и других патологические гиперсекреторные состояния. **Способ применения и дозы:** лечение рефлюкс-эзофагита средней и тяжелой степени. Рекомендованная доза для детей старше 12 лет и взрослых составляет 1 таблетка ЗОЛОПЕНТА® 40 мг 1 раз в день. В отдельных случаях доза может быть удвоена (2 таблетки ЗОЛОПЕНТА® 40 мг в день). У взрослых пациентов с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки и с положительным результатом на *Helicobacter pylori* необходимо достичь эрадикации микроорганизма с помощью комбинированной терапии. В зависимости от чувствительности микроорганизмов с целью эрадикации *H. pylori* у взрослых могут быть применены такие терапевтические комбинации: **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата, другим замещенным бензимидазолам препарат не должен применяться для комбинированной терапии, целью которой является эрадикация *H. pylori*, у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени тяжести, совместное применение пантопразола с атазанавиром, беременностью и период лактации, детский и подростковый период до 18 лет. **Лекарственные взаимодействия:** препарат ЗОЛОПЕНТ® может снижать всасывание препаратов, биодоступность которых зависит от pH желудка (например, кетоконазола). Проведение специальных исследований с большинством таких средств не выявило клинически значимых взаимодействий (в частности, с карбамазепином, кофеином, диазепамом, диклофенаком, этанолом, глицерофосфатом, метопрололом, напроксеном, нифедипином, фенпрокумоном, фенитоином, пироксикамом, теофиллином, варфарином и пероральными контрацептивами). Взаимодействия с антацидами, которые назначались одновременно, не выявлено. При совместном применении фенпрокумона или варфарина, было отмечено несколько единичных случаев изменения Международного нормализованного отношения (МНО или INR). Были проведены исследования по изучению взаимодействия пантопразола с одновременно назначаемыми определенными антибиотиками (кларитромицином, метронидазолом, амоксицилином). Клинически значимых взаимодействий между этими препаратами не выявлено. Ингибиторы протонной помпы, включая пантопразол, не следует применять одновременно с атазанавиром. **Побочные действия:** - головная боль, головокружение; - сухость во рту, тошнота, рвота, вздутие живота, абдоминальная боль и дискомфорт, диарея, запор; - кожная сыпь, зуд, экзантема; - астения, утомляемость и недомогание; - повышение активности печеночных ферментов (трансаминаз, g-GT); - нарушение сна. **Особые указания** перед началом лечения и после него необходимо исключить злокачественные заболевания желудка и желудка, поскольку лечение может замаскировать симптоматику и отсрочить правильную диагностику. **Беременность и лактация** ЗОЛОПЕНТ® не должен применяться во время беременности, если в этом нет очевидной необходимости. Лактацию на период лечения препаратом прекращают. **Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.** Следует воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами, требующими повышенного внимания, из-за вероятности головокружений и нарушения зрения. **Применение в педиатрии** Из-за недостаточного количества данных по безопасности и эффективности, не рекомендуется применение препарата у детей и подростков до 18 лет. **Условия отпуска из аптек.** По рецепту.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!

УДК: 616.366-003.217-084

Возможности улучшения прогноза пациентов с желчнокаменной болезнью: достойное место ровахола



Г.Г. Бедельбаева, Б.Б. Камалова, Е.Б. Ужегова, Б. Ердаш
Казакский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
кафедра терапевтических дисциплин Института ДПО

Резюме. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одним из наиболее распространенных заболеваний желчевыводящих путей во всем мире, в патогенезе которого играют роль как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. В качестве основного патогенетического фактора традиционно рассматривается перенасыщение желчи холестерином из-за метаболических нарушений в печени. В последнее время возобновился исследовательский интерес к последующим событиям, происходящим в литогенезе желчного пузыря. Данная статья посвящена эффективности ровахола для улучшения прогноза пациентов ЖКБ.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, ровахол, терпены.

Холелитиазбен ауыратын науқастардың болжамын жақсарту мүмкіндіктері: ровахол үшін лайықты орын

Г.Г. Бедельбаева, Б.Б. Камалова, Е.Б. Ужегова, Б. Ердаш
Қазақ ұлттық медицина университеті. С.Д. Асфендияров,
Қосымша және кәсіптік білім институтының терапевтік пәндер кафедрасы
Тұжырым. Холелитиазбен ауруы бүкіл әлемде өт жолдарының ең көп таралған ауруларының бірі болып табылады, оның патогенезінде генетикалық және қоршаған орта факторлары рөл атқарады. Негізгі патогенетикалық фактор дәстүрлі түрде бауырдағы метаболикалық бұзылуларға байланысты өттің холестеринмен шамадан тыс қанығуы болып саналады. Жақында өт қабының литогенезінде орын алатын кейінгі оқиғаларға ғылыми қызығушылық қайта артты. Бұл мақала холелитиазбен ауыратын науқастардың болжамын жақсарту үшін ровахолдың тиімділігіне арналған.
Негізгі сөздер: Холелитиаз, өт шығару шламы, ровахол, терпендер.

Possibilities to improve the prognosis of patients with cholelithiasis: a worthy place of Rowachol

G.G. Bedelbayeva, B.B. Kamalova, E.B. Uzhegova, B. Erdash
Kazakh National Medical University. S. D. Asfendiyarov,
Department of Therapeutic Disciplines of the Institute of Continuing Education
Summary. Cholelithiasis is one of the most common diseases of the biliary tract worldwide, in the pathogenesis of which both genetic and environmental factors play a role. Cholesterol oversaturation due to metabolic disorders in the liver has traditionally been considered as the main pathogenetic factor. Recently, there has been renewed research interest in subsequent events occurring in gallbladder lithogenesis. This article focuses on the efficacy of rowachol to improve the prognosis of cholelithiasis.

Key words: cholelithiasis, biliary sludge, rowachol, terpenes.

Актуальность. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – распространенная патология органов пищеварения. Она является как следствием хронического болезненного процесса, так и причиной последующих острых заболеваний поджелудочной железы, желчевыводящих путей (ЖВП), печени и желудочно-кишечного тракта. У более 6,3 миллионов женщин и 14,2 миллионов

мужчин в США в возрасте от 20 до 74 лет установлен диагноз ЖКБ. Почти 75% пациентов с камнями в желчном пузыре не имеют явных симптомов на начальных стадиях, но у 10% пациентов симптомы разовьются в течение пяти лет, а у 20% пациентов симптомы разовьются в течение 20 лет после постановки диагноза ЖКБ. Распространенность ЖКБ также увеличивается с

возрастом. Более четверти женщин старше 60 лет имеют камни в желчном пузыре [1].

Важнейшей особенностью камней в желчном пузыре (ЖП) является то, что не все они симптоматичны. Иногда они могут мигрировать вблизи устья пузырного протока и блокировать отток желчи. Это может привести к напряжению в ЖП, что вызовет классическую желчную

коликообразную боль. Если пузырьный проток закупорен более чем на несколько часов, это может привести к воспалению стенки ЖП (холециститу). Иногда желчный камень может перемещаться в желчный проток и вызывать обструкцию, что приводит к желтухе и боли в животе. У пациентов с хроническими камнями в ЖП может развиваться прогрессирующий фиброз и потеря моторной функции ЖП. Лучшим тестом для диагностики камней в ЖП является ультразвуковое исследование (УЗИ) [2, 3].

В 2010 году предложено пять факторов, способствующих образованию камней в ЖП: генетические факторы; избыточная секреция холестерина печенью (что приводит к перенасыщению холестерином желчи ЖП); факторы, ускоряющие рост кристаллов холестерина и твердых кристаллов холестерина; нарушения моторики ЖП; и кишечные факторы [4]. Кроме того, образование камней в ЖП связано с такими факторами, как возраст, пол, вес и бактериальная инфекция [5, 6, 7, 8].

Классификация и образование камней в желчном пузыре. Желчные камни подразделяются на несколько типов, включая холестериновые, пигментные и смешанные камни [9]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у 90% пациентов ЖКБ установлены холестериновые камни [10]. Источниками холестерина в организме человека, в основном, являются вначале синтез ацетилкоэнзима, энтерогепатическая циркуляция и прием пищи. Однако, поскольку в тканях человека и животных нет ферментов, которые могут разрушить кольцевую структуру этого стерола, холестерин не может метаболизироваться в организме до CO_2 и воды. Следовательно, чтобы предотвратить потенциально опасное накопление холестерина в организме, избыток холестерина должен метаболизироваться в другие соединения и/или выводиться с калом.

Холестерин может секретироваться в желчь печенью, а затем переносится мицеллами желчных кислот и лецитином, которые уве-

личивают содержание холестерина в желчи. Избыток холестерина переносится богатыми холестерином лецитин-холестериновыми везикулами, которые обладают характеристиками аффинной агрегации. Они сливаются друг с другом, образуя большие везикулы, что приводит к высокой локальной концентрации холестерина и, наконец, формируют кристаллы гидрата холестерина. Эти кристаллы гидрата холестерина затем образуют начальное ядро агрегации холестериновых камней, что является начальным и необходимым этапом образования холестериновых камней. Кроме того, существует переходная форма переноса избыточного холестерина – фосфолипидные ламеллы (дискообразные частицы), которые также играют роль в зарождении кристаллов холестерина [11]. Когда появляются кристаллы холестерина, рекрутируются концентрированные гранулоциты, а нейтрофилы вытесняют свою ДНК. Эта вытесненная ДНК прилипает к различным кристаллам холестерина, и со временем кристаллы с обернутой вокруг них ДНК нейтрофилов будут сливаться с соседними кристаллами, обернутыми ДНК. Это стягивает отдельные кристаллы, обернутые ДНК, вместе, в итоге образуя более крупные камни [12]. Клинические исследования показали, что желчь, перенасыщенная холестерином, является необходимым условием для осаждения кристаллов твердого моногидрата холестерина и образования холестериновых желчных камней.

Факторы, влияющие на образование камней в желчном пузыре. Дисфункция желчного пузыря или других отделов ЖВП может привести к образованию камней в ЖП. Учитывая, что путь желчеотделения представляет собой сложный процесс, существует множество причин образования камней в ЖП. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что камни в ЖП связаны с возрастом, полом, физиологическим статусом женщины, ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями, микробиомом, ме-

таболизмом сахара и различными воздействиями окружающей среды. На основании большого количества исследований на мышах и людях предложен патогенез холестериновой ЖКБ, который обусловлен взаимодействием пяти основных факторов: генетические факторы; избыточная секреция холестерина печенью (приводящая к перенасыщению холестерином пузырьной желчи); быстрый фазовый переход за счет ускорения роста кристаллов холестерина и твердых кристаллов холестерина; нарушение моторики желчного пузыря; и кишечные факторы. Кишечные факторы можно разделить на две категории: повышенное всасывание холестерина из тонкой кишки в печень, что, в итоге, приводит к увеличению секреции желчи, и микробиота, населяющая кишечный тракт. Эти факторы увеличивают выработку или рост кристаллов холестерина, приводящие к образованию камней [4, 5, 6, 7, 13, 14].

Генетический механизм образования камней в желчном пузыре. Вклад генетических факторов подчеркивают высокая частота выявления желчных камней у родственников первой степени родства пациентов ЖКБ, а также высокая распространенность ЖКБ у определенных народностей. У пациентов ЖКБ увеличение содержания холестерина в пище влечет за собой повышение секреции холестерина в желчь. При отсутствии ЖКБ секреция холестерина не повышается даже на фоне потребления пищи, богатой холестерином. Таким образом, генетические факторы в сочетании с потреблением высококалорийной и богатой холестерином пищи создают основу для развития ЖКБ [15].

Роль генетических факторов подтверждают результаты обследования близнецов. У монозиготных близнецов вклад генетических факторов в развитие ЖКБ можно оценить в 25%, условий окружающей среды – в 13%, индивидуальных особенностей стиля жизни – в 62%. Описан полиморфизм гена, кодирующего строение белка ABCG5/

G8 – внутрипеченочного переносчика холестерина, при котором повышена его секреция в желчь. Высокий риск развития ЖКБ у отдельных народностей связывают с особенностями митохондриальной ДНК, при которых снижена скорость превращения холестерина в желчные кислоты и повышено соотношение холестерина/желчные кислоты в желчи. По-видимому, в большинстве случаев ЖКБ имеет полигенное происхождение, однако возможны случаи моногенного наследования. Так, при мутации гена *CYP7A1* с дефицитом холестерин-7-гидроксилазы, катализирующей первый этап превращения холестерина в желчные кислоты, наблюдается относительный дефицит желчных кислот. У гомозиготных носителей мутантного гена *CYP7A1* всегда развиваются гиперхолестеринемия и ЖКБ, у гетерозигот лишь отмечается предрасположенность к ним.

Сокращение желчного пузыря. После приема большого количества пищи, содержащей жир и белок, нейроэнтеропептидный гормон холецистокинин (ХЦК), высвобождаемый эндокринными клетками двенадцатиперстной кишки (ДПК), достигает желчного пузыря и напрямую связывается с рецептором ХЦК1 (ХЦК-1R) на гладкомышечных клетках ДПК и стенках ЖП. Это вызывает сокращение ЖП и выброс концентрированной желчи в кишечник. Это также объясняет, почему аномальная моторика ЖП, вызванная экзогенным холецистокинином, обнаруживается у пациентов с холестериновыми камнями [16, 17].

Микробиом. Разнообразная флора в организме находится в динамическом равновесии и при нарушении поражаются многие ткани и органы. Эта сложная система микроорганизмов существует и в желчи, и возникновение камней в ЖП тесно связано с аномалиями флоры. Практически на всех этапах желчеобразования участвует микробиота желудочно-кишечного и ЖВП, в том числе в регуляции липидного обмена, обмена холестерина, био-

трансформации и энтерогепатической циркуляции желчных кислот [14].

Микробиом желчевыводящих путей. Исследования показали наличие живых бактерий в желчных камнях. Флора в желчных путях и ДПК очень гомологична и тесно связана с образованием желчных камней. Микроорганизмы могут попадать в билиарную систему из ДПК, мигрируя через сфинктер Одди. Они также могут распространяться гематогенно в печень и оттуда в желчь [18]. Находясь в желчи, микроорганизмы играют важную роль в качестве факторов зародышеобразования, что приводит к образованию пигментных и холестериновых желчных камней [19].

Свойства бактерий, обитающих в ЖП, могут контролировать образование желчных камней. Бактерии, которые продуцируют бета-глюкуронидазу и фосфолипазу в желчи, дают более высокий процент пигмента в камнях, в то время как бактерии, вызывающие аномалии слизи, с большей вероятностью приводят к образованию холестериновых камней [20, 21]. Различия в функциональных метагеномах микробных сообществ обнаружены при сравнении пигментных желчных камней и холестериновых желчных камней. В большинстве исследованных холестериновых желчных камней преобладали грамположительные бактерии, тогда как в пигментных камнях они не обнаруживались. В пигментных камнях обнаружена высокая доля генов, участвующих в углеводном обмене, тогда как в холестериновых камнях более активны гены, доминирующие в белковом обмене.

Микрофлора полости рта влияет на секрецию холецистокинина [22], основного фактора, участвующего в опорожнении и наполнении ЖП [23]. Микробиом изменяет экспрессию генов муцина (гены *MUC1*, *MUC3* и *MUC4*) посредством иммуномодуляции, тем самым изменяя накопление муцинового геля, который является матрицей зародышеобразования для образования холестериновых желчных камней в ЖП

[23]. Исследования показали, что *Helicobacter pylori* и энтерогепатические штаммы *Helicobacter* способствуют образованию холестериновых камней в желчном пузыре [24].

Состав микробиома кишечника и ЖВП значительно различается у пациентов ЖКБ и у здоровых людей. У пациентов ЖКБ снижается микробное разнообразие, сокращается количество полезных бактерий, таких как *Roseburia*, и более легко происходит чрезмерный рост бактерий типа *Proteobacteria*, включая широкий спектр патогенных микроорганизмов, таких как *Escherichia*, *Salmonella*, *Vibrio* и *Helicobacter* [25]. Нарушения обмена желчных кислот являются ведущими факторами патогенеза холестериновой ЖКБ [26].

Кишечные микробы. Биотрансформация пула желчных кислот, опосредованная микробиотой кишечника, регулирует передачу сигналов желчных кислот, влияя на активацию рецепторов желчных кислот хозяина, таких как ядерный рецептор фарнезоидного X-рецептора (FXR). Роль FXR в клетках печени и кишечника признана регулятором баланса желчных кислот, липидов и глюкозы [27]. В кишечнике желчные кислоты напрямую связываются с рецепторами желчных кислот FXR и экспрессией генов фактора роста фибробластов 15/19 (FGF15/19) и активируют их. FGF15/19 ингибирует синтез желчных кислот за счет снижения экспрессии *CYP7A1*, который играет роль отрицательной обратной связи в синтезе желчных кислот [28]. На самом деле нарушения кишечной микробиоты и изменения состава желчи могут неблагоприятно влиять на метаболизм желчных кислот и баланс глюкозы и холестерина, приводя к развитию камней в желчном пузыре.

Влияние эстрогена на образование камней в желчном пузыре. По данным группового анализа, количество пациентов женского пола всех возрастов с ЖКБ значительно выше, чем у мужчин. Важность эстрогена в отношении ЖКБ доказана. Эстрогены стимулируют пече-

ночные липопротеиновые рецепторы, повышают захват холестерина из пищи и его секрецию в желчь, снижают превращение холестерина в его эфиры, угнетают секрецию желчных кислот в желчь [15].

Терапия ЖКБ представляет определенные сложности, а выбираемая тактика ведения пациента зависит от стадии заболевания. Основные цели терапии – это купирование болевого синдрома и сопутствующих проявлений заболевания, профилактика прогрессирования конкрементообразования и/или полное устранение конкрементов, предупреждение осложнений и рецидивов ЖКБ, улучшение качества жизни пациентов.

Основным неинвазивным способом терапии ЖКБ является **пероральная литолитическая терапия**. Примером эффективного перорального литолитического препарата с многофакторным действием при ЖКБ (холестеринового происхождения) является Ровахол – запатентованная смесь шести монотерпенов (ментола, ментона, борнеола, цинеола, камфена и пинена), которая снижает литогенность желчи и вызывает растворение холестериновых желчных камней [29, 30]. Ровахол ингибирует печеночную редуктазу гидроксиметилглутаминокфермента А, изменяет насыщение желчи холестерином и снижает литогенный индекс желчи человека [31, 32, 33]. Исследования, проведенные J. Dogan et al. (1979), показали, что Ровахол, запатентованный желчегонный препарат, оказался эффективным при лечении ЖКБ. У пациентов ЖКБ авторы исследовали его влияние на липидный состав образцов желчи ЖП натошак, полученных во время холецистэктомии, и желчи из Т-образной трубки на 10-й день после операции. В дозе по две капсулы три раза в день в течение всего 48 часов Ровахол значительно снижал растворимость холестерина как в желчном пузыре ($p < 0,001$), так и в желчном канальце ($p < 0,05$) [31]. Ментол, один из основных монотерпенов ровахола, в основном секретируется в желчь в форме глюкуронида ментола, ко-

торый, как известно, повышает растворимость как карбоната кальция, так и фосфата, тем самым помогая уменьшить кальцифицированные конкременты желчных камней [34]. Кроме того, каждый компонент Ровахола обладает механизмами антиоксидантного, антисептического, антиспастического и обезболивающего действия *in vitro* [35]. В нескольких клинических исследованиях сообщалось о клиническом улучшении при длительном лечении Ровахолом у пациентов ЖКБ [36, 37, 38].

Установлены показания для эффективного перорального литолиза: холестериновые (рентгеноотрицательные) конкременты, размеры камней не превышают 15 мм, сохранение функции ЖП (заполнение камнями менее чем на 1/3), проходимость пузырный проток, общий желчный проток свободен от конкрементов, отсутствие приема фибратов, эстрогенов, антацидов, холестирамина; отсутствие билиарных коликов или редкие приступы; при отказе пациента от хирургического лечения с целью стабилизации процесса литогенеза.

Von Bergmann K. et al. (1987) показали, что введение терпеновой смеси (Ровахол) ингибирует образование ядер холестерина в желчи у пациентов с холестериновыми желчными камнями. Терпены продлили время нуклеации с 2,8 до 5,8 дней (одна капсула; $P < 0,05$) и до 9,5 дней (две капсулы; $P < 0,001$) соответственно. Кроме того, хотя механизм, с помощью которого смесь терпенов ингибирует образование кристаллов холестерина в желчи, не определен, полученные данные свидетельствуют о том, что смесь терпенов может быть полезным агентом для клинических испытаний, чтобы проверить, будут ли они предотвращать рецидив желчных камней после медицинского растворения [39].

Пилотное исследование, проведенное W. Ellis et al. (1985), продемонстрировало результаты лечения комбинацией Ровахола и желчными кислотами. 30 пациентов с рентгеноотрицательными камнями в

функционирующем желчном пузыре лечили до двух лет комбинацией Ровахола (по одной капсуле 2 раза в день), смеси циклических монотерпенов и хенодезоксихолевой кислоты (7,0-10,5 мг/кг/день). Биохимически признаков гепатотоксичности не обнаружено, а диарея, вызванная хенодезоксихолевой кислотой, при этой дозе была минимальной. Озвученные авторами результаты свидетельствовали следующее: камни полностью исчезли у 11 пациентов (37%) в течение одного года и у 15 (50%) в течение двух лет. Эти результаты выгодно отличались от результатов, полученных при применении одной только хенодезоксихолевой кислоты в аналогичных дозах, в частности, результатов Национального кооперативного исследования желчных камней (полное растворение у 13,5% пациентов через два года). Лечение рентгеноотрицательных камней в желчном пузыре комбинацией средних доз хенодезоксихолевой кислоты и Ровахола является экономичным, эффективным и, вероятно, минимизирует стойкие симптомы и побочные эффекты лечения [32].

Проведенные многочисленные РКИ в разных странах подтверждают высокий литолитический эффект также у пациентов ПХЭС с дисфункцией сфинктера Одди и с микрокристаллами в желчи. На фоне терапии Ровахолом отмечалось значительное уменьшение, а иногда даже исчезновение мелких микролитов в желчи, болевого синдрома билиарного типа [40, 41, 42].

Доказано положительное влияние Ровахола на расстройство моторики желчного пузыря, основанное на сократимости желчного пузыря, в ретроспективном обсервационном исследовании у пациентов с типичной билиарной болью, включая функциональное расстройство ЖП. В целом у 9 (29,0%) пациентов обнаружены камни или сладжи желчного пузыря (максимальный размер: 2 мм) при первоначальном трансабдоминальном УЗИ. При медиане наблюдения 23,3 месяца симптомы у 21 (67,7%) пациента разрешились

после медианы лечения Ровахоллом в течение 10,0 месяцев. Средняя сократимость ЖП значительно улучшилась после лечения Ровахоллом (начальная холесцинтиграфия: $42,6\% \pm 16,2\%$; последующая холесцинтиграфия: $53,0\% \pm 18,1\%$, $p=0,012$). У пациентов с сократимостью ЖП $\leq 35\%$ ($n=9$) Ровахолл значительно увеличивал сократимость с $21,3\% \pm 8,3\%$ до $49,1\% \pm 20,7\%$ ($p=0,008$). В дальнейшем исследовании результатов ультразвукового исследования в исследуемой группе среди 9 пациентов, у которых изначально были камни или сладжи ЖП, у трех пациентов (у двух сладж ЖП; у одного желчный камень размером 2 мм) заболевание разрешилось после введения Ровахола. Это открытие является первым свидетельством в пользу гипотезы о том, что Ровахолл является потенциальным дополнительным средством лечения дисфункции желчного пузыря.

На сегодняшний день накоплены неоспоримые данные, свидетельствующие о положительном влиянии Ровахола при растворении холестериновых конкрементов, составляющих 80-90% всех желчных камней. Литолитические свойства Ровахола обусловлены уменьшением содержания холестерина в желчи со снижением ее литогенности при отсутствии влияния на общую концентрацию ЖК в желчи; стимуляцией выхода холе-

стерина из конкрементов в желчь; модуляцией структуры и состава богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи; увеличением дисперсии холестерина с формированием жидкокристаллической фазы; уменьшением кишечной абсорбции холестерина; снижением синтеза холестерина в печени за счет ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент-А-редуктазы; увеличением постпрандиальной сократимости желчного пузыря. В фармакологических дозах ровахол снижает насыщение холестерином желчи на 40-60%. Таким образом, Ровахол снижает вязкость желчи и улучшает ее отток, что также отчасти объясняет эффект растворения холестериновых камней.

При проведении терапии с использованием ровахола с периодичностью 1 раз в 3 месяца необходимо проводить УЗИ и биохимическое исследование крови (уровень общего холестерина, печеночные ферменты).

Ровахол широко используется более чем в 50 странах Европы, Ближнего Востока, Восточной Азии, Африки и в большинстве стран американского континента.

Выводы об эффективном применении Ровахола для улучшения прогноза пациентов ЖКБ:

- ровахол применяется как в первичной (билиарный сладж) профилактике ЖКБ для предупреж-

дения появления в дальнейшем конкрементов в желчном пузыре, так и во вторичной профилактике ЖКБ – растворяет холестериновые камни и десатурирует желчь в отношении холестерина;

- ровахол – лекарственное средство растительного происхождения с доказанным действием на различные звенья билиарного литогенеза – ингибирующая активность ГМГ КоА-редуктазы препарата ослабляет выработку эндогенного холестерина, снижая индекс сатурации желчи, способствуя, таким образом, растворению холестериновых камней и предупреждая дальнейшее осаждение камней;
- ровахол облегчает симптомы и модулирует сократимость желчного пузыря у пациентов с билиарной болью, особенно при сниженной сократимости желчного пузыря;
- ровахол у пациентов ПХЭС с дисфункцией сфинктера Одди и с микрокристаллами в желчи значительно уменьшал, а иногда даже отмечалось исчезновение мелких микролитов в желчи и болевого синдрома билиарного типа;
- ровахол – лекарственное средство плейотропного действия со спазмолитическим и антибактериальным действием и хорошим профилем безопасности.

Список литературы:

1. Jones MW, Weir CB, Ghassemzadeh S. Gallstones (Cholelithiasis). 2023 Apr 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 29083691.
2. Shabanzadeh D.M., Sorensen L.T., Jorgensen T. Abdominal Symptoms and Incident Gallstones in a Population Unaware of Gallstone Status. // *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;2016:9730687. doi: 10.1155/2016/9730687.
3. Barahona Ponce C., Scherer D., Brinster R., Boekstegers F., Marcelain K., Garate-Calderon V., Muller B., de Toro G., Retamales J., Barajas O., et al. Gallstones, Body Mass Index, C-Reactive Protein, and Gallbladder Cancer: Mendelian Randomization Analysis of Chilean and European Genotype Data. // *Hepatology.* 2021;73:1783–1796. doi: 10.1002/hep.31537.
4. Wang H.H., Portincasa P., Afdhal N.H., Wang D.Q. Lith genes and genetic analysis of cholesterol gallstone formation. // *Gastroenterol. Clin.* 2010;39:185–207. doi: 10.1016/j.gtc.2010.02.007.
5. Idowu B.M., Onigbinde S.O., Ebie I.U., Adeyemi M.T. Gallbladder diseases in pregnancy: Sonographic findings in an indigenous African population. J. // *Ultrason.* 2019;19:269–275. doi: 10.15557/JoU.2019.0040.
6. Shabanzadeh D.M., Holmboe S.A., Sorensen L.T., Linneberg A., Andersson A.M., Jorgensen T. Are incident gallstones associated to sex-dependent changes with age? A cohort Study. // *Andrology.* 2017;5:931–938. doi: 10.1111/andr.12391.
7. Granel-Villach L., Gil-Fortuno M., Fortea-Sanchis C., Gamon-Giner R.L., Martinez-Ramos D., Escrig-Sos V.J. Factors that influence bile fluid microbiology in cholecystectomized patients. *Rev. // Gastroenterol. Mex.* 2020;85:257–263. doi: 10.1016/j.rgmex.2019.05.008.
8. Nardone G., Ferber I.A., Miller L.J. The integrity of the cholecystokinin receptor gene in gallbladder disease and obesity. // *Hepatology.* 1995;22:1751–1753.
9. Qiao T., Ma R.H., Luo X.B., Yang L.Q., Luo Z.L., Zheng P.M. The systematic classification of gallbladder stones. // *PLoS ONE.* 2013;8:e74887. doi: 10.1371/journal.pone.0074887.

10. Taylor D.R., Crowther R.S., Cozart J.C., Sharrock P., Wu J., Soloway R.D. Calcium carbonate in cholesterol gallstones: Polymorphism, distribution, and hypotheses about pathogenesis. // *Hepatology*. 1995;22:488–496.
11. Tazuma S., Kajiyama G. Carcinogenesis of malignant lesions of the gall bladder. The impact of chronic inflammation and gallstones. // *Langenbecks Arch. Surg.* 2001;386:224–229. doi: 10.1007/s004230100220.
12. Munoz L.E., Boeltz S., Bilyy R., Schauer C., Mahajan A., Widulin N., Gruneboom A., Herrmann I., Boada E., Rauh M., et al. Neutrophil Extracellular Traps Initiate Gallstone Formation. // *Immunity*. 2019;51:443–450.e4. doi: 10.1016/j.immuni.2019.07.002.
13. Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Upala S. Significant Association Between Gallstone Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. // *Dig. Dis. Sci.* 2016;61:2389–2396. doi: 10.1007/s10620-016-4125-2.
14. Grigor'eva I.N., Romanova T.I. Gallstone Disease and Microbiome. // *Microorganisms*. 2020;8:835. doi: 10.3390/microorganisms8060835.
15. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):64–80.
16. Wang H.H., Portincasa P., Wang D.Q. Update on the Molecular Mechanisms Underlying the Effect of Cholecystokinin and Cholecystokinin-1 Receptor on the Formation of Cholesterol Gallstones. // *Curr. Med. Chem.* 2019;26:3407–3423. doi: 10.2174/0929867324666170619104801.
17. Miller L.J., Harikumar K.G., Desai A.J., Siddiki H., Nguyen B.D. Kinetics of Gallbladder Emptying During Cholecystokinin Cholescintigraphy as an Indicator of In Vivo Hormonal Sensitivity. // *J. Nucl. Med. Technol.* 2020;48:40–45. doi: 10.2967/jnmt.119.233486.
18. Helaly G.F., El-Ghazzawi E.F., Kazem A.H., Dowidar N.L., Anwar M.M., Attia N.M. Detection of Helicobacter pylori infection in Egyptian patients with chronic calculous cholecystitis. *Br. J. Biomed. Sci.* 2014;71:13–18. doi: 10.1080/09674845.2014.11669957.
19. Maurer K.J., Ihrig M.M., Rogers A.B., Ng V., Bouchard G., Leonard M.R., Carey M.C., Fox J.G. Identification of cholelithogenic enterohepatic helicobacter species and their role in murine cholesterol gallstone on. *Gastroenterology*. 2005;128:1023–1033. doi: 10.1053/j.gastro.2005.01.008.
20. Antharam V.C., McEwen D.C., Garrett T.J., Dossey A.T., Li E.C., Kozlov A.N., Mesbah Z., Wang G.P. An Integrated Metabolomic and Microbiome Analysis Identified Specific Gut Microbiota Associated with Fecal Cholesterol and Coprostanol in Clostridium difficile Infection. *PLoS ONE*. 2016;11:e0148824.
21. Stewart L., Grifiss J.M., Jarvis G.A., Way L.W. Biliary bacterial factors determine the path of gallstone formation. *Am. J. Surg.* 2006;192:598–603. doi: 10.1016/j.amjsurg.2006.08.001.
22. Palazzo M., Balsari A., Rossini A., Selleri S., Calcaterra C., Gariboldi S., Zanobbio L., Arnaboldi F., Shirai Y.F., Serrao G., et al. Activation of enteroendocrine cells via TLRs induces hormone, chemokine, and defensin secretion. // *J. Immunol.* 2007;178:4296–4303. doi: 10.4049/jimmunol.178.7.4296.
23. Fremont-Rahl J.J., Ge Z., Umana C., Whary M.T., Taylor N.S., Muthupalani S., Carey M.C., Fox J.G., Maurer K.J. An analysis of the role of the indigenous microbiota in cholesterol gallstone pathogenesis. // *PLoS ONE*. 2013;8:e70657. doi: 10.1371/journal.pone.0070657.
24. Monstein H.J., Jonsson Y., Zdolsek J., Svanvik J. Identification of Helicobacter pylori DNA in human cholesterol gallstones. *Scand. J. Gastroenterol.* 2002;37:112–119. doi: 10.1080/003655202753387455.
25. Wu T., Zhang Z., Liu B., Hou D., Liang Y., Zhang J., Shi P. Gut microbiota dysbiosis and bacterial community assembly associated with cholesterol gallstones in large-scale study. *BMC Genom.* 2013;14:669. doi: 10.1186/1471-2164-14-669.
26. Wang T.Y., Portincasa P., Liu M., Tso P., Wang D.Q. Mouse models of gallstone disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018;34:59–70. doi: 10.1097/MOG.0000000000000417.
27. Juran B.D., Lazaridis K.N. Is the FXR the fix for cholesterol gallstone disease? *Hepatology*. 2005;42:218–221. doi: 10.1002/hep.20776.
28. Molinero N., Ruiz L., Sanchez B., Margolles A., Delgado S. Intestinal Bacteria Interplay with Bile and Cholesterol Metabolism: Implications on Host Physiology. *Front. Physiol.* 2019;10:185. doi: 10.3389/fphys.2019.00185.
29. Sarreither W. Rowachol-cholex, a preparation containing terpenes, in the treatment of cholelithiasis. *Med. Monatsschr.* 1955;9:97–99.
30. Bell G.D., Doran J. Gall stone dissolution in man using an essential oil preparation. *Br. Med. J.* 1979;1:24. doi: 10.1136/bmj.1.6155.24.
31. Doran J., Keighley M.R., Bell G.D. Rowachol—a possible treatment for cholesterol gallstones. *Gut*. 1979;20:312–317. doi: 10.1136/gut.20.4.312.
32. Leiss O., von Bergmann K. Effect of rowachol on biliary lipid secretion and serum lipids in normal volunteers. *Gut*. 1985;26:32–37. doi: 10.1136/gut.26.1.32.
33. Handelsman B., Bonorris G., Marks J.W., Schoenfeld L.J. Rowachol and ursodeoxycholic acid in hamsters with cholesterol gallstones. *Am. J. Med. Sci.* 1982;284:16–22. doi: 10.1097/0000441-198211000-00003.
34. Neuberger C., Grauer A. Enzymatic cleavage of conjugated glucuronic acids in relation to the problem of mineralysis. *Enzymologia*. 1951;15:115–121.
35. Koziol A., Stryjewska A., Librowski T., Salat K., Gawel M., Moniczewski A., Lochynski S. An overview of the pharmacological properties and potential applications of natural monoterpenes. *Mini Rev. Med. Chem.* 2014;14:1156–1168. doi: 10.2174/1389557514666141127145820.
36. Blumenberg FW. Therapie von Cholepathien mit einer Terpenkombination [Therapy of bile duct diseases with a terpene combination]. *Medizinische*. 1957 May 11;(19):726–8.
37. The effect of rowachol® for the patients with gallbladder stones. *Korean J. Pancreas Biliary Tract.* 2002;7:83–87.
38. Leuschner M., Leuschner U., Lazarovici D., Kurtz W., Hellstern A. Dissolution of gall stones with an ursodeoxycholic acid menthol preparation: A controlled prospective double blind trial. *Gut*. 1988;29:428–432. doi: 10.1136/gut.29.4.428.
39. von Bergmann, K. Beck, A. Engel et al. Administration of a terpene mixture inhibits cholesterol nucleation in bile from patients with cholesterol gallstones // *Klin. Wochenschr.* 1987. – Vol. 65 (10). – P. 458–462. doi: 10.1007/BF01712838.
40. In Woong Han, O. Choe Ikwon Min GuOh et al. Effects of Rowachol on prevention of postcholecystectomy pain after laparoscopic cholecystectomy: prospective multicenter randomized controlled trial | // *HPB* – 2016. - Vol. 18, Iss. 8. - P. 664–670. doi.org/10.1016/j.hpb.2016.05.013
41. Penaloza-Ramirez, Arecio et al. Sphincter of Oddi dysfunction: Case report. // *Rev. colomb. Gastroenterol.* [online]. 2021, vol.36, suppl.1, pp.52–58. Epub Apr 22, 2021. ISSN 0120-9957. <https://doi.org/10.22516/25007440.550>.
42. Shirah BH, Shirah HA, Zafar SH, et al. Clinical patterns of postcholecystectomy syndrome. // *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* - Vol.22(1). – P. 52–57. doi: 10.14701/ahbps.2018.22.1.52.

DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-39-44

Диагностическая эффективность контраст-усиленного ультразвукового исследования у пациентов с хроническими вирусными гепатитами



А.В. Тиханкова, А.В. Борсуков
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»
Минздрава России; Россия, г. Смоленск

Цель исследования: определить диагностическую эффективность КУУЗИ у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С.

Дизайн: открытое рандомизированное сравнительное исследование.

Материалы и методы. В 2019–2021 гг. на базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска были обследованы 240 человек: пациенты с хроническими вирусными гепатитами, которым было проведено КУУЗИ; пациенты с хроническими вирусными гепатитами, которым не было проведено КУУЗИ для определения диагностической эффективности метода в оценке развития осложненного течения; пациенты без хронических вирусных гепатитов, которым было проведено КУУЗИ для определения стандартизированных параметров исследования. В качестве референтных методов служили биопсия печени и эластография сдвиговых волн.

Результаты. Наибольшие изменения параметров контрастирования наблюдались у пациентов со стадией фиброза F4 по классификации METAVIR. Установлено, что наиболее высоким диагностическим потенциалом обладает оценка качественных параметров по предложенной стандартизированной программе, а среди количественных параметров – значения разницы количественных параметров в проксимальных и дистальных зонах (начало артериальной фазы, время достижения максимальной интенсивности накопления контрастного препарата, максимальная интенсивность накопления контрастного препарата, время полувыведения контрастного препарата).

Заключение. Использование контрастного препарата увеличивает ценность ультразвукового метода в диагностическом алгоритме при хронических вирусных гепатитах.

Ключевые слова: контраст-усиленное ультразвуковое исследование, хронические вирусные гепатиты, контрастный препарат, артериальная фаза, портальная венозная фаза, поздняя венозная фаза, качественные параметры, количественные параметры.

Для цитирования: Тиханкова А.В., Борсуков А.В. Диагностическая эффективность контраст-усиленного ультразвукового исследования у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. Доктор.Ру. 2023;22(2):39–44. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-39-44

Diagnostic Efficacy of Contrast-Enhanced Ultrasound in Patients with Chronic Viral Hepatitis

A.V. Tikhankova, A.V. Borsukov

Smolensk State Medical University; 28 Krupskoy Str., Smolensk, Russian Federation, 214019

Aim: to determine the diagnostic efficiency of contrast-enhanced ultrasound of the liver in patients with chronic viral hepatitis B and C.

Study Design: open randomized study.

Materials and methods. 240 people were examined on the basis of the Smolensk Clinical Hospital No. 1 from 2019 to 2021: patients with chronic viral hepatitis who have been examined by contrast-enhanced ultrasound; patients with chronic viral hepatitis who have not been examined by contrast-enhanced ultrasound to determine the diagnostic effectiveness of the method in assessing the complicated course development, patients without chronic viral hepatitis who have been examined by contrast-enhanced ultrasound to determine the standardized CEUS parameters. Liver biopsy and shear wave elastography were used as reference methods.

Results. It was found that the greatest changes in contrast-enhanced ultrasound parameters were observed in patients with F4 fibrosis stage according to the METAVIR score. It was also found that the assessment of qualitative parameters according to the proposed standardized program has the highest diagnostic potential, and among the quantitative parameters – the difference of quantitative parameters in the proximal and distal zones (time of arrival, time to peak, peak intensity, half-time washout).

Conclusion. The use of a contrast agent increases the value of the ultrasound method in the diagnostic algorithm for patients with chronic viral hepatitis.

Keywords: contrast-enhanced ultrasound, chronic viral hepatitis, contrast agent, arterial phase, portal venous phase, late venous phase, qualitative parameters, quantitative parameters

For citation: Tikhankova A.V., Borsukov A.V. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasound in patients with chronic viral hepatitis. Doctor.Ru. 2023;22(2):39–44. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-39-44

Введение

Контраст-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) является одним из методов ультразвуковой диагностики, широко используемых в различных областях медицины, прежде всего в гепатологии [1–3]. КУУЗИ обладает хорошей переносимостью, в отличие от других диагностических методов (мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография), поскольку метаболизм ультразвуковых контрастных препаратов не связан с мочевыделительной системой, не содержит йод, не вызывает аллергические реакции [1, 4, 5]. Микропузырьки контрастного препарата очень малы, их диаметр не больше эритроцитов, что способствует их проникновению в капилляры и расширению диагностических возможностей ультразвукового метода [6, 7]. Это позволяет использовать КУУЗИ при нарушениях структуры печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами с целью анализа состояния кровотока в различных участках паренхимы [6–10]. Таким образом, КУУЗИ может служить методом ранней неинвазивной диагностики при заболеваниях печени для комплексной оценки состояния паренхимы [11–14].

Цель исследования – определение диагностической эффективности КУУЗИ у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С.

Материалы и методы

В 2019–2021 гг. на базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска были обследованы 240 человек. Всем пациентам, участвующим в исследовании, было проведено мультипараметрическое ультразвуковое исследование органов брюшной полости (В-режим, доплерография сосудов, эластография), включая КУУЗИ с оценкой качественных и количественных

параметров (кроме пациентов 2-й группы).

Выделены 3 группы пациентов (табл. 1):

- 1-я группа (n = 125) – пациенты с хроническими вирусными гепатитами, которым были проведены КУУЗИ и ультразвуковая эластография 2D-SWE, 42 пациентам также осуществлена чрескожная биопсия печени;
- 1-я подгруппа (n = 58) – пациенты с хроническим вирусным гепатитом В;
- 2-я подгруппа (n = 67) – пациенты с хроническим вирусным гепатитом С;
- 2-я группа (n = 50) – пациенты с хроническими вирусными гепатитами В и С, которым не проводилось КУУЗИ печени;
- 3-я группа (n = 65) – пациенты без хронических вирусных гепатитов, которым было проведено КУУЗИ.

Критерии включения в исследование для пациентов 1-й и 2-й групп:

- установленные диагнозы хронических вирусных гепатитов В и С на протяжении последних 6 мес, определение вирусной нагрузки и генотипа при HCV-инфекции;
- отсутствие ранее проведенной терапии, включая противовирусную;
- возраст старше 18 лет;
- наличие информированного добровольного согласия на обследование.

Выделение 2-й группы было необходимо для определения диагностической эффективности метода в оценке развития осложненного течения (формирование цирроза, осложнений – асцита, портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности, кровотечения из расширенных вен пищевода).

Основными нозологическими формами у пациентов 3-й группы являлись хронический гастрит (41,54 %), хронический дуоденит

(30,77 %), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (15,38 %), хронический некалькулезный холецистит (12,31 %).

Критерии включения в качестве 3-й группы:

- отсутствие HCV и HBV-инфекции;
- отсутствие в анамнезе указаний на наличие признаков алкогольного, токсического, холестатического, аутоиммунного гепатита, а также алкогольной болезни и неалкогольной жировой болезни печени; отсутствие признаков острых и обострения хронических заболеваний на момент исследования, отсутствие указаний на наличие инфекционных, аллергических и иммунодефицитных состояний;
- возраст старше 18 лет;
- наличие информированного добровольного согласия на обследование.

Критерии исключения:

- общее тяжелое состояние пациента;
- наличие аутоиммунной и эндокринной патологии, заболеваний соединительной ткани, ВИЧ-инфекции;
- органические нарушения центральной нервной системы;
- беременность;
- сочетанная HCV- и HBV-инфекция;
- возраст младше 18 лет;
- отсутствие добровольного информированного согласия пациента на обследование.

Для оценки соответствия параметров КУУЗИ данным, полученным по результатам референтных методов, использовался коэффициент согласия каппа Кохена.

Качественные параметры оценивали в баллах от 1 (норма) до 5 (цирроз) по предложенной стандартизированной программе [15]. В IV, V, VI, VII сегментах печени анализировали следующие параметры: в артериальную фазу оценивали наличие/отсутствие деформации

Таблица 1. Общая клиническая характеристика пациентов и референтных методов

Группа	Мужчины		Женщины		Средний возраст, лет
	абс.	%	абс.	%	
1-я группа (n = 125):	75	60,00	50	40,00	44,42 ± 10,43
1-я подгруппа (n = 58)	35	60,35	23	39,65	43,71 ± 9,64
2-я подгруппа (n = 67)	40	59,70	27	40,30	45,12 ± 11,22
биопсия (n = 42)	30	71,43	12	28,57	49,71 ± 10,82
ультразвуковая эластография 2D-SWE (n = 125)	75	60,00	50	40,00	44,42 ± 10,43
2-я группа (n = 50)	28	56,00	22	44,00	42,41 ± 10,37
3-я группа (n = 65)	27	41,54	38	58,46	44,32 ± 11,22

сосудистого рисунка, симметричность накопления контрастного препарата; в портальную и позднюю венозную фазы – общую интенсивность контрастирования, краевое ослабление визуализации, наличие очагов неоднородного контрастирования и задержки выведения контрастного препарата.

Оценка количественных параметров проводилась в проксимальных и дистальных зонах в зависимости от расположения относительно магистральных сосудов с дальнейшим автоматическим анализом полученных результатов и построением кривых накопления контрастного препарата (рис. 1). На полученных кривых определяли стандартные точки оценки количественных параметров контрастирования в проксимальных и дистальных зонах, а также их разницу: начало артериальной фазы (time of arrival – TOA), время достижения максимальной интенсивности накопления контрастного препарата (time to peak – TTP), максимальная интенсивность накопления контрастного препарата (peak intensity

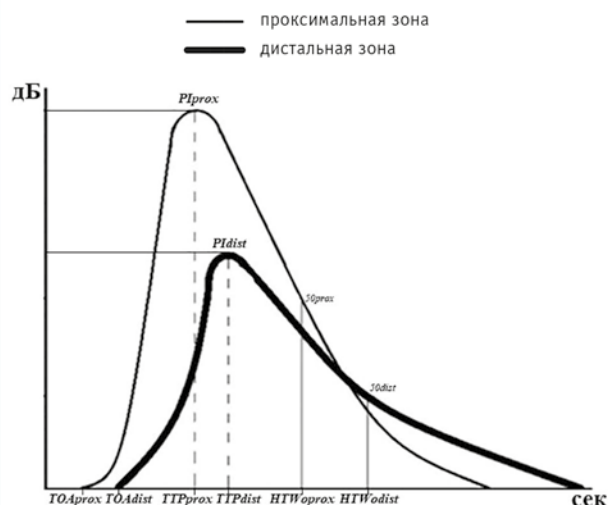


Рисунок 1. Кривые накопления контрастного препарата в проксимальных и дистальных зонах с оценкой начала артериальной фазы (с), времени достижения максимальной интенсивности накопления контрастного препарата (с), максимальной интенсивности накопления контрастного препарата (дБ) и времени полувыведения контрастного препарата (с) [2]

– PI) и время полувыведения контрастного препарата (half-time washout – HTWo) [16].

Результаты

Всем пациентам 1-й и 2-й групп было проведено КУУЗИ с 1,0 мл контрастного препарата SonoVue

(Bracco Suisse S.A.) с последующей оценкой качественных и количественных параметров контрастирования. Наибольшие изменения параметров КУУЗИ были выявлены у пациентов со стадией фиброза F4 по классификации METAVIR, установленной также референтны-

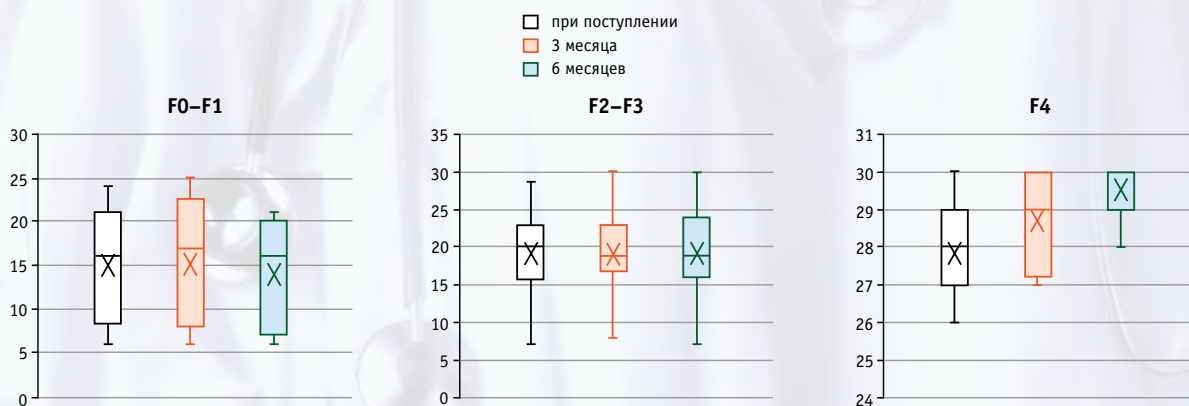


Рисунок 2. Анализ качественных параметров КУУЗИ у пациентов с различной стадией фиброза

Таблица 2. Данные ROC-анализа для ΔТТР в динамике

Данные	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	Границы доверительного интервала (p = 0,95)	
			нижняя	верхняя
При поступлении	0,5592	0,0424	0,4760	0,6423
Через 3 мес	0,7087	0,0363	0,6375	0,7799
Через 6 мес	0,7095	0,0344	0,6421	0,7769

ми методами. У пациентов со стадией фиброза F2–F3 наблюдались более выраженные изменения данных параметров по сравнению с пациентами без патологии печени или с клинически незначимым фиброзом (F0–F1) (рис. 2).

В ходе исследования определены значения оценки качественных параметров КУУЗИ в сопоставлении со стадией фиброза по классификации METAVIR: 6–10 баллов – стадия F0, 11–15 баллов – F1, 16–20 баллов – F2, 21–25 и 26–30 баллов – F3–F4.

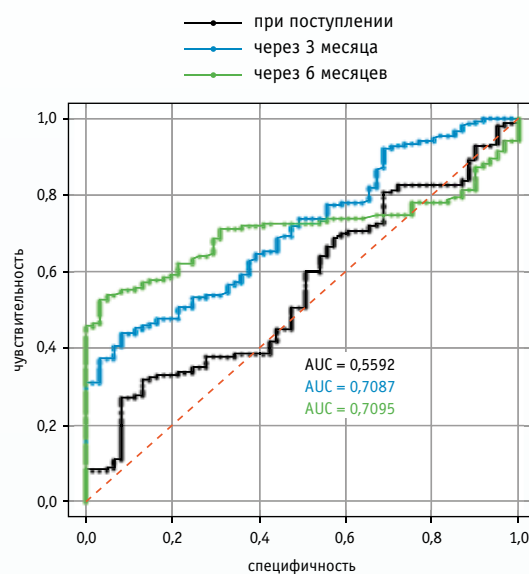
Для оценки диагностического потенциала качественных параметров применялся ROC-анализ и был выделен оптимальный порог отсечения перехода фиброза в цирроз, равный 26 баллам [17].

В случае количественных параметров наибольшей специфичностью обладали показатели разницы значений в проксимальных и дистальных зонах – ΔТОА, ΔТТР, ΔPI, ΔНТWo, т.к. при этом учитывалось состоя-

ние паренхимы комплексно, включая участки у крупных сосудов и на периферии. Например, оценка разницы показателей времени достижения максимальной интенсивности накопления контрастного препарата (ΔТТР) в проксимальных и дистальных зонах по данным ROC-анализа (табл. 2) и выделение оптимального порога отсечения перехода фиброза в цирроз – 15 % (рис. 3). Кроме того, установлено, что чем выше стадия фиброза, тем более выраженные изменения качественных параметров (рис. 4, 5).

При включении КУУЗИ в стандартный алгоритм у пациентов 1-й группы за период динамического наблюдения (2 года) процент развития осложненного течения (асцит, портальная гипертензия, печеночно-клеточная недостаточность, кровотечение из расширенных вен пищевода) снизился с 46 % до 31 %; при этом у пациентов 2-й группы аналогичный показатель увеличился с 39 % до 44 % (рис. 6).

ROC кривые



Определение оптимального порога отсечения

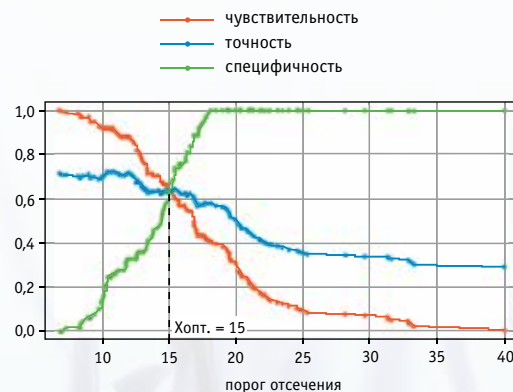


Рисунок 3. Анализ ΔТТР в динамике

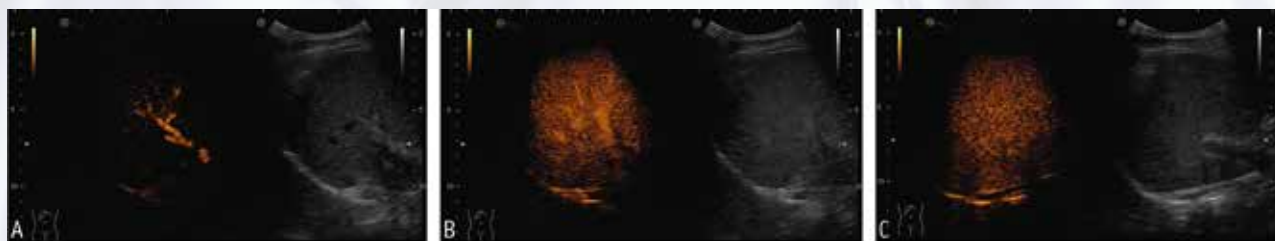


Рисунок 4. Пациент Д., оценка качественных параметров: общая сумма баллов – 11, что соответствует стадии F1 фиброзных изменений (2D-SWE: 5,19 кПа/1,32 м/с). Иллюстрации здесь и далее предоставлены авторами

Примечание. А – артериальная фаза (11–32 с): отсутствие деформации сосудистого рисунка, незначительное асимметричное накопление контрастного препарата; В – портальная фаза (33–121 с): незначительно выраженное асимметричное снижение общей интенсивности контрастирования, краевое ослабление визуализации контрастирования до 20 мм от края глиссоновой капсулы; С – поздняя венозная фаза (122–217 с): наличие очагов неоднородного выведения и задержки контрастного препарата в количестве до 10

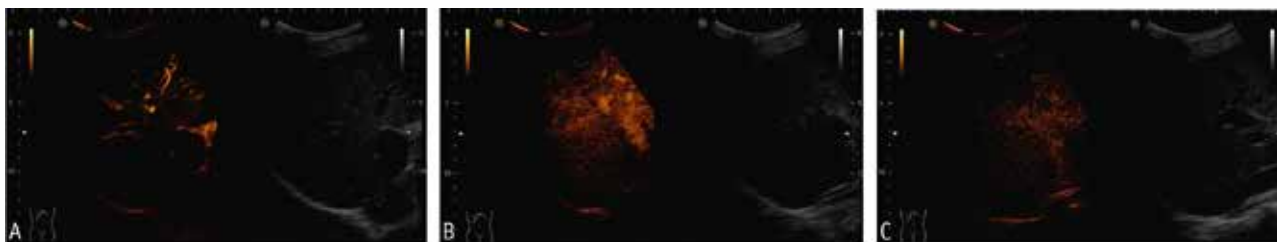


Рисунок 5. Пациент И., оценка качественных параметров: общая сумма баллов – 27 баллов, что соответствует стадии F4 фиброзных изменений (2D-SWE: 11,21 кПа/1,93 м/с)

Примечание. А – артериальная фаза (8–29 с): деформация сосудистого рисунка (6 сосудов), значительное асимметричное накопление контрастного препарата; В – портальная фаза (30–95 с): выраженное асимметричное снижение интенсивности контрастирования, краевое ослабление визуализации контрастирования до 25 мм от края глиссоновой капсулы; С – поздняя венозная фаза (96–224 с): наличие очагов неоднородного выведения и задержки контрастного препарата в количестве до 15

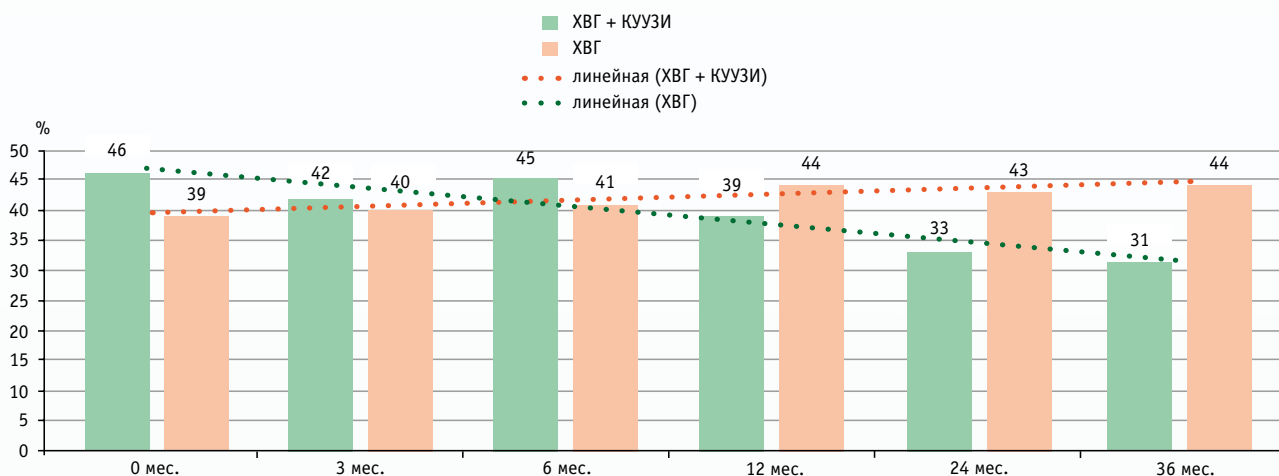


Рисунок 6. Диагностическая эффективность применения КУУЗИ в стандартном алгоритме

Заключение

1. Использование контрастного препарата увеличивает ценность ультразвукового метода в диагностическом алгоритме при хронических вирусных гепатитах, особенно в остром периоде, когда эластография малоинформативна.
2. Наибольшим диагностическим потенциалом обладают такие параметры КУУЗИ, как разница количественных параметров в проксимальных и дистальных зонах, а также сумма баллов оценки качественных параметров более 26 баллов.

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Тиханкова А.В. – практическая часть; проведение КУУЗИ, оценка качественных и количественных параметров КУУЗИ, статистическая обработка, участие в разработке критериев оценки параметров КУУЗИ. Боруков А.В. – автор идеи, разработка критериев оценки качественных и количественных параметров КУУЗИ, разработка критериев отбора пациентов в группы, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическое утверждение

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 02.12.2018). Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования.

Список литературы:

1. Сенча А.Н. Ультразвуковое исследование с применением контрастных препаратов. От простого к сложному. М.; 2021. 296 с. Sencha A.N. Ultrasound examination with the use of contrast agents. From simple to complex. Moscow; 2021. 296 p. (in Russian)
2. Dietrich C.F., Christian P.N., Richard G.B. et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver – Update 2020: WFUMB in cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultraschall Med.* 2020;41(5):562–585.
3. Weskott H.-P. Contrast-enhanced ultrasound. Bremen; 2014. 284 p.
4. Борсуков А.В. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование печени: эволюция оценок мировых экспертов с 2012 по 2020 гг. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2021;4(1):20–30. Borsukov A.V. Contrast-enhanced ultrasound of the liver: evolution of the world experts opinions from 2012 to 2020. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2021;4(1):20–30. (in Russian). DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-20-30
5. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I. et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: a WFUMB – EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound in Medicine and Biology.* 2013;9(2):187–210. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.002
6. Митьков В.В., Садоков В.М., Хитрова А.Н. и др. Неинвазивная доплерографическая диагностика цирроза печени на основе анализа времени поступления эхоконтрастного вещества в печеночные вены. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2001;(2):14–18. Mit'kov V.V., Sadokov V.M., Hitrova A.N. et al. Non-invasive dopplerographic diagnostics of liver cirrhosis on the basis of the transit-time analysis for the ultrasound contrast agent entering into the hepatic veins. *Ultrasound & Functional Diagnostics.* 2001;(2):14–18. (in Russian)
7. Ridolfi F., Abbattista T., Marini F. et al. Contrast-enhanced ultrasound to evaluate the severity of chronic hepatitis C. *Digestive and Liver Disease.* 2007;39:929–935.
8. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания. М.; 2010. 408 с. Shiff Yu.R., Sorrel M.F., Maddrey U.S. *Viral hepatitis and cholestatic diseases.* Moscow; 2010. 408 p. (in Russian)
9. Cosgrove D. Contrast-enhanced ultrasound of the liver. London; 2010:64.
10. Liu G.J., Lu M.D. Diagnosis of liver cirrhosis with contrast-enhanced ultrasound. *World J. Radiol.* 2010;2(1):32–36. DOI: 10.4329/wjr.v2.i1.32
11. European Association for the Study of the Liver 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2017;67(2):370–398. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
12. European Association for Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J. Hepatol.* 2020;73(5):1170–1218. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.018
13. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560–1599. DOI: 10.1002/hep.29800
14. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSА Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin. Infect. Dis.* 2018;67(10):1477–1492. DOI: 10.1093/cid/ciy585
15. Борсуков А.В., Буеверов А.О., Тиханкова А.В. Возможности контраст-усиленного ультразвукового исследования в диагностике цирроза печени. *Медицинский алфавит.* 2019;3(29):26–30. Borsukov A.V., Bueverov A.O., Tihankova A.V. Capabilities of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of liver cirrhosis. *Medicinskij alfavit.* 2019;3(29):26–30. (in Russian)
16. Борсуков А.В., Тиханкова А.В. Способ прогнозирования клинического течения диффузных заболеваний печени. Патент на изобретение RU 2713944 от 11.02.2020. Borsukov A.V., Tihankova A.V. A method for predicting the clinical course of diffuse liver diseases. *Invention Patent RU 2713944, 11.02.2020.* (in Russian)
17. Petrie A., Sabin K. *Medical statistics at a glance.* Hoboken; 2020. 4th ed.

Об авторах

Тиханкова Анна Витальевна/Tikhankova, A.V. – к.м.н., младший научный сотрудник Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28. eLIBRARY.RU SPIN: 8132-2946. <https://orcid.org/0000-0001-8037-9660>. E-mail: annatikh67@gmail.ru

Борсуков Алексей Васильевич/Borsukov, A.V. – д.м.н., профессор, директор Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28. eLIBRARY.RU SPIN: 9412-4149. <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>. E-mail: bor55@yandex.ru

Впервые опубликовано в журнале «Доктор.Ру», № 2 (2023)

Роль колоноскопии в диагностике воспалительных заболеваний толстого кишечника

Г.К. Аяпова, А.И. Тажединов, М.И. Оспанов
Региональный Диагностический центр, г. Алматы

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) были и остаются актуальной проблемой в современной гастроэнтерологии. Важно отметить, что они часто обнаруживаются у лиц молодого трудоспособного возраста. Это значительно ухудшает качество жизни. Язвенный колит и болезнь Крона – хронические воспалительные заболевания толстого кишечника, при котором обязательно поражаются прямая кишка и происходит гранулематозное воспаление, поражающее весь ЖКТ, развиваются преимущественно в молодом возрасте (20-40 лет). Причем в последние десятилетия в Казахстане, как и во всем мире, наблюдается неуклонный рост заболеваемости ВЗК. Ежегодный прирост заболеваемости ВЗК составляет 5-20 случаев на 100 тыс. населения. Правильная и своевременная диагностика очень важна для успешного лечения. Однако своевременную диагностику затрудняет то, что ВЗК являются системными заболеваниями с крайне разнообразными симптомами. Иногда диагноз устанавливают только через 1,5 года после появления первых симптомов. В диагностике заболеваний огромную роль играет колоноскопия. Воспалительные заболевания кишечника представляют собой группу хронических болезней, поражающих кишечник и реже другие органы (пищевод, желудок и т.д.). К ним относятся язвенный колит (ЯК), болезнь Крона (БК).

Долгое время в СССР, а затем и в Казахстане ЯК и БК считались очень редкими болезнями, информация о них была достаточно скудной, а описываемые в учебниках и руководствах клинические случаи – сплошь тяжелые. В последние два десятилетия отмечается рост заболеваемости ВЗК во всем мире, в том числе и в нашей стране. Считается, что в странах Европы и Северной Америке в среднем до 0,3-0,5% населения имеют диагноз ЯК или БК.

Для диагностики ВЗК и выявления конкретного вида – болезнь Крона, язвенный колит – проводятся различные анализы. Некоторые из них являются инвазивными, т.е. связанными с проникновением внутрь организма, а другие – неинвазивные и проводятся на образцах крови или кала, а также на основе рентгенологических исследований.

Учитывая, что при ВЗК чаще всего поражаются толстая кишка и дистальный отдел подвздошной кишки, колоноскопия является «золотым стандартом», применяемым для диагностики и наблюдением за ВЗК. Специалист вводит эндоскоп

в прямую кишку пациента на всю длину толстой кишки. Обычно для уменьшения дискомфорта колоноскопия проводится под наркозом. Многие пациенты спят в течение всей процедуры и даже не помнят, что ее проводили. При колоноскопии производится забор материала на цитологическое и гистологическое исследование.

За 2022 год в отделении эндоскопии ТОО «Региональный Диагностический центр» было проведено 359 колоноскопий. У 294 пациентов (81,89%) выявлены колиты, из них НЯК и Болезнь Крона выявлены у 26 (8,8%) пациентов.

Необходимо отметить, что эффективность колоноскопии во многом зависит от качества подготовки пациента. Подготовка к исследованию сложна. Для того, чтобы врач мог обследовать слизистую оболочку кишечника, необходимо заранее очистить кишечник от каловых масс.

В настоящее время достаточно быстро и качественно очистить кишечник от каловых масс без изменения макроскопической картины и гистологической структуры слизистой оболочки. Также необ-

ходимо соблюдать осторожность при выборе метода подготовки пациентов с заболеваниями печени, почек и сердечно-сосудистой системы.

В нашем отделении с 2000 г. единственным признанным препаратом для подготовки кишечника является Фортранс, производимый французской фармацевтической компанией «Ipsen». Приготовленный из сухого порошка раствор не метаболизируется и не всасывается в кишечник. При приеме этого раствора достигается эффективный лаваж и не развиваются электролитные нарушения. Прием Фортранса возможен в домашних условиях, что не требует участия медперсонала.

В оценке качества очистки кишечника нами установлены три степени подготовленности. При хорошей подготовке кишечник на всем протяжении, доступном для колоноскопии, чист, осмотр общей картины проводится без дополнительных приемов. Когда подготовка удовлетворительная на слизистой заметны в небольшом количестве каловые массы, которые можно смыть. Тем самым

при этом общий обзор не страдает. При неудовлетворительной подготовке слизистая покрыта остатками каловых масс, которые трудно или невозможно смыть, осмотр затруднен.

С применением Фортранса у 90,2% пациентов определена хорошая и у 9,8% больных удовлетворительная подготовка. Ни у одного пациента не установлена неудовлетворительная подготовка.

Заключение

Применение препарата Фортранс значительно сокращает

сроки подготовки, избавляет от длительной психологической и физической нагрузки, связанной с соблюдением режима подготовки. Качественная подготовка кишечника повышает вероятность цитологической и гистологической верификации процесса. Язвенный колит и болезнь Крона являются факторами риска развития рака толстой кишки. Он развивается примерно у 5% больных язвенным колитом. Риск возрастает с увеличением продолжительности заболевания и при более протяженном поражении толстой кишки.

Рекомендовано проводить динамическое наблюдение за толстой кишкой с помощью проведения колоноскопии. Врач может направлять пациента на регулярные обследования для выполнения биопсии толстой кишки. С ее помощью можно обнаружить дисплазии – предраковые образования в толстой кишке. При условии правильного лечения и наблюдения за ВЗК, шансы на поддержание здоровья в течение долгого времени и на своевременное выявление признаков других заболеваний увеличиваются.

Список литературы:

1. Кашин С.В., Завьялов Д.В., Надежин А.С., Гончаров В.И., Гвоздев А.А., Ахапкин Н.В. Методики подготовки толстой кишки к исследованию// Клиническая эндоскопия №3 – 2009. - С. 6-9.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Фортранс®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма, дозировка

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения запоров. Осмотические слабительные. Макрогол в комбинации с другими препаратами.

Код АТХ А06АD65

Показания к применению

Препарат предназначен только для взрослых старше 18 лет.

- подготовка к эндоскопическому или рентгенологическому исследованиям толстого кишечника
- подготовка к оперативным вмешательствам на толстом кишечнике

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ
- тяжелая сердечная недостаточность- тяжелые нарушения общего состояния, такие как обезвоживание
- прогрессирующая карцинома или любое другое заболевание кишечника, сопровождающееся значительным повреждением слизистой оболочки
- воспаление кишечного тракта в острой фазе, включая болезнь Крона и язвенный колит
- перфорация пищеварительного тракта или риск перфорации
- токсический колит или токсический мегаколон
- пациентам со склонностью к возникновению или имеющейся кишечной или желудочно-кишечной непроходимостью
- нарушения опорожнения желудка (например, гастропарез, гастростаз)
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Необходимые меры предосторожности при применении

Пожилым людям с ослабленным общим состоянием данный препарат следует применять только под наблюдением врача.

Диарея, вызванная применением препарата Фортранс®, может привести к значительному нарушению всасывания одновременно принимаемых препаратов.

Данный препарат содержит макрогол (полиэтиленгликоль или ПЭГ). Сообщалось об аллергических реакциях на препараты на основе макрогола: анафилактический шок, сыпь, ангиоэдема (Квинке).

Электролитные нарушения не ожидаются при приеме препарата Фортранс из-за его изотонического состава; тем не менее исключительно редко сообщалось о нарушениях водно-электролитного баланса у пациентов из группы риска. Имеющиеся у пациентов электролитные нарушения

должны быть скорректированы до введения препарата для очистки кишечника. Фортранс® должен применяться с осторожностью у пациентов с электролитными нарушениями или у пациентов, принимающих сопутствующие препараты, повышающие риск нарушения водно-электролитного баланса, включая гипонатриемию и гипокалиемию, или повышающие риск возможных осложнений (например, у пациентов с нарушениями функции почек, сердечной недостаточностью или одновременно принимающих диуретики). Такие пациенты должны находиться под соответствующим наблюдением.

Препарат должен применяться с осторожностью и только под наблюдением врача у пациентов с тенденцией к аспирации, или у лежачих больных, или у пациентов с измененной неврологической функцией и/или с двигательными нарушениями в связи с риском аспирационной пневмонии. Таким пациентам препарат должен вводиться в положении сидя через назогастральный зонд.

У пациентов с сердечной или почечной недостаточностью существует риск острого отека легких из-за перегрузки водой.

Ишемический колит

Макрогол следует применять с осторожностью пациентам с известными факторами риска возникновения ишемического колита или в случае одновременного применения стимулирующих слабительных средств (таких как бисакодил или натрия пикосульфат). Пациентов, у которых возникает внезапная боль в животе, ректальное кровотечение или другие симптомы ишемического колита, следует немедленно обследовать.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Врач должен быть проинформирован о любых других лекарственных препаратах, принимаемых пациентом внутрь. Из-за опорожнения желудка в результате действия препарата Фортранс, другие пероральные средства не могут быть абсорбированы. Их следует принимать более, чем за 2 часа до введения препарата Фортранс. Следует избегать употребления пероральных препаратов до и после приема слабительного до полного завершения медицинского обследования. Особенно это имеет значение для препаратов с узким терапевтическим индексом или с коротким периодом полувыведения, такими как дигоксин, противоэпилептические лекарственные средства, кумарины и иммунодепрессанты.

Специальные предупреждения

Препарат Фортранс® содержит 2,890 г натрия в каждом пакете; осторожно при назначении лицам, соблюдающим бессолевую диету.

Применение в педиатрии

Препарат предназначен только для взрослых. Безопасность и эффективность препарата Фортранс у детей до 18 лет не установлена.

Во время беременности или лактации

Беременность

Данные по применению препарата Фортранс беременными женщинами отсутствуют либо весьма ограничены.

Исследования на животных в отношении репродуктивной токсичности недостаточны. Использование препарата Фортранс во время беременности следует рассматривать, только если ожидаемая польза превышает риск.

Кормление грудью

Данные по применению препарата Фортранс во время грудного вскармливания отсутствуют либо весьма ограничены. Не известно, выделяется ли Макрогол 4000 с грудным молоком. Использование препарата Фортранс во время грудного вскармливания следует рассматривать, только если ожидаемая польза превышает риск.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Исследования по влиянию на способность управлять транспортным средством и/или использовать механизмы не проводились.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Примерная доза составляет 1 литр раствора на 15 - 20 кг массы тела, что соответствует, в среднем, 3 - 4 литрам раствора. Каждый пакетик разводится в 1 литре воды. Помешивать до полного растворения порошка в воде.

Возможен прием препарата как в разовой дозе, так и в раздельной дозировке, при условии, что будет принята полная доза восстановленного раствора (в среднем, от 3 до 4 литров раствора в зависимости от массы тела пациента).

- При раздельной дозировке: 2 литра раствора принять вечером накануне процедуры и 1 или 2 литра - утром в день процедуры. Последний прием Фортранса должен быть за 3-4 часа до процедуры. Либо 3 литра раствора принять вечером накануне процедуры и 1 литр утром в день процедуры. Последний прием Фортранса должен быть за 3-4 часа до процедуры.
- При разовой дозировке: 3-4 литра раствора принять вечером накануне процедуры. Возможен перерыв в 1 час после приема первых двух литров.

Рекомендованный темп приема – 1-1.5 литра за 1 час (т.е. примерно по 250 мл каждые 10-15 минут).

Врач может регулировать рекомендуемый темп приема препарата в соответствии с клиническим состоянием пациента и потенциальных сопутствующих заболеваний.

Метод и путь введения

Принимать внутрь.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: диарея.

Лечение: отмена препарата. В случае передозировки с тяжелой диареей необходимо проводить мониторинг нарушений водно-электролитного баланса и уровня гидратации.

Для разъяснения способа применения лекарственного препарата рекомендуем обратиться за консультацией к медицинскому работнику

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Нежелательные явления приведены ниже по системно-органным классам и частоте по следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (нежелательные реакции, частота которых неизвестна, так как не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Очень часто

- тошнота
- боль в животе
- вздутие живота

Часто

- рвота

Частота неизвестна (невозможно определить по имеющимся данным)

- Гиперчувствительность (анафилактический шок, ангионевротический отек (Квинке), крапивница, сыпь, зуд)

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Один однодозовый пакет содержит

активные вещества: макрогол 4000	64,0 г,
калия хлорид	0,75 г,
натрия хлорид	1,46 г,
натрия сульфат безводный	5,70 г,
натрия гидрокарбонат	1,68 г

вспомогательное вещество: натрия сахарин

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Порошок белого цвета, легко растворимый в воде, горько-соленого вкуса

Форма выпуска и упаковка

Препарат помещают в пакетики из бумаги, ламинированной алюминиевой фольгой и полиэтиленом. 4 пакетика вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную коробку

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

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

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Сведения о производителе

Бофур Ипсен Индастри
28100 Dreux, France (Франция)
Тел.: +33237654600; факс: +33237468598
www.ipsen.com

Держатель регистрационного удостоверения

IPSEN Consumer HealthCare
65 quai Georges Gorse F-92100 Boulogne-Billancourt,
France (Франция)
Тел: +33158335000; факс: +33158335003
www.ipsen.com

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 «ИПСЕН ФАРМА КАЗАХСТАН»
(IPSEN PHARMA KAZAKHSTAN)
050040, г. Алматы, ул. Байзакова, 280, н.п.15к.
Тел./факс: 8 (727) 2646448
Адрес электронной почты:
pharmacovigilance.kazakhstan@ipsen.com

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-10

Клиническое наблюдение эктопии сальных желез в пищевод – особенности эндоскопической диагностики



НМИЦ
ОНКОЛОГИИ
им. Н.Н. Блохина

В.В. Лозовая¹, О.А. Гусарова¹, О.А. Малихова^{1,2}, А.О. Туманян¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

В большинстве ранее представленных наблюдений эктопия сальных желез описывается в тканях эктодермального происхождения. Лишь небольшое количество публикаций сообщают о случаях эктопии сальных желез в пищевод – орган энтодермального происхождения. В статье представлено клиническое наблюдение пациента 68 лет, не предъявлявшего жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, у которого при проведении скрининговой эзофагогастродуоденоскопии в дистальном отделе пищевода были обнаружены множественные наложения белесоватого цвета. После проведения морфологического исследования был установлен диагноз: эктопия сальных желез пищевода. В настоящее время в мировой литературе отсутствуют данные о возможной злокачественной трансформации эктопических сальных желез в пищеводе. При бессимптомном течении заболевания данная группа пациентов не нуждается в проведении специфической медикаментозной терапии и/или эндоскопической резекции слизистой оболочки пищевода. При наличии симптомов рефлюкс-эзофагита возможно назначение антирефлюксной терапии. Основным и, вероятнее всего, единственным возможным методом диагностики данной формы неоплазии является эндоскопический, сопровождающийся обязательным взятием биопсийного материала для проведения морфологического исследования. Проведение стандартной эзофагогастродуоденоскопии обязательно должно включать осмотр в режиме узкого спектра света или проведение витальной хромоскопии слизистой оболочки пищевода.

Ключевые слова: эктопические сальные железы, эндоскопия, пищевод, осмотр в узкоспектральном режиме, эзофагогастродуоденоскопия, витальная хромоскопия.

Для цитирования: Лозовая В.В., Гусарова О.А., Малихова О.А., Туманян А.О. Клиническое наблюдение эктопии сальных желез в пищевод – особенности эндоскопической диагностики. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(5):318–322. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-10.

Clinical case of sebaceous gland ectopia in the esophagus – characteristics of endoscopic diagnosis

V.V. Lozovaya¹, O.A. Gusarova¹, O.A. Malikhova^{1,2}, A.O. Tumanyan¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

In most of the previously discussed cases, sebaceous gland ectopia (SGE) was described in tissues derived from the ectoderm. Only a small number of publications reported cases of SGE in the esophagus (endoderm organ). The article presents a clinical case of a 68-year-old male patient without complaints from the gastrointestinal tract, however, there were multiple white overlays in the distal esophagus revealed during esophagogastroduodenoscopy. After the morphological examination, the diagnosis of SGE of the esophagus was established. Currently, there is no data in the world literature on the possible malignant transformation of SGE in the esophagus. In an asymptomatic disease course, this group of patients does not need specific drug therapy and/or endoscopic mucosal resection. If there are symptoms of reflux esophagitis, anti-reflux therapy may be prescribed. The main and, most likely, the only possible method of diagnosing this form of neoplasia is endoscopic, accompanied by the mandatory sampling of biopsy material for morphological examination. Conducting a standard EGDS must necessarily include examination using narrow-band imaging or chromoendoscopy of the esophageal mucosa.

Keywords: sebaceous gland ectopia, endoscopy, esophagus, narrow-band imaging, esophagogastroduodenoscopy, chromoendoscopy

FOR CITATION: Lozovaya V.V., Gusarova O.A., Malikhova O.A., Tumanyan A.O. Clinical case of sebaceous gland ectopia in the esophagus – characteristics of endoscopic diagnosis. Russian Medical Inquiry. 2023;7(5):318–322 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-10.

Введение

Сальные железы развиваются из эктодермы и обычно локализируются в коже волосистой части головы и лица, но могут встречаться и в непокровных органах. В таких случаях железы считаются эктопическими [1]. Сальные железы кожи представляют собой простые разветвленные железы ацинарного типа с экскреторными протоками, продуцирующие воскообразное вещество («кожное сало»), необходимое для обволакивания кожи и волос [2].

Эктопические сальные железы локализуются на слизистых оболочках губ, ротовой полости (пятна Фордайса), в слюнных и околоушных железах, на языке, в гортани, глазах, орбитах, ресницах, на ладонях и подошвах, а также на наружных половых органах [3]. Однако о наличии сальных желез в пищеводе, органе энтодермального происхождения, сообщается редко, что обусловлено бессимптомным течением данной формы патологии. В связи с редкостью интерпретация эндоскопической картины эктопических сальных желез в пищеводе представляет сложности для дифференциальной диагностики на этапе проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), в связи с чем представляем клинический случай бессимптомной эктопии сальных желез в пищевод, обнару-

женной при проведении скрининговой ЭГДС с применением уточняющего метода эндоскопической диагностики – осмотра в узкоспектральном режиме (NBI).

Клиническое наблюдение

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России был направлен мужчина в возрасте 68 лет с жалобами на умеренные боли в области ранее проведенного хирургического вмешательства – лапароскопической резекции правой почки по поводу папиллярного почечноклеточного рака правой почки, G2 1 типа. Наследственный анамнез отягощен: у отца рак сигмовидной кишки.

При проведении комплексного обследования у пациента диагностированы сопутствующие соматические заболевания: гипертоническая болезнь 2-й степени риска сердечно-сосудистых осложнений и доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Вредные привычки отрицает. При общем осмотре: ожирение (рост 174 см, масса тела 92 кг, индекс массы тела 30,4 кг/м²); артериальное давление 115/70 мм рт. ст.; частота пульса 74 уд/мин; температура тела 36,6 °С. При физикальном осмотре всех органов и систем патологии не выявлено. Лабораторные показатели крови, мочи и кала в пределах нормы. Рентгенологическое и ульт-

развуковое исследование органов грудной клетки и брюшной полости: без существенных отклонений от нормы.

При выполнении ЭГДС в дистальной трети пищевода по всем стенкам определяются множественные плоско-возвышающиеся участки округлой формы белесовато-желтого цвета размерами от 1 до 3 мм в диаметре, слизистая оболочка диффузно разрыхленная и гиперемированная (рис. 1А). В нижележащих отделах – на уровне гастроэзофагеального перехода, в желудке, луковице и постбульбарных отделах двенадцатиперстной кишки – патологии не обнаружено.

При осмотре в режиме NBI по всем стенкам пищевода определяются множественные плоско-возвышающиеся белесоватые участки округлой формы, перифокально от которых слизистая оболочка визуально не изменена (рис. 1В). Пациенту была выполнена прицельная щипцовая биопсия для проведения морфологического исследования. Морфологическое исследование биопсийного материала с окраской гематоксилином и эозином выявило полосы расслоенного сквамозного эпителия пищевода над дольчатыми сальными железами. Каждая долька сальной железы состояла из полигональных клеток с мелкими ядрами и обильной прозрачной цитоплазмой, но струк-

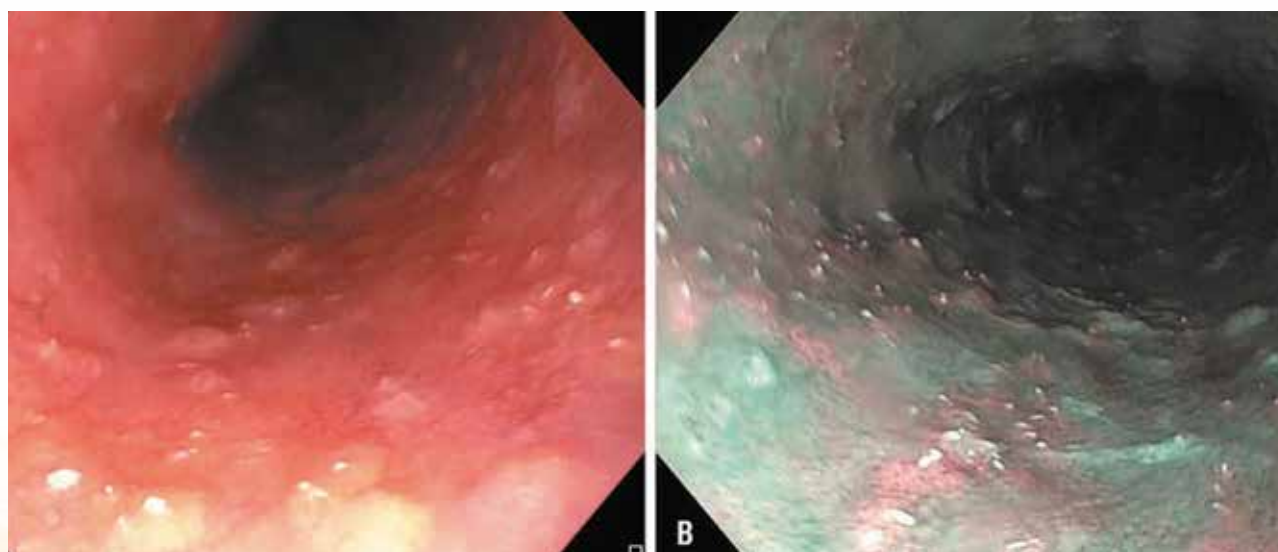


Рисунок 1. Эндоскопическая картина слизистой пищевода в режиме белого цвета (А) и в узкоспектральном режиме NBI (В)

тур волос, волосяных фолликулов и мышц, поднимающих волос, не определялось (рис. 2).

На основании морфологического исследования был установлен диагноз: эктопические сальные железы пищевода.

В связи с отсутствием у пациента жалоб на изжогу, отрыжку, боли в эпигастральной области и данных о возможном злокачественном потенциале эктопических сальных желез дальнейшее обследование и лечение данной патологии, включая медикаментозную терапию или эндоскопическую резекцию слизистой оболочки, не проводилось. Пациенту рекомендовано динамическое наблюдение.

Обсуждение

Сальные железы обычно обнаруживаются в тканях эктодермального и редко – в тканях энтодермального происхождения, например, в пищеводе [4]. В 1962 г. S. De La Pava и J.W. Pickren [5] впервые описали наличие сальных желез пищевода как гистологическую посмертную находку в 4 из 200 аутопсий. Кроме того, в 1978 г. T. Ramakrishnan и J.E. Brinker [6] сообщили о двух случаях подобных поражений, диагностированных с помощью ЭГДС: у 44-летнего мужчины и 60-летней женщины. С тех пор было зарегистрировано множество случаев эктопии сальных желез, но наличие эктопированных сальных желез в пищеводе человека до сих пор считается редким явлением. В большинстве клинических наблюдений средний возраст пациентов с данной патологией составляет 60 лет с одинаковым процентом распределения среди мужчин и женщин [7]. В литературе отсутствуют данные, подтверждающие возможную патогенетическую роль курения, алкоголя и дислипидемии в развитии этого заболевания [8]. Наш пациент – 68-летний мужчина без вредных привычек и без нарушений в клиническом и биохимическом анализе крови.

Патогенез развития эктопии сальных желез в пищевод до сих пор остается малоизученным. В настоящее время существуют две гипотезы

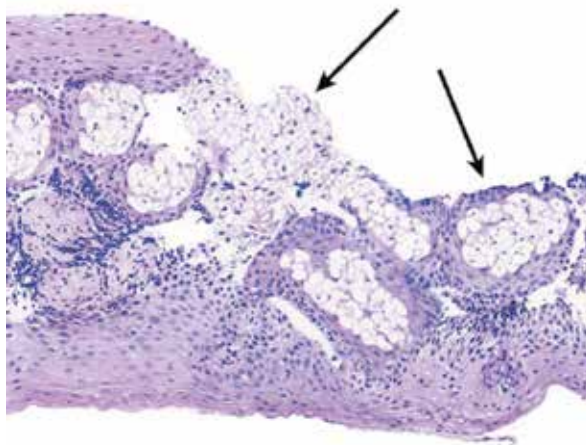


Рисунок 2. Морфологическая картина слизистой пищевода, полученной при щипцовой биопсии. Дольки зрелых себоцитов, расположенные в плоском эпителии (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

развития данной формы неоплазии – метапластическая и врожденная. Согласно метапластической гипотезе эктопические сальные железы образуются путем метаплазии слизистых желез пищевода. В соответствии с гипотезой врожденного происхождения, в основе патогенеза лежит врожденное неправильное развитие пищевода, когда орган развивался не из эктодермы, а из энтодермы. Однако при проведении крупномасштабных исследований аутопсий слизистой оболочки пищевода у младенцев и детей эктопические сальные железы обнаружены не были [9]. Большинство сообщений о сальных железах в пищеводе описывают клинические случаи пожилых пациентов, что более соответствует теории метапластического патогенеза заболевания [8, 10]. В пользу метапластической теории могут также свидетельствовать сообщения об увеличении количества поражений в течение определенного периода времени (по результатам проведения повторной ЭГДС) [11]. Известно, что пищевод содержит слизистые железы, напоминающие слюнные. В слюнных железах были обнаружены сальные железы. Считается, что эти железы обусловлены метаплазией (приобретенной дифференцировкой), поэтому неудивительно, что некоторые из многочисленных долек слизистых желез пищевода подвергаются метаплазии в сальные железы [12]. Однако для выяснения механизма, лежащего в основе раз-

вития эктопических сальных желез в пищеводе, необходимы дальнейшие исследования.

Патологическая локализация сальных желез в пищеводе в большинстве случаев протекает бессимптомно, в связи с чем данные поражения обнаруживаются случайно при проведении ЭГДС, как это было описано в нашем клиническом наблюдении [13]. В редких случаях у пациентов с сальными железами пищевода могут наблюдаться гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и симптомы, связанные с ней, такие как жжение за грудиной, кислотный рефлюкс и боль в эпигастральной области [14]. Однако патогенетическая связь между эктопическими сальными железами пищевода и данным заболеванием требует изучения.

Согласно данным научной литературы сальные железы пищевода не обладают потенциалом злокачественности. Встречаются лишь редкие сообщения о случаях карциномы сальной железы, возникающей в областях, содержащих значительное количество эктопических сальных желез [15–17], а также сообщения о случаях выявления эктопических сальных желез пищевода при раке пищевода или раке желудка [3, 18, 19].

Ввиду схожести эндоскопической картины эктопированных сальных желез и таких поражений пищевода, как грибовый эзофагит,

Таблица. Отличительные эндоскопические и патологоанатомические особенности при дифференциальной диагностике эктопии сальных желез в пищеводе

Диагноз	Эндоскопическая картина в пищеводе	Морфологическая картина	Отличие от эндоскопической картины эктопии сальных желез в пищеводе
Ксантома Xanthoma	Приподнятые зернистые (похожие на папоротник) желтоватые поражения, разбросанные по нормальной поверхности слизистой оболочки	Накопление липидов в больших круглых гистиоцитах в собственной пластинке слизистой оболочки. Клетки имеют небольшие ядра и разреженную цитоплазму, содержащую вакуоли	Ксантомы лишены центральной белой точки по типу «комедона». Ксантомы зернистые, а эктопированные сальные железы гладкие
Зернистоклеточная опухоль	Слегка приподнятая желтовато-белая, гладкая, узловая опухоль, располагающаяся сразу под интактным эпителием	Скопление крупных овоидных или полигональных клеток, содержащих зернистую и эозинофильную цитоплазму и мелкие ядра. Клетки разделены пучками коллагена	В зернистоклеточных опухолях отсутствует центральная белая точка по типу «комедона»
Гликогеновый акантоз	Слегка приподнятые серо-белые бляшки, обычно шириной 2–10 мм	Клеточная гиперплазия и увеличение клеточного гликогена. Отсутствие атипии и воспаления	При гликогеновом акантозе поражения белые полностью, а не только в центре
Кандидоз Candidiasis	Кремowo-белые бляшковидные поражения с перифокальной гиперемией	Спутанные псевдогифы и почкующиеся споры в фибринозном экссудате и в остатках некротизированных клеток	При кандидозном поражении определяются сплошные кремowo-белые творожистые наложения
Папиллома Papilloma	Экзофитное образование с дольчатой структурой белесоватого цвета на фоне неизменной слизистой оболочки	Папиллярная пролиферация недиспластического плоского эпителия с фиброваскулярными ядрами собственной пластинки	Приподнятое дольчатое образование с отсутствием центральной белой точки по типу «комедона»

гликогеновый акантоз, ксантомы, папилломы и зернистоклеточные опухоли, проведение дифференциальной диагностики может вызвать большие сложности. Основным эндоскопическим признаком, обладающим высокой специфичностью и позволяющим на этапе эндоскопического исследования установить предварительный диагноз эктопии сальных желез пищевода, является наличие центральной белой точки по типу «комедона» на поверхности образований. Основные эндоскопические признаки, характерные для различных поражений пищевода, представлены в таблице [11, 20–26].

При ЭГДС: сальные железы пищевода чаще локализуются в его средней и нижней трети и представлены желтовато-серыми, слегка приподнятыми, бляшковидными образованиями [11]. Количество желез варьируемо – от единичных до множественных. I.F. Wei et al. [14] сообщили, что количество сальных желез варьировало в за-

висимости от отдела пищевода, их диаметр составлял от 1 до 20 мм. В нашем клиническом наблюдении сальные железы образовали около 20 очагов размерами от 1 до 3 мм в диаметре, локализованных в средней и нижней трети пищевода.

При микроскопическом исследовании эктопические сальные железы обычно имеют нормальную дифференцировку сальных клеток, часто с дольчатой структурой, с характерной микровезикулярной вакуолизацией и маленькими темными ядрами, в ряде случаев может наблюдаться экскреторный проток [18, 27]. В нашем клиническом наблюдении гистологическая картина соответствовала строению сальных клеток, за исключением отсутствия экскреторных протоков, также дополнительно отмечалась гиперплазия сквамозного эпителия.

Заключение

Таким образом, эктопия сальных желез в пищеводе является

редким клиническим наблюдением и характеризуется, как правило, бессимптомным течением заболевания с благоприятным прогнозом. При наличии жалоб со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта пациенту может быть назначена симптоматическая медикаментозная терапия. Эндоскопическое лечение в объеме эндоскопической резекции сальных желез пищевода не рекомендуется. По визуальной эндоскопической картине данная форма неоплазий требует проведения дифференциальной диагностики с другими патологическими новообразованиями пищевода – зернистоклеточной опухолью, папилломой, ксантомой, гликогеновым акантозом и кандидозной инфекцией, поэтому на этапе эндоскопического осмотра ЭГДС должна сопровождаться виртуальной хромоскопией – осмотром в режиме узкого спектра света и биопсией.

Список литературы:

1. John F, Raghuraman V.U., Taylor J.R. Ectopic sebaceous glands in the esophageal mucosa. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(6):xxxii. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.021.
2. Allen M., Grachtchouk M., Sheng H. et al. Hedgehog signaling regulates sebaceous gland development. Am J Pathol. 2003;163:2173–2178. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63574-2.
3. Bae J.Y., Chon C.Y., Kim H. Sebaceous glands in the esophagus. J Korean Med Sci. 1996;11:271–274. DOI: 10.3346/jkms.1996.11.3.271.
4. Suttorp A.C., Heike M., Fahndrich M. et al. Heterotopic sebaceous glands in the esophagus: Case report with review of the literature. Pathologie. 2013;34:162–164. DOI: 10.1007/s00292-012-1714-5.
5. De La Pava S., Pickren J.W. Ectopic sebaceous glands in the esophagus. Arch Pathol. 1962;73:397–399. PMID: 13884272.
6. Ramakrishnan T., Brinker J.E. Ectopic sebaceous glands in the esophagus. Gastrointest Endosc. 1978;24:293–294. DOI: 10.1016/s0016-5107(78)73547-9.
7. Nishisaki H., Yasutake K., Nakashima T. et al. Five cases with ectopic esophageal sebaceous glands. Digest Endosc. 1997;9:207–212.
8. Bertoni G., Sassatelli R., Nigrisoli E. et al. Ectopic sebaceous glands in the esophagus: Report of three new cases and review of the literature. Am J Gastroenterol. 1994;89:1884–1887. PMID: 7942688.
9. Rector L., Connerley M. Aberrant mucosa in the esophagus in infants and children. Arch Pathol. 1941;31:285–294.
10. Wang W.P., Wang W.S., Tsai Y.C. Multiple tiny ectopic sebaceous glands discovered throughout entire esophageal tract. Dig Dis Sci. 2009;54:2754–2757. DOI: 10.1007/s10620-008-0676-1.
11. Kim T.H., Song J.H., Kim T.H. et al. A case of ectopic sebaceous glands in the esophagus. Korean J Helicobacter Upper Gastrointest Res. 2012;12:249. DOI: 10.7704/kjhugr.2012.12.4.249.
12. Zak F.G., Lawson W. Sebaceous glands in the esophagus. First case observed grossly. Arch Dermatol. 1976;112:1153–1154. PMID: 952538.
13. Shin J.H., Jung J.H., Choi H.J. et al. Ectopic sebaceous glands in the esophagus: A case report. Korean J Pathol. 2006;40:448–451.
14. Wei I.F., Chang C.C., Fang C.L. et al. Education and imaging. Gastrointestinal: Ectopic sebaceous glands in the esophagus. J Gastroenterol Hepatol. 2008;23:338. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05303.x.
15. Liu C.J., Chang K.W., Chang R.C. Sebaceous carcinoma of buccal mucosa. Report of a case. Int J Oral Maxillofac Surg. 1997;26:293–294. DOI: 10.1016/s0901-5027(97)80873-9.
16. Alawi F., Siddiqui A. Sebaceous carcinoma of the oral mucosa: case report and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005;99:79–84. DOI: 10.1016/j.tripleo.2004.05.007.
17. Moghaddam Y., Lindsay R., Tolhurst J. et al. A case of sebaceous carcinoma arising in a benign cystic teratoma of the ovary and review of the literature. Scott Med J. 2013;58:e18–e22. DOI: 10.1177/0036933013482665.
18. Nakanishi Y., Ochiai A., Shimoda T. et al. Heterotopic sebaceous glands in the esophagus: Histopathological and immunohistochemical study of a resected esophagus. Pathol Int. 1999;49:364–368. DOI: 10.1046/j.1440-1827.1999.00874.x.
19. Kim S.M., Im E.H., Jung S.H. et al. A case of ectopic sebaceous glands in the esophagus. Korean J Gastrointest Endosc. 2005;31:320–322.
20. Montalvo N., Tapia V., Padilla H. et al. Heterotopic sebaceous glands in the esophagus, a very rare histopathological diagnosis: a case report and review of the literature. Clin Case Rep. 2017;5:89–92. DOI: 10.1002/ccr3.791.
21. Tsai S.J., Lin C.C., Chang C.W. et al. Benign esophageal lesions: endoscopic and pathologic features. World J Gastroenterol. 2015;21:1091–1098. DOI: 10.3748/wjg.v21.i4.1091.
22. Bang C.S., Kim Y.S., Baik G.H. et al. Xanthoma of the esophagus. Clin Endosc. 2014;47:358–361. DOI: 10.5946/ce.2014.47.4.358.
23. Akhtar I., Bhajjee F., Braunberger R.C. et al. Esophagus. (Electronic resource.) URL: <http://www.pathologyoutlines.com/esophagus.html> (access date: 20.04.2023).
24. Nazligül Y., Aslan M., Esen R. et al. Benign glycogenic acanthosis lesions of the esophagus. Turk J Gastroenterol. 2012;23(3):199–202. DOI: 10.4318/tjg.2012.0501.
25. Tipirneni K., Mehl A., Bowman B. et al. Esophageal Granular Cell Tumor: A Benign Tumor or an Insidious Cause for Concern? Ochsner J. 2016;16(4):558–561. PMID: 27999519.
26. Wong M.W., Bair M.J., Shih S.C. et al. Using typical endoscopic features to diagnose esophageal squamous papilloma. World J Gastroenterol. 2016;21;22(7):2349–2356. DOI: 10.3748/wjg.v22.i7.2349.
27. Marcial M.A. and Villafana M. Esophageal ectopic sebaceous glands: Endoscopic and histologic findings. Gastrointest Endosc. 1994;40:630–632. DOI: 10.1016/s0016-5107(94)70268-3.

Успешное лечение ГЭРБ – весь секрет в правильной тактике?



Дорота Васько-Чопник, доктор медицинских наук¹

¹Clinic of Gastroenterology and Hepatology, The Silesian Piasts Medical University in Wrocław

На протяжении многих лет лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни представляет интерес как для врачей первичного звена, так и для узких специалистов. Несмотря на появление все более мощных антисекреторных препаратов, по-прежнему есть возможности для улучшения показателей успешности лечения этого, на первый взгляд, несерьезного заболевания и связанных с ним внепищеводных осложнений. Литературные данные показывают, что некоторые пациенты не полностью удовлетворены результатами лечения и нуждаются в более интенсивном или модифицированном ведении, однако в настоящее время не существует конкретных рекомендаций на этот счет. Существующая тенденция заключается в использовании больших доз препаратов, подавляющих желудочную секрецию (ингибиторы протонной помпы, ИПП), и включении других классов лекарственных препаратов, прокинетиков или препаратов местного действия (режим «поэтапно возрастающей» терапии, *step-up*). Тем не менее, растет неэффективность этой стратегии, поскольку она не обеспечивает полного облегчения симптомов или предотвращения рецидивов. В эпоху появления безопасных прокинетических препаратов, например, итоприда, представляется разумным изменить подход, т.е. начинать терапию с интенсивного лечения до достижения адекватного контроля симптомов, за которым должно следовать постепенное снижение доз препаратов (режим «поэтапно снижающейся» терапии, *step-down*). Такой подход также способствует более быстрому улучшению самочувствия и позволяет сократить прием препаратов, ингибирующих секрецию, во время пандемии COVID-19, что рекомендуется в связи с более тяжелым течением инфекции у пациентов, получающих лечение ИПП, не влияя при этом на восприимчивость к вирусу. В настоящее время не появилось новых исследований, в которых сравниваются обе стратегии, однако проведено достаточно надежных рандомизированных исследований, которые свидетельствуют в пользу комбинированного применения ИПП и прокинетиков с целью улучшения результатов лечения ГЭРБ.

На данный момент лечение ГЭРБ основано на увеличении дозы ингибиторов протонной помпы (ИПП) и добавлении других препаратов, таких как прокинетики или препараты местного действия. Однако такой подход не всегда эффективен.

Сейчас доступны безопасные прокинетические препараты, и поэтому рекомендуется начинать лечение ГЭРБ с наиболее эффективных препаратов с целью быстрого облегчения симптомов. После этого дозу препарата можно постепенно снижать до поддерживающего уровня.

Эта стратегия называется *step-down*-терапией, она способствует более быстрому облегчению состояния и позволяет снизить дозировку ИПП, что рекомендуется в связи с более тяжелым течением заболевания COVID-19 у пациентов, получающих лечение ИПП.

Ведение пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, или ГЭРБ базируется на стандартной программе, которая включает в себя прием ингибиторов протонной помпы, в больших дозах, и возможное добавление других классов препаратов – прокинетиков, антацидов или аль-

гинатов, других препаратов местного действия. Такой метод лечения не всегда работает хорошо. Полученные доказательства свидетельствуют о том, что на начальном этапе лечения целесообразно использовать комбинированную терапию, например, сочетание прокинетиков с ингибиторами протонной помпы и эпизодическим приемом гастропротекторов. Можно рассмотреть возможность изменения привычной стратегии медикаментозного лечения «поэтапно возрастающей» (*step-up treatment*) на «поэтапно снижающуюся» терапию (*step-down treatment*).

Адрес для корреспонденции: dr hab. n. med. Dorota Wasiko-Czopnik Chair and Clinic of Gastroenterology and Hepatology, The Silesian Piasts Medical University in Wrocław; e-mail: dorota.wasiko-czopnik@umed.wroc.pl

© 2021 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

Введение

Мы практически все знаем об особенностях лечения ГЭРБ, но все же, несмотря на разнообразие и большой выбор современных препаратов, мы сталкиваемся с проблемой выбора оптимальной эффективной терапии. Что влияет на ее успех?

Ниже мы подробно рассмотрим, как будет выглядеть история болезни на примере типичного пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. В большинстве случаев речь идет о человеке с наличием симптомокомплекса рефлюкса на протяжении многих лет, ощущением дискомфорта или жжения за грудиной (изжогой), отрыжкой, срыгиванием, одинофагией или болью в эпигастральной области. Такой пациент пытается справиться самолечением, постоянно принимает безрецептурные препараты, например, эзофагопротекторы, антациды и алгинаты, антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонной помпы. В случае если безрецептурные препараты не помогают, пациенты в большинстве случаев прибегают к самостоятельному увеличению дозы препарата, что не всегда приносит облегчение и заставляет их обратиться за квалифицированной медицинской помощью. Первыми к кому обращаются пациенты – это фармацевт или врач общего профиля, реже – к гастроэнтерологу. В этой ситуации врач осуществляет замену препаратом с другим действующим веществом аналогичного действия или выписывает другое лекарственное средство симптоматического или местного действия. При сохранении симптомов пациента направляют на эндоскопическое исследование. Это редко приводит к пересмотру схемы лечения. Вместо этого пациент испытывает разочарование или даже гнев из-за вынужденных ограничений и изменения образа жизни, продолжает бесконтрольный прием лекарственных препаратов для облегчения своего состояния. Такое поведение не

оправдывает ожиданий пациента, поэтому с ним целесообразно провести беседу, в ходе которой рассказать о предпосылках развития заболевания и предоставить информацию о прогнозе и возможных осложнениях ГЭРБ. После врачебной консультации пациент рассчитывает с помощью терапии в короткие сроки избавиться от тягостных симптомов. Кроме того, он надеется, что принимаемые им препараты будут хорошо переноситься, лишены побочных эффектов и, при отсутствии тревожных симптомов, позволят избежать довольно неприятных исследований, таких как эзофагогастроуденоскопия, рН-импедансометрия или манометрия пищевода.

Особенности ведения пациентов с ГЭРБ

Наиболее распространенным методом является «поэтапно возрастающая» терапия. Начальная фаза включает назначение эмпирической терапии ингибитором кислоты протонной помпы в стандартной терапевтической дозе продолжительностью 4–8 недель. У каждого четвертого пациента адекватный ответ на такую терапию отсутствует. У 59 % пациентов симптомы ГЭРБ (изжога и/или кислая регургитация) купируются недостаточно, в связи с чем возникает необходимость в увеличении дозы ИПП. На следующем этапе производят замену ИПП на другой препарат или двукратное увеличение его дозы для приема в течение 4–8 недель. В случае неудачи обычно предпринимается еще одна попытка изменить схему лечения рефлюкс-эзофагита, назначают другой лекарственный препарат, например, блокатор H₂-рецепторов, на следующие 4–8 недель, которые в реальной практике растягиваются на месяцы. При безуспешности терапии врач обычно направляет пациента к гастроэнтерологу для более глубокой диагностики. Необходимо рассмотреть, соответствует ли такая антисекреторная терапия реальным потребностям пациента.

Причины возникновения, течение и лечение ГЭРБ

Возникновение этого хронического заболевания обусловлено повышением секреции соляной кислоты в желудке, терапия которого заключается в первую очередь в применении высокоэффективных антисекреторных препаратов. Факторами, способствующими развитию ГЭРБ, являются нарушения пищевода клиренса, неэффективная моторика пищевода, несостоятельность нижнего пищевода сфинктера, преходящие эпизоды расслабления нижнего пищевода сфинктера и грыжа пищевода отверстия диафрагмы (ГПОД). Развитию рефлюкс-эзофагита способствуют также и нарушение эвакуаторной функции желудка в виде замедления его опорожнения, пилороспазм и предрасположенность к рефлюксу желчи. Анализ вышеперечисленных факторов проясняет диспропорцию между количеством факторов, связанных с моторной дисфункцией пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, и избыточной секрецией желудочного сока. Поэтому эффективное этиотропное лечение должно иметь двойное действие – восстановление моторной функции верхних отделов пищеварительного тракта и нормализацию кислото-секретирующей функции желудка, что на практике означает комбинированное применение прокинетического препарата вместе с ингибитором протонной помпы (H₂-блокаторы и антациды/альгинаты могут назначаться «по требованию») [1].

Неясно, удовлетворяет ли в действительности потребностям пациента тактика «поэтапно возрастающей» терапии. Возможны ли более эффективные методы лечения, и есть ли у нас тому веские литературные доказательства? Может ли оказаться результативнее «поэтапно снижающаяся» терапия?

Тема сама по себе конечно не является новой, но, несмотря на большой опыт, мы до сих пор не разработали эффективных схем лечения ГЭРБ, которые удовлетворя-

ли бы интересы как пациента, так и врача.

«Возрастающая» или «снижающаяся» терапия?

В американских проспективных исследованиях было проведено наблюдение за 117 пациентами в течение 6 месяцев. На начальном этапе в течение 8 недель они получали двойную дозу ИПП (лансопризол 30 мг 2 раза в сутки или омепризол 20 мг 2 раза в сутки), а в последующие 8 недель они были переведены на однократный прием. Совокупной конечной точкой была эффективность step-down-терапии, качество жизни и расходы на лечение. У 79,5 % пациентов, прошедших 8-недельную двойную терапию ИПП отмечалось полное исчезновение экстраэзофагеальных симптомов ГЭРБ после снижения дозы препарата до стандартной, качество жизни при этом не ухудшилось, а расходы на лечение снизились [2]. Аналогичные результаты были получены в ходе исследований, проведенных в Японии. В этих исследованиях была проведена оценка схемы «поэтапно снижающейся» терапии у пациентов с рефлюкс-эзофагитом в отношении качества жизни с продолжительностью курса 16 недель. Все пациенты были случайным образом разделены на три группы. Пациенты первой группы получали лансопризол 30 мг/сут в течение 8 недель, с последующим приемом блокатора H₂-рецепторов в течение следующих 8 недель, второй группы – лансопризол 30 мг/сут в течение 8 недель с последующим снижением дозы препарата до 15 мг/сут в течение следующих 8 недель. Пациенты третьей группы получали лансопризол в дозе 15 мг/сут в течение 16 недель. Наилучшие результаты были отмечены как по показателям разрешения симптомов и продолжительности эффекта, так и по улучшению качества жизни в группе step-down-терапии лансопризолом в дозах 30 мг и 15 мг. После 16 недель наблюдения при использовании различных вариантов «поэтапно снижающейся» терапии наилучший результат – самое вы-

сокое качество жизни – показала группа, которая получала двойную дозу ИПП с последующим снижением дозы до стандартной [3].

В связи с этиологией ГЭРБ и результатами, полученными в ходе исследований, стоит рассмотреть вопрос о том, является ли применение комбинации препаратов из двух групп одинаково хорошим решением. Проспективные двойные слепые рандомизированные исследования в двух группах пациентов, которые получали ИПП (пантопризол 40 мг/сут) и итоприд (50 мг 3 раза в сутки), а также ИПП (пантопризол 40 мг/сут) и плацебо, подтвердили, что добавление прокинетики итоприда гидрохлорида к терапии ИПП при ГЭРБ достоверно повышает эффективность лечения, улучшает общее состояние пациентов и снижает частоту рецидивов [4,5]. Интересно, что другие рандомизированные исследования свидетельствуют о повышении эффективности у пациентов с ГЭРБ независимо от используемого ингибитора протонной помпы [6]. Комбинация итоприда с ИПП показала более высокую эффективность терапии как в купировании симптомов ГЭРБ, так и в результатах эндоскопических исследований по сравнению с комбинацией с домперидоном. Применение домперидона находится под запретом в Польше, но он широко используется в других странах [7].

Возможность снизить дозы ИПП с одновременным сохранением благоприятных показателей

терапии особенно значима в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. В последнее время все активнее ведутся дискуссии о побочных реакциях ингибиторов, чем об их эффективности, которая наглядно проявлялась в течение многих лет. За последнее десятилетие неоднократно документировались побочные эффекты применения ИПП у пациентов с пневмонией, в первую очередь при использовании искусственной вентиляции легких. В крупном когортном исследовании (N = 132 316), проведенном в Южной Корее, оценивалось влияние ИПП на течение инфекции у пациентов с диагнозом COVID-19. В ходе исследования было установлено, что применение ингибиторов протонной помпы не повышает восприимчивость к вирусу, однако использование препарата в этой группе пациентов было связано с более тяжелым течением инфекции и возникновением осложнений. Кратковременная непрерывная терапия ИПП (<1 месяца) повышала риск возникновения постковидного синдрома до 90 % у пациентов, но не усиливала восприимчивость к инфекции. Необходимым условием является индивидуальная оценка соотношения польза/ риск применения ИПП при лечении кислотозависимых заболеваний [8]. Может ли схема «поэтапно снижающейся» терапии с прицелом на этиотропное лечение стать выходом в поиске эффективных методов лечения ГЭРБ? Учитывая аргументы рандомизированных

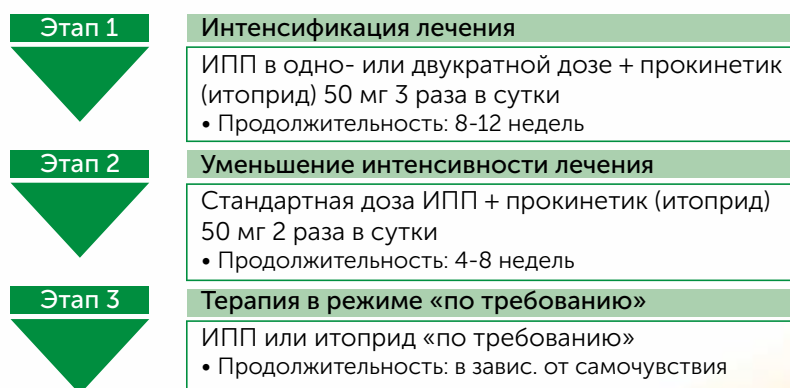


Рисунок 1. Предлагаемая схема «поэтапно снижающейся» терапии с учетом этиотропного лечения

ИПП – ингибитор протонной помпы

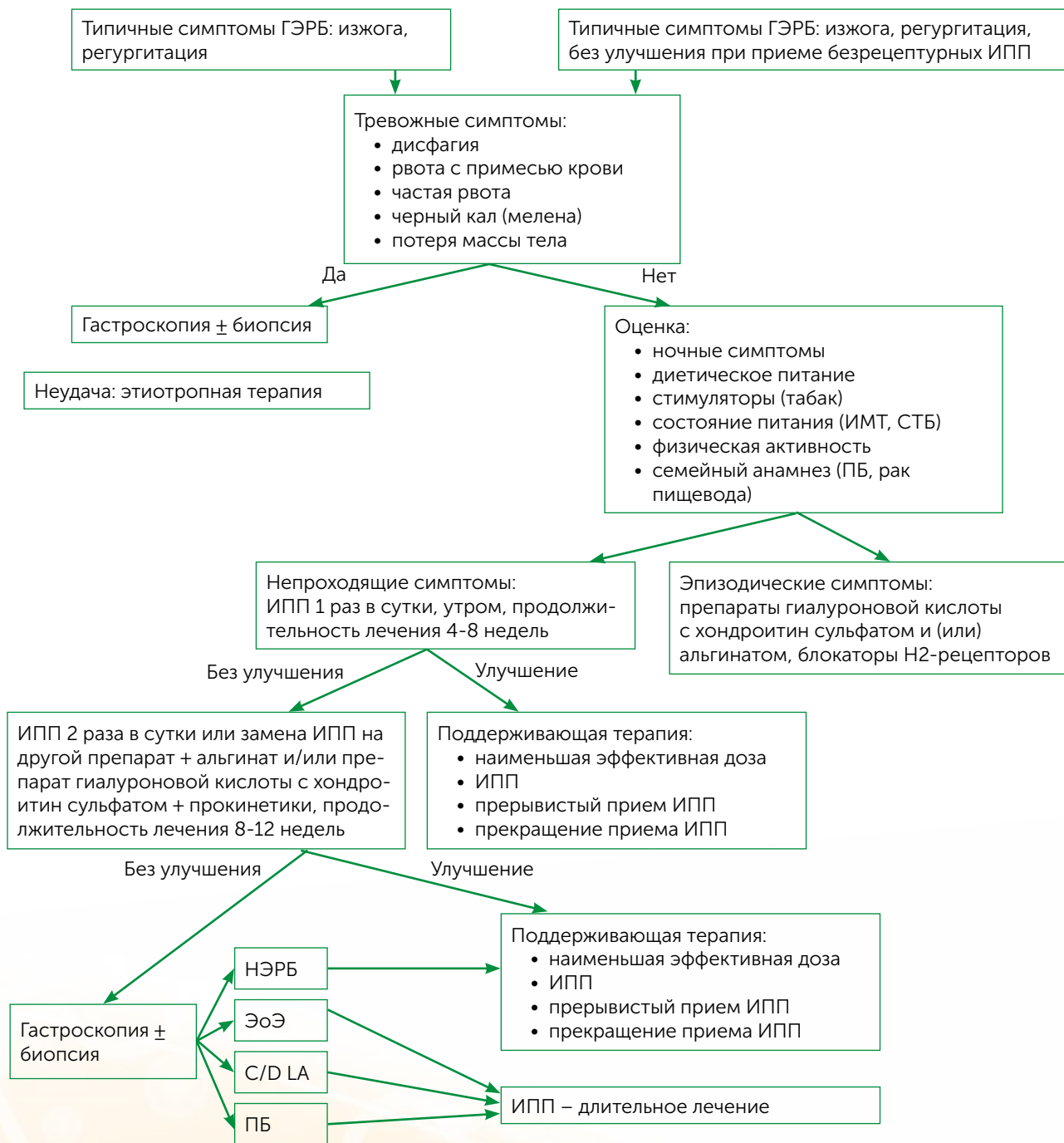


Рисунок 2. Алгоритм лечения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [10]

ПБ, пищевод Барретта; ИМТ, индекс массы тела; C/D LA, эрозивный эзофагит (степени С и D Лос-Анжелесской классификации); ЭоЭ, эозинофильный эзофагит; ГЭРБ, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; НЭРБ, неэрозивная рефлюксная болезнь; ОТС, безрецептурный препарат; ИПП, ингибитор протонной помпы; СТБ, ИТБ, соотношение талии к бедрам.

и наблюдательных исследований, имеющиеся в литературе, можно выделить три этапа такой схемы (рис. 1):

- этап 1 – период интенсификации терапии, т. е. прием в стандартных дозах с последующим увеличением до двойной стандартной дозы ИПП с прокинетиком (например, итоприд, без-

опасный препарат, подходящий для длительной терапии, применяется в дозе 50 мг 3 раза в сутки) в течение 8-12 недель, до 16 в отдельных случаях

- этап 2 – последующее уменьшение интенсивности лечебного воздействия после получения субъективного улучшения самочувствия пациента: стан-

дартная доза ИПП с прокинетиком в меньшей дозе (например, итоприд 50 мг 2 раза в сутки) в течение 4-8 недель

- этап 3, который является конечной целью лечения, ГЭРБ-поддерживающая терапия в режиме «по требованию» (on demand), т. е. прием ИПП или итоприда при эпизодическом появлении жалоб.

Дополнительным преимуществом использования такой стратегии является положительное влияние прокинетиков у пациентов, получающих ИПП, на снижение риска развития синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР). Это достигается, с одной стороны, за счет возможного снижения дозы препарата, а с другой – за счет усиления пропульсивной моторики кишечника. В перекрестном исследовании с участием 147 пациентов частота развития СИБР и замедления орально-цекального транзита наблюдалась у пациентов с ГЭРБ или функциональной диспепсией, которые получали ИПП в течение 3 месяцев (группа А), по сравнению с пациентами, принимавшими ИПП плюс прокинетики, включая итоприд, также в течение 3 месяцев (группа В). Среди всех пациентов, включенных в исследование, избыточный бактериальный рост был зарегистрирован у 13,18 % пациентов в группе А (монотерапия ИПП) и у 1,78 % пациентов в группе В (ИПП с прокинетиком), соответственно, что подтверждает, что применение прокинетического

препарата у пациентов, получающих лечение ингибитором протонной помпы, может снизить риск развития синдрома [9].

В 2019 году были опубликованы рекомендации по ведению пациентов с симптомами ГЭРБ для врачей первичного звена.

Рабочая группа считает целесообразной интенсификацию терапии ГЭРБ на основании литературных данных. Авторы советуют в случае отсутствия улучшения и до обращения к гастроэнтерологу провести интенсификацию лечения ГЭРБ путем применения ИПП в двойной дозе, прокинетического препарата в полной дозе (итоприд 50 мг 3 раза в сутки) и препаратов, снижающих повреждающие свойства рефлюктата и защищающих слизистую оболочку пищевода при необходимости, как комплекс гиалуроновой кислоты с хондроитин сульфатом. Можно пропустить предыдущие этапы курса и сразу увеличить объем терапии при наличии в анамнезе предыдущего приема ИПП в базовой дозе [10]. Вышеупомянутая схема алгоритма лечения ГЭРБ представлена на рисунке 2.

Заключение

Успех в лечении ГЭРБ зависит от выбора подходящей терапевтической стратегии. Результаты исследований подтверждают важность корректировки дозы ИПП, как удвоение дозы, или перехода на другой ИПП, включения прокинетиков в комбинации как на каждом этапе лечения, так и «по требованию». Оценку эффективности проведенных мероприятий следует проводить через 8-12 недель с уменьшением дозы препарата по обсуждаемой схеме.

Однозначные рекомендации по выбору «возрастающей» или «снижающейся» терапии отсутствуют, поэтому выбор также должен определяться с учетом индивидуальных особенностей пациента. Тем не менее, более убедительные аргументы склоняются в пользу терапии step-down, поскольку она является более эффективной и фармакоэкономически выгодной, что позволяет добиться более быстрого улучшения состояния и контроля над симптомами, сокращения продолжительности лечения, и уменьшения доз, особенно ИПП, и достижения терапевтической цели в режиме «по требованию».

Список литературы:

1. Chen J, Brady P Gastroesophageal reflux disease: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Gastroenterol Nurs* 2019;42(1):20-8
2. Inadomi JM, McIntyre L, Brnard L, et al. Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *Am J Gastroenterol* 2003;98(9):1940-4
3. Mine S, Iida T, Tabata T, et al. Management of symptoms in step-down therapy of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Hepatol* 2005;20(9):1365-70
4. Waleed FE, Samya AF, Hanaa F, et al. Virtue of adding prokinetics to proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux disease: prospective study. *Journal of Otolaryngology – Head & Neck Surgery* 2011;40(4):350-6
5. Pradeep KBT, Mamatha KR, Nagesh NS, et al. A comparative prospective study to assess the clinical efficacy and safety of pantoprazole monotherapy versus pantoprazole and itopride dual therapy in patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary care hospital. <https://www.researchgate.net/publication/308598662>. doi: 10.18203/2319-2003.ijbcp20163218
6. Chen L, Bai B, Song, et al. Clinical curative effect observation and nursing experience of treatment of gastroesophageal reflux disease with esomeprazole combined with itopride. *Acta Medica Mediterranea* 2016;32:1173
7. Rahul K, Balbir S, Priyamvada S. Comparative evaluation of itopride and domperidone in gastroesophageal reflux disease. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology* 2014;3(3). doi: 10.5455/2319-2003.ijbcp20140604
8. Lee SW, Ha EK, Yeniova AO, et al. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut* 2021;70(1):76-84
9. Pruthvi CR, Rakesh K, Surinder VR, et al. Risk of small intestinal bacterial overgrowth in patients receiving proton pump inhibitors versus proton pump inhibitors plus prokinetics. *JGH Open* 2018;2(2):47-53. doi: 10.1002/jgh3.12045
10. Gąsiorowska A, Janiak A, Waśko-Czopnik D et al. Management in patients with gastroesophageal reflux disease symptoms – recommendations for family doctors. *Lekarz POZ* 2019; 3-4:245-65

Итомед®

итоприда гидрохлорид

Торговое наименование

Итомед®

Международное непатентованное название

Итоприд

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг

Фармакотерапевтическая группа

Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения функциональных расстройств ЖКТ. Стимуляторы моторики ЖКТ. Итоприд.
Код АТХ А03FA07

Показания к применению

Препарат предназначен для лечения симптомов функциональной неязвенной диспепсии, обусловленных снижением моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ):

- вздутие живота
- чувство быстрого насыщения
- боль или дискомфорт в верхней половине живота
- анорексия
- изжога
- тошнота
- рвота

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любым вспомогательным веществам
- состояния, при которых повышение сократительной активности желудочно-кишечного тракта может быть вредным, например, при желудочно-кишечном кровотечении, механической обструкции или перфорации
- пациентам с редкими наследственными заболеваниями: непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы
- беременность и период грудного вскармливания
- детский возраст до 18 лет,
- если у вас галактоземия

Необходимые меры предосторожности при применении

Препарат Итомед® следует назначать с осторожностью:

- пациентам, для которых появление холинергических побочных реакций (связанных с усилением действия ацетилхолина под влиянием итоприда) может усугубить течение основного заболевания
- пациентам во время гематологического обследования (при появлении побочных реакций лечение должно быть приостановлено)
- пожилым пациентам. Учитывая снижение у них функции печени и почек, должны находиться под постоянным наблюдением врача для того, чтобы в случае проявления побочных реакций, своевременно провести необходимые мероприятия, например, снизить дозировку или прекратить терапию
- пациентам с нарушением функции печени или почек. Пациенты с нарушением функции печени и почек должны находиться под тщательным контролем врача, а в случае неблагоприятных реакций необходимо принимать соответствующие меры, такие, как снижение дозы или прекращение лечения.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитета медицинского и фармацевтического контроля»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от «22» февраля 2023 г. № N061056

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Метаболическое взаимодействие вряд ли возможно, т.к. итоприд метаболизируется под действием флавиновзависимой монооксигеназы (FMO), а не изоферментов системы цитохрома P450. При одновременном применении препарата Итомед® с варфарином, диазепамом, диклофенаком натрия, тиклопидина гидрохлоридом, нифедипином и нитроглицерином изменений связывания с белками не наблюдалось. Итоприд усиливает моторику желудка, поэтому он может повлиять на всасывание других одновременно применяемых внутрь препаратов. Особую осторожность следует соблюдать при применении препаратов с низким терапевтическим индексом, а также форм с замедленным высвобождением активного вещества или препаратов с кишечнорастворимой оболочкой. Противоязвенные средства, такие как циметидин, ранитидин, тепренон и цетраксат, не влияют на прокинетику итоприда. Антихолинергические средства могут ослабить эффект препарата Итомед®. Во время лечения не следует применять алкогольные напитки.

Специальные предупреждения

Итомед® может вызвать повышение уровня пролактина. При появлении симптомов галактореи или гинекомастии, необходимо прервать лечение или полностью прекратить. Препарат содержит лактозу, с осторожностью назначать больным с сахарным диабетом. Пациентам, страдающим редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, недостаток Лапп лактазы или мальабсорбция глюкозы и галактозы не следует принимать этот препарат.

Применение в педиатрии

Учитывая недостаток данных о безопасности и эффективности препарата в педиатрической практике рекомендуется воздержаться от его назначения в детском возрасте.

Во время беременности или лактации

Безопасность применения препарата в период беременности не была проверена, поэтому его применение в период беременности не рекомендуется. Итоприд проникает в материнское молоко. Учитывая недостаток опыта по его применению женщинами во время кормления грудью, препарат не рекомендуется использовать в период лактации.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами

В терапевтических дозах препарат не влияет на скорость психомоторных реакций и концентрацию внимания. При применении препарата Итомед® нельзя исключить снижения концентрации внимания в связи с такими побочными реакциями как головокружение и раздражительность.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Доза для взрослых – по 50 мг (1 таблетка) 3 раза/сут до еды. Рекомендуемая суточная доза составляет 150 мг. Указанная доза может быть снижена с учетом возраста больного, в зависимости от тяжести заболевания.

Метод и путь введения

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая большим количеством жидкости.

Длительность лечения

Доза и длительность лечения зависит от клинического состояния пациента.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: усиление побочных эффектов.
Неотложные процедуры: при возможной передозировке показано промывание желудка и симптоматическая терапия.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Выделяют следующие категории частоты возникновения нежелательных реакций: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Система органов по MedDRA	Частота	Нежелательные реакции
	Часто	Нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе, диарея	Повышенное слюноотделение
Лабораторные и инструментальные данные		Повышенный уровень аминотрансферазы, пониженное число белых кровяных телец
Нарушения со стороны нервной системы		Головокружение Головная боль
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь

НР – пострегистрационный опыт применения

О следующих нежелательных реакциях сообщалось спонтанно во время пострегистрационного применения. Невозможно точно оценить частоту возникновения по имеющимся данным.

Расстройства кровеносной и лимфатической системы
Лейкопения и тромбоцитопения

Нарушения со стороны иммунной системы
Повышенная чувствительность, включая анафилактическую реакцию

Нарушения со стороны эндокринной системы
Повышенный уровень пролактина в крови.

Нарушения со стороны нервной системы Головокружение, головная боль и тремор.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта
Диарея, запор, боль в животе, повышенное слюноотделение и тошнота.

Нарушения со стороны печени и желчных путей
Желтуха

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей
Сыпь, эритема и зуд

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы

Гинекомастия

Лабораторные и инструментальные данные

Повышенный уровень аспартат-аминотрансферазы, аланин-аминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, повышенный уровень щелочной фосфатазы и билирубина в крови.

Если у вас проявились какие-либо нежелательные реакции, сообщите об этом своему врачу или фармацевту. Это могут быть любые возможные нежелательные реакции, не указанные в этом листке-вкладыше.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля

Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>.

Дополнительные сведения

Состав лекарственного средства

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит

активное вещество - итоприда гидрохлорид, 50 мг,
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный прежелатинизированный, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат,
пленочная оболочка Опадрай II белый 85F18422: титана диоксид Е 171, тальк, спирт поливиниловый, полиэтиленгликоль.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки круглой формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, от белого до почти белого цвета, с насечкой для разлома, диаметром около 7 мм.

Форма выпуска и упаковка

По 20 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, помещают в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлоридной/поливинилдихлоридной фольги и фольги алюминиевой.

По 2 или 5 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Срок хранения

5 лет

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.»
Телчска 377/1, Михле, 140 00
Прага 4 Чешская Республика
Телефон/ факс: 00420 241013111,
e-mail: promed@promedcs.com

Держатель регистрационного удостоверения

«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.»
Телчска 377/1, Михле,
140 00 Прага 4, Чешская Республика
Телефон/ факс: 00420 241013111,
e-mail: promed@promedcs.com

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 «ПРОМ.МЕДИК.КАЗ.»
г. Алматы, район Наурызбайский,
Микрорайон Рахат, ул. Асанбай Аскаров, д.21/1, н.п.1а;
тел. 8(727)260-89-36; e-mail: sekretar@prommedic.kz

<https://doi.org/10.22fi16/1382-4376-2022-32-3-23-28>

Вакцинация и смертность больных COVID-19: глобальный подход



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Н.А. Бенуни¹, А.С. Котусов¹, Ф.С. Аджиева¹, А.Е. Кучер¹,
К.А. Толмачева^{1,2}, В.Н. Душук¹, Р.В. Масленников^{1,3,*}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

³ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить корреляцию между охватом вакцинацией от COVID-19 и смертностью больных этой инфекцией на национальном уровне.

Материалы и методы. В данное экологическое исследование были включены страны с величиной валового внутреннего продукта (ВВП), рассчитанного по паритету покупательной способности на душу населения (ВВПдН) выше 10 000 \$ на человека. Города-государства, а также малые страны с населением менее 1 млн человек были исключены. Смертность больных COVID-19 была рассчитана как отношение количества пациентов, умерших от COVID-19 в течение недели, к количеству зарегистрированных случаев этой инфекции в течение недели, которая началась за 20 дней до первого дня недели учета смертей.

Результаты. Было включено 85 стран. Охват вакцинацией ($r = -0,604$; $p < 0,001$) и уровень ВВП ($r = -0,542$; $p < 0,001$) значимо коррелировали со значениями смертности больных COVID-19. Многофакторный анализ показал, что охват вакцинацией ($p = 0,001$), но не уровень ВВП ($p = 0,202$) является независимым предиктором исхода COVID-19. Не было значимой разницы в смертности больных COVID-19 между группами стран с охватом вакцинацией менее 20 и 20–39 % (1,96 [1,21; 4,67] vs. 1,96 [1,01; 3,36] %; $p = 0,464$). Смертность больных COVID-19 была выше в группах стран с меньшим охватом вакцинацией, когда сравнивали страны с охватом вакцинацией в 20–39, 40–59, 60–79 и ≥ 80 % (1,96 [1,01; 3,36] vs. 1,11 [0,76; 1,64] vs. 0,50 [0,39; 1,00] vs. 0,16 [0,10; 0,21]; $p = 0,003$; $p = 0,020$ и $p = 0,008$).

Выводы. Увеличение охвата вакцинацией от COVID-19 коррелирует со снижением смертности больных COVID-19 на национальном уровне.

Ключевые слова: вакцинация, SARS-CoV-2, COVID-19, смертность, охват вакцинацией.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бенуни Н.А., Котусов А.С., Аджиева Ф.С., Кучер А.Е., Толмачева К.А., Душук В.Н., Масленников Р.В. Вакцинация и смертность больных COVID-19: глобальный подход. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(3):23–28. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-3-23-28>

Vaccination and Mortality of Patients with a Novel Coronavirus Infection (COVID-19): A Global Approach

Nona A. Benuni¹, Alexander S. Kotusov¹, Farida S. Adzhieva¹, Alina E. Kucher¹, Kira A. Tolmacheva^{1,2}, Victoria N. Dushuk¹, Roman V. Maslennikov^{1,3,*}

¹Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³Consultative and diagnostic center № 2 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

Aim. The aim is to study the correlation between the vaccination rate (VR) and mortality rate of patients with COVID-19 (MpCOV).

Methods. The countries with gross domestic product per capita corrected for purchasing power parity (GDP PPP) over \$-10,000 were selected for an ecologic study. The city-states and countries with a population of <1,000,000 were excluded. The number of patients who died from COVID-19 within a week was divided by the number of patients diagnosed with COVID-19 within a week 20 days earlier to calculate MpCOV.

Results. We included 85 countries. VR ($r = -0.604$; $p < 0.001$) and GDPpccPPP level ($r = -0.542$; $p < 0.001$) significantly correlate with MpCOV. Multivariate analysis showed that VR ($p = 0.001$), rather than GDPpccPPP level ($p = 0.202$), is an independent determinant of MpCOV. There was no significant difference in MpCOV between groups of countries with VR <20 % and 20–39 % (1.96 [1.21; 4.67] vs. 1.96 [1.01; 3.36] %; $p = 0.464$). MpCOV was higher in countries where VR

were lower when groups of countries with VR of 20–3 %, 40–59 %, 60–79 %, and ≥ 80 % were compared (1.96 [1.01; 3.36] vs. 1.11 [0.76; 1.64] vs. 0.50 [0.39; 1.00] vs. 0.16 [0.10; 0.21]; $p = 0.003$; $p = 0.020$, and $p = 0.008$).

Conclusions. An increase in VR correlates with a decrease in MpCOV.

Keywords: vaccination, SARS-CoV-2, COVID-19, mortality, vaccination rate

For citation: Benuni N.A., Kotusov A.S., Adzhieva F.S., Kucher A.E., Tolmacheva K.A., Dushuk V.N., Maslennikov R.V. Vaccination and Mortality of Patients with a Novel Coronavirus Infection (COVID-19): A Global Approach. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(3):23–28. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-3-23-28>

Введение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 стала величайшим вызовом для глобальной системы здравоохранения в XXI веке. Несмотря на воодушевляющие результаты регистрационных клинических исследований вакцин против нее [1–3], мутация вируса привела к доминированию новых штаммов, иммунопрофилактика против которых менее надежна [4]. Однако эксперты продолжают считать, что вакцинация против COVID-19 необходима для защиты от тяжелых форм инфекции и снижения смертности [4].

Мы наблюдаем выраженное неравенство в доступности, а значит, и значительную разницу в охвате вакцинацией от COVID-19 между странами: в некоторых из них она выше 80 %, в других менее 10 %. Если вакцинация защищает от тяжелых форм и летальных исходов COVID-19, то смертность таких пациентов должна быть ниже в странах, где охват вакцинацией выше. Проверка данной гипотезы была целью нашего исследования.

Материал и методы исследования

В этом экологическом исследовании мы проанализировали количество зарегистрированных случаев COVID-19 в течение недели (09–15.09.21) в разных странах. Поскольку, согласно нашим исследованиям, при неблагоприятном про-

гнозе пациенты в среднем умирают через 20 дней после регистрации этого диагноза [5, 6], мы посчитали, сколько человек в этих странах умерло от COVID-19 в течение недели 20 днями позже (29.09.21–05.10.21). Поделив вторую цифру на первую, мы получили смертность больных COVID-19 (СмКОВ).

Далее был проведен корреляционный анализ полученных значений смертности с охватом вакцинацией от COVID-19 (данные на конец сентября 2021 г.) и уровнем валового внутреннего продукта по паритету покупательной способности (на душу населения (ВВПдН; данные за 2020 год) в этих странах. Последний показатель отражает уровень экономического развития стран, которое также может влиять на эффективность лечения COVID-19 и смертность от этой инфекции.

В качестве источника информации о количестве случаев COVID-19, смертей от нее, а также об охвате вакцинацией от COVID-19 в различных странах использовали открытые данные сервиса <https://yandex.ru/covid19/stat>.

Данные о ВВПдН в различных странах получены из справочника Международного валютного фонда. Страны с низкими доходами (ВВПдН менее 10 000 \$) были исключены из исследования, так как мы полагали, что состояние их здравоохранения было более значимым предиктором смертности от COVID-19, чем вакцинация.

Кроме того, мы исключили города-государства и небольшие страны (с населением менее 1 миллиона человек), так как их системы здравоохранения имеют некоторые особенности, которые могут привести к погрешностям.

Также были исключены страны, которые сообщали данные о заболеваемости и смертности от COVID-19 неравномерно (менее 3 раз в неделю), которые не предоставили эти данные (Туркменистан и Косово) и в которых было зафиксировано менее 200 случаев COVID-19 за анализируемую неделю (так как не представлялось возможным подсчитать смертность от COVID-19 с приемлемой точностью), чтобы устранить возможные погрешности.

Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Сравнение групп проводилось с помощью теста Манна-Уитни. Корреляционные связи между переменными оценивались с помощью теста Спирмена. Многофакторный регрессионный анализ был выполнен для выявления независимых факторов, влияющих на смертность от COVID-19. За уровень значимости было взято значение $p \leq 0,050$. Расчет статистических показателей осуществлялся с помощью приложения Statistica 10 (TIBCO Software, Palo Alto, CA).

Результаты

В исследование было включено 85 стран (рис. 1). СмКОВ, охват

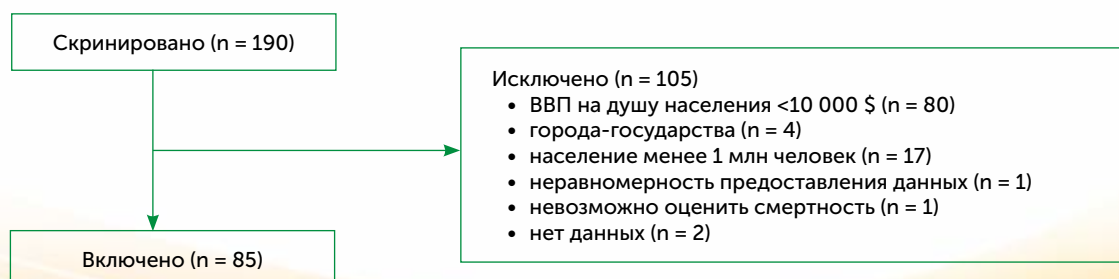


Рисунок 1. Поточковая диаграмма исследования

вакцинацией и ВВПдН во включенных странах составили 1,08 [0,55; 2,08] %, 49,0 [28,5; 63,4] % и 27 717 \$ [14 916; 42 248] соответственно.

Однофакторный анализ показал, что охват вакцинацией ($r = -0,604$; $p < 0,001$; рис. 2А) и ВВПдН ($r = -0,542$; $p < 0,001$; рис. 2В) значимо коррелируют с СмКОВ. Также была выявлена зна-

чимая корреляция между охватом вакцинацией и значением ВВПдН ($r = 0,656$; $p < 0,001$; рис. 2С).

Однако многофакторный анализ показал, что именно охват вакцинацией от COVID-19 ($p = 0,001$; $\beta = -0,426$ (95 % ДИ = $(-0,188) - (-0,663)$)), а не уровень ВВПдН ($p = 0,202$), является независимым предиктором более низких значений СмКОВ.

Не было значимой разницы в СмКОВ между группами стран с охватом вакцинацией менее 20 % ($n = 14$) и 20–39 % ($n = 18$). Однако СмКОВ была значительно ниже в группе стран с охватом вакцинацией 40–59 % ($n = 26$) по сравнению с группой, где было вакцинировано 20–39 % населения. Аналогичная закономерность наблюдалась для групп стран с охватом вакцинацией в 60–79 % ($n = 22$) и 40–59 %. Минимальная СмКОВ была в группе стран с охватом вакцинацией ≥ 80 % ($n = 5$; рис. 3).

Среди стран с охватом вакцинацией менее 40 % ($n = 32$) не было значимой корреляции между охватом вакцинацией и СмКОВ ($p = 0,883$). И наоборот, наблюдалась значимая обратная корреляция между показателями охвата вакцинацией и СмКОВ среди стран со значением первого показателя более 40 % ($r = -0,489$; $p < 0,001$; $n = 53$).

Для того чтобы свести к минимуму потенциальное влияние уровня экономического развития на СмКОВ, мы разделили страны на группы со средним (ВВПдН = 10 000–19 999 \$; $n = 32$), высоким (ВВПдН = 20 000–39 999 \$; $n = 26$) и очень высоким (ВВПдН $\geq 40 000$ \$; $n = 27$) доходами. Во всех этих группах не наблюдалось значимой корреляции между уровнем ВВПдН, с одной стороны, и СмКОВ ($p = 0,765$, $p = 0,996$ и $p = 0,053$ соответственно) и охватом вакцинацией ($p = 0,073$, $p = 0,657$ и $p = 0,143$ соответственно) – с другой.

Однако значимая корреляция между СмКОВ и охватом вакцинацией была выявлена в группах стран с высоким и очень высоким доходом ($r = -0,469$, $p = 0,016$; $r = -0,536$, $p = 0,004$, соответственно), но не в группе стран со средним доходом ($p = 0,102$).

Среди стран со средним, высоким и очень высоким доходом доля государств, в которых охват вакцинацией от COVID-19 был менее 40 %, составила 71,9, 30,8 и 3,7 % соответственно.

Обсуждение

Результаты первых клинических исследований вакцин против COVID-19 внушали оптимизм: их эффективность была 90 % [1–3]. Однако смена доминантных вариантов вируса на дельта и омикрон нарушила планы на скорую победу над этой инфекцией. Эти штаммы хуже нейтрализуются антителами, которые образуются в результате вакцинации [7, 8], что приводит к снижению ее эффективности [9]. Кроме того, появилась информация, что вакци-

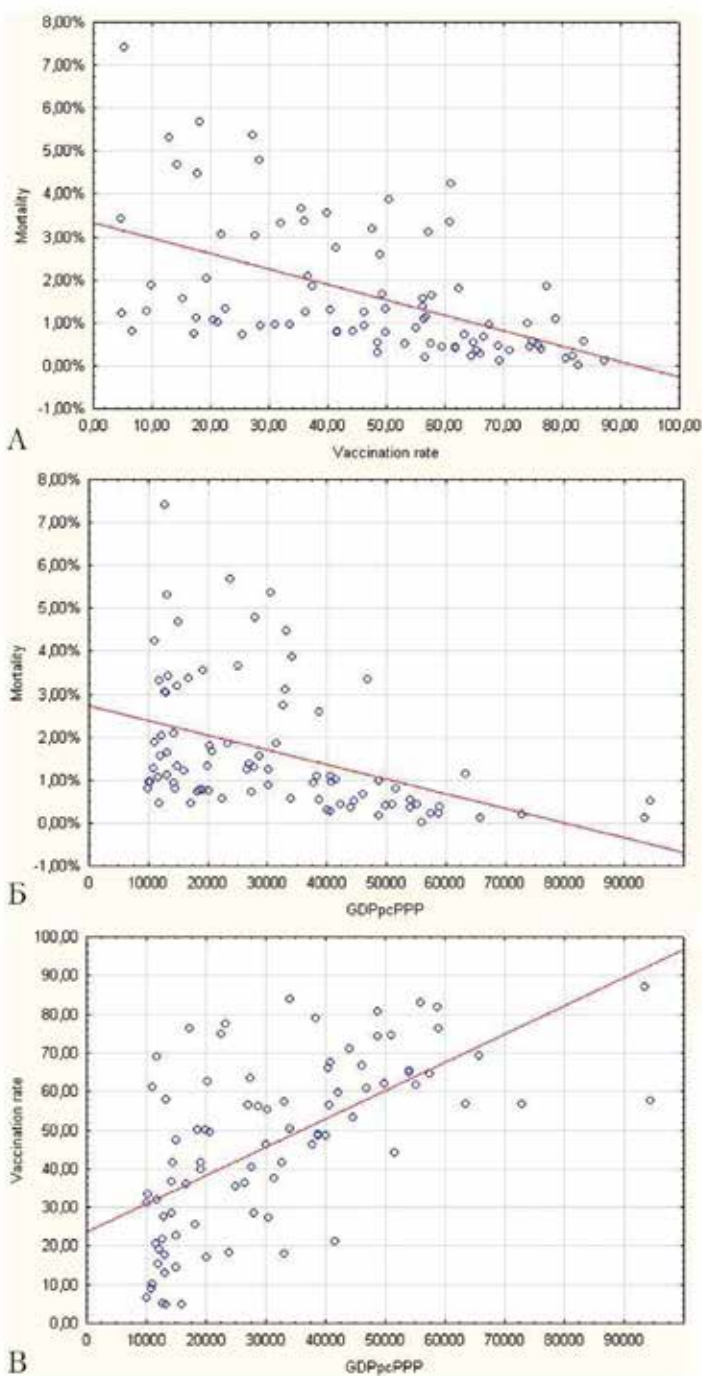


Рисунок 2. Корреляция между смертностью пациентов COVID-19 (mortality; %) и охватом

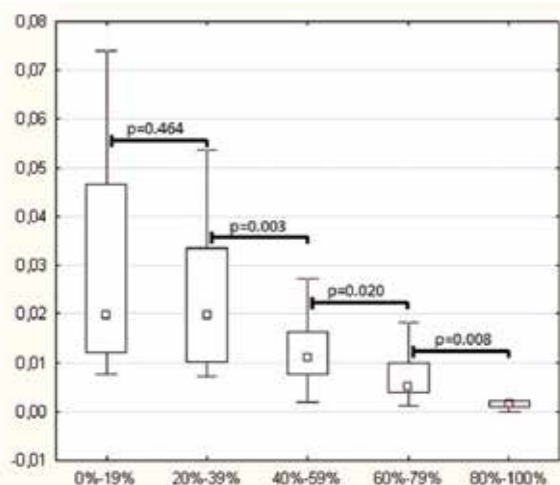


Рисунок 3. *Смертность пациентов COVID-19 в группах стран с охватом вакцинацией от COVID-19 в 0–19, 20–39, 40–59, 60–79 и 80–100 %*

нация от COVID-19 может приводить к развитию опасных побочных эффектов [10–15]. Эти данные стали одним из основных аргументов противников вакцинации. Однако сторонники вакцинации утверждают, что вакцины, хотя и стали защищать от COVID-19 менее надежно, по-прежнему продолжают предотвращать смерти от этой инфекции. Активно обсуждается и концепция популяционного иммунитета. При этом до сих пор не было ни одного исследования, изучившего, как охват вакцинацией связан с уровнем смертности больных COVID-19 (СмКОВ). Для получения ответа на этот вопрос мы выполнили данную работу.

СмКОВ зависит от множества факторов: возрастной структуры населения, распространенности хронических заболеваний, подходов к лечению COVID-19, состояния системы здравоохранения вакцинацией от COVID-19 (vaccination rate; %) (А), смертностью пациентов COVID-19 (mortality; %) и уровнем ВВП (ППС) на душу населения (GDPpcPPP; \$ на душу населения) (Б) и между охватом вакцинацией от COVID-19 (vaccination rate; %) и уровнем ВВП (ППС) на душу населения (GDPpcPPP; \$ на душу населения) (В) и, как полагают, охвата вакцинацией против этой инфекции.

Так как состояние системы здравоохранения во многом определяется уровнем экономического развития, мы использовали последний

индикатор для оценки первого.

В нашем исследовании мы показали, что СмКОВ в различных странах обратно коррелирует с охватом вакцинацией, причем последний показатель зависит от уровня экономического развития страны. Однако мультифакторная регрессионная модель показала, что именно охват вакцинацией сам по себе, а не значение ВВП на душу населения, является независимым предиктором более благоприятного течения заболевания.

Очень интересные результаты были получены при групповом анализе. Значение охвата вакцинацией не оказывало значимого эффекта на СмКОВ в странах, где первый показатель был ниже 40 %. Однако в странах, где этот показатель был выше данной цифры, наблюдалось прогрессирующее снижение СмКОВ при его увеличении. Это позволяет предположить, что защитный эффект популяционного иммунитета от COVID-19 начинает реализовываться, только тогда охват вакцинацией достигнет цифры 40 % и далее, он становится все более выраженным без выхода на плато.

Мы провели анализ в группах стран, нормированных по уровню экономического развития, и показали, что внутри этих групп зависимость СмКОВ от охвата вакцинацией сохранялась только в странах с высоким и очень высоким уровнем экономического развития. Это может быть объяснено тем, что боль-

шинство стран со средним уровнем экономического развития на момент исследования имели охват вакцинацией менее 40 %, которое, как мы показали, еще не оказывает значимого эффекта на СмКОВ.

Сильной стороной нашего исследования является то, что оно стало первым, которое описывает влияние вакцинации на смертность больных COVID-19 на уровне наций.

Однако наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, мы использовали вторичные данные, предоставленные органами здравоохранения различных стран, которые могут быть искажены по политическим мотивам, из-за различной обеспеченности ПЦР-тестами на возбудителя COVID-19 и по иным причинам. Также имеет место различный подход в определении случая COVID-19 и смерти от этой инфекции. В большинстве стран считают только случаи симптоматической инфекции при положительном ПЦР-тесте, но в части стран случаи бессимптомного носительства SARS-CoV-2 также засчитываются как случай COVID-19. В третьей группе стран к случаям COVID-19 также относятся случаи вирусной пневмонии с высокой степенью подозрения на COVID-19 даже при отрицательной ПЦР. В одних странах всех умерших пациентов с диагностированным COVID-19 считают умершими от COVID-19, в то время как в других – только умерших от специфических осложнений COVID-19 («цитокиновый шторм», массивное поражение легких и прочие). Третьим ограничением нашего исследования было то, что мы не смогли учесть влияние таких факторов, как средний возраст населения и структура его коморбидности в оцениваемых странах, а также эффект ревакцинации из-за ограниченной доступности этих данных. Однако мы считаем, что эти ограничения не оказали значимого эффекта на полученные нами выводы.

Заключение

Охват вакцинацией против COVID-19 является независимым фактором снижения смертности больных этой инфекцией.

Список литературы:

1. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., Tukhvatulin A.I., Zubkova O.V., Dzharullaeva A.S., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8
2. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S., et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603–15. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577
3. Baden L.R., El Sahly H.M., Essink B., Kotloff K., Frey S., Novak R., et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):f03–16. DOI: 10.1056/NEJMoa20353894. Cohn B.A., Cirillo P.M., Murphy C.C., Krigbaum N.Y., Wallace A.W. SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among US veterans during 2021. *Science*. 2021:eabm0620. DOI: 10.1126/science.abm0620
5. Maslennikov R., Ivashkin V., Vasilieva E., Chipurik M., Semikova P., Semenets V., et al. Tofacitinib reduces mortality in coronavirus disease 2019 Tofacitinib in COVID-19. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021;69:102039. DOI: 10.1016/j.pupt.2021.102039
6. Maslennikov R., Ivashkin V., Vasilieva E., Chipurik M., Semikova P., Semenets V., et al. Interleukin 17 antagonist netakimab is effective and safe in the new coronavirus infection (COVID-19). *Eur Cytokine Netw*. 2021;32(1):8–14. DOI: 10.168fi/ecn.2021.0463
7. Tregoning J.S., Flight K.E., Higham S.L., Wang Z., Pierce B.F. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(10):626–36. DOI: 10.1038/s41577-021-00592-1
8. Cevik M., Grubaugh N.D., Iwasaki A., Openshaw P. COVID-19 vaccines: Keeping pace with SARS-CoV-2 variants. *Cell*. 2021;184(20):5077–81. DOI: 10.1016/j.cell.2021.09.010
9. Lopez Bernal J., Andrews N., Gower C., Gallagher E., Simmons R., Thelwall S., et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*. 2021;385(7):585–94. DOI: 10.1056/NEJMoa2108891
10. Montgomery J., Ryan M., Engler R., Hoffman D., McClenathan B., Collins L., et al. Myocarditis Following Immunization With mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military. *JAMA Cardiol*. 2021;6(10):1202–6. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.2833
11. Bozkurt B., Kamat I., Hotez P.J. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation*. 2021;144(6):471–84. DOI: 10.1161/CIRCULATION-HA.121.056135
12. Abu Mouch S., Roguin A., Hellou E., Ishaq A., Shoshan U., Mahamid L., et al. Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine*. 2021;39(29):3790–3. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.05.087
13. Cines D.B., Bussell J.B. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2254–6. DOI: 10.1056/NEJMe2106315
14. Lai C.C., Ko W.C., Chen C.J., Chen P.Y., Huang Y.C., Lee P.I., Hsueh P.R. COVID-19 vaccines and thrombosis with thrombocytopenia syndrome. *Expert Rev Vaccines*. 2021;20(8):1027–35. DOI: 10.1080/14760584.2021.1949294
15. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E., Weisser K., Kyrle P.A., Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384 (22):2092–101. DOI: 10.1056/NEJMoa2104840

Сведения об авторах

Бенуни Нона Артемовна – студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: nona.benuni@rambler.ru; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Котусов Александр Сергеевич – студент ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: alexander-kotusov@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Аджиева Фарида Сагитовна – студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ajieva.fari@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Кучер Алина Эдуардовна – студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: alinakucher1608@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Толмачева Кира Александровна – студентка ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: kira_tl@mail.ru; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Душук Виктория Николаевна – студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: victoria.dushuk@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Масленников Роман Вячеславович* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач общей практики ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 2 Департамента здравоохранения города Москвы». Контактная информация: mmmmm00@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Information about the authors

Nona A. Benuni – student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: nona.benuni@rambler.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.

Alexander S. Kotusov – student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: alexander-kotusov@mail.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.

Farida S. Adzhieva – student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ajieva.fari@yandex.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.

Alina E. Kucher – student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: alinakucher1608@gmail.com; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.

Kira A. Tolmacheva – student, Pirogov Russian National Research Medical University. Contact information: kira_tl@mail.ru; 117997, Moscow, Ostrovitianov str., 1.

Victoria N. Dushuk – student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: victoria.dushuk@yandex.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.

Roman V. Maslennikov* – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the Department of Internal medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); general practitioner, Consultative and diagnostic center No. 2 of the Moscow Healthcare Department. Contact information: mmmmm00@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author

Урсодезоксихолевая кислота: эффективность, безопасность, перспективы в лечении хронических заболеваний печени и желчевыводящих путей



Э.В. Супрун – д.м.н., профессор
Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины,
г. Харьков, Украина

Лечит болезни врач, но излечивает природа

Гиппократ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в последние годы заняла основное место в структуре как неинфекционных заболеваний печени, так и заболеваний печени в целом. Это обусловлено, прежде всего, данными эпидемиологических исследований, свидетельствующими о неуклонном росте ее частоты во всех странах среди различных групп населения, включая подростков и детей, что делает изучение патогенетических механизмов НАЖБП, выработку тактики диагностики и лечения данной патологии не только медицинской, но и социальной проблемой.

НАЖБП описывается как патологическое состояние, которое характеризуется значительным отложением липидов в гепатоцитах или паренхиме печени у пациентов, в анамнезе которых нет упоминаний о злоупотреблении алкоголем. Спектр проявлений НАЖБП – от простого стеатоза, некротическо-воспалительных нарушений неалкогольного стеатогепатита до фиброза, цирроза и рака печени. Неалкогольный стеатоз печени (НАСП) характеризуется избыточным накоплением жира в ткани печени (>3% от массы органа) с развитием жировой дистрофии гепатоцитов. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) отличается наличием воспалительной инфильтрации, очагов повреждения гепатоцитов (некроза, апоптоза) и фиброза

в окружении стеатоза. Цирроз печени – финальная стадия заболевания с выраженным фиброзом, наличием узлов регенерации и нарушением архитектоники печени.

Этиология и патогенез НАЖБП. Патогенез НАЖБП является сложным, многофакторным процессом. Он наиболее тесно связан с висцеральным ожирением, сахарным диабетом (СД) 2-го типа, метаболическим синдромом (МС). В 1998 г. британские исследователи С.Р. Day и О.Е. James для объяснения патогенеза НАЖБП предложили теорию «двух ударов», рассматривая в качестве «первого удара» стеатоз, а «второго удара» – стеатогепатит. В настоящее время накопленные данные позволили разработать теорию «множественных параллельных ударов», в соответствии с которой патогенез НАЖБП является результатом воздействия на ткань печени разнообразных факторов (свободных жирных кислот, цитокинов, адипокинов, липополисахарида бактерий) на фоне оксидативного стресса.

В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах вследствие нарушения баланса между их синтезом и утилизацией. В качестве главного звена механизма

развития НАЖБП рассматриваются инсулинорезистентность (ИР) и изменение профиля гормонов – регуляторов жирового обмена: лептина, адипонектина и др. Периферическая инсулинорезистентность сопровождается развитием гипергликемии и/или гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия и часто наблюдающаяся при ожирении активация симпатoadrenalовой системы приводят к усилению липолиза в жировой ткани с высвобождением повышенного количества свободных жирных кислот, повышенный приток которых к печени и недостаточное их окисление ведут к избыточному накоплению триглицеридов в гепатоцитах и секреции повышенного количества липопротеинов очень низкой плотности.

Эпидемиология НАЖБП. Распространенность НАЖБП в развитых странах составляет 10-45%, при этом количество пациентов с подозрением на НАЖБП за последние 20 лет возросло более чем в 2 раза. При этом лишь 2,9% пациентов имели заболевание на цирротической стадии, у 80,3% был диагностирован стеатоз, у 16,8% – стеатогепатит.

Прогноз НАЖБП. В 10% случаев стеатоз печени прогрессирует в НАСГ, при НАСГ у 20 (37%) больных заболевание прогрессирует до

Использованные сокращения:

ИР – инсулинорезистентность

МАЖБП – метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени

МС – метаболический синдром

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

НАСП – неалкогольный стеатоз печени

СД – сахарный диабет

УДЖК – урсодезоксихолевая кислота

ФР – факторы риска

выраженного фиброза, у 5 (25%) – трансформируется в цирроз печени, причем развитие гепатоцеллюлярной карциномы наблюдается приблизительно у 10% пациентов с цирротической стадией НАСГ в течение 10 лет.

НАЖБП привлекает к себе столь пристальное внимание вследствие большого негативного потенциала, который несет в себе при анализе долгосрочного жизненного прогноза пациента. В первую очередь этот негативный потенциал связан с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и их фатальных и нефатальных осложнений, т. е. пациент либо погибает, либо становится временно/постоянно нетрудоспособным.

На сегодняшний день с учетом накопленных знаний НАЖБП рассматривается как наднозологическая группа, характеризующаяся гистологическими изменениями печени, аналогичными изменениям при алкогольной болезни печени, в отсутствие прямых либо косвенных указаний на употребление алкоголя в гепатотоксических дозах.

НАЖБП классифицируется по этиопатогенетическим факторам и по стадиям. По этиологии выделяют метаболическую, генетически детерминированную и вторичную НАЖБП, по стадиям – стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) без фиброза и с фиброзом и цирроз печени. Целесообразно выделение метаболически-ассоциированной жировой болезни печени (**МАЖБП**) в качестве отдельной нозологической формы.

В настоящий момент частота выявления МАЖБП в популяции развитых стран приобретает характер неинфекционной пандемии, основными факторами роста которой являются ожирение и сахарный диабет.

Согласно модели «множественных параллельных ударов», развитие и прогрессирование МАЖБП происходят в результате взаимодействия множественных генетических, средовых и адаптационных факторов, к которым относятся специфические генетические полиморфизмы (например, гена PNPLA3) и эпигенетические модификации, характер диеты (например, высокое потребление насыщенных жиров и фруктозы), гипо-

динамия, ожирение, инсулинорезистентность, дисрегуляция продукции адипокинов, липотоксичность, окислительный стресс, дисбиоз кишечной микробиоты (синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке). У каждого пациента с МАЖБП комбинации этих медиаторов могут различаться и динамически меняться в процессе прогрессирования заболевания. Вместе с тем именно под действием этих медиаторов происходит инициальное накопление липидов (триглицеридов, свободных жирных кислот, церамидов) в гепатоцитах, приводя к развитию стеатоза печени, к которому впоследствии присоединяется воспалительный процесс с формированием фиброза, обусловленный инфильтрацией паренхимы органа иммунокомпетентными клетками.

Важно отметить, что в настоящее время МАЖБП рассматривается как печеночное состояние мультисистемной метаболической дисфункции, что обуславливает повышенные риски развития не только печеночных осложнений заболевания (цирроз печени и/или гепатоцеллюлярная карцинома), но и кардиометаболических событий, являющихся основой проявления летальности.

В 2020 г. проведен международный консенсус, в котором приняли участие 32 эксперта, представляющих 22 страны, цель которого – углубленный анализ точности текущей дефиниции НАЖБП и необходимости ее преобразования. Результатом работы этого консенсуса стало предложение об изменении номенклатуры с введением нового термина МАЖБП взамен НАЖБП и пересмотром критериев диагностики этого заболевания в сторону увеличения релевантности метаболических факторов.

Наиболее распространенными **факторами риска** (ФР) в популяции МАЖБП являются ожирение (преимущественно – абдоминальный тип), атерогенная дислипидемия (дислипидемия 2-го типа по Фридериксону), артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия. Все вместе они повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, соответственно, не вызывает удивления тот факт, что пациенты с МАЖБП погибают пре-

имущественно от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. В основе этого эффекта лежит способность печеночной ткани в условиях жировой дистрофии (стеатоза) и воспаления (стеатогепатита) вырабатывать ряд провоспалительных и прокоагулянтных факторов; кроме того, генетическая предрасположенность к атеросклерозу также имеет важное значение. Недавний метаанализ с включением почти 34 тыс. пациентов из 16 наблюдательных когортных исследований показал, что МАЖБП (диагностированная визуальными методами или гистологически) ассоциируется с почти 65% увеличением риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в течение почти 7 лет наблюдения. Этот риск увеличивается в последующем с утяжелением течения МАЖБП, т. е. развитием и прогрессированием фиброза. Таким образом, МАЖБП характеризуется не только прогрессирующим повреждением печени, но и связана с развитием основных внепеченочных осложнений, среди которых сердечно-сосудистые делают основной вклад в смертность населения.

Согласно современным рекомендациям, диетотерапия и коррекция образа жизни являются **базисной лечебной тактикой** для пациентов с МАЖБП. При этом согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASL, EASD, EASO) 2016 г., у пациентов с изолированным стеатозом диетотерапия и увеличение физической активности являются основной терапевтической тактикой, не требующей назначения фармакотерапии [53].

Фармакотерапия МАЖБП должна преследовать две основные цели:

- 1) профилактика прогрессирования заболевания печени;
- 2) профилактика кардиометаболических осложнений.

В настоящее время, несмотря на прогресс, который достигнут в понимании патогенеза, клинического течения и прогноза МАЖБП, суще-

ствуют сложности в выборе оптимального фармакологического лечения. Причина, в первую очередь, заключается в том, что это мультифакторное заболевание, а пациент с НАЖБП – это коморбидный пациент.

С учетом того, что МАЖБП обусловлена наличием рядом метаболических заболеваний, **современная консервативная терапия** должна быть комплексной, направленной на коррекцию всех звеньев, вовлеченных в патологический процесс [17, 23, 52-55]. Поэтому в лечении коморбидного пациента с МАЖБП преимущества имеют плейотропные молекулы, не только в аспекте их многофакторного действия, направленного сразу на несколько патогенетических звеньев заболевания, но и в аспекте профилактики полипрагматии и оптимизации экономических затрат на лечение пациента. Такими характеристиками обладает урсодезоксихолевая кислота.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является аналогом желчных кислот, вырабатываемых в печени. Изначально ее добывали из медвежьей желчи, что закреплено в латинском названии кислоты – Ursodeoxycholic acid (ursus переводится как «медведь»). Известно, что еще врачи Древнего Китая использовали сухую медвежью желчь для лечения не только заболеваний печени и желчного пузыря, но и расстройств зрения. Основным компонентом этой желчи была, конечно, УДХК, концентрация которой особенно высока в период зимней спячки медведей. Терапевтический эффект медвежьей желчи оставался загадкой до начала XX века.

Считается, что современному взгляду на влияние желчных кислот на органы пищеварения положил начало в 1902 г. немецкий исследователь О. Hammarsten, когда выделил «урсохолеиновую кислоту», которая, по всей видимости, была представлена хенодезоксихолевой кислотой. Современное название молекуле УДХК подарил японский исследователь Shoda, который получил кислоту в кристаллическом виде, а ее точная

химическая структура была определена другим японским химиком – Т. Iwasaki в 1936 г. В 1954 г. японский ученый Т. Kanazawa и соавт. впервые синтезировали УДХК и описали метод ее синтеза. Официальное применение этой кислоты в медицине началось во второй половине XX в., когда в 1957 г. компания Tokyo Tanabe (Япония) впервые синтезировала УДХК высокой очистки и зарегистрировала ее под торговым названием «Urso». С этого времени препарат применяется для лечения больных с желчнокаменной болезнью. В процессе лечения таких пациентов было обращено внимание на улучшение биохимических показателей печени, что положило начало активному изучению терапевтических эффектов УДХК при различной патологии печени.

Желчь у здорового человека является стабильным коллоидным раствором. Ведущая роль в генезе камнеобразования принадлежит нарушению соотношения в желчи солей желчных кислот (в норме 12%), фосфолипидов (4%) и холестерина (0,7–1,6%). Стабильность коллоидного состояния обеспечивают сформированные мицеллы. Каждая мицелла состоит из 1 молекулы холестерина, 6 молекул желчных солей и 2 молекул лецитина (фосфолипидов). Из общего количества желчных кислот 97-99% являются гидрофобными (липофильными). Липофильные свойства позволяют осуществить ведущую роль в процессе пищеварения: эмульгировании жиров, гидролизе жиров, активации панкреатических и кишечных ферментов. Известно, что желчь человека содержит соли хенодезоксихолевой, холевой и дезоксихолевой кислот. Также она содержит УДХК, но в норме ее содержание не превышает 5% от общего пула желчных кислот.

УДХК – третичная нецитотоксичная желчная кислота, которая обладает наименьшей липофильностью и наибольшей гидрофильностью, синтезируется в печени из 7-кетолитохолевой кислоты – продукта бактериального окисления хенодезоксихолевой кислоты. УДХК более полярна и гидрофильна по сравнению с другими желчными кислотами, что ис-

ключает образование токсичных для печени мицелл. В эксперименте на моделях животных показано, что при использовании УДХК в дозе 10-15 мг/кг/сут содержание токсичных желчных кислот снижается, благодаря чему УДХК становится основным компонентом желчи.

Механизмы действия УДХК многообразны. В экспериментальной практике высокой эффективности были продемонстрированы препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), воздействующие на несколько патогенных механизмов НАЖБП и других хронических заболеваний печени.

Цитопротективный эффект заключается в защите гепатоцитов от агрессивных факторов (данный эффект реализуется при помощи образования двойных молекул, взаимодействующих с липофильными мембранными структурами, встраивающимися в клеточную мембрану и повышающими устойчивость к токсическим воздействиям по отношению к гепатоцитам, холангиоцитам), а также в уменьшении концентрации токсичных для печеночной клетки желчных кислот путем активации Са-зависимой α -протеин киназы и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах, образовании смешанных мицелл с токсичными желчными кислотами (хенодезоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой) и предупреждении их повреждающего действия на клетки.

В 2009 г. Ratziu и соавт. были представлены результаты рандомизированного двойного слепого исследования эффективности УДХК в лечении неалкогольного стеатогепатита. В исследование было включено 126 пациентов с гистологически доказанным неалкогольным стеатогепатитом. Одна группа пациентов получала УДХК в дозе 30 мг/кг массы тела в день, вторая группа – плацебо в течение 12 месяцев. В результате исследования оказалось, что у пациентов, получавших УДХК, достоверно снизились значения АЛТ, АСТ и ГГТП в сравнении с плацебо ($p < 0,005$).

Антиапоптотический эффект обусловлен снижением концентрации ионизированного кальция в

клетках, активацией рецепторов эпидермального фактора роста, что предотвращает высвобождение митохондриального цитохрома С, блокаду активации каскада и апоптоза гепатоцитов и холангиоцитов; ингибирование повреждения клеток токсичными желчными кислотами, алкоголем, вирусами; препятствование увеличению экспрессии ФНО- α ; регуляцию проницаемости митохондриальной мембраны; ингибирование перекисного окисления липидов и стимуляцию антиоксидантной активности; изменение метаболизма простагландинов и жирных кислот; прямое связывание УДХК с глюкокортикоидными рецепторами и транслокацию указанного комплекса в ядро клетки; взаимодействие УДХК с другими факторами транскрипции.

Антиоксидантный эффект включает: защиту клеток печени от повреждения токсичными желчными кислотами; увеличение уровня глутатиона в плазме; связывание свободных радикалов, уменьшение патологической активности перекисного окисления липидов; активацию репарации биологических мембран посредством встраивания в них УДХК. Эти механизмы цитопротекции не являются избирательными исключительно для клеток печени: увеличение мембранной резистентности возможно у всех клеток организма, что и служит обоснованием применения препаратов УДХК в комплексном лечении других заболеваний, например, сердечно-сосудистой системы.

Антифибротический эффект в свою очередь реализуется при уменьшении высвобождения митохондриального цитохрома С, щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы; ингибировании пролиферативной активности фибробластов, стимулированной фактором роста тромбоцитарного происхождения; уменьшении функциональной активности звездчатых клеток, связанной с поглощением апоптозных телец; уменьшении дегенерации гепатоцитов и пролиферации холангиоцитов; непосредственном угнетении перисинусоидального коллагенообразования.

В последние годы расшифрован эффект уменьшения инсулинорези-

стентности, присущий УДХК. Этот эффект заключается в активировании рецептора клеточной поверхности для желчных кислот TGR5, который стимулирует выработку инкретинов (пептидных гормонов, секретируемых L-клетками кишечника в ответ на прием пищи), а также фармакологического X-рецептора. УДХК служит сигнальной молекулой с системными эндокринными функциями. Она активирует протеинкиназные пути, представляя собой лиганды для TGR5, и, таким образом, регулирует собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы и триглицеридов. Гипохолестеринемический эффект включает снижение всасывания холестерина в кишечнике; уменьшение синтеза холестерина в печени; снижение экскреции холестерина в желчь; снижение токсичности и уменьшение частоты побочных реакций при использовании статинов за счет индукции СYP3A4; умеренное подавляющее действие на синтез холестерина в печени и торможение активности ГМК-КоА-редуктазы.

Гипохолестеринемический эффект УДХК получил свое подтверждение в российском мультицентровом исследовании РАКУРС «Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статином у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей с использованием препарата УДХК». В ходе исследования было продемонстрировано более существенное снижение показателей общего холестерина (ХС) и ЛПНП в группе пациентов, получавших терапию статином и УДХК, в сравнении с группой пациентов, получавших монотерапию статином. Сходные изменения ХС и ХС ЛПНП были зарегистрированы у пациентов с НАЖБП как на стадии стеатоза, так и на стадии стеатогепатита. Исследование также продемонстрировало снижение выраженности цитолитического синдрома. Прием УДХК в дозе 15 мг/кг/сут, наряду со статином, обусловил статистически значимое снижение активности АСТ, АЛТ, ЩФ и ГГТП у пациентов с НАЖБП,

нуждающихся в терапии статинами, у которых исходно были выявлены отклонения уровней трансаминаз.

У пациентов с НАЖБП часто диагностируется дислипидемия, требующая назначения статинов с целью уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений. Методическими рекомендациями МЗ РФ «Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» под редакцией С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина предложен следующий терапевтический алгоритм. При превышении уровня трансаминаз более трех норм пациентам рекомендуется назначение УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела с целью снижения уровня трансаминаз. Затем после нормализации уровня трансаминаз начинается совместная терапия статинами и УДХК, что позволяет нормализовать показатели липидного профиля без повышения уровня трансаминаз. При изначальном уровне трансаминаз, не превышающем 3 норм, комбинированная терапия статинами и УДХК может назначаться сразу под контролем печеночных ферментов. Рекомендуемая длительность курса УДХК колеблется от 3 до 6 месяцев.

Холеретический эффект включает в себя: вытеснение пула токсичных гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторов в подвздошной кишке; стимуляцию экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой L-протеинкиназы, что уменьшает концентрацию гидрофобных желчных кислот; индуцирование бикарбонатного холереза и усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник; стимуляцию различных белков холеретического транспорта (активирует экспрессию и интеграцию MRP2 и BSEP в канальцевых мембранах, стимулируя, таким образом, экскрецию желчных кислот с желчью; стимулирует базолатеральный MRP3, что повышает дисперсию солей желчных кислот в систему энтерогепатической циркуляции; активирует сложную сеть внутриклеточных сигнальных молекул).

Литолитический эффект присущ УДХК, чрезвычайно важно лече-

ние пациентов НАЖБП в силу того, что большая часть из них имеет повышенный риск развития желчекаменной болезни на фоне существенного увеличения литогенности желчи. Согласно собственным данным, при УЗИ ОБП у 38,9% пациентов, страдающих НАЖБП, в полости желчного пузыря был выявлен билиарный сладж, чаще в виде взвеси, хлопьев, реже в виде не дающих акустической тени сгустков. При этом у 11,7% пациентов отмечалось наличие конкрементов в полости желчного пузыря, требующих планового оперативного лечения. Билиарный сладж рассматривается Российским научным обществом гастроэнтерологов в качестве латентной (бескаменной) стадии желчекаменной болезни – единственной стадии этого заболевания, подлежащей терапевтическому лечению. Назначение УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела пациентам с НАЖБП в течение 3 месяцев привело к снижению уровня трансаминаз и ГГТП, ХС, ХС ЛПНП, ТГ, а также элиминации билиарного сладжа у всех обследованных нами пациентов в силу холеретического и литолитического эффекта препарата. Литолитический эффект реализуется благодаря уменьшению содержания холестерина в желчи и снижению ее литогенности; стимуляции выхода холестерина из конкрементов в желчь; модуляции структуры и состава богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи; уменьшению кишечной абсорбции холестерина; снижению синтеза холестерина в печени с ингибированием 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент-А-редуктазы; увеличению постпрандиальной сократимости желчного пузыря.

Противовоспалительный эффект включает в себя: снижение продукции провоспалительных цитокинов, фагоцитоза, перекисного окисления; снижение патологической активации циклооксигеназы-2 под влиянием литогенности желчи, уменьшающейся за счет литолитического и холеретического эффектов.

Клинические эффекты УДХК делятся на краткосрочные (уменьшение клинических синдромов уже через 2-3 нед.) и долгосрочные (при

длительном применении). Краткосрочные эффекты: холеретического, литолитического и гипохолестеринемического механизмов – снижение уровня маркеров холестаза: щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), билирубина, сывороточного холестерина, триглицеридов, уменьшение кожного зуда; цитопротективного и антиапоптотического механизмов – снижение маркеров цитолиза: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), некрозов по данным гистологического исследования; иммуномодулирующего механизма – снижение уровня маркеров мезенхимально-воспалительного синдрома: γ -глобулинов, С-реактивного белка, активности воспаления по данным гистологического исследования; антифибротического механизма – снижение маркеров фиброза, замедление перехода в следующую гистологическую стадию фиброза. Все эти эффекты в долгосрочном плане приводят к замедлению прогрессирования заболевания, существенному увеличению продолжительности жизни, улучшению субъективного статуса и качества жизни.

На текущий момент УДХК обладает самой широкой доказательной базой при терапии МАЖБП среди других гепатотропных препаратов. Систематический обзор 12 рандомизированных контролируемых исследований (7 исследований – монотерапия УДХК, 5 – комбинация с другими препаратами; всего 1160 пациентов) продемонстрировал, что монотерапия УДХК вела к улучшению функции печени в 5 исследованиях и уменьшала выраженность стеатоза и фиброза – в 2. В свою очередь все 5 исследований, в которых оценивалась эффективность комбинации УДХК с другими препаратами, продемонстрировали существенное улучшение функциональных печеночных показателей, при этом в двух из них констатировано уменьшение стеатоза и некровоспаления по данным гистологии. Важно отметить, что, по данным V. Ratiu и соавт. (2011 г.), применение высоких доз УДХК (28-30 мг/кг)

при МАЖБП способствует уменьшению прогрессирования фиброза печени в динамике. Таким образом, назначение гепатотропной терапии с применением УДХК пациентам с МАЖБП целесообразно в рамках нормализации печеночных ферментов и в целях регресса фиброза.

Помимо этого, последние мета-анализы A. Sánchez-García и соавт. (2018 г.), а также L. Simental-Mendía и соавт. (2019 г.) свидетельствуют, что использование УДХК достоверно способствует нормализации уровней маркеров гликемического статуса (глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулина) и снижению общего холестерина, что важно в рамках оптимальной модели лечения МАЖБП. Длительность терапии УДХК должна определяться изначальной степенью воспалительно-некротических и фиброзных изменений в печени. При этом в ряде клинических случаев применение УДХК оправданно и у пациентов на стадии стеатоза печени без цитолитического синдрома. В частности, такая тактика обоснована при сопутствующей билиарной дисфункции, билиарном сладже, а также для профилактики ЖКБ на этапе снижения массы тела (когда риск камнеобразования возрастает).

Стоит отметить, что к настоящему времени на фармацевтическом рынке УДХК представлена большим разнообразием коммерческих препаратов. Одним из первых отечественных УДХК является УРСОЦИД® (урсодезоксихолевая кислота 250 мг), капсулы №30, №60, №90 (производитель АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика», Республика Казахстан), производство которого осуществляется на высокотехнологичном оборудовании с применением сырья высокого качества, и производственная площадка соответствует всем требованиям стандарта GMP. УРСОЦИД® показан к применению:

- при первичном билиарном циррозе печени при отсутствии признаков декомпенсации;
- для растворения холестериновых камней в желчном пузыре. Холестериновые камни не должны выглядеть как затемнения на рентгенограмме и не должны пре-

вышать 15 мм в диаметре. Функция желчного пузыря не должна быть нарушена, несмотря на наличие камней;

- при гепатобилиарных нарушениях, связанных с муковисцидозом у детей от 6 до 18 лет.

Единственным возможным путем введения УДХК в организм человека является пероральный. УРСОЦИД® принимают внутрь, не разжевывая и запивая небольшим количеством воды, применять следует регулярно.

Растворимость УДХК напрямую зависит от pH среды: оптимальное ее значение равно 8. При pH менее 7,8 растворимость УДХК резко снижается, угнетается образование метаболитов с таурином и глицином, замедляется всасывание препарата. При приеме внутрь УДХК всасывается в тощей кишке за счет пассивной диффузии, а в подвздошной кишке – посредством активного транспорта. В печени происходит конъюгация УДХК с глицином, таурином, N-ацетилглюкозамином, глюкуроновой кислотой и сульфатом, она попадает в желчь и включается в систему печеночно-кишечной циркуляции. Конъюгаты всасываются в терминальном отделе тонкой кишки, вновь попадают в печень и вступают в новый цикл. Невсосавшиеся конъюгаты в толстой кишке метаболизируются бактериями и выводятся преимущественно с калом. При систематическом приеме УДХК становится основной желчной кислотой в сыворотке крови и составляет около 48% общего количества желчных кислот в крови, происходит дозозависимое увеличение ее доли в пуле желчных кислот до 50-75%. Около 50-70% препарата выводится с желчью.

УДХК не оказывает негативного влияния на клетки, так как не действует на их мембраны (мицеллы УДХК практически не растворяют мембраны). УДХК вытесняет желчные кислоты, обладающие повреждающим действием на слизистые оболочки. Это происходит, например, вследствие конкурентного захвата рецепторами желчных кислот в подвздошной кишке или за счет

индукции холереза, богатого бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и повышенному выведению токсичных желчных кислот через кишечник.

В течение первых 3 месяцев лечения через каждые 4 недели следует контролировать функциональные параметры печени и определять активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ); далее такие тесты рекомендуется проводить через каждые 3 месяца. Такой мониторинг позволяет установить больных с первичным билиарным циррозом, отвечающих на проведение терапии, а также провести раннее выявление возможного ухудшения печеночной функции, особенно у пациентов с первичным билиарным циррозом в продвинутой стадии заболевания.

Европейская ассоциация по изучению печени сообщает, что УДХК может использоваться в любом периоде беременности и во время грудного вскармливания. Нет сообщений о токсичности УДХК в лечении пациентов с различными стадиями НАЖБП.

УДХК является также высокоэффективным лекарственным средством с доказанным воздействием на основные звенья билиарного литогенеза. В основе холестеринового литогенеза лежат перенасыщение желчи холестерином, нуклеация и преципитация кристаллов холестерина, формирование микролитов и камней. Естественно, что без нарушения полноценности мицелл этот процесс не происходит. К их неполноценности приводит нарушение синтеза, секреции и рециркуляции ЖК и холестерина. В основе воздействия на приостановление литогенеза и редуцирование желчных камней лежит «эффект замещения». Качественный состав циркулирующих ЖК и, естественно, ЖК в желчном пузыре возможно изменить, назначая пациенту прием в сутки 10-15 мкг/кг массы тела препаратов УДХК приводит к повышению ее доли в пуле ЖК с 1-3% до 40-50%, а хенодезоксихоле-

вая кислота (ХДХК) снижается до 15% при исходном уровне 45%.

На основании приведенных данных можно сделать заключение о высоком профиле безопасности УДХК (УРСОЦИД®) и широком спектре заболеваний, при которых она, будучи эндогенной субстанцией, с успехом применяется в течение длительного времени, в ряде случаев – пожизненно.

Препараты УДХК рекомендуются последними клиническими рекомендациями Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации (2016 г.), а также Научного общества гастроэнтерологов России и Российского научного медицинского общества терапевтов (2021 г.) по диагностике и лечению НАЖБП.

Рост расходов на медицинскую помощь пациентам с ЖКБ и НАЖБП при ограниченных возможностях финансирования определяет необходимость искать пути рационализации медицинских расходов при условии сохранения качества медицинской помощи и ее профилактической направленности. При этом препараты УДХК, представленные на фармацевтическом рынке, отличаются по параметрам фармацевтической эквивалентности, биоэквивалентности, терапевтической эквивалентности, безопасности, затратной эффективности.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) определяет, что «терапевтически эквивалентными лекарственными препаратами могут считаться только в том случае, если они фармацевтически эквивалентны и можно ожидать, что они будут иметь одинаковый клинический эффект и одинаковый профиль безопасности при введении пациентам в соответствии с указаниями на этикетке». Терапевтическая эффективность и безопасность оригинального и дженерического продуктов доказываются путем проведения специально спланированных рандомизированных клинических исследований с соблюдением всех основных условий

Качественной/надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) – сравнительных, слепых, многоцентровых, контролируемых независимой организацией по проведению клинических исследований. Именно результаты таких исследований подтвердили, что препараты УДХК – Урсофальк (референсный) и УРСОЦИД® – при исследовании методами ИК-спектрографии и ВЭЖХ продемонстрировали очень высокую степень сходства, что говорит о практически идентичной фармацевтической эквивалентности этих препаратов и, соответственно, предполагает их фармакокинетическую и терапевтическую эквивалентность. Таким образом, применение в качестве терапии различных заболеваний печени, желчных путей, желчного пузыря и других органов пищеварения препарата УРСОЦИД® является экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени представляет собой серьезную проблему для здравоохранения во всех странах. В 2020 г. принципиально изменились критерии диагностики заболевания, конкретизированы факторы риска, что требует пересмотра существующих подходов к терапии. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, ранее называвшаяся неалкогольной жировой болезнью печени, представляет собой печеночное проявление мультисистемного расстройства.

Урсодезоксихолевая кислота применяется в клинической практике более 50 лет, за которые она продемонстрировала прекрасный профиль безопасности и высокую терапевтическую активность в терапии различных заболеваний печени, желчных путей, желчного пузыря и других органов пищеварения, в патогенезе которых участвует желчь, а при холестатических заболеваниях

она является препаратом терапии первой линии. Хотя во многих случаях лечение УДХК не является патогенетическим, ее применение сопровождается уменьшением кожного зуда, улучшением биохимических показателей и улучшает результаты гистологических и холангиографических исследований. Если говорить о перспективе использования УДХК, то она представляется значительной – это заболевания с иммунной несостоятельностью, как антиканцероген; у больных с патологией сердца – как протектор кардиомиоцитов, как препарат, способный ограничить зону инфаркта; как препарат, способный заменить «статины»; как протектор в неврологической патологии (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др. Таким образом, УДХК (УРСОЦИД®) является как средством первичной и вторичной профилактики МАЖБП и прогрессирования заболеваний печени, так и профилактики кардиометаболических осложнений.

Список литературы:

1. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L. et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:33.
2. Lonardo A., Nascimbeni F., Mantovani A., Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J Hepatol.* 2018;68(2):335–52.
3. Pais R., Giral P., Khan J.F. et al. Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis. *J Hepatol.* 2016;65(1):95–102.
4. Serfaty L. Management of patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in real life. *Liver Int.* 2018;38(Suppl. 1):52–5.
5. Авалуева Е.Б., Ткаченко Е.И., Сказыбаева Е.В., Иванов С.В., Ориша, Е.А., Лапинский И. В. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с метаболическим синдромом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2013; (11), 26–30.
6. Ахмедов В.А. Взаимосвязь сердечно-сосудистых осложнений и неалкогольной жировой болезни печени. *РМЖ.* 2018;1(II):86–8.
7. Биек А.Ю., Саитов А.Р., Добрынина И.Ю., Арямкина О.Л. Метаболически ассоциированная неалкогольная жировая болезнь печени. *Вестник СурГУ. Медицина*, 2021; (3 (49)), 14–19.
8. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты. *Consilium Medicum.* 2005; 7 (6):18–22.
9. Веселова Е.Н., Алексеев Е.Е., Мкртчян Л.С. Место урсодезоксихолевой кислоты в современной гепатологии. *Медицинский вестник Юга России*, 2012; (1), 36–39.
10. Волюнец Г.В., Хавкин А.И. Урсодезоксихолевая кислота и болезни печени. *Лечащий врач*, 2020; (6), 62–68.
11. Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И., Баева Т.А. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет.* 2018;(3):54–59.
12. Драпкина О.М., Буеверова Е.Л. Урсодезоксихолевая кислота: терапевтическая ниша в практике интерниста. *Терапевтический архив.* 2015;4:84–90.
13. Драпкина О.М., Костюкевич М.В. Метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени и статины: кому, когда и как? *Consilium Medicum.* 2012;8:5–9.
14. Казюлин А.Н. Место урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз, стеатогепатит, фиброз/цирроз. *Медицинский алфавит.* 2017;4(40):50–60.
15. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени - заболевание XXI века. *Consilium Medicum*, 2022; 24 (5), 325–332.
16. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В., Луньков В.Д., Люсина Е.О., Зозуля В.Н., Лещенко В.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив.* 2019;91 (2):109–117.
17. Махов В.М., Угрюмова Л.Н., Балахонов А.А., Мамиева З.А. Урсодезоксихолевая кислота: взгляд терапевта. *Медицинский совет*, 2017; (15), 112–116.
18. Пирогова И.Ю., Яковлева С.В., Неуймина Т.В., Сеницын С.П., Чулков В.С. Плейотропные эффекты урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольной жировой болезни печени и метаболическом синдроме. *Consilium Medicum.* 2019;21 (8):65–70.

Гастроэнтерологическая патология при метаболическом синдроме и ожирении

6-7 сентября в Алматы (Казахстан) состоялась научно-практическая конференция «Клиническая гастроэнтерология: от теории к практике», на которой были обсуждены самые разные направления метаболических исследований в интегративном физиологическом контексте, в который включен желудочно-кишечный тракт. Желудочно-кишечный тракт редко обсуждается как система органов, имеющая принципиальное значение для метаболических заболеваний. Убедительным доказательством участия кишечника в развитии метаболического синдрома был посвящен доклад Кайбуллаевой Джамили Ахтановны, к.м.н., и.о. доцента кафедры КазНИИ Кардиологии и внутренних болезней, регулярного члена ЕССО (Европейская организация Болезни Крона и колита), Председателя ОФ «Казахское научное общество по изучению заболеваний кишечника», Республиканской ассоциации нутрициологов, гастроэнтерологов и эндоскопистов РК, Казахской Ассоциации по изучению печени, автора национального Протокола диагностики и лечения язвенного колита и болезни Крона (Алматы, Казахстан).

Свой доклад Джамили Ахтановна начала с представления нескольких связанных с кишечником механизмов, которые потенциально способствуют развитию метаболического синдрома. Кишечная микробиота тесно связана с ожирением и связанными с ним метаболическими заболеваниями, хотя задействованные механизмы продолжают изучаться. Центральное ожирение может быть вызвано нарушенной секрецией гормонов, ответственных за участки сытости, в том числе за счет участия желудочно-кишечного тракта, участия нейроромонов и молекул биологически активных веществ, изменением ответа сенсоров пищевого центра, снижением термогенеза, связанного с приемом пищи, и извлечением энергии из неперевариваемых пищевых ингредиентов с помощью микробиоты.

Микробиота играет центральную роль в виде переносчика молекул или органоида, который продуцирует измененный ответ. Кроме того, современными исследовани-

ями доказано, что микробиота кишечника и так называемый дисбиот или различные нарушенные оси, значение которых будет обсуждено позже, участвуют в реализации атеросклероза, артериальной гипертонии, метаболически ассоциированных болезней печени, дислипидемии и очень многих других нарушений. В последние годы важность кишечной микробиоты возросла из-за растущих доказательств их участия в патофизиологии человека. Учитывая критическую роль этих резидентных микроорганизмов в регулировании функций различных частей тела, ученые ввели разные термины, включая взаимосвязи или оси «кишечник – печень», «кишеч-

ник – мозг», «кишечник – сердце». Это говорит о том, что воздействие кишечных микроорганизмов не локализовано в желудочно-кишечном тракте. Вместо этого резидентная микробиота динамически взаимодействует с различными органами тела и регулирует их функционирование и участвует в патогенезе многих заболеваний (рис. 1).

Особую роль играют различные молекулы белков-переносчиков или сигнальных молекул, в том числе короткоцепочные жирные кислоты и вторичные желчные кислоты. Кишечная микробиота метаболизирует холин, фосфатидилхолин, L-карнитин и бетаин, образуя триметиламин (ТМА), который

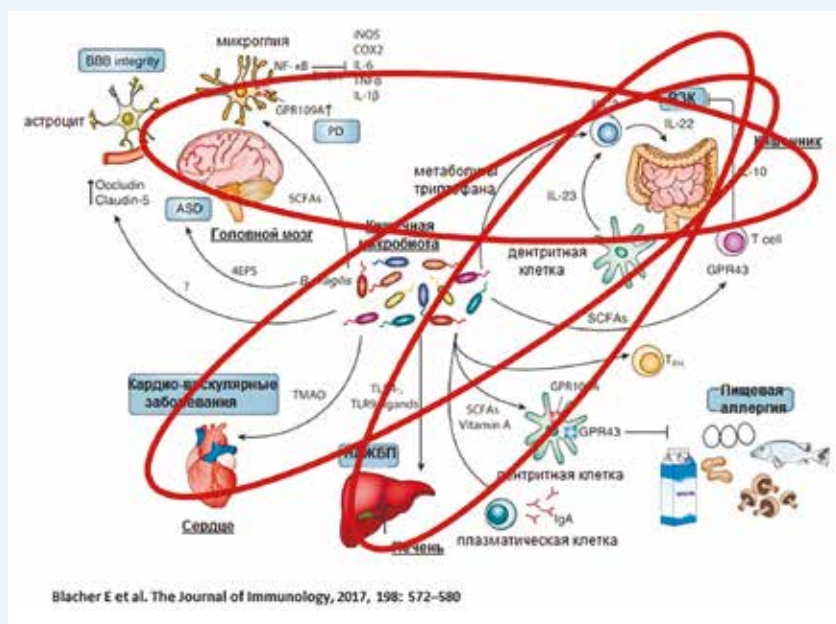


Рисунок 1. Метаболиты и заболевания, ассоциированные с микробиомом

Использованные сокращения:
 ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
 ЖКБ – желчнокаменная болезнь
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 МС – метаболический синдром
 НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
 СД – сахарный диабет
 СИБР – синдром избыточного бактериального роста



окисляется в триметиламин-N-оксид (ТМАО) печеночными флавином-монооксигеназами (FMO3). ТМАО может ускорить развитие атеросклероза за счет ингибирования обратного транспорта ХС и накопления ХС в макрофагах. Другой метаболит кишечной микрофлоры, короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs), регулирует АД, комбинируясь с Olfr78 и GPR41. Вторичные желчные кислоты и индоксилсульфат связаны с сердечной недостаточностью.

Доказана теория о том, что липополисахариды бактериальных стенок или пептидогликаны являются микробными компонентами, признанными факторами риска ССЗ, так как также могут играть роль белков-переносчиков и участвовать в развитии воспалительного ответа при реализации атеросклероза и нарушений сердечно-сосудистого континуума. Таким образом, достаточное количество экспериментальных работ и подтвержденных исследований *in vivo* показали влияние оксида азота и других свободных радикалов на развитие атеросклероза и воспаления.

При чем здесь микробиота кишечника? Пищевые привычки, факторы окружающей среды и кишечная инфекция могут изменить микробиоту кишечника от эубиоза до дисбиоза. Роль западной диеты или так называемых диет с повышенным содержанием жиров и повышенным содержанием углеводов значительно влияет на нашу микробиоту и состав микрофлоры кишечника и таким образом запускает патогенез многих заболеваний.

Немаловажную роль играет одна из ключевых короткоцепочечных жирных кислот – масляная или бутират, поскольку она оказывает влияние на сосудистое звено, на липогенез, адипоциты и жировую ткань, на скелетную мускулатуру и на множество других факторов, участвующих в липогенезе и в углеводном обмене.

Видовой состав микробиоты кишечника или так называемая «микробная подпись» сейчас уже полностью расшифрована и по-

Бактерии, с наличием которых ассоциировано ожирение, индуцируют экспрессию генов, регулирующих метаболизм липидов и углеводов; это может приводить к повышенному потреблению энергетически ценных веществ из рациона

G.Fahed, Int. J. Mol. Sci. 2022, 23(2), 786



Рисунок 2. Видовой состав микробиоты кишечника в зависимости от типа диеты

зволяет установить соответствие микробиоте человека, находящегося на средиземноморской диете, или же человека, который является приверженцем западного типа диет (рис. 2). Показано, что отмечается смещение в сторону более патогенных бактерий, меняется качественный состав и меняется видовое разнообразие. Таким образом, преобладают более патогенные бактерии, которые продуцируют совсем другие метаболиты.

Факторы, связанные с пищевыми продуктами, взаимодействуют с кишечными микроорганизмами, а метаболиты кишечных микробов модулируют высвобождение орексогенных и анорексигенных пептидов из энтероэндокринных клеток в дистальном отделе тонкой кишки, изменяя баланс между анорексигенной и орексигенной передачей сигналов в гипоталамусе.

Факторы, связанные с пищевыми продуктами, взаимодействуют с кишечными микроорганизмами, а метаболиты кишечных микробов модулируют высвобождение орексогенных и анорексигенных пептидов из энтероэндокринных клеток в дистальном отделе тонкой кишки, изменяя баланс между анорексигенной и орексигенной передачей сигналов в гипоталамусе. Кроме того, кишечные микроорганизмы могут передавать сигналы в мозг через медиаторы воспаления (например, липополисахариды) и нейроактивные метаболиты (например, метаболиты триптофана). В основном, взаимодействия

между несколькими сетями мозга, включая префронтальную кору, дофаминергическую систему вознаграждения и сенсомоторную систему, лежат в основе гедонической регуляции приема пищи.

Некоторые факторы окружающей среды, такие как реклама продуктов питания, культуральные привычки, пищевые сигналы (влияние различных продуктов с высоким содержанием углеводов и привыкание к определенным химическим составам) и изменения вкусовых рецепторов, задействуют расширенную систему вознаграждения, которая может обходить механизмы гомеостатического контроля. Воздействие визуальных и сенсорных сигналов, а также психологический стресс играют важную роль в этом процессе. Но конечная точка – изменение видового разнообразия и эубиоза в кишечнике, что приводит к изменениям метаболического профиля у наших пациентов.

Имеются также факторы, которые ассоциированы с более агрессивным влиянием и приводят к более выраженным изменениям у наших пациентов. Оказывается, есть определенная популяция проживающих в кишечнике бактерий, которые связаны с гиперпродукцией или с повышенной выработкой метана. Метан – природный газ, в небольшом процентном содержании он в норме физиологически продуцируется в процессе метаболизма в организме. До 36-62% западной популяции

относятся к метанопродуцентам. У лиц-метанопродуцентов, которые находятся на диете с повышенным содержанием углеводов и жиров (так называемый западной тип диеты), метанпродуцирующие бактерии метана продуценты или археи продуцируют большее количество этого газа. Преобладание метана приводит к так называемому «парализующему» действию на моторику кишечника, которая замедляет кишечный транзит до 59%. У лиц-метанопродуцентов на такой диете чаще наблюдается вздутие, абдоминальная боль и повышенное газообразование, то есть именно дисбиоз или синдром избыточного бактериального роста (СИБР).

Метаногенные археи особенно вовлечены в изменение метаболизма и увеличение веса у хозяина, а также используют водород, вырабатываемый соседними микробами, для выработки метана. СИБР с преобладанием метанпродуцирующей флоры связан с увеличением индекса массы тела и процентного содержания жира в организме. Кроме того, ожирение влияет на множество других факторов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Так, имеются отчетливые признаки кишечного микробиома и метаболитов, связанные со значительным фиброзом при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) без ожирения, с нормальным индексом массы тела и измененной микробиотой. У пациентов с НАЖБП с ожирением и без ожирения, уровни микробиоты и метаболитов в стуле различаются в зависимости от тяжести фиброза. Выявлены значительные различия в изменениях микробиоты кишечника в зависимости от тяжести фиброза между субъектами, не страдающими ожирением, и субъектами с ожирением. Изменения разнообразия с ухудшением тяжести фиброза наблюдались только у субъектов, не страдающих ожирением. Более того, у пациентов, переходящих в гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК), видовой состав микробиоты кишечника меняется более значительно, что влияет на более тяжелые клинические исходы (рис. 3).

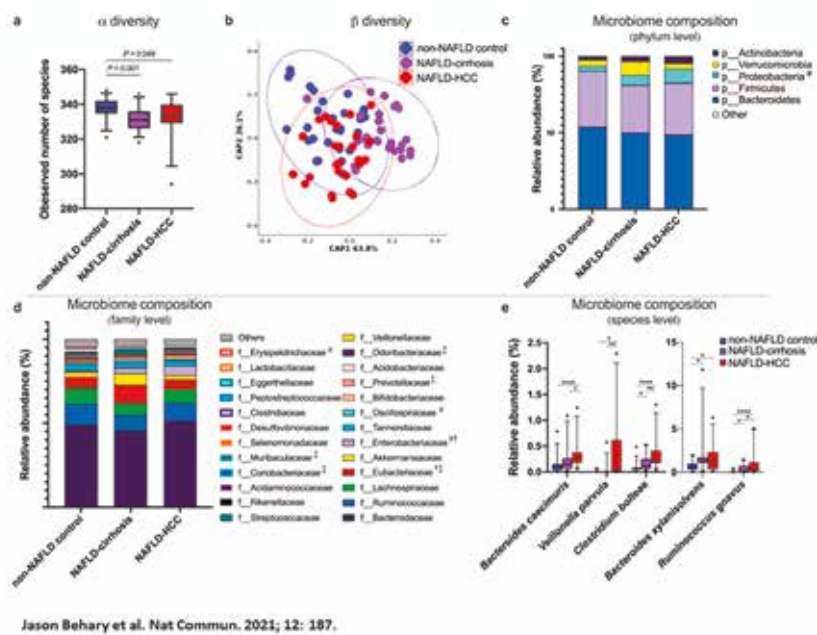


Рисунок 3. Четкие профили фекальной микробиоты субъектов с НАЖБП-ГЦК, НАЖБП-циррозом печени и контрольной группы без НАЖБП (Jason Behary et al. Nat Commun. 2021; 12: 187)

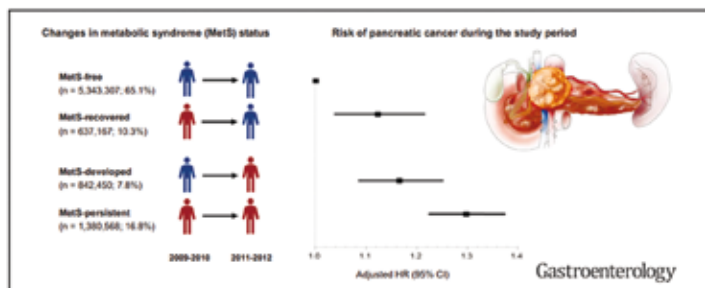
Каким образом ожирение влияет на заболевания органов пищеварения? Ожирение увеличивает количество свободных жирных кислот и изменяет адипоцитокينات. Это метаболическое изменение вызывает метаболический синдром, включая резистентность к инсулину, дислипидемию и гипертензию. Метаболические изменения и метаболический синдром способствуют развитию доброкачественных и злокачественных заболеваний органов пищеварения. Механическое воздействие ожирения может способствовать заболеванию пищевода и некоторым желудочно-кишечным симптомам. Ожирение сопровождается многочисленными сочетанными заболеваниями и осложнениями. Остановимся на некоторых из них. К заболеваниям ЖКТ и печени, связанным с ожирением и нарушением моторики, на разных уровнях относятся:

- Пищевод: ГЭРБ, эрозивный эзофагит, аденокарцинома пищевода.
- Желудок: эрозивный гастрит, рак желудка.
- Тонкий кишечника: диарея.
- Толстая и прямая кишка: дивертикулярная болезнь, полипы, КРР, Clostridium difficile инфекция, дис-

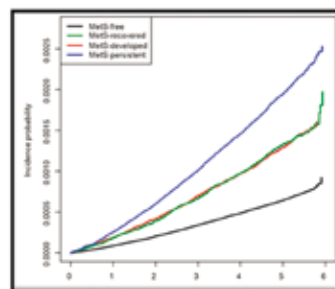
- синергическая дефекация.
- Печень: НАЖБП, цирроз печени, ГЦК.
- Панкреато-билиарная зона: ЖКБ, рак поджелудочной железы, рак желчного пузыря, острый панкреатит.
- Механические факторы, ассоциированные с избыточным весом и патологией ЖКТ (в т.ч. нарушение моторики), включают в себя:
 - Повышение внутрибрюшного давления;
 - Расслабление нижнего пищеводного сфинктера (НПС);
 - Увеличение риска возникновения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы;
 - Угнетение моторики тонкой кишки и задержка кишечного транзита газов.
- Важной проблемой на стыке гастроэнтерологии и других специальностей является **онкология**. Висцеральный жир высвобождает проонкогены и другие факторы, связанные с малигнизацией. Доказано, что длительный метаболический синдром был тесно связан с риском развития общего рака ЖКТ, колоректального рака, рака поджелудочной железы и ГЦК, независимо от исходного генети-



8 203 492 взрослых без рака, 2 последовательных двухгодичных скрининга (Корейская национальная система медицинского страхования) с 2009 г. и 2012 г. и продолжались до 2017 г.



Joo-Hyun Park. Gastroenterology 2022;162:509-520



Рак поджелудочной железы развился у 8010 человек

Рисунок 4. Вероятность заболеваемости раком поджелудочной железы в соответствии с изменениями МС

ческого риска. Хотя ожирение и AGM были наиболее влиятельными в этих ассоциациях, все остальные компоненты были связаны с общим риском рака ЖКТ. Учитывая, что статус метаболического синдрома вряд ли изменится в долгосрочной перспективе, эти результаты подчеркивают важность поддержания хорошего метаболического здоровья для снижения бремени рака желудочно-кишечного тракта и должны помочь в разработке профилактических стратегий.

Результаты последних мета-анализов подтверждают, что развитие инсулинорезистентности и ожирение являются важными факторами онкогенеза. Так, доказана вероятность заболеваемости раком поджелудочной железы в соответствии с метаболическими изменениями (рис. 4).

Синие/синие фигурки на рисунке – это те, кто не имели метаболических изменений и не имеют высокого риска рака поджелудочной железы; красные/синие фигурки – пациенты, которые излечились от ожирения, нормализовали вес и снижают риск по раку; синие/красные – пациенты с нормальным весом, перешедшие в метаболические нарушения и ассоциированные с повышением риска рака поджелудочной железы, и красные/красные – пациенты с максимальным риском, которые никак не изменили свой повышенный вес. Поскольку жировая ткань признана активным эндокринным органом со многими секреторными про-

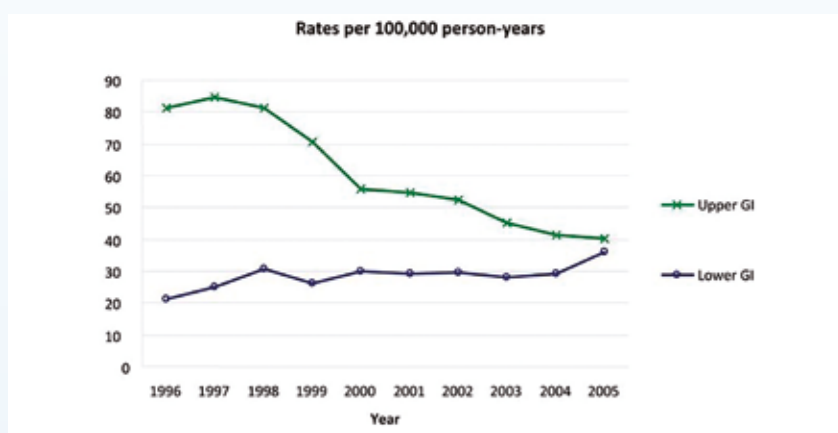


Рисунок 5. Спектр НПВС поврежденных ЖКТ на фоне НПВС.

дуктами как часть врожденной иммунной системы. При ожирении макрофаги инфильтрируют жировую ткань, и многочисленные адипоцитокينات высвобождаются как макрофагами, так и адипоцитами. Адипоцитокينات играют важную роль в патогенезе инсулинорезистентности и связанных с ней метаболических осложнений, таких как дислипидемия, артериальная гипертензия и преждевременные пороки сердца.

Кроме указанных факторов в патогенезе многих других заболеваний важную роль играют другие аспекты, которых необходимо также коснуться. Когда мы говорим о метаболических нарушениях, гастроэнтерологи уделяют большое значение тому, что относительно старения населения в целом, увеличения роли болезней системы кровообращения, ревматологических пациентов и пациентов с различными травмами стоит признать – большая часть популяции принимают большое

количество **НПВС**. Одним из основных побочных эффектов или нежелательных явлений этих препаратов является влияние на ЖКТ, в основном верхние отделы, и степень повреждения – это макро- или микроповреждение – может зависеть лишь от дозировки и от формы введения препарата.

Несмотря на то, что с годами уменьшается количество патологий верхних отделов желудочно-кишечного тракта, медленно и неуклонно растет частота проявления со стороны более дистальных участков (рис. 5). Это связано с тем, что фармацевтический мир идет вперед на внедрение препаратов, которые обладают меньшим повреждающим действием (например, pH-зависимые формы или с дополнительными покрытиями), но проблема не нивелировалась, а просто сместилась более дистально и теперь мы вынуждены искать желудочно-кишечное кровотечение или источники эрозивных/язвенных дефектов в тонкой или в толстой кишке.

Факторы риска НПВП-гастропатии (возраст, наличие коморбидного фона, наличие хеликобактер пилори) также имеют для нас значение и позволяют выделить:

1. Высокий риск:

- в анамнезе имеется осложненная язва, особенно недавняя;
- множественные (более 2) факторы риска;

2. Умеренный риск (1–2 фактора риска):

- возраст старше 65 лет;
- высокая доза и длительность приема НПВП;
- в анамнезе имеется неосложненная язва;
- одновременный прием ацетилсалициловой кислоты (81–325 мг), кортикостероидов или антикоагулянтов.

Прием алкоголя, курение.

Применение антисекреторных препаратов (антациды, H₂ гистаминоблокаторы) – маскирование симптомов.

Патология почек (прием диуретиков, ИАПФ).

Комбинация COX2 + антисеротониновые, антидепрессанты).

3. Низкий риск: отсутствие факторов риска.

! *Helicobacter pylori* увеличивает риск в 1,8 раза.

Напрямую ассоциирована с избыточным весом также **желчно-каменная болезнь** (ЖКБ) – многофакторное и многостадийное заболевание гепатобилиарной системы, характеризующееся определенной клинической картиной, нарушением обмена холестерина и/или билирубина с образованием конкрементов в желчном пузыре и/или в желчных протоках. Ключевыми факторами риска развития ЖКБ являются женский пол, возраст старше 40 лет, этническая принадлежность, быстрое снижение массы тела, наличие хронических гемолитических заболеваний и ожирение.

Из числа вышеперечисленных факторов риска ЖКБ ожирение заслуживает отдельного рассмотрения, так как оно является предтечей развития не только ЖКБ, но

и сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии, сердечно-сосудистой патологии и ряда других заболеваний. При этом ожирение одновременно является и компонентом метаболического синдрома (МС), который в последние десятилетия привел к существенному росту заболеваний системы кровообращения среди населения развитых стран.

Изменение веса в ту или иную сторону очень быстро приводит к образованию и быстрому формированию сопутствующих патологий – ожирению и ЖКБ, поскольку в основе своей имеют несколько основных и общих воспалительных патогенетических моментов:

- гиперсекреция холестерина печенью,
- патоморфологические и патофизиологические особенности, непосредственно касающиеся желчного пузыря (застой желчи, воспаление, кристаллизация избыточного холестерина вместе с накоплением муцина),
- кишечные факторы (состояние кишечной микробиоты, всасывание холестерина),
- особенности полиморфизма и экспрессии ряда генов, инсулинорезистентность, сидячий образ жизни, СД, ожирение или, напротив, быстрое снижение массы тела, а также диета с повышенным содержанием холестерина (факторы развития МС).

Стоит отметить, что вероятность образования камней в желчном пузыре выше у молодых людей (< 50 лет) с метаболическим синдромом и ожирением.

Общность патофизиологических процессов, протекающих при ожирении, в рамках МС и при камнеобразовании в желчном пузыре, создают предпосылку для взгляда на ЖКБ как на один из кластеров МС.

Холестериновые камни в желчном пузыре тесно связаны с наличием метаболического синдрома:

- у лиц с ожирением индекс литогенности желчи выше,

■ концентрация холестерина в желчи оказывается значительно больше, чем концентрация желчных кислот и фосфолипидов (способствует ранней кристаллизации холестерина и камнеобразованию),

■ у пациентов с ЖКБ в сочетании с МС повышается сывороточная концентрация инсулина, особенно в период формирования ядер желчных конкрементов,

■ в условиях постоянной повышенной секреции холестерина в желчь отмечается жировая инфильтрация стенки желчного пузыря, как следствие снижение его концентрационной и сократительной функции, что способствует застою желчи и развитию асептического воспаления.

МС создает предпосылки для осложненного течения ЖКБ. Холестериновые камни в желчном пузыре тесно связаны с наличием метаболического синдрома. МС может быть рассмотрен как состояние, активно связанное с процессами развития и течения ЖКБ, в том числе в случае активной хирургической тактики ведения пациента. Основными клинически значимыми «точками пересечения» МС и ЖКБ можно считать следующие:

- Развитие ЖКБ патогенетически связано с обменными нарушениями, наблюдаемыми при МС. МС создает предпосылки для осложненного течения ЖКБ.
- Выполнение холецистэктомии может оказаться пусковым моментом для развития или усугубления обменных нарушений, характерных для МС.

Одним из решений является – препарат растительного происхождения, который известен с шестидесятих годов и его давняя история говорит не только о его безопасности, но и об эффективности. Спазмолитиком с высокой селективностью действия на желчные пути является гимекромон (Одестон) – синтетическое произ-



Пациенты: ЖКБ без приступов желчной колики (n=30)

Жалобы:

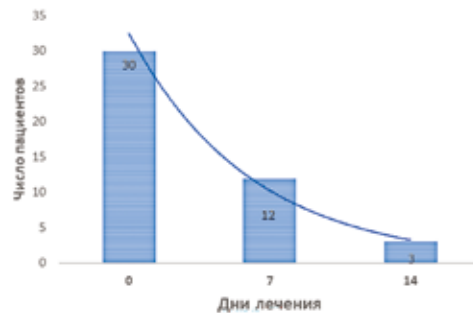
- Билиарная боль
- Тошнота
- Горечь во рту
- Метеоризм

Лечение: Гимекромон (Одестон) 200-400 мг 3 раза в сутки.

Вывод:

Гимекромон эффективно купирует симптомы диспепсии
У 90% отмечена полная регрессия билиарной боли, у 10% - частичная.

ДИНАМИКА БИЛИАРНОЙ БОЛИ



Милушкин С.Н. и соавт. Применение препарата Одестон (Нуместомол) в клинической практике – пособие для врачей. Москва, «Адамант» 2014: 60-63.

Рисунок 6. Гимекромон (Одестон) купирует диспепсию и билиарную боль у пациентов с ЖКБ.

водное умбеллиферона, содержащегося во многих лекарственных растениях. Основной эффект гимекромона (Одестона) – спазмолитический.

Преимущество гимекромона (Одестона) обусловлено особенностями его фармакокинетики с преимущественным накоплением в желчи и селективностью действия на гладкомышечные клетки желчевыводящих путей.

Сочетая селективные спазмолитические и желчегонные свойства, гимекромон (Одестон)

- обеспечивает гармоничное опорожнение внутри- и внепеченочных желчных путей, своевременное и беспрепятственное поступление желчи в двенадцатиперстную кишку;
- восстанавливает большую часть расстроенных патогенетических механизмов (нормализация тонуса сфинктеров, нормализация градиента давления);
- расслабляет сфинктер Одди, поэтому, в отличие от многих желчегонных средств, не повышает давление в желчных путях и в результате, что очень важно, не провоцирует «желчную колику»;
- улучшает печеночный митохондриальный метаболизм, увеличивает канальцевый синтез желчи, усиливает энтерогепатическую рециркуляцию желчных кислот, которые участвуют в первой фазе образования желчи;
- улучшает холато-холестериновый коэффициент, снижает ли-

тогенность желчи;

- предупреждает развитие ЖКБ.

Результаты исследований показали, что Одестон эффективен в лечении хронического бескаменного холецистита, дискинезии ЖВП, дисфункции сфинктера Одди, постхолецистэктомного синдрома, желчнокаменной болезни, дисфункции панкреатических протоков.

Преимущество Одестона перед другими спазмолитиками заключается в том, что он практически не оказывает влияния на гладкие мышцы сердечно-сосудистой системы и кишечника.

Для снижения литогенности желчи и медикаментозного литолиза препарат можно комбинировать с урсодезоксихолевой кислотой. Показан выраженный эффект такой комбинации в лечении билиарного сладжа. В перекрестном плацебо-контролируемом исследовании показан эффект гимекромона в купировании диспепсических расстройств, которые нередко сопровождают заболевания желчевыводящих путей. При сочетанной терапии гимекромон (Одестон) + УДХК наблюдалась более эффективная динамика улучшения содержания ЖП (снижение количества и размера ступков и взвеси) по данным УЗИ (95% по сравнению с группой монотерапии УДХК 81%).

Одним из основных показаний, согласно инструкции, является профилактика постхолецистэктомического синдрома, поскольку его основное влияние на билиарный сладж приводит к патогенетическому действию. Несколько

исследований наглядно показывают, что более литогенная желчь меняется в менее литогенную сторону и меняется холестериновый коэффициент.

Эффект гимекромона изучен в клинических и экспериментальных работах, в том числе при функциональных билиарных расстройствах и у перенесших холецистэктомию. Опираясь на результаты этих работ, можно заключить, что препарат улучшает отток желчи через сфинктер Одди и эффективно купирует билиарную боль функционального (невоспалительного и неопухолового) происхождения (рис. 6). Гимекромон не усиливает сократительную функцию желчного пузыря, что делает его безопасным при ЖКБ.

Таким образом, избыточный вес, ожирение и лежащая в основе патология желудочно-кишечного тракта действительно очень важны и, в первую очередь, гастроэнтерологам, а также кардиологам и эндокринологам приходится много говорить о диете. В основе этого лежит влияние популярных диет на микробиоту кишечника и кардиометаболические заболевания и на восстановление целостности эпителиального барьера:

- «метод тарелки»: при каждом приеме пищи наполнять половину тарелки овощами и фруктами, четверть – цельнозерновой пищей (крупы, паста, хлеб), четверть – белковой пищей (прежде всего растительной: соей, бобами, орехами). Жиры и так имеются на тарелке: в аво-

кадо, орехах, бобах, яйцах, поэтому отдельно их добавлять не нужно.

- DASH-Sodium: он предполагает ограничение натрия до 1500 мг (3/4 чайной ложки) в день.
- Вегетарианский вариант DASH диеты
- MIND (вариант DASH с элементами средиземноморской диеты) призвана защитить мозг от когнитивных нарушений, на что и указывает название диеты: Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay.

Кроме того, растет количество современных публикаций о том, что средства традиционной медицины – нутрицевтики – могут использоваться с этой точки зрения, поскольку целостность эпителиального барьера и предотвращения влияния патогенных молекул и сигналов прерывают этот порочный путь их влияния на метаболический синдром.

Недавние исследования оценивают роль нутрицевтиков в лечении метаболического синдрома. Некоторые растительные экстракты, специи, травы и экстракты эфирных масел оказывают очевидную пользу при лечении пациентов с метаболическим синдромом. Хотя некоторые преимущества были задокументированы, эти агенты все

еще находятся на стадии изучения и не могут рассматриваться в качестве альтернативы фармакотерапии. Тем не менее, зависимость от нутрицевтиков, которые любезно доступны и с минимальными осложнениями, при лечении метаболического синдрома могут быть многообещающей областью для разработки новых методов лечения.

Как восстановление микробиоты влияет на МС? Основные составляющие каскада метаболических нарушений или метаболического синдрома – абдоминальное ожирение, гиперлипидемия, тканевая инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, тесно связаны с функциональным состоянием органов пищеварения. Нарушение пищевого поведения, дисбаланс гормонов пищеварительного тракта, функциональное состояние печени, поджелудочной железы, нарушение микробной экологии толстой кишки – ключевые патогенетические факторы развития МС.

Наличие метаболического синдрома:

- является основой полиморбидности в гастроэнтерологии;
- характеризуется системными однотипными изменениями органов пищеварения, обусловленными преимущественно микроциркуляторными нару-

шениями;

- характеризуется отсутствием четкой клинической симптоматики;
- а также наличием перекрестных синдромов;
- требует направленной медикаментозной коррекции.

И, в завершение сообщения, хотелось бы подчеркнуть, что действительно метаболический синдром – это очень серьезная сложная проблема, где должны участвовать несколько специалистов и не последняя роль отводится гастроэнтерологам. Кишечный тракт продуцирует огромное количество нейrogормонов, влияя на моторику и обеспечивая взаимодействие и целостность многих органов и систем. Учитывая однотипные нарушения на протяжении всего желудочно-кишечного тракта, необходимо знать, что есть и перекресты, и методы коррекции – в первую очередь, мы всегда говорим об изменении образа жизни, нормализации веса и факторов питания, а также понимаем, что отдельные патологические состояния могут корректироваться с помощью безопасных и эффективных препаратов.

Подготовила
Э. В. Супрун – д.м.н., профессор,
Институт неврологии, психиатрии и
наркологии НАМН Украины,
г. Харьков

ОДЕСТОН®

Гимекромон 200 мг
Nutmecromone 200 мг

ODESTON®



Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения Республики Казахстан»
от «26» октября 2018 года
№ N017630

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Одестон®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Гимекромон

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ДОЗИРОВКА

Таблетки, 200 мг

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 А05АХ02

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В составе комплексной терапии при:

- лечении спазмов желчевыводящих путей, дискинезии, диспептические нарушения
- 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.

ПЕРЕЧЕНЬ СВЕДЕНИЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДО НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ

Противопоказания

- гиперчувствительность к гимекромону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- 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

НЕОБХОДИМЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами
Одестон усиливает действие непрямых антикоагулянтов. Морфин ослабляет действие гимекромона.

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

Специальные предупреждения

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.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат принимать в течение 2-3 недель.

Режим дозирования

Взрослые и дети старше 14 лет: 200-400 мг (1-2 таблетки) за 30 минут перед едой три раза в день. Максимальная суточная доза: 1200 мг.
Дети в возрасте 10-14 лет: 200 мг (1 таблетка) за 30 минут перед едой три раза в день.

Метод и путь введения

Для приема внутрь. Таблетки следует запивать водой.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Не выявлена случай передозировки.

Рекомендовано перед применением обращаться за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

ОПИСАНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ, КОТОРЫЕ ПРОЯВЛЯЮТСЯ ПРИ СТАНДАРТНОМ ПРИМЕНЕНИИ ЛП И МЕРЫ, КОТОРЫЕ СЛЕДУЕТ ПРИНЯТЬ В ЭТОМ СЛУЧАЕ

Редко

- диарея
- ощущение полноты или давления в брюшной полости
- аллергические реакции
- анафилактический шок
- метеоризм, в боли животе
- сыпь или другие кожные аллергические реакции.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов
РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество – гимекромон 200 мг

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

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

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.

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.

СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Без рецепта

СВЕДЕНИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

Производитель и держатель регистрационного удостоверения

Adamed Pharma S.A.,

Пенькув, ул. М.Адамкевича 6А, 05-152 Чоснув, Польша

Адрес производственной площадки

ул. Марш. Ю.Пилсудского 5, 95-200 Пабянице, Польша

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 АО «Адамед Фарма» в РК, 050009, г. Алматы, улица Богенбай батыра, дом 150, бизнес-центр «Кадам Инвест», 9 этаж.
тел.: +7(727) 2676054, e-mail: info.kz@adamed.com

Рандомизированное открытое клиническое исследование терапевтической эквивалентности ферментного препарата с содержанием липазы 10000 ед. у больных хроническим панкреатитом

Б.С. Исаков¹, А.В. Балмуханова², Т. Веремеенко³, А. Исакова³
 Врачи-исследователи: А.А. Садуакасова⁴, Ж.Д. Бектлеуова⁴, Ж.Ж. Сейдалиева⁴,
 Е.Н. Исмаил⁴, Т.В. Семенченко⁴

¹Казахстанско-Российский медицинский университет,

²Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,

³АО «Химфарм»,

⁴Городская поликлиника №8 г. Алматы, Республика Казахстан

Актуальность (Background): Заместительная терапия панкреатическими ферментами (ЗТФП) является стандартом лечения для предотвращения нарушения пищеварения, недостаточности питания и чрезмерной потери веса у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы (ЭНПЖ). ЗТФП приводит к быстрому улучшению клинических симптомов, увеличению веса и индекса массы тела (ИМТ) у больных ХП. Для оценки эффективности заместительной ферментной терапии в большинстве случаев достаточно проверить нормализацию параметров питания и клиническое улучшение симптомов заболевания.

Цель (Objective): исследование не меньшей эффективности и безопасности двух ферментсодержащих таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой – Панкрим® 10000 (АО «Химфарм» Республика Казахстан) в сравнении с Мезим® форте 10000 (Berlin-Chemie/Menarini/A (Menarini Group, Germany), в комплексном лечении пациентов с ХП.

Фаза исследования (Research phase): III фаза – исследование терапевтической эквивалентности препарата Панкрим® 10000. Номер исследования CR-Pankr-02/2018.

Дизайн (Design): в период с 01 февраля 2019 г. по 30 октября 2020 г. проводилось проспективное, рандомизированное, открытое, контролируемое, клиническое исследование. Продолжительность лечения составляла 21 день, в течение которых у пациентов было 5 визитов к исследователю.

Пациенты (Patients): в исследование включено 96 пациентов с ХП, клинически проявляющийся ЭНПЖ.

Методы (Methods). Пациенты были рандомизированы на 2 группы, каждая из которых соответствовала схеме лечения: 1 группа (основная) Панкрим® 10000 по 2 таблетки во время еды с омепразолом 20 мг утром и вечером и 2 группа (сравнения) Мезим® форте 10000 по 2 таблетки во время еды с омепразолом 20 мг утром и вечером. Кал собирали в последние 3 дня в конце каждого периода, когда пациенты находились на стандартной диете с фиксированной суточной нормой потребления 100 г жира/сут.

Оценка эффективности лечения проводилась по вторичным конечным точкам с учетом значений показателей шкал диарейного, констипационного, рефлюксного и диспепсического синдромов, а также синдрома абдоминальной боли по опроснику GSRS в основной и группе сравнения до и после лечения.

Результаты (Results). Продемонстрировано достоверное снижение ($p < 0,05$) показателей шкал GSRS по всем разделам диарейного, диспепсического, констипационного, рефлюксного и синдрома абдоминальной боли.

- В рамках исследования не были зарегистрированы серьезные нежелательные явления или смертельные исходы.
- В рамках исследования не были выявлены клинически значимые эффекты или тренды в рамках анализа жизненных показателей и результатов лабораторных тестов.
- Данные по ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), собранные на первом и последнем визитах и проанализированные в рамках отчета, не выявили статистически значимых различий при применении исследуемого и референтного препаратов.
- Наблюдались уменьшение болей в животе, устранение метеоризма и улучшение консистенции стула.

Обсуждение (Discussion): Результаты нашего исследования продемонстрировали клиническую эффективность и безопасность ФП Панкрим® 10000 с кишечнорастворимой оболочкой при лечении ЭНПЖ у больных ХП. Одновременный прием ФП и ИППП ассоциировался заметным снижением нейтрального жира и жирных кислот, что указывало на улучшение процессов переваривания жиров. Безопасность препарата была сопоставима в обеих сравниваемых группах, что подтверждалось отсутствием изменений в показателях общего анализа крови, биохимического анализа крови. Применение ФП в дозе 10 000 единиц липазы по 2 таблетки на прием пищи оказалось адекватным лечением, которое способствовало устранению клинических симптомов ХП.

Заключение (Conclusion): Исследуемое лекарственное средство Панкрим® 10000 обладает не меньшей эффективностью, чем референтный препарат Мезим® форте 10000 при лечении пациентов с ХП с ЭНПЖ. Препарат Панкрим® 10000 хорошо переносился в течение периода наблюдения и приводил к статистически значимому увеличению массы тела и снижению частоты стула у пациентов. Препарат Панкрим® 10000 обладает высокой липазной активностью и обеспечивает эффективную заместительную терапию ферментами поджелудочной железы у больных ХП.



Выводы:

Результаты исследования свидетельствуют об эффективности препарата Панкрим® 10000 у пациентов с ХП с ЭНПЖ и подтверждают его хорошую переносимость и хороший профиль безопасности во вводимой дозе.

Регистрация исследования (Trial registration): Данное клиническое исследование было одобрено Министерством здравоохранения Республики Казахстан (МЗ РК): Приказ Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗ РК №323 от 18 октября 2018 года на основании положительных заключений:

- (1) РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК («НЦЭЛС, ИМН и МТ» МЗ РК), исх.№: 14-16/И-19138 от 10 октября 2018 года;
- (2) Локальной этической комиссии НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», выписка из протокола заседания №9(73) от 26 сентября 2018 года.

Ключевые слова (Keywords): панкреатит, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, ферментные препараты, эффективность, безопасность, шкала GSRs.

Благодарности

Статья спонсировалась компанией SANTO АО «Химфарм», РК, г. Шымкент. Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации.

Заявление о конфликте интересов (Conflict of interest statement)

Конфликта интересов между всеми участниками проекта, повлиявшего на результаты исследования, не было.

Вступление

Хронический панкреатит (ХП) представляет собой воспалительное заболевание, протекающее с прогрессирующим необратимым поражением поджелудочной железы (ПЖ). Патологические характеристики заболевания включают фиброз ткани, дилатацию протоков, образование кальцинатов в протоках и/или в паренхиме, а также выраженное разрушение ацинарных, протоковых и островковых клеток ПЖ, приводящие к ее экзо- и эндокринной дисфункции [1, 2, 3].

Несмотря на высокую распространенность ХП (от 30% до 90%), зачастую не диагностируется и не лечится экзокринная недостаточность ПЖ (ЭНПЖ), которая является отличительной чертой и одним из немногих осложнений, влияющих на течение заболевания и, вместе с тем, хорошо поддающееся адекватному лечению [4, 5]. Если ЭНПЖ выявляется, то это свидетельствует о недостаточном лечении ХП [6, 7].

ЭНПЖ приводит к нарушениям пищеварения, что проявляется дискомфортом и/или болью в животе, диареей, потерей веса и выраженной стеатореей (строго >7 г/сут жира в стуле) [8, 9]. Это ухудшает качество жизни [10], сопровождается снижением мышечной массы (саркопенией) и нарушением физической функции у пациентов ХП [11].

У больных ХП стул становится рыхлым, жирным, зловонным,

большого объема, который трудно смывается, плавает или прилипает к унитазу. Стеаторея и потеря массы тела развиваются на поздних стадиях заболевания после потери 90% панкреатической секреции. Поэтому лечение должно быть направлено на добавление не менее 10% расчетной липазы ПЖ для коррекции стеатореи и улучшения пищеварения [12].

Диагноз ЭНПЖ основывается на наборе симптомов мальдигестии/мальабсорбции, показателях недостаточности питания и результатах неинвазивного исследования ПЖ. Сочетание двух из этих критериев следует считать достаточным для диагностики и начала лечения панкреатической мальдигестии [13]. Практичными и легкодоступными тестами оценки функции ПЖ являются фекальная эластаза-1, измерение фекального жира и определение жирорастворимых витаминов. Уровень фекальной эластазы-1 менее 200 мкг/г используется в качестве точки отсчета определения тяжести ЭНПЖ [12].

Заместительная терапия ферментными препаратами (ЗТФП) является стандартом лечения ХП [14, 15]. Согласно существующим положениям, абсолютным показанием для назначения ФП является наличие ЭНПЖ, сопровождающейся умеренным или выраженным снижением выработки панкреатических ферментов вследствие различных заболеваний (ХП, кистозный фиброз и опухоли ПЖ и

др.). При выраженной ЭНПЖ требуется длительное применение ФП, поскольку они необходимы для гидролиза пищевых субстратов, уменьшения стеатореи, креатореи и амилореи [16].

Проведенное в 2022 г. Erchinger F. et al. (2022) изучение приверженности лечению пациентов ХП показало, что в соответствии с рекомендациями Европейского объединения гастроэнтерологов правильно лечатся лишь 64% пациентов, 25% пациентов вообще не принимают ФП, 20% пациентов получают недостаточные дозы, а 14% пациентов, несмотря на нормальную экзокринную функцию ПЖ, получали ФП [17].

Восстановление нормального всасывания жира путем доставки «достаточного количества активной липазы в нужное место, т.е., в просвет двенадцатиперстной кишки (ДПК) и проксимальной части тощей кишки в нужное время, т.е. параллельно с опорожнением желудка от питательных веществ» приводит к быстрому улучшению клинических симптомов, увеличению веса и ИМТ у больных ХП [14, 18].

Результаты ЗТФП могут быть улучшены за счет применения более высоких доз и/или энтеросолюбильного покрытия ФП, введения препарата во время еды и подавления кислотности [19]. Это количество составляет примерно 10% нормальной секреции ПЖ. Начальные дозы ФП должны составлять 30–40 000 МЕ при приеме пищи и

15–20 000 МЕ во время перекусов [20]. Пациентов следует проинструктировать о приеме ½ общей дозы в начале, другую ½ либо во время, либо в конце еды [12, 14].

Дозу ФП следует подбирать индивидуально в соответствии с тяжестью ЭНПЖ и учитывать нарушение секреции бикарбонатов, что приводит к снижению буферизации химуса в тонкой кишке и быстрому разрушению липазы при низком pH [23]. Поэтому, при недостаточно эффективной терапии рекомендуется удвоение дозы ФП [21, 22] и подавление кислотности в желудке с помощью ингибиторов протонной помпы (ИПП) или блокаторов H₂ рецепторов гистамина (БН2РГ) [12]. Применение ФП с кишечнорастворимой оболочкой оказывает защиту при прохождении через желудок без кислотной деградации и эффективное высвобождения липазы в ДПК с химусом [24].

Об эффективности ЗТФП свидетельствуют нормализация симптомов мальабсорбции и восстановление нутритивного статуса по антропометрическим и биохимическим показателям [25], которые

необходимо контролировать не реже одного раза в год. Контроль симптомов улучшает качество жизни пациентов, снижает риск осложнений и смертности [26].

Таким образом, лечение больных ХП в настоящее время основано на коррекции панкреатической недостаточности с помощью ФП и улучшении pH ДПК для достижения их оптимальной эффективности [27]. ЗТФП имеет положительный эффект и хорошо переносится [28, 29].

В этом исследовании мы сообщаем о результатах III фазы клинического исследования, целью которого явилась оценка безопасности и переносимости отечественного препарата Панкрим® 10000 АО «Химфарм» у пациентов ХП с ЭНПЖ. Клинические симптомы заболевания, лабораторные параметры и параметры питания оценивались для выявления любого улучшения по сравнению с применением «стандартной» терапии препаратом Мезим® форте 10000, (Berlin-Chemie), который был определен как пероральный ФП, доступный для применения без ограничений.

Материал и методы

Дизайном исследования нами выбрана оценка «не меньшей эффективности», которая является методом исследования терапевтической эквивалентности. При этом, для сравнения определяется активный контроль – препарат с признанной эффективностью и направленностью действий [30, 31].

Нами проведено проспективное, рандомизированное, открытое, контролируемое, клиническое исследование терапевтической эквивалентности исследуемого препарата Панкрим® 10000 в сравнении с препаратом Мезим® форте 10000 в комплексном лечении пациентов ХП с ЭНПЖ.

Обследование пациентов проводили с 01 февраля 2019 года по 30 октября 2020 года в амбулаторных условиях в Городской поликлинике №8, г. Алматы.

Протокол клинического исследования был одобрен Министерством здравоохранения Республики Казахстан (МЗ РК): Приказ Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗ РК №323 от 18 октября 2018



Рисунок 1. Алгоритм включения пациентов в исследование



Таблица 1. Демографические данные групп исследования

Показатель	В целом	Группа 1	Группа 2	p
n (%)	95 (100)	47 (49)	48 (51)	-
Возраст, лет	39 (21,5)	37,5 (21,5)	39,6±11,5	0,50
Мужчины, n (%)	25 (26)	14 (30)	11 (23)	0,45
Масса тела, кг	65 (14)	65 (14,5)	66,4±10,5	0,86
Рост, см	167 (7)	166 (6,3)	168 (7)	0,67
ИМТ, кг/м ²	22,9±3,8	22,7±3,5	23,6±3,0	0,18
САД, мм рт. ст.	120 (10)	120 (10)	120 (10)	0,72
ДАД, мм рт. ст.	80 (10)	80 (10)	80 (10)	0,78
ЧСС, уд/мин	67 (5,3)	67,5 (6,3)	67 (5)	0,59

Примечание: Данные указаны в виде медианы с межквартильным отклонением (в скобках), если имеют ненормальное распределение, либо как средние ± стандартное отклонение, если имеют нормальное распределение. P рассчитаны с помощью непараметрического теста U Манна-Уитни.

года на основании положительных заключений:

(1) РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК («НЦЭЛС, ИМН и МТ» МЗ РК), исх.№: 14-16/И-19138 от 10 октября 2018 года;

(2) Локальной этической комиссии НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», выписка из протокола заседания №9(73) от 26 сентября 2018 года.

Исследование проводилось в соответствии со стандартами Надеждающей клинической практики (Good Clinical Practice – GCP). Письменное информированное согласие было добровольно получено от каждого субъекта перед выполнением любых процедур, связанных с исследованием. Пациенты, давшие письменное и датированное информированное согласие, приняли участие в первом скрининговом визите, на котором проходили комплексное обследование и сдавали биообразцы для оценки их соответствия критериям включения в исследование.

До начала исследования у всех пациентов проводили скрининг для выявления болевого синдрома и/или симптомов мальабсорбции. Диагноз ХП подтверждали результатами УЗИ органов брюшной полости, по уровню снижения фекальной эластазы < 200 мкг/г.

После скрининга, на 2-ом визите пациенты методом случайного выбора (рандомизацией) пациенты были распределены в основную группу, которые получали исследуемый препарат Панкрим® 10000 (n=48) и группу сравнения (n=48), которые принимали препарат Мезим® форте 10000. Участие в исследовании завершили 95 из 96 рандомизированных пациентов, 1 пациент был исключен в связи с ошибочным включением в исследование – несоответствие критерию по возрастной категории (рис. 1).

По всем демографическим и первично собранным данным жизненных показателей группы не отличались ни по одному показателю, что подтверждает гомогенность рандомизации (табл.1).

Критерии включения

В исследование включены пациенты в возрасте 18–60 лет мужчин и женщин, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, не нуждающиеся в приеме обезболивающих препаратов с установленным диагнозом Хронический панкреатит (МКБ-10 K.86.1) с ЭНПЖ, стадия А (ABC-классификации, 2009 г. M. Buchler).

Критерии исключения

В исследование не включались пациенты с патологией печени и желчевыводящих путей, с заболеваниями эндокринной и кровяной системы, с почечной,

печеночной, сердечной, легочной недостаточностью, с онкологическими, психическими, генетическими и аутоиммунными заболеваниями, с нарушениями обмена веществ, бактериальными и паразитарными инфекциями, с ожирением III степени, с обструктивными, болевыми и осложненными формами ХП, беременные и кормящие грудью женщины, лица злоупотребляющие алкоголем.

Схема лечения

Пациенты основной и группы сравнения получали одинаковые схемы лечения:

- исследуемый препарат Панкрим® 10000 или препарат сравнения Мезим® форте 10000, по 2 таблетки 3 раза в день во время основных приемов пищи (завтрак, обед и ужин);
- ИПП омепразол 20 мг по 1 капсуле 2 раза в день.
- Спазмолитик дротаверин 40 мг по 1 таблетке 3 раза в день.

Для проведения данного клинического исследования все лекарственные препараты в полном объеме каждому пациенту основной группы и группы сравнения были любезно предоставлены фармацевтической компанией АО «Химфарм» (г. Шымкент, Республика Казахстан) на безвозмездной основе.

Оценка безопасности препарата оценивалась исследователями на основании возникновения не-

благоприятных непреднамеренных изменений в состоянии здоровья пациента (субъективных и объективных симптомов), полученных в процессе лечения. Проводился анализ суммарной оценки нежелательных явлений (НЯ) и нежелательных реакций (НР). Отдельно анализировались случаи отсутствия эффективности исследуемых препаратов.

В рамках оценки безопасности в основной и в группе сравнения до и после лечения проведены оценка показателей:

- общего анализа крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ);
- биохимического анализа крови (АсАТ, АлАТ, g-глутамилтранспептидазы, щелочная фосфатаза, содержание билирубина, общий белок, мочевины, глюкоза, креатинин);
- ИМТ;
- количество зарегистрированных случаев НЯ и НР.

Оценку эффективности препарата Панкреим® 10000 по сравнению с препаратом Мезим® форте 10000 проводили исходно и в конце открытого периода. Показателем эффективности лечения явилось уменьшение значения суммарного показателя по опроснику GSRS (от англ. Gastrointestinal Symptom Rating Scale – шкала оценки желудочно-кишечных симптомов) на 5 и более баллов во время запланированных визитов – на 1, 2 и 3 неделе исследования и на 20-22 дни завершения

лечения в сравнении с исходными значениями диарейного, диспепсического, констипационного, рефлюксного синдромов и абдоминальной боли.

Опросник включал вопросы, выявляющие симптомы гастроэнтерологической патологии в соответствии с градацией степени: не беспокоит (0 баллов), незначительный дискомфорт (1 балл), умеренный дискомфорт (2 балла), средний дискомфорт (3 балла), относительно сильный (но терпимый) дискомфорт (4 балла), сильный дискомфорт (5 баллов). Ответы на поставленные вопросы позволяют выявить следующие синдромы (шкалы):

AP – синдром абдоминальной боли,

RS – рефлюксный синдром,

IS – диспептический синдром,

DS – диарейный синдром,

CS – констипационный синдром.

Для оценки эффективности терапии сумма баллов указанных симптомов оценивалась у каждого пациента обеих групп.

Отсутствием эффективности лечения на 20-22 дни в сравнении с исходными значениями считались увеличение и/или отсутствие изменений суммарного показателя шкалы по опроснику GSRS.

Методы статистического анализа

Для участия в клиническом исследовании необходимо было вовлечь как минимум 86 пациентов +10% с учетом возможного выбы-

тия пациентов. На момент закрытия базы данных в исследование было включено 96 пациентов.

Полученные данные обработаны с помощью статистического анализа электронных таблиц Microsoft Excel. Рассчитывали среднюю ошибку соответствующего показателя ($m \pm$), t-критерий для сравнения частотных характеристик и средних величин с применением статистической программы SPSS, version 22. Массив данных для сравнения количественных характеристик обработан с применением методов параметрической и непараметрической статистики: χ^2 с поправкой Йейтса, а в случае его неприменимости применяли двусторонний точный тест Фишера для сравнения бинарных характеристик в двух группах [4].

Для проверки гипотезы в исследовании «неменьшей эффективности» использовались следующие показатели: $H_0: P_T - P_C \leq \delta$; $H_1: P_T - P_C > \delta$.

Примечание: H_0 – основная группа; H_1 – группа сравнения; P_T – эффективность тестируемого препарата; P_C – эффективность препарата сравнения; δ – предел наименьшей эффективности; n – объем выборки в каждой из сравниваемых групп.

Для оценки «неменьшей эффективности» тестируемого препарата по сравнению с препаратом сравнения применялась оценка значения доверительного интервала (ДИ) разницы полученных эффектов в 97,5%.

Таблица 2. Результаты анализа вторичных показателей эффективности по опроснику шкалы GSRS

Показатель	Группа 1 (баллы $M \pm m$)		Группа 2 (баллы $M \pm m$)	
	до лечения (n=48)	после лечения (n=47)	до лечения (n=48)	после лечения (n=48)
Диарейный синдром (DS)	2 (3)	1 (1)*	2 (2,5)	1 (1)*
Диспепсический синдром (IS)	8 (4)	2 (2,5)*	5 (4,5)	2 (1,8)*
Констипационный синдром (CS)	2 (2)	1 (1)*	3 (2)	1 (0)*
Абдоминальная боль (AP)	2 (2)	0 (1)*	2 (2)	0 (1)*
Рефлюксный синдром (RS)	1 (2)	0 (1)*	2 (2)	0 (1)*
Суммарный показатель баллов по шкале GSRS	15,0 \pm 3,3	4,0 \pm 2,0*	14,0 \pm 3,8	4 \pm 3*

Примечание: * - отличия данных (до и после лечения) статистически значимы ($p < 0,05$). Данные указаны в виде медианы с межквартильным отклонением (в скобках).

P - рассчитаны с помощью непараметрического теста Вилкоксона.



В набор данных групп лечения (ГТТ) были отнесены все рандомизированные пациенты, которые применяли изучаемый препарат. Этот набор данных явился основным для анализа результатов всех конечных точек.

Основная конечная точка и все дополнительные точки эффективности проанализированы (в дополнение к анализу по принципу ГТТ) с использованием набора данных пациентов, отбираемых по принципу *соответствия протоколу* (PP). В этот анализ включались данные пациентов, которые участвовали во всех контрольных визитах и получили, по крайней мере, 75% исследуемого препарата. Данная популяция не анализируется, если составляет менее 50% от популяции ГТТ.

Результаты

В рамках анализа вторичных показателей эффективности были рассчитаны ДИ разницы средних значений изменений показателей шкал GSRS диарейного, диспепсического, констипационного, рефлюксного синдромов и синдрома абдоминальной боли.

В таблице 2 представлены результаты статистического анализа, которые демонстрируют достоверное ($p < 0,05$) уменьшение баллов по шкале GSRS, относящиеся к отдельным синдромным группам до и после применения исследуемого и референтного препаратов в соответствующих группах.

После проведенного лечения, по сравнению с исходным уровнем, в обеих группах пациентов продемонстрировано достоверное снижение баллов ($p < 0,05$) показателей по шкале GSRS – диарейного, диспепсического, констипационного, рефлюксного и синдрома абдоминальной боли (рис. 2 и 3). Наиболее выраженным в начальной точке в обеих группах был диспепсический синдром, который в конце периода наблюдения снизился.

Проведенный статистический анализ средних значений баллов по каждому синдрому по шкале GSRS в конце исследования между группами сравнения не выявил существенных различий (ДИ 95) (табл. 3).

Динамика синдромов по шкале GSRS в 1-ой группе пациентов

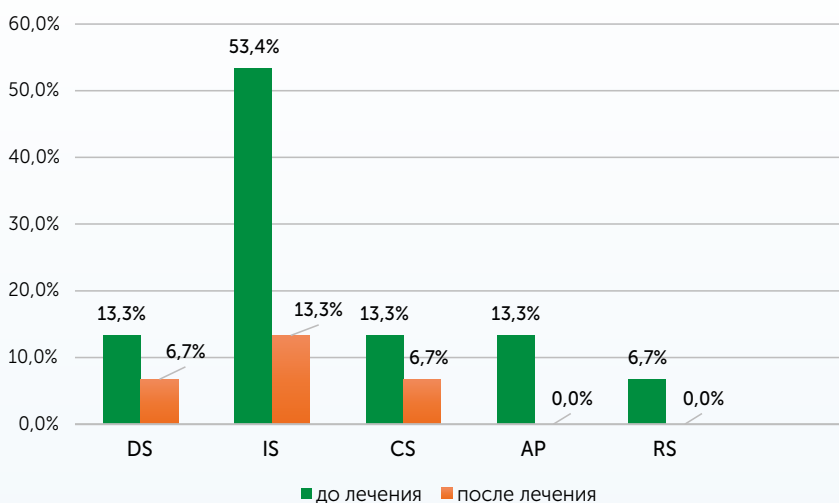


Рисунок 2. Показатели соотношения баллов (%) отдельных синдромов до и после лечения в 1-ой группе пациентов

Динамика синдромов по шкале GSRS во 2-ой группе пациентов

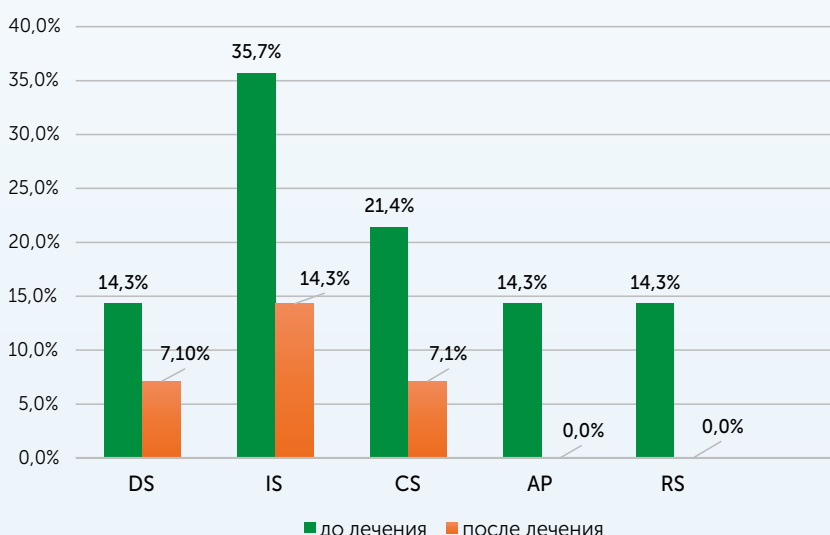


Рисунок 3. Показатели соотношения баллов (%) отдельных синдромов до и после лечения во 2-ой группе пациентов

Таблица 3. Показатели шкалы GSRS (средние баллы) в группах пациентов после лечения

Синдром	Показатели исследуемого препарата в 1-ой группе	Показатели исследуемого препарата во 2-ой группе
Диарейный синдром (DS)	1,5 (95 ДИ:1,2;1,8)	1,7 (95% ДИ:1,4;2,0)
Диспепсический синдром (IS)	3,8 (95% ДИ:3,2;4,5)	3,4 (95% ДИ:2,8;4,0)
Констипационный синдром (CS)	1,6 (95% ДИ:1,2;1,9)	1,8 (95% ДИ:1,4;2,2)
Рефлюксный синдром (RS)	1,6 (95% ДИ:1,1;2,0)	1,3 (95% ДИ:0,9;1,6)
Абдоминальная боль (AP)	1,7 (95% ДИ:1,4;2,0)	1,5 (95% ДИ:1,2;1,8)
Суммарный показатель по шкале GSRS	9,7 (95% ДИ:8,5;11,0)	9,4 (95% ДИ:8,3;9,6)

Эти результаты убедительно показывают одинаковую эффективность изучаемых препаратов при устранении синдромов у больных ХП. Снижение суммарного показателя синдромов в обеих группах исследуемых расценивалось нами как уменьшение доли пациентов с выраженными проявлениями ХП в результате проведенного лечения (рис. 4).

На каждом последующем визите (3, 4 и 5) исследователями проводился сбор данных по безопасности проводимого лечения путем опроса участников исследования на предмет наличия у них отклонений медицинского характера, после чего данные фиксировались в ИРК. В случае отсутствия нежелательных явлений на отдельном визите в ИРК вносилась запись об этом. В рамках данного исследования не было зарегистрировано НЯ, серьезных НЯ, представляющих особый интерес и НР (таблицы 4, 5, 6).

Данный факт может объясняться тем, что активное вещество исследуемого и референтного препаратов не всасывается в общий кровоток и не влияет на метаболизм организма, и низкий токсический профиль данного вещества влиял на хорошую переносимость. Обобщение НЯ по статусу заболевания не выявило каких-либо различий в сравниваемых группах.

Анализ данных показателей общего анализа крови и мочи, биохимического анализа крови не выявил клинически значимых отклонений, возникших на фоне приема исследуемого и референтного препаратов.

Суммарный показатель баллов (%) по шкале GSRS в 1 и 2 группах исследуемых до и после лечения

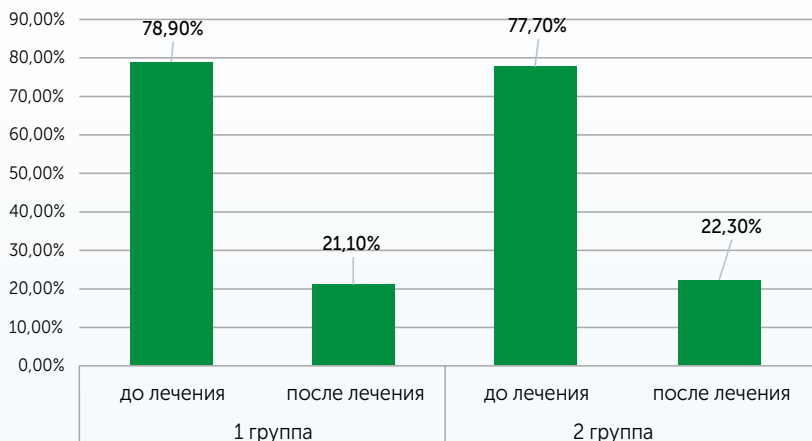


Рисунок 4. % от суммарного показателя баллов синдромов по шкале GSRS у пациентов 1-ой группы (основной) и 2-ой группы сравнения

Таблица 4. Нежелательные явления на 3 визите исследования

Степень тяжести побочных эффектов	Всего	группа 1 (n=47)	группа 2 (n=48)	P _{2*2}
Отсутствуют, N (%)	93 (97)	46 (98)	47 (98)	0,99

Таблица 5. Нежелательные явления на 4 визите исследования

Степень тяжести побочных эффектов	Всего	группа 1 (n=47)	группа 2 (n=48)	P _{2*2}
Отсутствуют, N (%)	87 (91)	44 (94)	43 (90)	0,48

Таблица 6. Нежелательные явления на 5 визите исследования

Степень тяжести побочных эффектов	Всего	Группа 1 (N=47)	Группа 2 (N=48)	P _{2*2}
Отсутствуют, N (%)	92 (96)	44 (94)	48 (100)	0,08

Копрограмма может быть охарактеризована как метод интегральной оценки процессов переваривания и всасывания в кишечнике. Индивидуальный анализ данных показателей **копрограммы**

у пациентов сравниваемых групп до и после лечения представлен в таблице 7.

Отсутствие значительных изменений консистенции стула до лечения и после лечения в обеих груп-

Таблица 7. Характеристики консистенции стула до и после лечения в сравниваемых группах пациентов

Консистенция	1 группа			группа		
	до лечения (n=47)	после лечения (n=45)	P	до лечения (n=47)	после лечения (n=37)	p
Кашицеобразная	8	10	0,80	5	2	0,04
Мягкая	29	25		29	33	
Твердая	5	3		10	1	
Оформленный	5	6		2	2	

Примечание: для бинарных величин статистическая значимость различий рассчитана с помощью теста χ^2 в таблицах сопряжения 2*2; 2*3 (цвет) или 2*4 (консистенция). В группе 2 после лечения отсутствовало 10 анализов, поэтому в таблице 2*2 для расчета p группа «без признака» рассчитывалась как (47 - группа с признаком - 10), то есть за численность группы было принято не 47, а 37 человек



Таблица 8. Оценка динамики показателей копрограммы

	До лечения (n=47)	После лечения (n=45)	P	До лечения (n=47)	После лечения (n=37)	p
Нейтральный жир (-)	36	41	0,06	40	33	0,58
Нейтральный жир (+)	11	5		7	27	
Жирные кислоты (-)	9	13	0,27	11	6	0,41
Жирные кислоты (+)	38	32		36	27	
Перевариваемая клетчатка (-)	22	17	0,38	15	12	0,96
Перевариваемая клетчатка (+)	25	24		32	25	
Остатки непереваренной пищи (+)	12	8		12	4	

пах указывает на наличие у всех пациентов ЭНПЖ (рис. 5).

При анализе копрограммы представляли интерес также данные о содержании нейтрального жира, жирных кислот, наличие перевариваемой и непереваренной клетчатки в кале в сравниваемых группах пациентов. У большинства пациентов ХП обеих групп до лечения в копрограмме определялся нейтральный жир, перевариваемая и непереваренная клетчатка, остатки непереваренной пищи, обусловленные ЭНПЖ (табл. 8).

Из представленных на диаграмме данных следует, что % соотношения больных с наличием в копрограмме перевариваемой и непереваренной клетчатки в обеих группах примерно одинаковый – как до начала лечения, так и в конце проведенного лечения (рис. 6). На хорошую эффективность препарата Панкрим указывало уменьшение пациентов с наличием в копрограмме нейтрального жира с 23,4% в начале и 11,1% пациентов после проведенного лечения.

В таблице 9 представлены данные анализа первичного показателя эффективности, проведенного на данных ИТТ популяции (группа лечения).

Препарат Панкрим продемонстрировал не меньшую эффективность, а именно -3% (-6,4;0,4) для 95%ДИ и -3% (-6,9;0,9) для 97,5 ДИ для ИТТ популяции, то есть нижняя граница ДИ не вошла

Консистенция стула

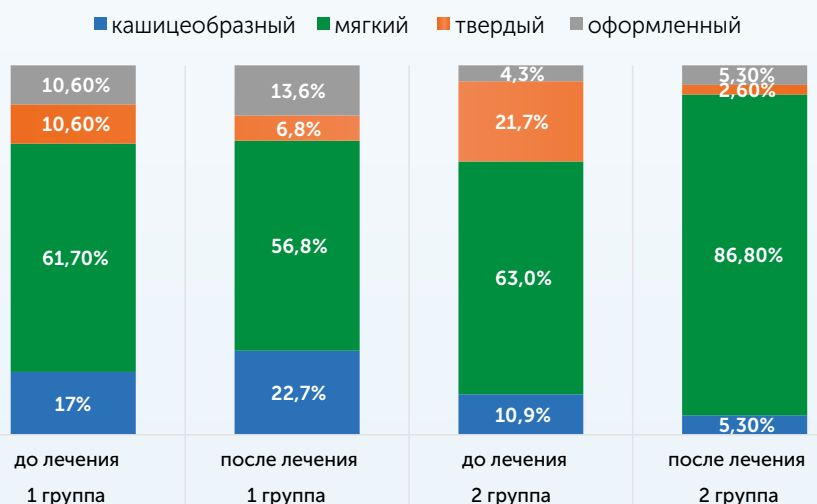


Рисунок 5. Динамика изменений консистенций стула в процессе лечения

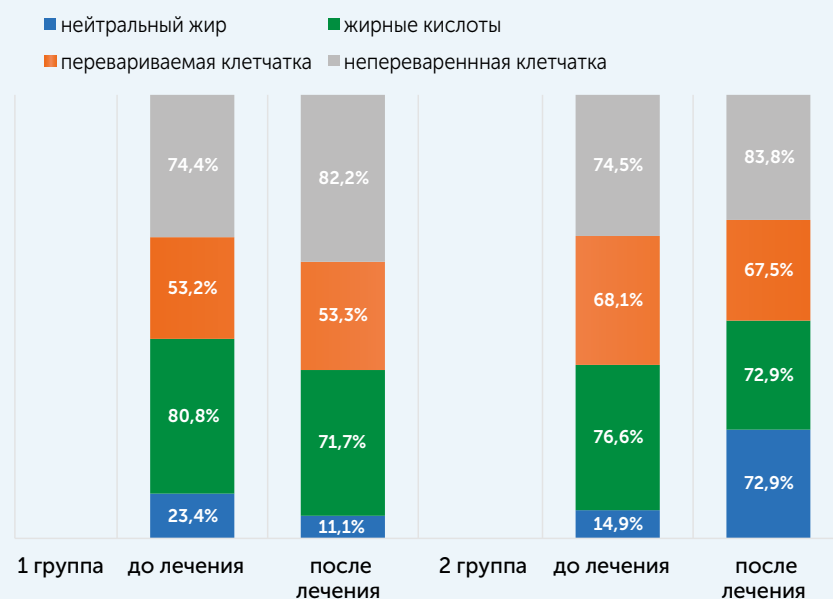


Рисунок 6. Процентное соотношение пациентов 1 и 2 групп до и после лечения с патологическими изменениями в копрограмме

в диапазон уровня не меньшей эффективности -10%. Представленные данные демонстрируют не меньшую эффективность препарата Панкрим® 10000 (группа 1) по отношению к препарату Мезим® форте 10000 (группа 2).

В таблице 10 представлены данные анализа первичного показателя эффективности, проведенного на данных РР популяции (Популяция, отбираемая по принципу соответствия протоколу).

Несмотря на то, что при расчете 97,5% ДИ для разницы отношений процента пациентов, достигших положительной динамики по шкале GSRS, исследуемый препарат не продемонстрировал превосходящую эффективность, однако была продемонстрирована не меньшая эффективность 2% (-0,8;4,8) для 95% ДИ и 2% (-1,3;5,3) для 97% ДИ.

На рисунке 7 представлены данные не меньшей эффективности препарата Панкрим® 10000 по отношению к препарату Мезим® форте 10000. Данные представлены для анализируемых групп ИТТ и РР путем демонстрации 95% и 97,5% ДИ для разницы отношений. Как видно из представленного графика, во всех вариантах сравнения препарат Панкрим® 10000 продемонстрировал не меньшую эффективность.

Среди пациентов, участвовавших в исследовании не было выявлено НЯ и НР, что демонстрирует хорошую переносимость как исследуемого, так и референтного препарата. Также не были выявлены клинически значимые эффекты или тренды в рамках анализа жизненных показателей и результатов лабораторных анализов, что указывало на безопасность исследуемого ФП Панкрим® и препарата сравнения Мезим® форте.

В рамках исследования были собраны данные по отдельным жизненным показателям организма. Были проанализированы данные, собранные на первом и последнем визитах. ЭНПЖ является одним из факторов, способствующих недостаточности питания, которая обычно присутствует у пациентов с ХП. В основной и

Таблица 9. ИТТ анализ первичного показателя эффективности

Показатель	Группа 1	Группа 2	р
Снижение GSRS, баллы	10 (3)	9 (4)	0,07
N с Δ GSRS 5 баллов и более	43 из 47	45 из 48	0,67
% с Δ GSRS 5 баллов и более	91	94	
Δ отношения с 95% ДИ	-3 (от -6,4% до 0,4%)		
Δ отношения с 97,5% ДИ	-3 (от -6,9% до 0,9%)		

Примечание: Снижение баллов представлено в виде медианы с межквартильным интервалом (т.к. распределение не соответствует закону нормального распределения).

Таблица 10. РР анализ первичного показателя эффективности

Показатель	Группа 1	Группа 2	р
Снижение GSRS, баллы	10 (3)	9 (4)	0,07
N с Δ GSRS 5 баллов и более	43 из 45	45 из 48	0,70
% с Δ GSRS 5 баллов и более	96	94	
Δ отношения с 95% ДИ	2 (от -0,8% до 4,8%)		
Δ отношения с 97,5% ДИ	2 (от -1,3% до 5,3%)		

Примечание: Снижение баллов представлено в виде медианы с межквартильным интервалом (так как распределение не соответствует закону нормального распределения).

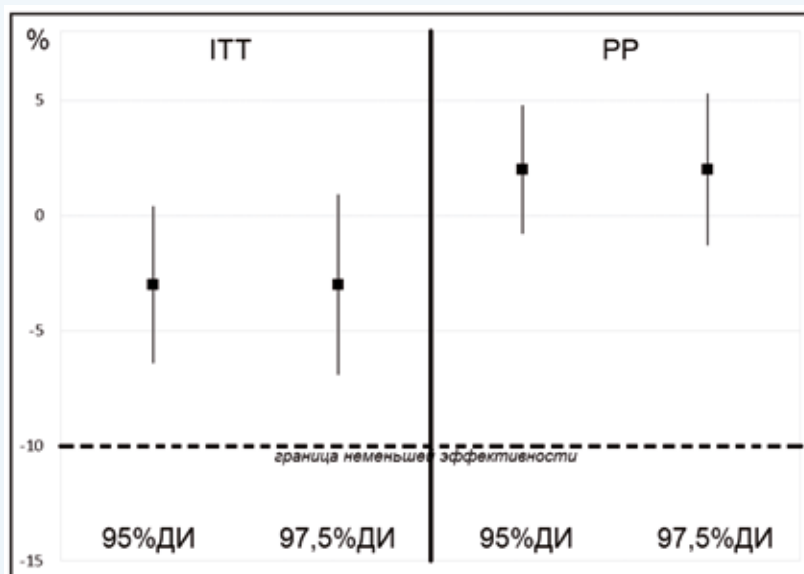


Рисунок 7. Не меньшая эквивалентность исследуемого препарата Панкрим® по отношению к препарату сравнения Мезим® форте

контрольной группах не выявлено статистической значимости ни по одному параметру при сравнении до и после лечения данными ФП. (табл. 11).

Анализ массы тела и ИМТ у пациентов 1 и 2 групп не выявил клинически значимых или статистически значимых различий в эффекте сравниваемых препаратов на улучшение этих параметров по сравнению с исходным уровнем.

Обсуждение

ХП характеризуется продолжительным патологическим воспалением ПЖ, приводящим к фиброзу и, в итоге, к потере как эндокринной, так и экзокринной функции органа. ЭНПЖ характеризуется неадекватной доставкой ферментов в тонкую кишку, что приводит к нарушению всасывания и, чаще всего развивается после 5-10 лет течения ХП с потерей примерно 90% секре-



Таблица 11. Оценка динамики жизненных показателей

Показатель	В целом	Группа 1		Группа 2	
		до	после	до	после
Возраст, лет	39 (21,5)	37,5 (21,5)	-	39,6±11,5	-
Масса тела, кг	65 (14)	65 (14,5)	64,3±9,8	66,4±10,5	65,1±9,1
Рост, см	167 (7)	166 (6,3)	165,6±5,0	168 (7)	167,0±5,6
ИМТ, кг/м ²	22,9±3,8	22,7±3,5	23,4±3,1	23,6 (3,0)	23,4±2,9
САД, мм рт. ст.	120 (10)	120 (10)	120 (10)	120 (10)	118 (10)
ДАД, мм рт. ст.	80 (10)	80 (10)	80 (10)	80 (10)	77,5 (10)
ЧСС, уд/мин	67 (6)	67,5 (6,3)	65 (5)	67 (5)	67 (5)

Примечание: Данные указаны в виде медианы с межквартильным отклонением (в скобках), если имеют ненормальное распределение, либо как средние ± стандартное отклонение, если имеют нормальное распределение. Р рассчитаны с помощью непараметрического теста U Манна-Уитни для ненормально распределенных данных, либо с помощью t-теста для нормально распределенных данных. * - p<0,05.

ции эндогенных панкреатических ферментов [9].

Результаты метаанализов и рандомизированных клинических исследований убедительно показывают, что ферменты ПЖ эффективны в лечении больных ХП. ЗТФП является стандартом для лечения нарушения пищеварения, потери веса у пациентов, устранения симптомов ЭНПЖ [32].

Целью нашего исследования являлась оценка эффективности и безопасности отечественного ферментного препарата Панкрим® 10000 АО «Химфарм» у пациентов с ХП с ЭНПЖ.

Для выполнения текущей задачи было проведено проспективное, рандомизированное, открытое, контролируемое, клиническое исследование по оценке терапевтической эквивалентности препарата Панкрим® 10000, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой (АО «Химфарм» Республика Казахстан) в сравнении с препаратом Мезим® форте 10000, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой (Берлин-Хеми АГ (Менарини Групп, Германия) у пациентов с ХП.

На 1-ом этапе (при скрининге) исследования отобраны 96 пациентов, у которых были выявлены клинические симптомы ХП и снижение в кале уровня панкреатической фекальной эластазы <200 мкг/г.

На 2-ом этапе исследования пациенты были ранжированы на

2 группы. В 1-ой группе (основной, n=48) проводилось лечение препаратом Панкрим® 10000 и во 2-ой группе (сравнения, n=48) препаратом Мезим® форте 10000.

Сочетание симптомов мальдигестии, показатели недостаточности питания и результаты неинвазивных методов исследования ПЖ считаются достаточными для диагностики и начала лечения ФП [33, 13].

Для подтверждения не меньшей эффективности исследуемого препарата пациентам обеих групп были назначены идентичные схемы лечения:

- исследуемый препарат Панкрим® 10000 или препарат сравнения Мезим® форте 10000, по 2 таблетки 3 раза в день во время основных приемов пищи (завтрак, обед и ужин);
- ИПП омепразол 20 мг по 1 капсуле 2 раза в день.
- спазмолитик дротаверин 40 мг, по 1 таблетке 3 раза в день.

Продолжительность лечения в обеих группах составила 21 день.

В источниках литературы для лечения ЭНПЖ указываются различные диапазоны доз ФП, включая от 20 000 до 75 000 единиц липазы для основного приема пищи и от 8000 до 80000 единиц липазы для нормализации стула [34, 35, 36]. Учитывая это, для оценки эффективности и безопасности нами была выбрана оптимальная доза ФП, покрытых кишечнорастворимой оболочкой с содержанием

10000 ЕД липазы в комбинации с ИПП.

Результаты нашего исследования показали достоверное снижение баллов (p<0,05) показателей по шкале GSR у 1-ой группы пациентов до и после лечения, которые составили для диарейного синдрома 1,5 (95 ДИ:1,2;1,8), диспепсического синдрома 3,8 (95% ДИ:3,2;4,5), констипационного синдрома 1,6 (95% ДИ:1,2;1,9), рефлюксного синдрома 1,6 (95% ДИ:1,1;2,0) и синдрома абдоминальной боли 1,7 (95% ДИ:1,4;2,0). У пациентов 2-ой группы они составили для диарейного синдрома 1,6 (95% ДИ:1,2;2,0), диспепсического синдрома 3,4 (95% ДИ:2,8;4,0), констипационного синдрома 1,8 (95% ДИ:1,4;2,2), рефлюксного синдрома 1,3 (95% ДИ:0,9;1,6) и синдрома абдоминальной боли 1,5 (95% ДИ:1,2;1,8). В обеих сравниваемых группах пациентов эти показатели были одинаковыми и не имели статистически значимых различий до и после проведенного лечения.

Улучшение симптомов ХП в конце лечения по сравнению с исходными данными в обеих группах пациентов указывает на то, что дозы как препарата Панкрим® 10000, так и препарата Мезим® форте 10000 были адекватными.

В большом метаанализе de La Iglesia-Garcia et al. (2017) показано, что применение ФП при лечении ЭНПЖ у пациентов с ХП улучшает всасывание жиров и белков, уменьшает боли в животе, устраняет ме-

теоризм и нормализует консистенцию стула [19]. Результаты нашего исследования также показали, что при одновременном приеме сравнимых ФП с ИПП отмечалось заметное снижение содержания нейтрального жира и жирных кислот в копрограмме большинства пациентов обеих сравниваемых групп.

Стойкое сохранение стеатореи и креатореи может с большой вероятностью свидетельствовать о наличии у пациента ЭНПЖ [38, 39].

Для лабораторных параметров (ОАК, ОАМ, БХА крови) пациентов не было отмечено клинически значимых изменений от референсных значений и исходного уровня до конца исследования. Безопасность препарата была сопоставима в обеих сравниваемых группах. Пациенты с ХП с ЭНПЖ хорошо переносили препарат Панкрим® 10000 в течение 3-х недель наблюдения с хорошим профилем безопасности. Никаких неожиданных НЯ и НР у пациентов не наблюдалось. Аналогичные результаты наблюдались у пациентов в группе сравнения, получавших Мезим® форте 10000.

Таким образом, основная задача исследования была выполнена. Препарат Панкрим® 10000 проде-

монстрировал не меньшую эффективность по отношению к референтному препарату Мезим® форте 10000. В результате оценки не меньшей терапевтической эффективности исследуемого препарата по отношению к референтному была выявлена разница в терапевтическом эффекте, составившая -3% (97,5 ДИ:-6,9;0,9) для ИТТ популяции, а также 2% (97,5 ДИ:-1,3;5,3) для популяции РР. Нулевая гипотеза о том, что эффект препарата Панкрим® 10000 окажется ниже границы не меньшей эффективности в -10% опровергнута со значением $p < 0,025$.

Заключение

Все клинико-лабораторные показатели до и после лечения были сопоставимы и статистически были идентичными у пациентов, получавших исследуемый препарат Панкрим® 10000, с данными пациентов, получавших референтный препарат Мезим® форте 10000.

В результате проводимого лечения у пациентов обеих групп, принявших участие в данном исследовании, наблюдались значимое улучшение клинических симптомов ХП:

- уменьшение болей в животе;
- устранение метеоризма;

- улучшение консистенции стула;
- уменьшение нейтрального жира и жирных кислот в кале.

Эти данные указывают на коррекцию нарушенного пищеварения и улучшение статуса питания больных ХП с ЭНПЖ.

Среди пациентов, участвовавших в исследовании, не было выявлено НЯ и НР, что показывает хорошую переносимость исследуемого и референтного препарата.

Полученные данные показали, что исследуемый препарат Панкрим® 10000 обладает не меньшей эффективностью, чем референтный препарат Мезим® форте 10000 при лечении пациентов с ХП с ЭНПЖ.

Препарат Панкрим® 10000 обладает высокой липазной активностью и обеспечивает эффективную ЗТФП у больных с ХП.

Результаты нашего исследования подтверждают хороший профиль эффективности и безопасности, а также хорошую переносимость отечественного ферментного препарата Панкрим® 10000 с кишечнорастворимой оболочкой (АО «Химфарм») при лечении ЭНПЖ, что можно рассматривать как основу текущих данных для пациентов и врачей.

Список литературы:

1. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2011;377:1184–97.
2. Nair RJ, Lawler L, Miller MR. Chronic pancreatitis. *Am Fam Physician*. 2007;76:1679–88;
3. Shandro B, Nagarajah R, Poullis. Challenges in the management of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2018; 9:39–46.
4. de Rijk FEM, van Veldhuisen CL, Besselink MG, van Hooft JE, van Santvoort HC, van Geenen EJM, Hegyi P, Löhr JM, Dominguez-Munoz JE, de Jonge PJF, Bruno MJ, Verdonk RC; Dutch Pancreatitis Study Group. Diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: An international expert survey and case vignette study. *Pancreatology*. 2022 May;22(4):457–465. Doi: 10.1016/j.pan.2022.03.013. Epub 2022 Mar 16.
5. Capurso G, Traini M, Piciocchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:129–39. 10.2147/ceg.s168266
6. Shiha MG, Hopper AD, Campbell JA, Sanders DS. Letter: the under-treatment and under-diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis and pancreatic cancer is just the tip of the iceberg. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(4):742–3. 10.1111/apt.15913,
7. Diéguez-Castillo C, Jiménez-Luna C, Prados J, Martín-Ruiz JL, Caba O. State of the Art in Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Oct 7;56(10):523. Doi: 10.3390/medicina56100523.
8. Thorat V, Reddy N, Bhatia S, Bapaye A, Rajkumar JS, Kini DD, Kalla MM, Ramesh H. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis—a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Sep;36(5):426–36. Doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05202.x. Epub 2012 Jul 4
9. Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2013;144:1282–91.e3. 10.1053/j.gastro.2013.02.00
10. Nikfarjam M., Wilson J.S., Smith R.S. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency. *Med. J. Aust*. 2017;207:161–165.
11. Shintakuya R, Uemura K, Murakami Y, et al. Sarcopenia is closely associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic disease. *Pancreatology*. 2017;17:70–75.
12. Forsmark Chris E. Chronic pancreatitis In: Sleisenger M, Fordtran J, Feldman M, Brandt L, and Friedman L. eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver disease*. 10th ed Philadelphia, PA: Saunders-Elsevier; 2016:1020.



13. Dominguez-Muñoz J.E. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018;34:349–354.doi: 10.1097/MOG.0000000000000459.
14. Imrie CW, Connett RI, Charnley RM. Review article: enzyme supplementation in cystic fibrosis, chronic pancreatitis, pancreatic and periampullary cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:1–25.
15. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, Malecka-Panas E, Gubergrits N, Shen Y, Sander-Struckmeier S, Caras S. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol.* 2010 Oct;105(10):2276–86. Doi: 10.1038/ajg.2010.201. Epub 2010 May 25. Erratum in: *Am J Gastroenterol.* 2011 Jun;106(6):1177–8.
16. Waljee A.K., Dimagno M.J., Wu B.U., Schoenfeld P.S., Conwell D.L. Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – 29. – 235–46.
17. Erchinger F, Tjora E, Nordaas IK, Dimcevski G, Olesen SS, Jensen N, Dahl EE, Borch A, Nøjgaard C, Novovic S, Barauskas G, Ignatavicius P, Vujasinovic M, Lóhr M, Laukkanen J, Parhiala M, Drewes AM, Engjom T. Pancreatic enzyme treatment in chronic pancreatitis: Quality of management and adherence to guidelines-A cross-sectional observational study. *United European Gastroenterol J.* 2022 Oct;10(8):844–853. Doi: 10.1002/ueg2.12276. Epub 2022 Aug 18.
18. Domínguez-Muñoz JE. Chronic pancreatitis and persistent steatorrhea: what is the correct dose of enzymes? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jul;9(7):541–6. Doi: 10.1016/j.cgh.2011.02.027. Epub 2011 Mar 4.
19. de la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, Baston-Rey I, Gonzalez-Lopez J, Prada-Ramallal G, Mukherjee R, Nunes QM, Dominguez-Muñoz JE, Sutton R; NIHR Pancreas Biomedical Research Unit Patient Advisory Group. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2017 Aug;66(8):1354–1355. Doi: 10.1136/gutjnl-2016-312529. Epub 2016 Dec 9.
20. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005;54(Suppl 6):vi1–28. 10.1136/gut.2005.065946
21. Perbtani Y, Forsmark C.E. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *F1000Research.* 2019;8:1991. Doi: 10.12688/f1000research.20779.1
22. Shimizu K, Ito T, Irisawa A, Ohtsuka T, Ohara H, Kanno A, Kida M, Sakagami J, Sata N, Takeyama Y, Tahara J, Hirota M, Fujimori N, Masamune A, Mochida S, Enomoto N, Shimosegawa T, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. *J Gastroenterol.* 2022 Oct;57(10):709–724. Doi: 10.1007/s00535-022-01911-6.
23. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 14;19(42):7258–66. Doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7258.
24. Pezzilli R., Andriulli A., Bassi C., Balzano G., Cantore M., Delle Fave G., Falconi M. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: A shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas. *World J. Gastroenterol.* 2013;19:7930–7946. Doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7930.
25. Rodrigues-Pinto E., Caldeira A., Soares J.B., Antunes T., Carvalho J.R., Costa-Maia J., Oliveira P., Azevedo R., Liberal R., Bouça Machado T., et al. Clube Portugues do pancreas recommendations for chronic pancreatitis: Etiology, natural history and diagnosis. *Ge Port. J. Gastroenterol.* 2019;26:346–355. Doi: 10.1159/000497388
26. Ghodeif A.O., Azer S.A. StatPearls [Internet] StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA: 2020. Pancreatic insufficiency.
27. Pezzilli R. Chronic pancreatitis: Maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation. *World J. Gastroenterol.* 2009;15:1673–1676. Doi: 10.3748/wjg.15.1673.
28. Gan C, Chen YH, Liu L, Gao JH, Tong H, Tang CW, Liu R. Efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy on exocrine pancreatic insufficiency: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 Oct 7;8(55):94920–94931. Doi: 10.18632/oncotarget.21659. PMID: 29212278; PMCID: PMC5706924
29. Lóhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, Haas S, Akisik F, Kartalis N, Iglesias-Garcia J, Keller J, Boermeester M, Werner J, Dumonceau JM, Fockens P, Drewes A, Ceyhan G, Lindkvist B, Drenth J, Ewald N, Hardt P, de Madaria E, Witt H, Schneider A, Manfredi R, Brøndum FJ, Rudolf S, Bollen T, Bruno M; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017 Mar;5(2):153–199. Doi: 10.1177/2050640616684695. Epub 2017 Jan 16. PMID: PMC5349368
30. ICH Guideline E9 ICH Harmonised tripartite guideline statistical principles for clinical trials E9 Current Step 4 version dated 5 February 1998 accessed from: https://database.ich.org/sites/default/files/E9_Guideline.pdf
31. ICH Guideline E6 ICH Harmonised guideline integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2) Current Step 4 version dated 9 November 2016 accessed from: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
32. Trang T, Chan J, Graham DY. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21(st) century. *World J Gastroenterol.* 2014 Sep 7;20(33):11467–85. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11467.
33. Ghodeif A.O., Azer S.A. StatPearls [Internet] StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA: 2020. Pancreatic insufficiency. Nikfarjam M., Wilson J.S., Smith R.S. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency. *Med. J. Aust.* 2017;207:161–165. doi: 10.5694/mja16.00851.
34. Layer P, Keller J, Lankisch PG. Pancreatic enzyme replacement therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3: 101
35. Abdel Aziz AM, Lehman GA. Current treatment options for chronic pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10: 355– 68.
36. Полунина Т.Е. Хронический панкреатит: внешнесекреторная недостаточность и ее коррекция // *Лечащий врач* 2018. №6: 71–77;
37. Клинический протокол диагностики и лечения «Хронический панкреатит у взрослых» Одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «14» декабря 2017 года Протокол № 35*
38. Захарова И.Н., Зайденварг Г.Е., Дмитриева Ю.А., Касаткина Е.Н. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы: возможности диагностики и способы коррекции. *PMЖ.* 2012;33:1604.
39. Фарбер А.В., Никонов Е.Л. Алгоритм ведения пациентов с хроническим панкреатитом. *Доказательная гастроэнтерология.* 2012;(1): 101–106.

Перечень сокращений и определений терминов

GCP – Good Clinical Practice
 БХА – биохимический анализ
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ЗТФП – заместительная терапия ферментными препаратами
 ИМТ – индекс массы тела
 ИПП – ингибиторы протонной помпы
 ИРК – индивидуальная регистрационная карточка
 ЛЭК – локальная этическая комиссия
 ПЖ – поджелудочная железа
 МЗ – Министерство здравоохранения
 НР – нежелательные реакции
 НЯ – нежелательные явления
 ОАК – общий анализ крови
 ОАМ – общий анализ мочи
 РГП на ПХВ «НЦЭЛС, ИМН и МТ» МЗ РК – Республиканское государственное предприятие на правах хозяйственного ведения «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан
 САД – систолическое артериальное давление;
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 ФП – ферментные препараты
 ХП – хронический панкреатит
 ЭНПЖ – экзокринная недостаточность поджелудочной железы

Этический комитет

Данное клиническое исследование было одобрено Министерством здравоохранения Республики Казахстан (МЗ РК): Приказ Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗ РК №323 от 18 октября 2018 года на основании положительных заключений: (1) РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, из-

делий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК («НЦЭЛС, ИМН и МТ» МЗ РК), исх.№: 14-16/И-19138 от 10 октября 2018 года; (2) Локальной этической комиссии НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», выписка из протокола заседания №9(73) от 26 сентября 2018 года. В протокол клинического исследования были внедрены 3 пакета поправок, из которых итоговые поправки №3 были согласованы Комитетом контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗ РК исх.№:6 от 08 января 2020 года на основании положительных заключений: (1) РГП на ПХВ «НЦЭЛС, ИМН и МТ» МЗ РК исх.№:14-16-2559/23514-03 от 16 августа 2019 года; (2) Локальной этической комиссии НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», выписка из протокола заседания №2(86) от 26 сентября 2018 года.

Проведение исследования в соответствии с этическими принципами

Клиническое исследование проводилось в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации, всеми руководствами по Надлежащей клинической практике Международного Совета по Гармонизации, стандартом Надлежащей Клинической практики, изложенным в приложении №2 Приказа и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 4 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-15 «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик».

Благодарности

Эта статья была поддержана субсидией АО «Химфарм», г. Шымкент, Республика Казахстан. Авторы благодарят руководство АО «Химфарм» за инициирование данного проекта, ректорат и научный отдел Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова и администрацию городской поликлиники №8 г. Алматы за возможность проведения нашего научного исследования.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан» от 02.09.2021 г. №РК-ЛС-5№025170

Торговое наименование

Панкрим® 10000

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты способствующие пищеварению, включая ферменты. Ферментные препараты. Мультиферменты (липаза, протеаза и т.д.). Код АТХА09АА02

Показания к применению

Для терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность свиной панкреатин, свиной белок, или к любому из вспомогательных веществ
- острый панкреатит или хронический панкреатит в фазе обострения.
- пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Lapp - лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Необходимые меры предосторожности при применении

Панкрим® 10000 содержит активные ферменты, которые при их высвобождении в полости рта (например, при разжевывании), могут привести к повреждению ее слизистой оболочки с возможным образованием язв. Поэтому Панкрим® 10000 необходимо принимать не разжевывая, целиком проглатывая таблетку.

При муковисцидозе в случае превышения необходимой дозы панкреатина возможно развитие стриктур (фиброзной колонопатии) в илеоцекальном отделе и в восходящей части ободочной кишки.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

При приеме Панкрим® 10000 может уменьшаться всасывание фолиевой кислоты и железа. Эффект пероральных антидиабетических препаратов акарбозы и миглистола может быть снижен при сопутствующем приеме Панкрим® 10000.

Специальные предупреждения

Вспомогательные вещества

Панкрим® 10000 содержит лактозу. Больным с редкими наследственными нарушениями переносимости галактозы, с дефицитом лактазы Лаппа и синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы, этот препарат принимать не следует.

Во время беременности или лактации

Достаточных данных по применению препарата Панкрим® 10000 у беременных женщин нет. Данных относительно воздействия на протекание беременности, развитие эмбриона/плода, роды или постнатальное развитие, полученных в экспериментах на животных, недостаточно. Поэтому потенциальный риск для человека неизвестен. В связи с этим при беременности и лактации Панкрим® 10000 принимать не следует, за исключением тех случаев, когда это является абсолютно необходимым.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами
Особые меры предосторожности не требуются.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Взрослые (включая пациентов пожилого возраста) 2-4 таблетки (соответствует 20 000 – 40 000 ЕД ЕФ липазы).

Доза препарата Панкрим® 10000 определяется в соответствии с тяжестью имеющейся недостаточности функции поджелудочной железы. Обычно

рекомендуемой дозой является доза липазы 20 000 – 40 000 ЕД ЕФ на прием пищи, но может быть повышена. Увеличение дозы при необходимости, делается постепенно доктором с тщательным контролем ответа и симптоматики.

Важно гарантировать соответствующую гидратацию пациентов при любом случае во время терапии препаратом Панкрим® 10000.

Сообщалось о фиброзной колонопатии у пациентов с муковисцидозом, принимающих более 10000 единиц липазы/кг/день.

При приеме следите за тем, чтобы проглатывать препарат Панкрим® 10000 целиком, так как его эффективность может уменьшаться при разжевывании, а содержащиеся в препарате ферменты при высвобождении в ротовой полости могут повредить слизистую оболочку последней.

Метод и путь введения

Препарат принимают внутрь

Длительность лечения

Длительность применения препарата Панкрим® 10000 не ограничена. Она зависит от течения заболевания и определяется врачом

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы

Возможно усиление побочных действий препарата, дозы намного превышающие терапевтические могут вызвать гиперурикозурию и гиперурикемию.

Лечение

Симптоматическое. Отмена препарата, достаточное потребление жидкости, поддерживающие мероприятия.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

Не принимайте двойную дозу, чтобы восполнить забытую дозу.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Обратитесь к врачу или фармацевту за советом прежде, чем применять лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении лекарственного препарата и меры, которые следует принять в этом случае

Очень редко

- аллергические реакции немедленного типа
- аллергические реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (такие как диарея, нарушения со стороны желудка и тошнота) после приема порошка из поджелудочных желез
- у пациентов с муковисцидозом наблюдалось формирование стриктур в илеоцекальной области и восходящей части ободочной кишки после назначения высоких доз порошка из поджелудочных желез

Неизвестно

- у пациентов с муковисцидозом, особенно после приема высоких доз препарата, может увеличиться экскреция мочевой кислоты с мочой.
Поэтому у таких пациентов следует проверить выведение мочевой кислоты с мочой, чтобы не допустить образования камней мочевой кислоты
- азорубин способен вызывать аллергические реакции

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>



Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит активное вещество: панкреатин 145.470 мг с активностью липазы не менее 10000 ЕД ЕФ, амилазы не менее 7500 ЕД ЕФ, протеазы не менее 375 ЕД ЕФ вспомогательные вещества: натрия кроскармеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, силикатизированная (PROSOLV® EASYtab SP), лактозы моногидрат, крахмал прежелатинизированный, натрия крахмала гликолят, магния стеарат.

Состав оболочки «ACRYL-EZE®» розовый: метакриловая кислота, тальк, титана диоксид (E171), триэтилцитрат (E1505), попсо 4R (E124), кремния диоксид коллоидный (аэросил) (E551), натрия гидрокарбонат, натрия лаурилсульфат

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки, покрытые оболочкой, розового цвета, овальной формы, со специфическим запахом с двояковыпуклой поверхностью

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги ПА/АЛ/ПВХ и фольги алюминиевой.

По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с утвержденной инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Допускается контурные ячейковые упаковки (без вложения в пачку из картона) помещать в коробку из картона. В каждую коробку по числу упаковок вкладывают утвержденные инструкции по медицинскому применению на казахском и русском языках.

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Сведения о производителе

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610151)

Номер автоответчика +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты complaints@santo.kz

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610151)

Номер автоответчика +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты complaints@santo.kz

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

АО «Химфарм», Республика Казахстан,

г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610150)

Адрес электронной почты

phv@santo.kz; infomed@santo.kz

Модуляция микробиоты кишечника как ведущий фактор патогенеза формирования фенотипов синдрома раздраженного кишечника



О.В. Гаус, к.м.н., М.А. Ливзан, член-корреспондент РАН
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

Введение: модуляция кишечной микробиоты является одним из ключевых патогенетических механизмов синдрома раздраженного кишечника (СРК) и перспективной мишенью для «таргетной» терапии заболевания. Цель исследования: оценить состав кишечной микробиоты у больных с СРК во взаимосвязи с особенностями клинического течения заболевания, пищевыми привычками, уровнем тревоги и депрессии, а также в зависимости от выделенных фенотипов.

Материал и методы: из когорты пациентов с СРК ($n = 263$), находящихся под динамическим наблюдением в исследовательском центре, выделено 4 подгруппы в соответствии с предложенными авторами фенотипами заболевания: постинфекционный СРК ($n = 45$), СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением ($n = 49$), коморбидный СРК ($n = 75$) и эссенциальный СРК ($n = 51$). В группу контроля вошли 40 здоровых лиц, сопоставимые по полу и возрасту. У всех пациентов с СРК оценивали степень тяжести и вариант заболевания по преобладающему типу нарушения кишечной моторики (с преобладанием запоров, с преобладанием диареи или смешанный вариант). Для всех пациентов с СРК и лиц группы контроля проводилось анкетирование по опросникам: GSRS, WHO CINDI program questionnaire, «Информация о питании и пищевом поведении», госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, показатель специфической гастроинтестинальной тревоги VSI. Также проведена оценка содержания кортизола в утренней и вечерней порциях слюны, серотонина в сыворотке крови, дофамина в плазме крови, зонулина в кале. Дополнительно изучен состав кишечной микробиоты методом 16s-секвенирования бактериальной РНК у 40 пациентов с СРК (по 10 образцов каждого фенотипа) и 10 здоровых лиц. Образцы для исследования были отобраны рандомно (методом конвертов).

Результаты исследования: выявлены различия в таксономическом составе профилей кишечной микробиоты пациентов с СРК и здоровых лиц. Установлено, что они зависят от варианта клинического течения и фенотипа заболевания. В кишечной микробиоте пациентов с преобладанием диареи снижена представленность бутиратпродуцирующих бактерий семейств Ruminococcaceae и Erysipelatoclostridiaceae, рода Methanobrevibacter, однако повышено содержание бактерий рода Escherichia/Shigella. В группе пациентов с преобладанием запоров в большем количестве встречаются бактерии родов Methanobrevibacter и Alistipes, в меньшем количестве представлены бактерии рода Sutterella. В группе пациентов со смешанным вариантом заболевания в меньшем количестве обнаруживались бактерии семейства Ruminococcaceae и порядка Clostridiales. В образцах кишечной микробиоты пациентов с тяжелым течением заболевания в большем количестве встречались бактерии родов Ruminococcus torques group и Blautia, в меньшем количестве – бактерии семейства Ruminococcaceae и вида Bacteroides stercoris. Вместе с тем кишечная микробиота пациентов с тяжелым течением СРК характеризуется низким синтезом бутирата. У пациентов с «постинфекционным» фенотипом СРК повышено содержание бактерий родов Bacteroides и Escherichia / Shigella семейства Enterobacteriaceae, снижена представленность бактерий семейств Erysipelatoclostridiaceae и Ruminococcaceae. У пациентов с фенотипом СРК «у лиц с избыточной массой тела и ожирением» выявлено снижение содержания бактерий родов Bifidobacterium и Bacteroides, повышение – бактерий родов Alistipes и Methanobrevibacter. У пациентов с коморбидным фенотипом СРК повышено содержание бактерий рода Ruminococcus torques group на фоне значимого снижения содержания бактерий родов Lactobacillus, Erysipelatoclostridium, Methanobrevibacter и семейства Ruminococcaceae. Микробиота пациентов с эссенциальным фенотипом СРК оказалась сопоставимой с таковой у здоровых лиц, отмечена лишь тенденция к снижению численности бактерий рода Bifidobacterium.

Заключение: кишечная микробиота пациентов с СРК отличается низкой метаболической активностью, неспособностью противостоять воздействию факторов окружающей среды и находится в тесной взаимосвязи с особенностями питания, уровнем тревоги и депрессии. Модуляция кишечной микробиоты посредством модификации таких факторов риска, как диета, высокий уровень тревоги и депрессии, в зависимости от фенотипа СРК позволит индивидуализировать подходы к ведению пациентов и повысить эффективность терапии.



Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, кишечная микробиота, фенотипы заболевания, коморбидный фенотип, постинфекционный синдром раздраженного кишечника, пробиотики.
Для цитирования: Гаус О.В., Ливзан М.А. Модуляция микробиоты кишечника как ведущий фактор патогенеза формирования фенотипов синдрома раздраженного кишечника. РМЖ. 2023;5:12–19.

Gut microbiota modulation as a leading factor in the pathogenesis of the IBS phenotypes

O.V. Gaus, M.A. Livzan

Omsk State Medical University, Omsk

Background: gut microbiota modulation is one of the key pathogenetic mechanisms of irritable bowel syndrome (IBS), being a promising goal for targeted therapy.

Aim: to evaluate the gut microbiota composition in patients with IBS in relation to the patterns of the disease clinical course, nutrition habits, the level of anxiety and depression, as well as depending on the selected phenotypes.

Patients and Methods: 4 subgroups were distinguished from the cohort of patients with IBS (n = 263) under dynamic observation in the research center, in accordance with the disease phenotypes proposed by the authors – postinfectious IBS (n = 45), IBS in overweight and obese individuals (n = 49), comorbid IBS (n = 75) and essential IBS (n = 51). The control group included 40 healthy individuals matched by sex and age. For all patients with IBS, the severity and variant of the disease were assessed according to the predominant type of intestinal motility disorder (IBS with predominance of constipation, IBS with predominance of diarrhea or mixed IBS). All patients with IBS and the control group were surveyed using questionnaires: GSRS, WHO CINDI program questionnaire, «Information on Nutrition and Eating Behavior», Hospital Anxiety and Depression Scale HADS, VSI indicator of specific gastrointestinal anxiety. The content of cortisol in the morning and evening portions of saliva, serotonin in the blood serum, dopamine in the blood plasma, and zonulin in the feces were also assessed. In addition, the composition of the intestinal microbiota was studied by 16s sequencing of bacterial RNA in 40 patients with IBS (10 samples of each phenotype) and 10 healthy individuals. Samples for the study were randomly selected (using the envelope method).

Results: differences in the taxonomic composition of the gut microbiota profiles of patients with IBS versus healthy persons were revealed. It was found that they depended on the disease clinical course and phenotype. In the gut microbiota of patients with predominance of diarrhea, the butyrate-producing bacterial level of Ruminococcaceae and Erysipelatoclostridiaceae families, Methanobrevibacter genus, was reduced, however, the bacteria content of Escherichia/Shigella genus was increased. In the group of patients with predominance of constipation, bacteria of Methanobrevibacter and Alistipes genera were found in greater numbers, bacteria of Sutterella genus were represented in smaller numbers. In the group of patients with mixed IBS, bacteria of Ruminococcaceae and Clostridiales families were found in smaller numbers. In the gut microbiota samples of patients with severe disease course, bacteria of Ruminococcus torques group and Blautia genera were found in greater numbers, while bacteria of Ruminococcaceae and Bacteroides stercoris families were in smaller numbers. At the same time, the gut microbiota of patients with severe IBS was characterized by reduced butyrate synthesis. In patients with the post-infectious IBS phenotype, there was an elevated bacterial content of Bacteroides and Escherichia/Shigella genera of Enterobacteriaceae family, whereas bacteria of Erysipelatoclostridiaceae and Ruminococcaceae families were in reduced number. In patients with the IBS of overweight and obese phenotype, there was a reduced bacterial content of Bifidobacterium and Bacteroides genera, and elevated bacterial level of Alistipes and Methanobrevibacter genera. In patients with the comorbid IBS phenotype, the bacterial content of Ruminococcus torques group genus was elevated in the setting of a significant decrease in the bacteria of Lactobacillus, Erysipelatoclostridium, Methanobrevibacter genera and Ruminococcaceae family. The microbiota of patients with the essential IBS phenotype was comparable to that of healthy persons, there was only a tendency to reduction of the bacterial content of the Bifidobacterium genus.

Conclusion: the gut microbiota of patients with IBS was characterized by low metabolic activity, inability to resist the effects of environmental factors and was closely related to nutrition patterns, anxiety and depression. Gut microbiota modulation by modifying risk factors such as nutrition, high levels of anxiety and depression, depending on the IBS phenotype, will allow to personalize approaches to the patient management and increase the therapy efficacy.

Keywords: irritable bowel syndrome, gut microbiota, disease phenotypes, comorbid phenotype, post-infectious irritable bowel syndrome, probiotics

For citation: Gaus O.V., Livzan M.A. Gut microbiota modulation as a leading factor in the pathogenesis of the IBS phenotypes. RMJ. 2023;5:12–19.

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) встречается у 10–15 % населения во всем мире, значимо влияет на качество жизни пациентов и влечет за собой значительные социально-экономические затраты для общества в целом [1]. Патобиология СРК включает изменение процессов нейротрансмиссии и взаимодействия по оси «мозг – кишечник», дисфункцию иммунной системы с развитием воспаления

низкой степени активности, повышение эпителиальной проницаемости, что в конечном итоге ведет к формированию висцеральной гиперчувствительности и нарушению моторной активности толстой кишки [2]. Многочисленные данные последних лет указывают на то, что модуляция кишечной микробиоты является одним из ключевых факторов патогенеза СРК [3–5]. В частности, имеются данные о шестикратном увеличении риска раз-

вития СРК после эпизода острой кишечной инфекции, об эффективности средств, влияющих на кишечную микробиоту (пре, пробиотики, фекальная трансплантация), в лечении заболевания [6–8]. Кроме того, некоторые эксперты предполагают, что определенные изменения микробиоты кишечника могут быть предиктором развития заболевания и определять характер его течения, а также ответ на лечебные воздействия [9, 10].

На сегодняшний день известно, что кишечник человека населен огромным количеством микроорганизмов, совокупный геном которых по числу генов в 13 раз превышает таковой организма-хозяина [11]. Исследования в области молекулярной генетики показали, что в пищеварительном тракте человека обитает более 2000 видов бактерий, причем большинство из них относятся к четырем основным типам: Bacteroidota, Firmicutes, Actinobacteriota и Proteobacteria [12]. Кишечная микробиота – очень динамичная структура, претерпевающая изменения в течение всей жизни человека, ее первоначальный состав в значительной степени определяется способом родоразрешения (кесарево сечение или естественные роды) и методом вскармливания (грудное или искусственное) [13]. В дальнейшем микробное сообщество продолжает видоизменяться под воздействием факторов окружающей среды, включая регион проживания, прием лекарственных препаратов, стресс, диету и образ жизни [14–16].

Считается, что здоровый состав микробиоты кишечника является основной предпосылкой для правильного функционирования организма человека, а нарушение мутуалистических отношений между представителями микробиоты и хозяином ведет к развитию различных заболеваний и патологических состояний [17, 18]. Во многих работах продемонстрированы значительные сдвиги в микробном пейзаже у пациентов с СРК, однако результаты этих исследований довольно разнородны и противоречивы [19–21].

Цель исследования: оценить состав кишечной микробиоты у больных с СРК во взаимосвязи с особенностями клинического течения заболевания, пищевыми привычками, уровнем тревоги и депрессии, а также в зависимости от выделенных фенотипов.

Материал и методы

Под динамическим наблюдением в нашем центре находились 263

пациента (189 женщин, 74 мужчины) с диагнозом СРК, установленным в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России [22]. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 01.12.2021). Средний возраст больных составил 29 [25; 35] лет. Форма СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) диагностирована у 84 (31,9 %) человек, СРК с преобладанием запора (СРК-З) – у 92 (34,8 %), СРК со смешанным вариантом нарушения моторики (СРК-См) – у 71 (26,9 %), неклассифицируемый вариант СРК (СРК-Н) – у 16 (6,4 %). Легкое течение заболевания отмечалось у 110 (41,9 %) пациентов, среднетяжелое – у 99 (37,6 %), тяжелое – у 54 (20,5 %).

Настоящее исследование является продолжением ранее опубликованной работы, где, согласно авторской концепции, на основе изучения совокупного влияния факторов генетики и эпигенетики предложено выделение фенотипов СРК [23]. Для определения характеристик каждого фенотипа из всей когорты пациентов были выделены подгруппы: подгруппа 1 – «постинфекционный СРК» (n = 45) установлен при наличии связи появления первых симптомов заболевания с эпизодом острой кишечной инфекции, подгруппа 2 – фенотип «СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением» (n = 49) – при наличии индекса массы тела 25 и более кг/м²; подгруппа 3 – «коморбидный СРК» (n = 75) – при наличии перекреста СРК с другими функциональными расстройствами пищеварительного тракта; подгруппа 4 – «эссенциальный СРК» (n = 51) – при отсутствии характерных признаков других фенотипов. В группу контроля вошли 40 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами с СРК.

Для достижения поставленной цели настоящего исследования методом рандомизации (методом

конвертов) среди пациентов с различными фенотипами отобрано 40 образцов кишечной микробиоты (по 10 образцов каждого) и 10 образцов кишечной микробиоты здоровых лиц (группа контроля). Секвенирование биобанка образцов микробиоты кишечника участников нашего исследования проводилось на базе ООО «Кномикс» (г. Москва).

Кроме того, у 220 пациентов с различными фенотипами СРК и 40 человек группы контроля проводилась оценка распространенности и выраженности гастроинтестинальных симптомов по опроснику GSRS и цифровой версии визуально-аналоговой шкалы; структура рациона, пищевые предпочтения и доступность различных продуктов оценивались согласно опросникам WHO CINDI program questionnaire [24] и «Информация о питании и пищевом поведении» [25]; выраженность тревоги и депрессии – по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS [26]; уровень специфической тревоги в отношении гастроинтестинальных симптомов – по индексу висцеральной гиперчувствительности VSI [27].

Дополнительно у всех пациентов с СРК и лиц группы контроля на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России проводилось определение уровня гормона стресса кортизола в утренней и вечерней порциях слюны (диагностический набор фирмы Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада), нейротрансмиттеров серотонина в сыворотке крови и дофамина в плазме крови (диагностические наборы фирмы IBL, Германия), маркера эпителиальной проницаемости зонулина в кале (диагностический набор фирмы Immundiagnostik, Германия) методом иммуноферментного анализа.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel и Statistica v.10.0 (русифицированная версия). В связи с наличием распределения, отличного от нормального, для всех количественных признаков



проводили подсчет медианы (Me), 25-го (P25) и 75-го (P75) процентов. Для сравнения независимых групп использовали критерий Манна-Уитни (U) и критерий Краскелла-Уоллиса (H). Для анализа качественных данных и анализа частот использовали критерий сопряженности χ^2 Пирсона. Степень взаимосвязи между двумя переменными устанавливали методом корреляционного анализа Спирмена с оценкой коэффициента ранговой корреляции (r). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Анализ данных биобанка кишечной микробиоты проведен с помощью платформы «Кномикс-Биота» (<https://biota.knomics.ru/>). Таксономия определялась с помощью наивного байесовского классификатора QIIME2, обученного на базе SILVA v138 (<https://www.arb-silva.de/documentation/release-138/>).

Метаболический потенциал микробного сообщества оценивали с использованием программы PICRUSt, представленность метаболических путей и модулей – по базам KEGG и MetaCyc.

Для изучения различий в общей композиционной структуре и метаболическом потенциале образцов кишечной микробиоты использовали многомерный дисперсионный анализ (PERMANOVA), метрику альфа-разнообразия оценивали с помощью индекса Шеннона. Множественную корректировку тестирования выполняли с использованием процедуры Бенджамини-Хохберга.

Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика клинических параметров, пищевые предпочтения, выраженность тревоги и депрессии, специфической гастроинтестинальной тревоги, ис-

следуемых лабораторных показателей среди пациентов с СРК в зависимости от выделенных фенотипов и у здоровых лиц представлена в таблице.

Поскольку выборка образцов кишечной микробиоты проводилась рандомно, для последующего анализа ассоциативных взаимодействий изменений состава микробиоты с изучаемыми факторами (диета, выраженность тревоги и депрессии, секреция гормона стресса кортизола, нейромедиаторов серотонина и дофамина, уровень маркера повышенной эпителиальной проницаемости зонулина в кале) использовались данные описанной когорты.

В группе пациентов с СРК микробиота кишечника при изучении методом 16s-секвенирования бактериальной РНК оказалась представлена большим количеством видов бактерий (рис. 1). Статисти-

Таблица. Сравнительная характеристика клинических параметров, пищевых предпочтений, выраженности тревоги и депрессии, специфической гастроинтестинальной тревоги, исследуемых лабораторных показателей у пациентов с СРК и лиц группы контроля

Показатель	Пациенты с СРК				Группа контроля (n=40)
	подгруппа 1 (n=45)	подгруппа 2 (n=49)	подгруппа 3 (n=75)	подгруппа 4 (n=51)	
Подтип заболевания*, абс. (%)					
СРК-Д	28 (62,2)	8 (16,3)	29 (38,7)	10 (19,6)	-
СРК-С	7 (15,6)	29 (59,2)	16 (21,3)	25 (49,0)	-
СРК-См	10 (22,2)	12 (24,5)	30 (40,0)	16 (31,4)	-
Число больных со степенью тяжести заболевания*, абс. (%)					
легкое течение	14 (31,1)	22 (44,9)	10 (13,3)	35 (68,6)	-
среднетяжелое течение	21 (46,7)	19 (38,8)	40 (53,4)	12 (23,5)	-
тяжелое течение	10 (22,2)	8 (16,3)	25 (33,3)	4 (7,8)	-
Выраженность симптомов заболевания по опроснику GSRS, баллы					
абдоминальная боль*	2,47 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 4,0]	4,0 [3,5; 4,5]	2,3 [1,3; 3,5]	1,0 [1,0; 1,0]
диарея*	3,2 [2,0; 4,3]	1,0 [1,0; 2,3]	3,7 [2,3; 5,0]	1,0 [1,0; 2,7]	1,0 [1,0; 1,0]
запор*	1,0 [1,0; 3,0]	3,5 [2,7; 4,3]	2,8 [1,0; 4,3]	2,7 [2,0; 3,0]	1,0 [1,0; 1,0]
Выраженность метеоризма и вздутия живота по ВАШ*, баллы	2,5 [2,0; 3,0]	5,5 [3,5; 6,0]	4,0 [3,0; 4,5]	1,5 [1,0; 2,0]	0 [0; 1,0]
Число больных с частотой приемов пищи в течение дня*, абс. (%)					
раз	2 (4,4)	-	13 (17,3)	-	-
два	28 (62,2)	11 (22,4)	37 (49,4)	7 (13,7)	4 (10,0)
три	14 (31,2)	22 (44,9)	25 (33,3)	34 (66,7)	20 (50,0)
четыре	1 (2,2)	12 (24,5)	-	9 (17,6)	10 (25,0)
пять и более	-	4 (8,2)	-	1 (2,0)	6 (15,0)
Число больных с наличием частых эпизодов перекармливания, в том числе в вечерние часы*, абс. (%)	7 (15,6)	35 (71,4)	20 (26,7)	19 (37,3)	-

Показатель	Пациенты с СРК				Группа контроля (n=40)
	подгруппа 1 (n=45)	подгруппа 2 (n=49)	подгруппа 3 (n=75)	подгруппа 4 (n=51)	
Число больных с невозможностью приема пищи в одно и то же время*, абс. (%)	24 (53,3)	34 (69,4)	57 (76,0)	9 (17,6)	6 (15,0)
Число больных с ограничением времени на прием пищи*, абс. (%)	21 (46,7)	26 (53,1)	48 (64,0)	16 (31,4)	2 (5,0)
Число больных с пристрастием к жирной пище*, абс. (%)	1 (2,2)	17 (34,7)	3 (4,0)	4 (7,8)	–
Число больных с пристрастием к острой пище*, абс. (%)	10 (22,2)	6 (12,2)	42 (56,0)	5 (9,8)	4 (10,0)
Число больных с пристрастием к соленой пище*, абс. (%)	24 (53,3)	8 (16,3)	43 (57,3)	3 (5,9)	2 (5,0)
Число больных с пристрастием к сладкой пище*, абс. (%)	5 (11,1)	40 (81,6)	12 (16,0)	13 (25,5)	9 (22,5)
Число больных с пристрастием к мучной пище и кондитерским изделиям*, абс. (%)	3 (6,7)	25 (51,0)	8 (10,7)	8 (15,7)	2 (5,0)
Число больных с привычкой всегда досаливать приготовленную пищу (не пробуя)*, абс. (%)	6 (13,3)	2 (4,1)	12 (16,0)	1 (2,0)	–
Число больных с полным отказом от употребления молока и молочных продуктов*, абс. (%)	35 (77,8%)	1 (2,0%)	26 (34,7%)	4 (7,8%)	1 (2,5)
Число больных, добавляющих или нет сахара в напитки в течение дня*, абс. (%)					
без сахара	37 (82,2)	8 (16,3)	58 (77,3)	24 (47,1)	28 (70,0)
1–2 чайные ложки	8 (17,8)	30 (61,3)	17 (22,7)	27 (52,9)	12 (30,0)
3 и более чайных ложек	–	11 (22,4)	–	–	–
Среднее количество потребляемых овощей**, г/сут	120,3 [100,0; 150,0]	50,0 [42,9; 70,0]	100,0 [80,0; 114,3]	150,0 [100,0; 150,0]	200,0 [200,0; 250,0]
Среднее количество потребляемых фруктов**, г/сут	60,71 [50,0; 100,0]	130,0 [100,0; 155,0]	46,45 [28,57; 70,0]	100,0 [70,0; 140,0]	300,0 [250,0; 350,0]
Число больных с распространенностью тревоги по подшкале HADS-A*, абс. (%)					
клинически выраженная	15 (33,3)	6 (12,2)	35 (46,7)	2 (3,9)	–
субклиническая	18 (40,0)	17 (34,7)	37 (49,3)	17 (33,4)	4 (10,0)
отсутствие	12 (26,7)	26 (53,1)	3 (4,0)	32 (62,7)	36 (90,0)
Число больных с распространенностью депрессии по подшкале HADS-D*, абс. (%)					
клинически выраженная	6 (13,3)	17 (34,6)	16 (21,3)	1 (2,0)	–
субклиническая	8 (17,8)	16 (32,7)	27 (36,0)	13 (25,5)	2 (5,0)
отсутствие	31 (68,9)	16 (32,7)	32 (42,7)	37 (72,5)	38 (95,0)
Показатель специфической гастроинтестинальной тревоги по опроснику VSI**, баллы	48 [36; 60,5]	47,5 [40; 57]	53 [45; 64]	37 [27,5; 44]	3 [0; 8]
Содержание гормонов и нейромедиаторов, нг/мл					
кортизол в слюне (утро)**	40,22 [36,49; 62,8]	35,86 [29,86; 48,03]	55,13 [31,54; 75,46]	28,67 [22,44; 36,74]	19,0 [16,5; 21,7]
кортизол в слюне (вечер) **	18,92 [16,22; 28,64]	16,89 [13,54; 20,98]	21,81 [17,83; 28,75]	15,26 [10,89; 19,85]	9,7 [8,5; 10,5]
дофамин в плазме крови**	36,65 [24,1; 49,45]	22,11 [14,29; 39,82]	26,53 [19,09; 32,84]	39,16 [28,44; 43,52]	58,2 [48,15; 66,62]
серотонин в сыворотке крови**	219,5 [183,5; 279,9]	144,5 [128,7; 288,7]	226,7 [169,7; 288,7]	152,6 [121,9; 189,2]	148,8 [135,9; 159,9]
Содержание зонулина в кале**, нг/мл	165,0 [113,9; 235,5]	132,0 [115,1; 170,05]	207,8 [125,0; 273,2]	109,85 [100,0; 120,4]	72,3 [63,7; 78,45]

Примечание. Статистически значимые (p<0,05) различия между группами:* – при использовании критерия χ^2 , ** – при использовании критерия Н.



чески значимые различия выявлены по показателю альфа-разнообразия ($p = 0,039$).

О повышении альфа-разнообразия кишечной микробиоты при СРК по сравнению с лицами группы контроля ранее уже сообщалось в исследованиях [28–30], но также были противоположные данные, где показано снижение показателя [31–33] или отсутствие различий [19, 34, 35].

Несмотря на то, что статистически значимых различий состава кишечной микробиоты пациентов с СРК и здоровых лиц обнаружено не было, идентифицированы отдельные микробные таксоны, относительное обилие которых значительно различается между двумя группами. Так, среди пациентов с СРК повышено количество бактерий Firmicutes, Actinobacteriota и Proteobacteria при снижении количества Bacteroidota, Desulfobacterota.

Относительная представленность бактерий на уровне типа в образцах кишечной микробиоты пациентов с СРК ($n = 40$) и здоровых лиц ($n = 10$) представлена на рисунках 1, 2. Вместе с тем статистически значимые различия были получены при подсчете показателей соотношения Firmicutes: Bacteroidota, который среди пациентов с СРК составил 2,35, тогда как в группе здоровых лиц – 1,33 ($p = 0,041$). Об увеличении соотношения Firmicutes: Bacteroidota сообщалось во многих проведенных ранее исследованиях [28, 29, 36, 37].

В образцах кишечной микробиоты пациентов с СРК по сравнению с образцами группы контроля обнаружены различия на уровне семейств в виде увеличения представленности Ruminococcaceae, Lachnospiraceae, Veillonellaceae на фоне снижения количества Bifidobacteriaceae, Bacteroidaceae, Prevotellaceae, а также родов – относительное снижение количества Bacteroides, Faecalibacterium, Bifidobacterium при повышении числа устойчивых к желчи бактерий Alistipes и Blautia.

Примечательно, что в проведенном нами исследовании ста-

стистически значимые различия как по составу, так и по метаболическому потенциалу кишечной микробиоты у здоровых лиц и пациентов с СРК были получены после разделения последних на группы в зависимости от подтипа, степени тяжести и предложенных фенотипов заболевания. Так, в кишечной микробиоте пациентов с СРК-Д снижена представленность бутиратпродуцирующих бактерий семейств Ruminococcaceae ($p = 0,038$) и Erysipelatoclostridiaceae ($p = 0,008$), относящихся к типу Firmicutes, а также бактерий рода Methanobrevibacter типа Euryarchaeota ($p = 0,004$). При этом отмечено повышение содержания бактерий семейства Enterobacteriaceae рода Escherichia/Shigella типа Proteobacteria ($p = 0,019$). Метаболическая активность кишечной микробиоты в отношении синтеза масляной кислоты путем метаболизма глутарата оказалась значимо ниже по сравнению с лицами группы контроля и пациентами с СРК с другими типами нарушения кишечной моторики ($p = 0,004$).

В группе пациентов с СРК-3 в большем количестве встречались бактерии рода Methanobrevibacter ($p = 0,006$) и рода Alistipes типа Bacteroidota ($p = 0,029$), в мень-

шем количестве были представлены бактерии рода Sutterella типа Proteobacteria ($p = 0,033$).

В группе пациентов с СРК-См в меньшем количестве обнаруживались бактерии семейства Ruminococcaceae типа Firmicutes ($p = 0,008$) и порядка Clostridiales типа Firmicutes ($p = 0,024$).

В группе пациентов с СРК с тяжелым течением заболевания кишечная микробиота оказалась представлена большим количеством видов, характеризовалась низкой метаболической активностью и неспособностью адаптироваться к воздействию факторов окружающей среды. Кроме того, в образцах кишечной микробиоты пациентов с тяжелым течением заболевания в большем количестве по сравнению со здоровыми лицами и пациентами с легким течением заболевания встречались бактерии родов Ruminococcus torques group ($p = 0,011$) и Blautia ($p = 0,021$), в меньшем количестве – бутиратпродуцирующие бактерии семейства Ruminococcaceae ($p = 0,042$) и вида Bacteroides stercoris типа Bacteroidota ($p = 0,026$). Вместе с тем кишечная микробиота пациентов с тяжелым течением СРК также характеризовалась низким синтезом бутирата ($p = 0,003$).

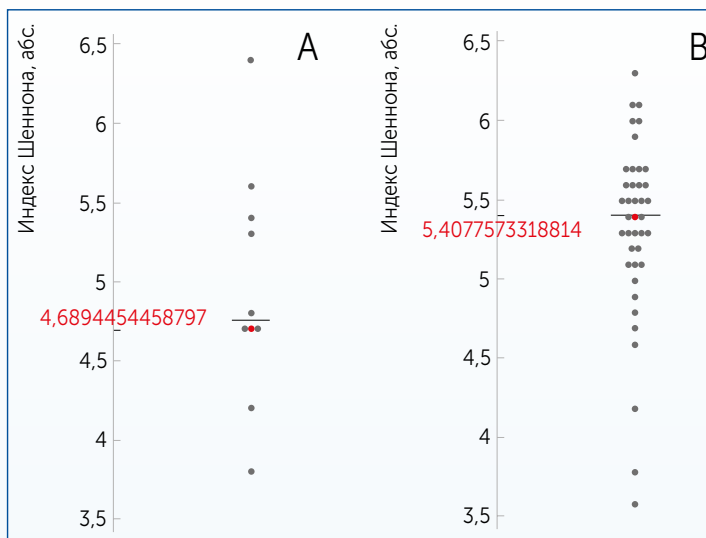


Рисунок 1. График, построенный с помощью системы «Кно-микс-биота», отражающий различия альфа-разнообразия микробиоты у пациентов с СРК (B) ($n = 40$) и у здоровых лиц (A) ($n = 10$)

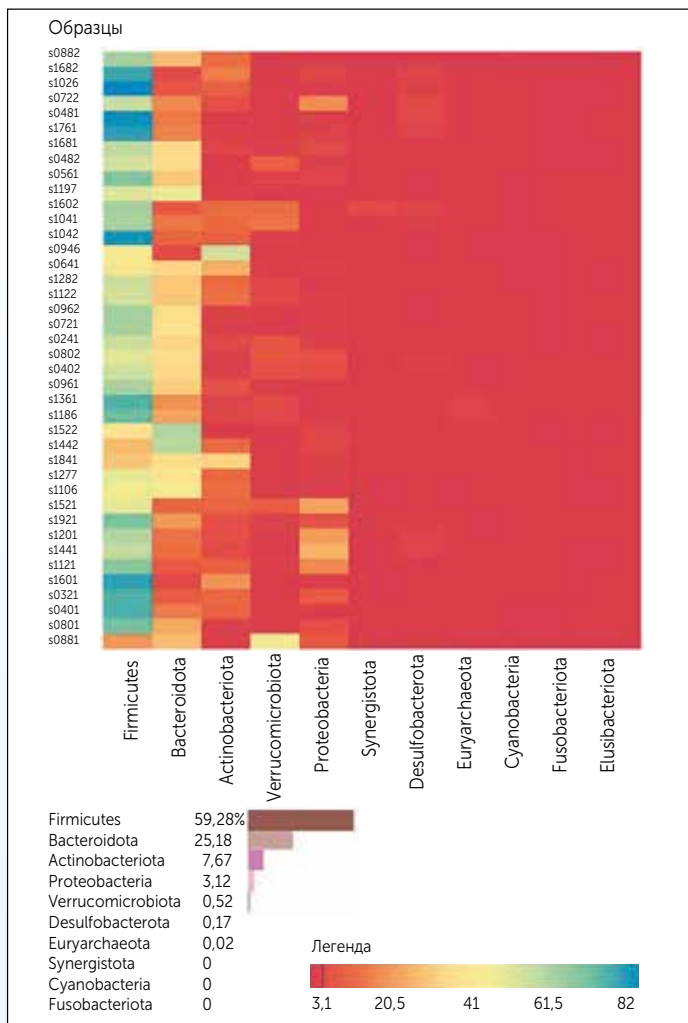


Рисунок 2. Тепловая карта образцов микробиоты пациентов с СРК на уровне типа кишечных бактерий. Здесь и на рисунке 3 цвет кодирует относительную представленность таксонов бактерий в % (столбцы) в образцах (строки)

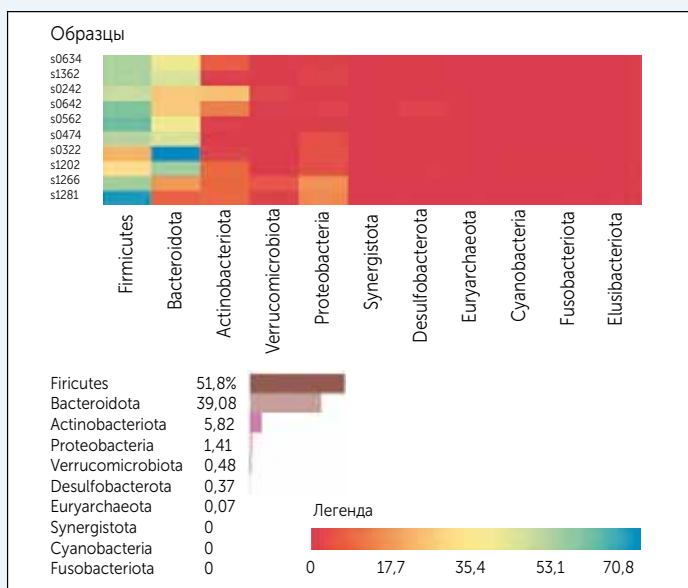


Рисунок 3. Тепловая карта образцов микробиоты здоровых лиц на уровне типа кишечных бактерий

Полученные нами данные согласуются с имеющимися в литературе. Так, в работе M. Pozuelo et al. [38] у пациентов с СРК-Д обнаружено снижение количества бактерий семейств Ruminococcaceae, Clostridiales, Erysipelotrichaceae, Methanobacteriaceae; о снижении числа Methanobacteriaceae в кишечной микробиоте пациентов с СРК-Д сообщали C. Carco et al. [39] и T. Ringel-Kulka et al. [40]. В систематическом обзоре 24 клинических исследований показано, что уменьшение числа строгих анаэробов, воспаление низкой степени активности и усиление кишечной моторики при СРК-Д приводит к размножению неприхотливых бактерий семейства Enterobacteriaceae [41].

В недавнем исследовании обнаружено, что у субъектов с СРК-3 более высокая выработка метана в выдыхаемом воздухе прямо пропорциональна более высокому относительному содержанию метаногенов в составе кишечной микробиоты, прежде всего за счет бактерий рода Methanobrevibacter [42]. Хорошо известно, что метан замедляет перистальтику толстой кишки и, как следствие, способствует развитию запоров [18].

Снижение численности Sutterella wadsworthensis наряду с Oxalobacter formigenes и Bacteroides pectinophilus у пациентов с СРК показано в работе I. Masoodi et al. [43]. В нескольких работах обнаружено снижение количества бактерий рода Alistipes у пациентов с СРК-Д и СРК-См [31, 44, 45], в другой – значительное увеличение у детей с СРК-3 [46].

Данные, касающиеся связи изменения состава кишечной микробиоты при различных степенях тяжести СРК, немногочисленны. Ассоциация между тяжестью кишечных симптомов СРК и повышенным количеством Ruminococcus torques отмечена в работах E. Malinen et al. [47] и J. Yang et al. [48]. Показано, что бактерии рода Ruminococcus torques group могут индуцировать секрецию провоспалительного белка флагеллина, который способен запускать гуморальный ответ через толл-подобные рецепторы распознавания образов [49]. Кроме того, Ruminococcus torques может расщеплять муцин слизистой оболочки кишечника, нарушая целостность эпителиального барьера [50].

Известно, что комменсальные бактерии Bacteroides stercoris, снижение представленности которых обнаружено нами у пациентов с тяжелым течением СРК, обладают иммуномодулирующими свойствами, синтезируя конъюгированную линолевую кислоту [51–53].

При анализе ассоциаций между таксономическими изменениями кишечной микробиоты и клиническими проявлениями СРК в нашем исследовании выявлены: прямая кор-



реляционная связь между увеличением количества бактерий рода *Methanobrevibacter* и выраженностью запора ($r = 0,583$, $p = 0,003$), обратная корреляционная связь между снижением численности бутиратпродуцирующих бактерий семейств *Ruminococcaceae* и *Erysipelatoclostridiaceae* и выраженностью абдоминальной боли ($r = -0,429$, $p = 0,026$; $r = -0,391$, $p = 0,041$ соответственно), а также прямая корреляционная связь между увеличением количества бактерий рода *Ruminococcus torques* group и такими симптомами СРК, как абдоминальная боль и диарея ($r = 0,515$, $p < 0,001$; $r = 0,488$, $p = 0,017$ соответственно). Закономерно, что снижение метаболической активности кишечной микробиоты по пути синтеза бутирата также коррелировало с интенсивностью абдоминальной боли ($r = -0,607$, $p = 0,001$).

В опубликованных ранее работах описаны положительная связь кишечных симптомов СРК с количеством *Gammaproteobacteria* и отрицательные связи с количеством *Bifidobacterium* spp. (для абдоминальной боли), *Faecalibacterium* spp., *Eubacterium rectale* и бутиратпродуцирующих *Ruminococcus* (для абдоминальной боли, метеоризма) [44]. Кроме того, в исследовании G. Kim et al. [54] увеличение числа *Methanobrevibacter* у пациентов с СРК-3 было связано с более высокими баллами при оценке выраженности запора. В работе J. Yang et al. [48] количество бактерий *Ruminococcus torques* group коррелировало с количеством энтерохромаффинных клеток в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки, степенью тяжести СРК, выраженностью и частотой абдоминальной боли, а также частотой дефекации.

Известно, что состав кишечной микробиоты во многом зависит от диеты человека. В нашем исследовании для пациентов с СРК, у которых отмечалось повышение соотношения *Firmicutes*: *Bacteroidota*, характерными пищевыми предпочтениями оказались

тяга к сладкой ($\chi^2=18,23$, $p=0,004$) и мучной ($\chi^2=15,47$, $p = 0,029$) пище, кондитерским изделиям ($\chi^2=20,56$, $p=0,002$). Кроме того, эти пациенты статистически значимо больше потребляли добавленного сахара ($\chi^2=33,52$, $p < 0,001$). В литературе описано, что диета с высоким содержанием сахара, так же, как и диета с высоким содержанием жиров, приводит к снижению количества бактерий типа *Bacteroidota* и увеличению – бактерий типа *Firmicutes* [55]. Подобные изменения в составе кишечной микробиоты связывают с развитием избыточной массы тела и ожирения, поскольку относительное повышение сахаролитических бактерий типа *Firmicutes* связано с увеличением производства короткоцепочечных жирных кислот и повышенным усвоением энергии, вырабатываемой в результате ферментации углеводсодержащих компонентов пищи [56].

Тяга к жирной пище ассоциировалась с повышением количества бактерий рода *Alistipes* ($\chi^2=11,45$, $p=0,025$), что обнаружено и в ряде других работ, демонстрирующих увеличение количества толерантных к желчи *Alistipes*, *Bilophila*, *Ruminococcus gnavus*, обладающих провоспалительным потенциалом, у лиц, придерживающихся диеты с высоким содержанием насыщенных жиров [14, 57–59].

У пациентов с СРК и низким потреблением свежих овощей и фруктов в составе кишечной микробиоты выявлялось снижение представленности бутират продуцирующих бактерий семейств *Ruminococcaceae* и *Erysipelatoclostridiaceae* ($\chi^2=26,03$, $p < 0,001$; $\chi^2=20,74$, $p=0,002$ соответственно), бактерий рода *Bifidobacterium* ($\chi^2=29,55$, $p < 0,001$), а также отмечалась низкая метаболическая активность кишечной микробиоты по пути синтеза бутирата ($\chi^2=35,59$, $p < 0,001$). Хорошо известно, что пищевые волокна метаболизируются бактериями толстой кишки с образованием короткоцепочечных жирных кислот, прежде всего масляной [55].

Закономерно, что уменьшение численности бактерий

семейств *Ruminococcaceae* и *Erysipelatoclostridiaceae*, а также низкая доступность бутирата среди пациентов с СРК в нашем исследовании были взаимосвязаны с уровнем фекального зонулина, являющегося косвенным маркером повышенной эпителиальной проницаемости ($r = -0,404$, $p = 0,021$; $r = -0,399$, $p = 0,034$; $r = -0,516$, $p = 0,006$ соответственно). Повышенный уровень зонулина также ассоциировался с увеличением численности *Ruminococcus torques* group ($r = 0,485$, $p = 0,019$).

В последние годы появляется все больше данных о том, что модуляция кишечной микробиоты может изменять биосинтез, высвобождение и обратный захват нейротрансмиттеров [60–62], участвующих в реализации патогенетических механизмов при СРК. В нашем исследовании повышенное содержание бактерий родов *Escherichia/Shigella* и *Ruminococcus torques* group коррелировало с высоким уровнем серотонина в сыворотке крови ($r = 0,478$, $p = 0,008$; $r = 0,612$, $p < 0,001$ соответственно).

Кроме того, в проведенном нами исследовании обнаружены ассоциации между сокращением численности бактерий рода *Bifidobacterium* и высокими баллами выраженности депрессии по шкале HADS и показателем индекса VSI ($r = -0,364$, $p = 0,038$; $r = -0,401$, $p = 0,022$ соответственно). Ранее показано, что депрессивное поведение можно облегчить с помощью пробиотиков, содержащих штаммы *Bifidobacterium*, за счет влияния на синтез дофамина и серотонина [63, 64].

При анализе состава кишечной микробиоты в зависимости от предложенных фенотипов установлено, что у пациентов подгруппы 1 повышено содержание бактерий родов *Bacteroides* ($p = 0,047$) и *Escherichia / Shigella* семейства *Enterobacteriaceae* ($p=0,021$), однако снижена представленность бутиратпродуцирующих бактерий семейств *Erysipelatoclostridiaceae* ($p = 0,003$) и *Ruminococcaceae* ($p = 0,038$). При этом повышен-

ное содержание бактерий родов *Escherichia/Shigella* коррелировало с высоким уровнем серотонина в сыворотке крови и зонулина в кале ($r = 0,502$, $p = 0,005$; $r = 0,627$, $p < 0,001$ соответственно).

У пациентов подгруппы 2 выявлено снижение количества бактерий родов *Bifidobacterium* ($p = 0,019$) и *Bacteroides* ($p = 0,034$) и повышение – бактерий родов *Alistipes* ($p = 0,004$) и *Methanobrevibacter* ($p = 0,001$). При этом снижение числа бактерий рода *Bifidobacterium* коррелировало с выраженностью абдоминальной боли ($r = -0,443$, $p = 0,007$), с баллами выраженности депрессии по шкале HADS ($r = -0,579$, $p = 0,002$) и низким уровнем дофамина ($r = 0,633$, $p < 0,001$), а увеличение численности бактерий рода *Alistipes* – с повышенным уровнем зонулина в кале ($r = 0,436$, $p = 0,004$).

У пациентов подгруппы 3 повышено содержание количества бактерий рода *Ruminococcus torques group* ($p = 0,021$) на фоне значимого снижения числа бутиратпродуцирующих бактерий родов *Lactobacillus* ($p = 0,038$), *Erysipelatoclostridium* ($p = 0,006$) и семейства *Ruminococcaceae* ($p = 0,016$). Кроме того, в составе

кишечной микробиоты пациентов подгруппы 3 отмечено снижение количества бактерий рода *Methanobrevibacter* ($p = 0,010$). При этом кишечная микробиота пациентов данной подгруппы характеризовалась низким синтезом бутирата ($p = 0,002$). Повышение численности бактерий рода *Ruminococcus torques group* в подгруппе 3 коррелировало с выраженностью абдоминальной боли ($r = 0,413$, $p = 0,005$), диареи ($r = 0,369$, $p = 0,025$), тяжестью заболевания ($r = 0,572$, $p = 0,001$), уровнем серотонина в сыворотке крови ($r = 0,461$, $p = 0,004$) и зонулина в кале ($r = 0,519$, $p = 0,003$). Вместе с тем снижение представленности бактерий рода *Lactobacillus* коррелировало с высокими баллами тревоги по шкале HADS ($r = -0,384$, $p = 0,031$), повышенным содержанием кортизола в утренней порции слюны ($r = -0,401$, $p = 0,018$), а также ассоциировалось с тягой к соленой пище ($\chi^2 = 13,68$, $p = 0,021$).

Микробиота пациентов подгруппы 4 оказалась сопоставимой с таковой у лиц группы контроля, отмечена лишь тенденция к снижению численности бактерий рода *Bifidobacterium*.

Заключение

Кишечная микробиота пациентов с СРК по сравнению со здоровыми лицами представлена большим количеством видов бактерий, характеризуется низкой метаболической активностью и неспособностью адаптироваться к воздействию факторов окружающей среды, находится в тесной взаимосвязи с особенностями питания, уровнем тревоги и депрессии, а также отличается от микробиоты здоровых лиц по таксономическому составу в зависимости от варианта клинического течения и фенотипа заболевания.

Таким образом, полученные в нашем исследовании данные подтверждают факт того, что изменение состава кишечной микробиоты является важным звеном патогенеза СРК и что модуляция кишечной микробиоты посредством коррекции модифицируемых факторов риска (прежде всего диеты, высокого уровня тревоги и депрессии) и в зависимости от фенотипа заболевания может стать мишенью «таргетной» терапии пробиотическими штаммами.

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

Пробиотики и разнообразие микробиома кишечника

Венгерские исследователи проанализировали влияние приема пробиотиков на разнообразие микробиома кишечника во время антибиотикотерапии (исследования PROSPERO).

Результаты опубликованы в журнале *BMC Medicine*. Прием пробиотиков не восстанавливает многообразие микробиома кишечника. Исходный уровень восстанавливается в среднем через 3—8 недель после окончания терапии.

Анализировали результаты 11 769 исследований из баз данных MEDLINE, Embase и CENTRAL до октября 2021 года. Было взято 15 исследований, в которых приняли участие в общей сложности 877 человек. Все участники принимали антибиотики с пробиотиками или без них.

В результате было показано, что разнообразие микробиома кишечника у людей, которые получали пробиотики, не существенно отличалось от контрольной группы. Средняя разница индексов разнообразия Шеннона в группе пробиотика и среди участников, которые получали только антибактериальную терапию, составила 0,23, а средняя разница индексов Chao1 равнялась 11,59. Средняя разница количества операционных таксономических единиц между двумя группами составила 17,15. Исходный уровень разнообразия микробиома восстанавливался в среднем через 3—8 недель.

Источник: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-023-02961-0>



Лечение бактериями может снизить резистентность к инсулину и защитить от диабета

Исследователи во главе с Хироши Оно из Центра Интеграционных Медицинских Наук (IMS) в Японии обнаружили тип кишечных бактерий, которые могут помочь повысить резистентность к инсулину и защитить от развития ожирения и диабета 2 типа.

Исследование, опубликованное 30 августа 2023 года в журнале *Nature*, включало в себя генетический и метаболический анализ человеческих фекальных микробиомов с последующими экспериментами на мышах с ожирением.

В нашем кишечнике содержатся триллионы бактерий, большинство из которых расщепляют углеводы, которые мы едим. Хотя многие предполагают, что это явление связано с ожирением и преддиабетом, факты остаются неясными, поскольку существует очень много разных бактерий и нет данных об их метаболизме. Хироши Оно и его команда из IMS устранили этот недостаток в своем комплексном исследовании, в процессе которого выявили тип бактерий, которые могут помочь снизить резистентность к инсулину.

Ученые исследовали столько метаболитов, сколько смогли обнаружить в фекалиях более 300 взрослых в ходе регулярных осмотров. Они сравнили эти данные с уровнями инсулинорезистентности, полученными от тех же людей. Выявили, что более высокая резистентность к инсулину связана с избыточным содержанием углеводов в фекалиях, особенно моносахаридов, таких как глюкоза, фруктоза, галактоза и манноза. Далее они охарактеризовали кишечную микробиоту участников исследования и их связь с резистентностью к инсулину и углеводами в кале. Кишечная микробиота, где доминируют *Lachnospiraceae*, ассоциировалась как с резистентностью к инсулину, так и с избытком моносахаридов в каловых массах. В то же время, резистентность к инсулину и уровень моносахаридов были ниже у участников, чей кишечник содержал больше бактерий типа *Bacteroidales*, чем другие типы.

В дальнейшем команда решила исследовать прямое влияние бактерий на метаболизм в культуре, а затем мышей. На мышах с ожирением команда изучила, как лечение разными бактериями повлияло на уровень сахара в крови. Они обнаружили, что *A. indistinctus* снижает уровень сахара в крови и снижает резистентность к инсулину.

Эти результаты сопоставимы с выводами, полученными у людей, и имели значение для диагностики и лечения. Хироши Оно объясняет: «В связи с резистентностью к инсулину присутствие кишечных бактерий *Lachnospiraceae* может быть хорошим биомаркером преддиабета. Подобным образом, лечение пробиотиками, содержащими *A. indistinctus*, может улучшить переносимость глюкозы».

Источник: <https://www.nature.com/articles/s41586-023-06466-x>

По материалам health-ua.com

Разработаны клинические рекомендации по ведению пациентов с хроническим идиопатическим запором

Американская гастроэнтерологическая ассоциация (AGA) и Американская коллегия гастроэнтерологов (ACG) представили рекомендации по ведению хронического идиопатического запора у людей без сопутствующих заболеваний.

В новом руководстве представлены рекомендации по применению различных типов пищевых волокон, осмотических, стимулирующих слабительных и других препаратов. Пациентам с хроническим идиопатическим запором показано использование пищевых волокон. Для оценки их потребления с продуктами питания рекомендуется собирать подробный пищевой анамнез. Для восполнения недостаточного поступления волокон с пищей можно использовать пищевые добавки. В этом случае необходимо обеспечить адекватную гидратацию. Рекомендуется принимать полиэтиленгликоль и оксид магния. Также возможно использование сенны.



Если безрецептурные препараты не помогают, можно назначить лактулозу, лубипростон, linaclotide, plicanatide, прукалоприд. В качестве краткосрочной терапии (в течение четырех недель или менее) или средства экстренной помощи эксперты рекомендуют использовать бисакодил или пикосульфат натрия. Лечение должно быть персонализированным.

Источник: <https://medvestnik.ru/content/news/Amerikanskie-gastroenterologi-obnovili-rukovodstvo-po-lecheniu-idiopaticeskogo-zapora.html>

Добавка крахмала снижает уровень триглицеридов в печени у людей с жировой болезнью печени

Резистентный крахмал – это неперевариваемая клетчатка, которая ферментируется в толстом кишечнике, и раньше было показано, что его потребление оказывает положительное влияние на метаболизм в исследованиях на животных.

Четырехмесячное рандомизированное контролируемое исследование с участием людей с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) показывает, что ежедневное потребление резистентного крахмала может изменить состав кишечных бактерий и снизить уровень триглицеридов и печеночных ферментов, связанных с повреждением и воспалением. Это исследование опубликовано в журнале Cell Metabolism.

НАЖБП, вызванная накоплением липидов в печени, поражает около 30% населения всего мира. Это может привести к серьезным заболеваниям печени и способствовать другим, таким как диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания. На сегодняшний день не существует одобренных лекарств для лечения НАЖБП. Врачи обычно рекомендуют сменить диету и выполнять физические упражнения для облегчения состояния.

Предыдущие исследования показали, что НАЖБП связана с нарушением кишечной микробиоты. К при-

меру, люди с ранней стадией патологии уже имеют измененный профиль кишечных бактерий. Поэтому Хуатинг Ли и ее команда ученых хотели исследовать, может ли стойкий крахмал – тип клетчатки, который, как известно, стимулирует рост полезных кишечных бактерий – помочь в лечении НАЖБП.

Исследователи собрали 200 пациентов с НАЖБП и рекомендовали им сбалансированный план диеты, разработанный диетологом. После четырехмесячного эксперимента участники, получавшие лечение стойким крахмалом, имели почти на 40% низкий уровень триглицеридов в печени, по сравнению с пациентами из контрольной группы. Кроме того, пациенты, получавшие лечение резистентным крахмалом, также наблюдали снижение уровня печеночных ферментов и факторов воспаления, связанных с НАЖБП. Важно то, что эти преимущества были очевидны даже после статистических поправок на потерю веса.

Анализируя образцы фекалий пациентов, команда обнаружила, что группа резистентного крахмала имела другой состав и функциональность микробиоты, по сравнению с контрольной, в частности, более низким уровнем *Bacteroides stercoris*, ключевого вида бактерий, который может влиять на метаболизм жиров в печени. Уменьшение количества *B. stercoris* тесно связано с понижением содержания триглицеридов в печени, печеночных ферментов и метаболитов.

Источник: [https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(23\)00297-8](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(23)00297-8)

По материалам health-ua.com

ЗОЛОПЕНТ®

Пантопразол



СЛЕДУЕТ ПРИНИМАТЬ ЗА 1 ЧАС ДО ЕДЫ ЦЕЛЫМИ,
НЕ РАЗЖЕВЫВАТЬ И НЕ ИЗМЕЛЬЧАТЬ, ЗАПИВАТЬ ВОДОЙ.

ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С НАРУШЕНИЕМ КИСЛОТНОСТИ



Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей
ТОО «Дари-Фарм (Казахстан)», г. Алматы, ул. Хаджи Мукана 22/5,
БЦ «Хан-Тенгри», Казахстан. Тел/факс: 8(727) 295-26-50
Адрес электронной почты: phv@kusum.kz



Состав: одна таблетка содержит активное вещество - пантопразола натрия сесквигидрат 45,113 мг (эквивалентно пантопразолу 40,0 мг). **Показания к применению:** - рефлюкс-эзофагит средней и тяжелой степени; - эрадикация *Helicobacter pylori* в комбинации с соответствующими антибиотиками; - язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; - синдром Золлингера-Эллисона и других патологические гиперсекреторные состояния. **Способ применения и дозы:** лечение рефлюкс-эзофагита средней и тяжелой степени. Рекомендованная доза для детей старше 12 лет и взрослых составляет 1 таблетка ЗОЛОПЕНТА® 40 мг 1 раз в день. В отдельных случаях доза может быть удвоена (2 таблетки ЗОЛОПЕНТА® 40 мг в день). У взрослых пациентов с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки и с положительным результатом на *Helicobacter pylori* необходимо достичь эрадикации микроорганизма с помощью комбинированной терапии. В зависимости от чувствительности микроорганизмов с целью эрадикации *H. pylori* у взрослых могут быть применены такие терапевтические комбинации: **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата, другим замещенным бензимидазолам препарат не должен применяться для комбинированной терапии, целью которой является эрадикация *H. pylori*, у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени тяжести, совместное применение пантопразола с атазанавиром, беременностью и период лактации, детский и подростковый период до 18 лет. **Лекарственные взаимодействия:** препарат ЗОЛОПЕНТ® может снижать всасывание препаратов, биодоступность которых зависит от pH желудка (например, кетоконазола). Проведение специальных исследований с большинством таких средств не выявило клинически значимых взаимодействий (в частности, с карбамазепином, кофеином, диазепамом, диклофенаком, этанолом, глицерофосфатом, метопрололом, напроксеном, нифедипином, фенпрокумоном, фенитоином, пироксикамом, теофиллином, варфарином и пероральными контрацептивами). Взаимодействия с антацидами, которые назначались одновременно, не выявлено. При совместном применении фенпрокумона или варфарина, было отмечено несколько единичных случаев изменения Международного нормализованного отношения (МНО или INR). Были проведены исследования по изучению взаимодействия пантопразола с одновременно назначаемыми определенными антибиотиками (кларитромицином, метронидазолом, амоксицилином). Клинически значимых взаимодействий между этими препаратами не выявлено. Ингибиторы протонной помпы, включая пантопразол, не следует применять одновременно с атазанавиром. **Побочные действия:** - головная боль, головокружение; - сухость во рту, тошнота, рвота, вздутие живота, абдоминальная боль и дискомфорт, диарея, запор; - кожная сыпь, зуд, экзантема; - астения, утомляемость и недомогание; - повышение активности печеночных ферментов (трансаминаз, g-GT); - нарушение сна. **Особые указания** перед началом лечения и после него необходимо исключить злокачественные заболевания желудка и желудка, поскольку лечение может замаскировать симптоматику и отсрочить правильную диагностику. **Беременность и лактация** ЗОЛОПЕНТ® не должен применяться во время беременности, если в этом нет очевидной необходимости. Лактацию на период лечения препаратом прекращают. **Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.** Следует воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами, требующими повышенного внимания, из-за вероятности головокружений и нарушения зрения. **Применение в педиатрии** Из-за недостаточного количества данных по безопасности и эффективности, не рекомендуется применение препарата у детей и подростков до 18 лет. **Условия отпуска из аптек.** По рецепту.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ УРСОЦИД®

Торговое наименование
УРСОЦИД®

Международное непатентованное название
Урсодезоксихолевая кислота

Лекарственная форма, дозировка
капсулы, 250 мг

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей. Препараты для лечения заболеваний желчевыводящих путей. Желчные кислоты и производные. Урсодезоксихолевая кислота. Код АТХ А05АА02

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания: гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ; острые воспалительные заболевания желчного пузыря или желчных протоков, эмпиема желчного пузыря; непроходимость желчных протоков (общих желчных протоков или пузырных протоков); частые эпизоды печеночных коликов; рентгеноположительные (с высоким содержанием кальция) желчные камни; нарушения сократимости желчного пузыря; дети с атрезией желчевыводящих путей: неудачная порто-энтеростомия, не восстановлен нормальный ток желчи; детский возраст до 6 лет.

Специальные предупреждения

Применение в педиатрии

Для лечения гепатобилиарных расстройств при муковисцидозе применять детям в возрасте от 6 до 18 лет

Во время беременности или лактации

Достаточных данных о применении урсодезоксихолевой кислоты во время беременности, особенно в первом триместре, не получено. УРСОЦИД® не следует применять во время беременности без очевидной необходимости. До начала лечения препаратом следует исключить беременность.

Женщинам детородного возраста препарат можно назначать только при условии применения надежных средств контрацепции – рекомендуется применение негормональных контрацептивов или содержащих низкие дозы эстрогенов, поскольку оральные гормональные контрацептивы могут способствовать образованию желчных камней.

Данные о выделении урсодезоксихолевой кислоты грудным молоком в настоящее время отсутствуют. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

УРСОЦИД® не влияет на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Растворение холестериновых желчных камней:

В суточной дозе 10 мг/кг массы тела ежедневно, что соответствует:

2 капсулам УРСОЦИД®а у пациентов с массой тела до 60 кг

3 капсулам УРСОЦИД®а у пациентов с массой тела до 80 кг

4 капсулам УРСОЦИД®а у пациентов с массой тела до 100 кг

5 капсулам УРСОЦИД®а у пациентов с массой тела свыше 100 кг

Капсулы необходимо принимать 1 раз в день перед сном.

Билиарный рефлюкс-гастрит: по 1 капсуле вечером перед сном. Курс лечения составляет 10-14 дней. В целом, длительность применения зависит от течения болезни.

Первичный билиарный цирроз: суточная доза препарата зависит от массы тела больного, и варьируется от 3 до 7 капсул (14±2 мг урсодезоксихолевой кислоты на 1 кг массы тела). В первые 3 месяца лечения прием препарата УРСОЦИД® следует разделить на протяжении дня. После улучшения показателей печени суточную дозу препарата можно принимать один раз, вечером перед сном.

масса тела (кг)	УРСОЦИД®, капсулы 250 мг			
	первые три месяца			в дальнейшем (1раз/день)
	утро	полдень	вечер	
47-62	1	1	1	3

масса тела (кг)	первые три месяца			в дальнейшем (1раз/день)
	утро	полдень	вечер	
63-78	1	1	2	4
79-93	1	2	2	5
94-109	2	2	2	6
свыше 100	2	2	3	7

Применение капсул может быть продолжено в течение длительного периода.

Особые группы пациентов

Дети. Суточная доза зависит от массы тела и составляет 20мг/кг/сутки, с дальнейшим увеличением до 30 мг/кг/сутки, при необходимости.

вес тела (кг)	суточная доза (мг/кг)	УРСОЦИД®, капсулы 250 мг		
		утро	полдень	вечер
20-29	17-25	1	—	1
30-39	19-25	1	1	1
40-49	20-25	1	1	2
50-59	21-25	1	2	2
60-69	22-25	2	2	2
70-79	22-25	2	2	3
80-89	22-25	2	3	3
90-99	23-25	3	3	3
100-109	23-25	3	3	4
>110		3	4	4

Пациенты пожилого возраста. Нет данных о необходимости коррекции дозы пациентам пожилого возраста. Однако следует соблюдать осторожность при применении препарата УРСОЦИД® пациентами данной группы.

Метод и путь введения

УРСОЦИД® принимается внутрь, не разжевывая и запивая небольшим количеством воды. Применять регулярно.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Если у Вас возникли дополнительные вопросы по приему препарата, обратитесь к медицинскому работнику.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: кальцинирование желчных камней; декомпенсация цирроза печени, при лечении поздних стадий первичного билиарного цирроза, которая регрессирует частично после отмены препарата.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тестообразный (мягкий) стул или диарея.

Очень редко: сильные боли в области живота, с правой стороны во время лечения первичного билиарного цирроза.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень редко: крапивница.

Срок хранения

2 года. Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C, в сухом, защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

Без рецепта



PK-ЛС-3№021557 от 27.07.2018 бессрочный

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика» Республика Казахстан, 050008, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е. тел: +7 (727) 3995050, факс: +7 (727) 3996060, e-mail: nobel@nobel.kz, www.nobel.kz Лицензия № ИПОР 64604515Р от 09.09.2003 г. ISO 9001: 2015 от 10.05.18 г.

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ
ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!
САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ**