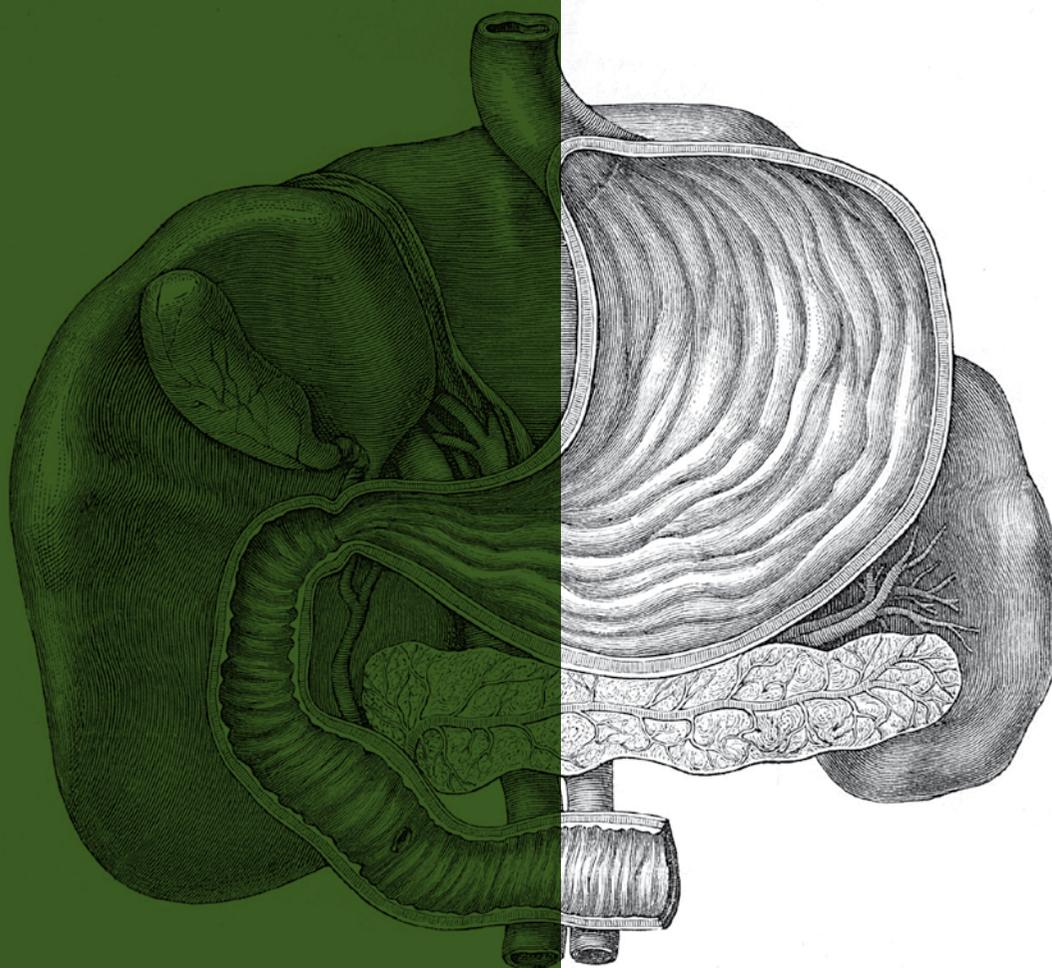


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

гастроэнтерология №1, 2019



№

2

Из первых уст:
д.м.н. О.В. КНЯЗЕВ о том,
как улучшить качество
оказания медицинской
помощи и контроль
эффективности лечения

4

Эффективность
этиологической
и патогенетической
терапии
при билиарнозависимом
панкреатите

22

Ведолизумаб
в первой линии
биологической терапии
при язвенном колите
и болезни Крона

28



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

панкреатин **Пангрол®**

Современный капсулированный ферментный препарат с высоким терапевтическим эффектом^{1,2}

Eurand Minitabs® Tehnology!



Клинически доказано³:

- купирует все симптомы внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы
- восстанавливает пищеварение и нутритивный статус у больных ВПЖ*
- обладает высоким профилем безопасности и хорошо переносится

* внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Пангрол® 25000.

2. Ткач С.М., Швец О.В. «Современные подходы к оптимизации диагностики и лечения экзокринной панкреатической недостаточности» Журнал «Гастроэнтерология» 2014; с. 49-54.

3. Медицинский алфавит № 15 / 2015, том № 232-36 Практическая гастроэнтерология О.Н. Мишушкин, Л.В. Масловский, А.Е. Евсиков «Опыт лечения больных с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (вследствие хронического панкреатита или её резекции) полиферментным препаратом Пангрол® 25 000».

Сокращённая информация по применению препарата Пангрол® 10000, Пангрол® 25000. Показания к применению: Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых и детей при следующих состояниях: хронический панкреатит; муковисцидоз; рак поджелудочной железы; состояния после оперативных вмешательств на поджелудочной железе и желудке (полная или частичная резекция органа); после облучения органов ЖКТ, сопровождающиеся нарушением переваривания пищи, метеоризмом, диареей (в составе комбинированной терапии); сужение протока поджелудочной железы, например, из-за опухоли или желчных камней; синдром Швахмана-Даймонда; подострый панкреатит; другие заболевания сопровождающиеся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Относительная ферментная недостаточность при следующих состояниях и ситуациях: расстройства ЖКТ функционального характера, при острых кишечных инфекциях, синдроме раздраженного кишечника; употребление трудноперевариваемой растительной или жирной пищи; Подготовка к рентгенологическому и ультразвуковому исследованию органов брюшной полости. Противопоказание: острый панкреатит, обострение хронического панкреатита; повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или другим компонентам препарата. Наиболее часто встречающееся побочное действие: тошнота, рвота и вздутие живота. Желудочно-кишечные расстройства связаны, главным образом, с основным заболеванием. Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению: Пангрол® 10000 № ЛС001292, Пангрол® 25000 № ЛС001291; Отпускается без рецепта. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. RU-Pan_03_2018_Modul Утверждено 01.2019.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>

М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ

Эффективная фармакотерапия. 2/2019. Гастроэнтерология. № 1

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru
Генеральный директор
А. СЕНИЧКИН
Руководитель проекта «Гастроэнтерология»
И. ФУЗЕЙНИКОВА
(i.fuzeinikova@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2019. Issue 2. Gastroenterology. Issue 1

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru
General Manager
A. SINICHKIN
Advertising Manager
I. FUZEINIKOVA
(i.fuzeinikova@medforum-agency.ru)

Тираж 20 000 экз. Выходит 5 раз в год. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*),
д.м.н. (Москва)

Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. БАДОКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.С. КОЗЛОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*),
MD, PhD (Moscow)

Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. BADOKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail R. BOGOMILSKY, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St.-Petersburg)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir S. KOZLOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМІРНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
А.В. КАЛИНИН, Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО,
Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ

Редакция

Главный редактор направления «Гастроэнтерология»
Д.С. БОРДИН
Научный редактор направления «Гастроэнтерология»
О.Н. МИНУШКИН
Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС
Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер Н. НИКАШИН
Фото съемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Editorial Board

Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St.-Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St.-Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, A.V. KALININ,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO,
Yu.A. KUCHERYAVY, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, Ye.V. VINNITSKAYA,

Editorial Staff

Editor-in-Chief for Gastroenterology
D.S. BORDIN
Scientific Editor for Gastroenterology
O.N. MINUSHKIN
Editor-in-Chief T. CHEMERIS
Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA
Corrector Ye. SAMOYLOVA
Art designer N. NIKASHIN
Photography I. LUKYANENKO

Содержание

Люди. События. Даты

- О.В. КНЯЗЕВ: «В России необходимо создавать мультидисциплинарные центры по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника» 4
- Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии 8

Клинические исследования

- Т.В. БИДЕЕВА, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, Д.Н. АНДРЕЕВ, И.В. МАЕВ
Влияние заместительной ферментной терапии на показатели качества жизни пациентов с хроническим панкреатитом 10
- Н.Б. ГУБЕРГРИЦ, Е.А. КРЫЛОВА, В.Е. КУДРЯВЦЕВА, А.И. РУДЕНКО, В.А. МАКАРЧУК
Эффективность аутоцитокинов, глутаргина и вихревого импульсного магнитного поля у пациентов с хроническим панкреатитом 14

Клиническая эффективность

- Е.А. ДУБЦОВА, К.А. НИКОЛЬСКАЯ, Л.В. ВИНОКУРОВА, Д.С. БОРДИН
Билиарнозависимый панкреатит (описание клинического случая) 22
- О.В. КНЯЗЕВ, А.В. КАГРАМАНОВА, А.А. ЛИЩИНСКАЯ, Д.С. КУЛАКОВ, А.И. ПАРФЕНОВ
Эффективность ведолизумаба у пациента с предшествующей терапией тремя препаратами анти-ФНО-альфа 28

Клиническая практика

- Е.А. ГОРДЕЕВА, М.Г. ИПАТОВА, А.Ю. РАЗУМОВСКИЙ, Д.В. ЗАЛИХИН, Е.И. КОМИНА, А.Д. МАЦВАЙ, К.Ф. ХАФИЗОВ, М.М. ЛИТВИНОВА
Клиническое наблюдение наследственного панкреатита у ребенка в результате мутации в гене PRSS1 36
- А.А. КОРНЕЕВ
Диагностика раннего рака желудка с использованием ультратонкого назального эндоскопа и технологии оптической узкоспектральной визуализации NBI® 44
- А.В. ШАБУНИН, И.П. ПАРФЕНОВ, М.Г. МИНИНА, П.А. ДРОЗДОВ, О.Н. ЛЕВИНА
В Боткинской больнице стартовала программа по трансплантации печени 50

Обзор

- А.И. ПАВЛОВ, А.В. ХОВАНОВ, Ж.В. ФАДИНА
Борьба с эндогенной интоксикацией и восстановление кишечного барьера как цели назначения Энтеросгеля при диарее неинфекционного генеза 54

Лекции для врачей

- В.В. СКВОРЦОВ, А.Н. ГОРБАЧ
Диагностика и лечение болезни Крона 64
- И.Д. ЛОРАНСКАЯ, Д.А. СЫЧЕВ, А.И. ПАРУСОВ
Осложнения цирроза печени. Доказательное лечение 70

Медицинский форум

- Лечение функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта: современный взгляд на проблему 78
- Возможности мукопротективной терапии в лечении пациентов с заболеваниями ЖКТ 94

Contents

People. Events. Dates

- O.V. KNYAZEV: 'In Russia We Should Create Multidisciplinary Centers for Inflammatory Bowel Diseases' Diagnosis and Treatment' 4
- Modern Algorithms and Standards of Treatment in Gastroenterology and Hepatology 8

Clinical Studies

- T.V. BIDEYEVA, Yu.A. KUCHERYAVY, D.N. ANDREYEV, I.V. MAYEV
Influence of Enzyme Replacement Therapy on the Quality of Life of Patients with Chronic Pancreatitis 10
- N.B. GUBERGRITS, Ye.A. KRYLOVA, V.Ye. KUDRYAVTSEVA, A.I. RUDENKO, V.A. MAKARCHUK
The Effectiveness of Autocytokines, Glutargin and Vortex Pulsed Magnetic Field in the Treatment of Patients with Chronic Pancreatitis 14

Clinical Efficacy

- E.A. DUBTSOVA, K.A. NIKOLSKAYA, L.V. VINOKUROVA, D.S. BORDIN
Biliary-Dependent Pancreatitis (Clinical Case Description) 22
- O.V. KNYAZEV, A.V. KAGRAMANOVA, A.A. LISHCHINSKAYA, D.S. KULAKOV, A.I. PARFYONOV
The Effectiveness of Vedolizumab in a Patient with Prior Therapy with Three Anti-TNF-alpha Drugs 28

Clinical Practice

- Ye.A. GORDEYEVA, M.G. IPATOVA, A.Yu. RAZUMOVSKY, D.V. ZALIHIN, Ye.I. KOMINA, A.D. MATSVAY, K.F. KHAFIZOV, M.M. LITVINOVA
Clinical Case of Hereditary Pancreatitis in a Child Due to Mutation in PRSS1 Gene 36
- A.A. KORNEEV
Diagnosis of Early Gastric Cancer Using Ultra-Thin Nasal Endoscope and NBI® Optical Technology 44
- A.V. SHABUNIN, I.P. PARFYONOV, M.G. MININA, P.A. DROZDOV, O.N. LEVINA
The Start of the Liver Transplant Program at the Botkin Hospital 50

Review

- A.I. PAVLOV, A.V. KHOVANOV, Zh.V. FADINA
Endotoxiosis and the Intestinal Barrier Restoration as the Goal of Treatment of Diarrhea of Non-infectious Genesis in the Appointment of Enterosgel 54

Clinical Lectures

- V.V. SKVORTSOV, A.N. GORBACH
Diagnosis and Treatment of Crohn's Disease 64
- I.D. LORANSKAYA, D.A. SYCHEV, A.I. PARUSOV
Complications of Liver Cirrhosis. Evidence Based Treatment 70

Medical Forum

- Treatment of the Gastrointestinal Tract Functional Diseases: the Modern View on the Problem 78
- Possibilities of Mucoprotective Therapy in the Treatment of Patients with Gastrointestinal Diseases 94

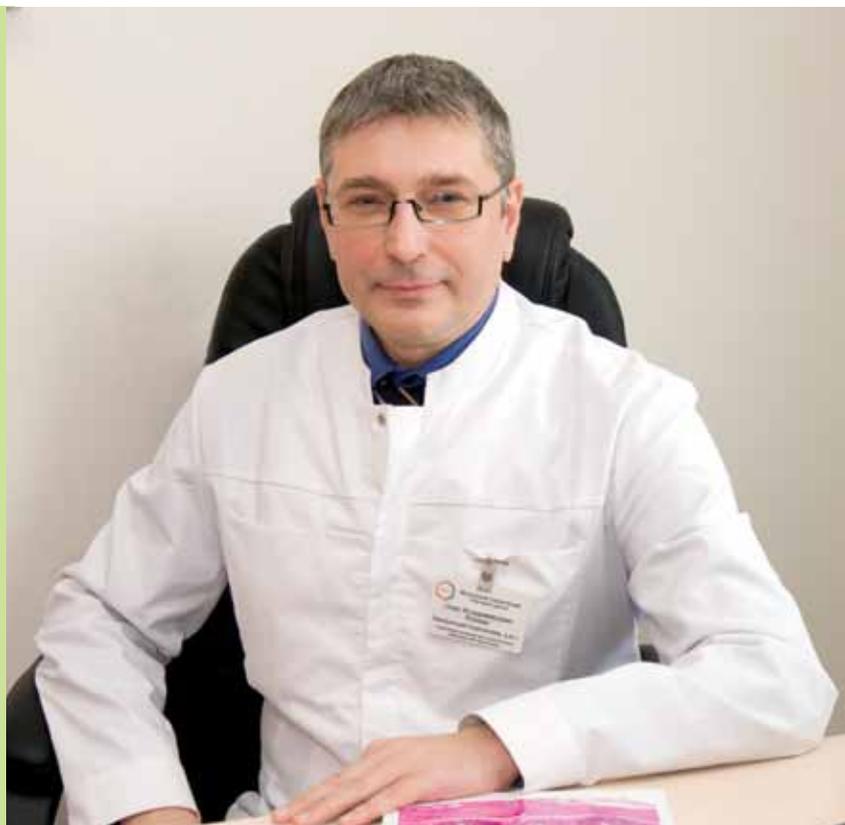


О.В. КНЯЗЕВ: «В России необходимо создавать мультидисциплинарные центры по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника»

Разнообразная клиническая симптоматика воспалительных заболеваний кишечника затрудняет диагностику. Несвоевременная диагностика опасна развитием тяжелых форм заболевания, их осложнений, инвалидизацией лиц молодого трудоспособного возраста.

На что следует обращать внимание при проведении диагностики в первую очередь? Какие проблемы необходимо решить, чтобы улучшить качество оказания помощи и контроль эффективности лечения?

На эти и другие вопросы отвечает заведующий отделением лечения воспалительных заболеваний кишечника Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы, д.м.н. Олег Владимирович КНЯЗЕВ.



– Олег Владимирович, что говорит современная отечественная и зарубежная статистика о распространенности воспалительных заболеваний кишечника, а именно болезни Крона и язвенного колита?

– Заболеваемость воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) среди лиц трудоспособного населения (средний возраст пациентов – 20–40 лет) ежегодно растет, причем не только в России, но и за рубежом. Ежегодный прирост составляет 5–20 случаев на 100 тыс. населения. За последние 40 лет данный показатель увеличился почти в шесть раз.

Согласно зарубежным данным, заболеваемость болезнью Крона варьируется от 0,3 до 20,2 на 100 тыс. человек, распространенность достигает 322 на 100 тыс. человек. В отношении язвенного колита эти показатели составляют от 0,6 до 24,3 на 100 тыс. человек и 505 на 100 тыс. человек соответственно.

Исходя из данных Министерства здравоохранения РФ, прирост заболеваемости язвенным колитом с 2012 по 2015 г. составил 31,7%, болезнью Крона – 20,4%.

Как показали результаты ряда эпидемиологических исследований,

распространенность язвенного колита в России достигла 19,3–29,8 на 100 тыс. населения, болезни Крона – 3,0–4,5 на 100 тыс. населения.

Вместе с тем приходится констатировать, что данные региональных регистров о распространенности ВЗК значительно выше. Так, в Московской области этот показатель составляет 58 на 100 тыс. населения, в Республике Татарстан – 40 на 100 тыс., Новосибирской области – 49 на 100 тыс., а в регионах, где отсутствует единый регистр по ВЗК, – 5–12 на 100 тыс. населения.



Актуальное интервью

– То есть объективно оценить распространенность ВЗК на данный момент не представляется возможным?

– Адекватная оценка распространенности заболевания, а также своевременность и целесообразность противовоспалительной терапии возможна только на основании региональных регистров ВЗК и единого федерального регистра. Создание единой базы данных или реестра пациентов с ВЗК не только позволит реально оценить эпидемиологическую ситуацию, но также улучшит качество оказания помощи и контроль эффективности терапии.

– Присущи ли ВЗК какие-либо «географические» особенности?

– Заболеваемость болезнью Крона выше в северных широтах и на Западе. В Азии она ниже, но имеет тенденцию к увеличению. У представителей европеоидной расы заболевание регистрируется чаще, чем у представителей негроидной и монголоидной рас.

– Какова продолжительность периода от появления первых симптомов заболевания до установления диагноза?

– ВЗК диагностируют на основании оценки клинической картины болезни, данных комплекса эндоскопических, радиологических, гистологических и биохимических исследований. В России средний срок от появления первых симптомов до установления диагноза при язвенном колите составляет 17 месяцев, при болезни Крона – 45 месяцев. Максимальный срок – 420 и 480 месяцев соответственно. По Москве эти показатели ниже – шесть и 18 месяцев соответственно.

– С какими проблемами сталкиваются врачи в ходе диагностики ВЗК? Что должно вызывать настороженность в первую очередь?

– От своевременной диагностики ВЗК зависит эффективность лечения. Несвоевременная диагностика приводит к увеличению числа тяжелых форм заболевания, их осложнений, частоты оперативных вмеша-

тельств, инвалидизации лиц молодого трудоспособного возраста.

ВЗК являются системными заболеваниями, и крайне разнообразная кишечная и внекишечная симптоматика затрудняет диагностику. Несвоевременная первичная диагностика ВЗК может быть связана с ненадлежащей организацией медицинской помощи. Речь идет об ограниченном применении диагностических алгоритмов, отсутствии четкой маршрутизации пациентов на различных этапах оказания медицинской помощи. Кроме того, уровень знаний специалистов не всегда позволяет распознать патологию в случае нетипичного течения. Не последнюю роль играет и поздняя обращаемость пациентов при легких симптомах болезни. В связи с этим остается актуальным вопрос создания в России центров ВЗК, которые объединяли бы ресурсы здравоохранения и специалистов, таких как гастроэнтеролог, колопроктолог, эндоскопист, морфолог, специалист по ультразвуковой и лучевой диагностике, знакомых с проблематикой ВЗК. С принципами диагностики и лечения ВЗК должны быть ознакомлены врачи разных специальностей. Знание всего спектра клинической картины облегчит первичную диагностику ВЗК не только терапевтам, но и ревматологам, дерматологам, офтальмологам, гепатологам, колопроктологам и другим специалистам, к которым больные ВЗК обращаются в первую очередь.

– Какие диагностические методы в отношении ВЗК применяются? Какой из них считается определяющим при постановке диагноза?

– Золотого стандарта диагностики ВЗК не существует. Сложность заключается в том, что наличие неспецифических симптомов, таких как диарея и/или ложные позывы с кровью, тенезмы и императивные позывы на дефекацию, ночная дефекация, снижение массы тела, лихорадка, предполагает обширный дифференциально-диагностический поиск. Дифференциальный диагноз проводится с острыми кишечными инфекциями (дизентерия, сальмонеллез,

иерсиниоз, амебиаз), антибиотикоассоциированными поражениями кишечника, туберкулезом кишечника, раком толстой кишки и прочими заболеваниями кишечника.

– Существуют ли сложности с ведением больных ВЗК?

– Безусловно. Например, болезнь Крона – прогрессирующее заболевание. Полного излечения не гарантирует ни медикаментозное, ни хирургическое лечение. Необходим регулярный контроль воспалительной активности под наблюдением врачей различных специальностей, в частности гастроэнтеролога, колопроктолога, фтизиатра. На момент установления диагноза болезни Крона осложнения (стриктуры, свищи) обнаруживаются лишь у 10–20% больных. В течение десяти лет подобные осложнения развиваются более чем у 90% пациентов. Из-за осложнений и/или неэффективности консервативной терапии 50% пациентов с болезнью Крона проводят хирургическое вмешательство. В 35–60% случаев в течение десяти лет после операции развивается рецидив заболевания. Об этом хорошо известно гастроэнтерологам, которые занимаются проблемой ВЗК. В силу прогрессирующего характера болезни Крона пациенты должны получать пожизненную терапию и проходить регулярный пожизненный мониторинг активности заболевания. Здесь возникает еще одна проблема – приверженность пациентов лечению. Отсутствие таковой у пациентов с хроническими заболеваниями достигает 50% в развитых странах. В развивающихся странах этот показатель значительно выше. У пациентов с ВЗК отсутствие приверженности приему пероральных препаратов регистрируется в 7–72% случаев. Только приверженность биологической терапии варьируется от 40 до 96%. Низкая комплаентность приводит к неблагоприятным исходам заболевания, повышению его активности, увеличению частоты рецидивов, потере ответа на терапию препаратами ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, снижению качества жизни, повышению расходов на лечение,

гастроэнтерология



Актуальное интервью

гастроэнтерология

инвалидизации и смертности. Таким образом, приверженность терапии – важная составляющая стратегии лечения больных ВЗК.

– Чем обусловлен выбор терапии ВЗК и каковы ее основные цели?

– Выбор терапии ВЗК определяется рядом факторов: площадью очага воспаления, степенью тяжести атаки, частотой рецидивирования, эффективностью предыдущей терапии, безопасностью и доказанной эффективностью выбранных средств, риском развития осложнений. Новые биологические препараты (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, ведолизумаб) расширили возможности лечения больных ВЗК. В настоящее время основные цели терапии язвенного колита и болезни Крона состоят в достижении и поддержании бесстероидной ремиссии (прекращение приема глюкокортикостероидов в течение 12 недель после начала терапии), клинико-эндоскопической ремиссии (заживление слизистой оболочки кишечника), профилактике осложнений, предупреждении оперативных вмешательств.

– Как изменения произошли в алгоритме лечения ВЗК в последние годы? Различаются ли подходы к ведению больных ВЗК в России и за рубежом?

– Специалисты, занимающиеся проблемой ВЗК, руководствуются клиническими рекомендациями по диагностике и лечению болезни Крона и язвенного колита, утвержденными Минздравом России. В свою очередь в основе отечественных клинических рекомендаций лежит мировой опыт. Поэтому подход к лечению в нашей стране и за рубежом одинаков.

Как показали результаты эпидемиологических исследований, отечественные данные, касающиеся половозрастных характеристик больных язвенным колитом и болезнью Крона, возраста начала заболевания, соотношения городских и сельских жителей, статуса курения, частоты и характера внекишечных проявлений, совпадают с международными данными. Между тем в России преобладают среднетя-

желые и тяжелые формы язвенного колита со значительной протяженностью зоны поражения. Низкую частоту легких и ограниченных форм ВЗК можно объяснить недостаточно высокой диагностикой.

– Какие препараты составляют основу терапии ВЗК?

– Последнее десятилетие арсенал врачей-гастроэнтерологов расширился за счет появления генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП): моноклональных антител к ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол) и интегринам, селективно действующих только в желудочно-кишечном тракте (ведолизумаб), а также синтетических селективных иммуносупрессоров (тофацитиниб), высокоэффективных при ВЗК. Но если на долю биологической терапии ВЗК в европейских странах приходится 30–35%, то в России – от 7 до 15% в зависимости от региона. Увеличение частоты назначений ГИБП может быть обусловлено как проведением образовательных мероприятий – школ для врачей-гастроэнтерологов, так и повышением доступности льготных лекарственных средств. Например, в Москве ГИБП получают свыше 25% пациентов с ВЗК.

Биологическая терапия при ВЗК – не панацея. Примерно у 20–40% пациентов исходно не удается добиться снижения активности заболевания на фоне применения ингибиторов ФНО-альфа, у 10–20% пациентов ежегодно наблюдается утрата эффективности терапии. Кроме того, ингибиторы ФНО-альфа могут приводить к развитию тяжелых инфекционных заболеваний, и перед их назначением необходимо исключить латентно протекающие болезни. Таким образом, нерешенных проблем, в частности организационного характера, связанных с терапией ВЗК, еще много.

– Какие существуют организационные проблемы в оказании помощи больным ВЗК?

– Рабочая группа по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с ВЗК, созданная при экспертном совете по здравоохра-

нению Комитета Совета Федерации по социальной политике, должна разработать и внедрить в практическое здравоохранение системные решения. В группу входят ведущие специалисты, которые занимаются проблематикой ВЗК многие десятилетия: Игорь Львович Халиф, Елена Александровна Белоусова, Олег Самуилович Шифрин, Елена Юрьевна Чашкова и многие другие. Рабочая группа занимается медико-социальными проблемами, с которыми сталкиваются как врачи, так и пациенты. В настоящее время вопрос создания федерального регистра пациентов с ВЗК с целью оценки эпидемиологической ситуации и улучшения контроля эффективности проводимого лечения практически решен. Актуальным остается вопрос льготного обеспечения лекарственными препаратами, особенно ГИБП, больных ВЗК, которые утратили группу инвалидности, а следовательно, возможность бесплатно получать жизненно необходимые лекарственные препараты. Следует рассмотреть возможность включения язвенного колита и болезни Крона в перечень заболеваний, при которых лекарства отпускаются на безвозмездной основе. Перечень утвержден постановлением Правительства РФ от 30 июля 1994 г., но на региональном уровне предусмотрено создание дополнительных перечней граждан, которые имеют преференции при приобретении медикаментов. Необходимые изменения напрямую от нас не зависят, но позиция медицинского сообщества и пациентских организаций позволит решить проблемы организации медицинской помощи больным ВЗК. Еще один важный вопрос, касающийся улучшения качества оказания медицинской и организационной помощи пациентам, – создание на функциональной основе мультидисциплинарных центров по диагностике и лечению ВЗК, в которых пациенты могли бы получить консультативную помощь гастроэнтеролога, колопроктолога, нутрициолога, эндоскописта и других специалистов. ●



Центральный
научно-исследовательский
институт гастроэнтерологии

28 ФЕВРАЛЯ – 1 МАРТА 2019 г.

ПРИГЛАШАЕМ ПОСЕТИТЬ 45-ю СЕССИЮ ЦНИИГ

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ В ПРАКТИКЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

Место проведения: Москва, Зубовский бульвар, 4,
пресс-центр МИА «Россия сегодня»



Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии



В здании правительства Москвы 5 февраля 2019 г. состоялась II междисциплинарная конференция Московского региона «Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии». Научным организатором мероприятия выступила ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ. В конференции приняли участие свыше 350 врачей из Москвы и Московской области различных специальностей: гастроэнтерологи и гепатологи, инфекционисты, терапевты, врачи общей практики. Проводилась онлайн-трансляция мероприятия, которую увидели около 400 специалистов.



На конференции была представлена обширная научная программа, посвященная актуальным темам гастроэнтерологической практики, таким как язвенная болезнь, хронический панкреатит, заболевания печени, воспалительные заболевания кишечника. Ведущие эксперты в области гастроэнтерологии и гепатологии в рамках докладов, лекций и сообщений проанализировали современные методы диагностики и комплексного лечения распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта с учетом данных последних исследований и международных рекомендаций.

Научным руководителем конференции выступил вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами (УД) Президента РФ, д.м.н., профессор Олег Николаевич МИНУШКИН. Он обратился к участникам мероприятия с приветственным словом и представил ряд докладов, посвященных вопросам диагностики и лечения заболеваний поджелудочной железы, воспалительных заболеваний кишечника и антихеликобактерной терапии в свете решений Маастрихтского соглашения – V.



Здравоохранение сегодня

С сообщениями о наиболее актуальных проблемах современной гастроэнтерологии выступили ведущие спикеры-эксперты главный внештатный гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта Московского клинического научного центра им. А.С. Логинава, д.м.н., профессор Дмитрий Станиславович БОРДИН, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова, д.м.н. Алексей Андреевич САМСОНОВ, заведующая кафедрой гастроэнтерологии и декан терапевтического факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, д.м.н., профессор Ирина Дмитриевна ЛОРАНСКАЯ, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Юрий Алек-

сандрович КУЧЕРЯВЫЙ, профессор кафедры факультетской терапии № 1, научный руководитель гастроэнтерологического отделения Клиники факультетской терапии им. В.Н. Виноградова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, д.м.н. Валерий Михайлович МАХОВ, профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ, д.м.н. Мария Дмитриевна АРДАТСКАЯ, а также другие признанные эксперты в области гастроэнтерологии.

В рамках конференции была организована выставка, на которой свою продукцию представили генеральный спонсор мероприятия фармацевтическая компания «Эббот Лэбораториз», официальный спонсор «Такеда Фармасьютикалс», а также компании-участники – «Берлин-Хеми/А. Менарини», «Шайер Биотех Рус», «Майоли Спиндлер», «Альфасигма Рус», «Канонфарма продакшн», «Сотекс», «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», «Нобел Фарма», «Гриндекс Рус», «Доктор Фальк Фарма ГмбХ», «ТНК Силма», акционерное общество «Мединторг».



Междисциплинарная конференция Московского региона традиционно привлекает внимание и пользуется заслуженным авторитетом среди медицинского сообщества благодаря широкому кругу рассматриваемых междисциплинарных вопросов, актуальной тематике и высокому научному уровню докладов. В рамках конференции участники обменялись клиническим опытом, получили новые знания о научных достижениях в области лечения гастроэнтерологических заболеваний, применении современных технологий, лекарственного обеспечения и внедрении новых подходов в практическую медицину. ©

Подробнее с материалами конференции можно ознакомиться на сайтах

*<http://gastromedforum.ru>
и <http://umedp.ru/gastromedforum>.*





Влияние заместительной ферментной терапии на показатели качества жизни пациентов с хроническим панкреатитом

Т.В. Бидеева, Ю.А. Кучерявый, к.м.н., Д.Н. Андреев, к.м.н.,
И.В. Маев, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Дмитрий Николаевич Андреев, dna-mit8@mail.ru

Целью исследования стала оценка на фоне длительной заместительной ферментной терапии динамики качества жизни 58 пациентов с хроническим панкреатитом и внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. Показано, что длительная заместительная ферментная терапия улучшает качество жизни пациентов как с нормальным, так и аномальным нутритивным статусом. При этом в группе пациентов с аномальным нутритивным статусом получены достоверные изменения показателей физического и психологического компонентов здоровья.

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, нутритивный статус, заместительная ферментная терапия

Введение

Хронический панкреатит (ХП) – прогрессирующее воспалительное заболевание, приводящее к структурным и фиброзным изменениям поджелудочной железы, нарушению ее эндокринной и экзокринной функций [1]. Распространенность ХП составляет приблизительно 50 случаев на 100 тыс. населения [2]. Смертность при ХП вследствие инфекционных осложнений, нутритивной недостаточности, осложнений рецидивов панкреатита достигает почти 50% в течение 20–25 лет после установления диагноза [3, 4]. Показано, что ХП негативно влияет на качество жизни пациентов [5–8]. Главным фактором, детер-

минирующим снижением качества жизни, является абдоминальная боль [9–11]. В то же время у пациентов с длительным течением ХП эпизоды боли становятся менее интенсивными и выразительными, уступая место клиническим проявлениям внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ), приводящим к прогрессированию мальнутриции [1, 3, 12, 13].

Согласно последним европейским и российским рекомендациям, пациентам с ХП и ВНПЖ при наличии клинических симптомов или лабораторных признаков мальабсорбции показана заместительная ферментная терапия (ЗФТ) препаратами панкреатина [14–17].

Исследований, результаты которых демонстрировали бы эффективность коротких (три недели) [18] и длительных (один год) [19] курсов ЗФТ в улучшении качества жизни пациентов с ХП, немного. Причем в этих работах не оценивался изначальный нутритивный статус больных, выраженные изменения которого потенциально могут отразиться на последующей динамике качества жизни пациентов на фоне ЗФТ.

Целью данного исследования стала оценка динамики качества жизни пациентов с ХП с ВНПЖ на фоне длительной ЗФТ.

Материал и методы

На клинической базе кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова в Центральной клинической больнице № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» проведено проспективное сравнительное наблюдательное исследование с участием 58 больных ХП с признаками ВНПЖ по клинико-лабораторным данным.

В исследование включались взрослые пациенты от 18 лет с диагнозом ХП, установленным на основании анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных, согласно рекомендациям



Российской гастроэнтерологической ассоциации:

- типичная для хронического панкреатита абдоминальная боль в отсутствие другой причины ее возникновения;
- сочетанное повышение в анализах крови уровней амилазы и липазы (исключая внепанкреатические источники гиперамилаземии и гиперамилазурии);
- признаки недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы: стеаторея (клинически, по данным копрологического исследования), диспепсический симптомокомплекс (диарейный синдром, метеоризм, дискомфорт в животе), низкие значения эластазы 1 кала;
- признаки ХП, подтвержденные результатами ультразвуковых и томографических исследований;
- перенесенный острый панкреатит в анамнезе;
- доказанный факт злоупотребления алкоголем в панкреатоксических дозах – более 50 мл/сут в перерасчете на чистый этанол – не менее года;
- доказанная органическая патология билиарного тракта.

Первую группу составили 30 пациентов с ХП (11 (36,7%) женщин, 19 (63,3%) мужчин) в возрасте от 53 до 64 лет (средний возраст – 59 лет). Средний индекс массы тела (ИМТ) в этой группе составил 21,455 кг/м² (19,70–25,12), а длительность анамнеза ХП – 9,1 года (7,1–15). Во вторую группу вошли 28 пациентов (13 (46,4%) женщин, 15 (53,6%) мужчин) в возрасте от 52 до 68 лет (средний возраст – 60,5 года). Средний показатель ИМТ во второй группе составил 19,22 кг/м² (18,30–23,84), а длительность анамнеза ХП – 9,6 года (7,0–13,4).

Все участники исследования имели клинические маркеры ВНПЖ и показатели эластазы 1 кала менее 200 мкг/г. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от показателей нутритивного статуса по результатам лабораторной оценки. Последняя включала в себя анализ маркеров, таких как общий белок, альбумин,

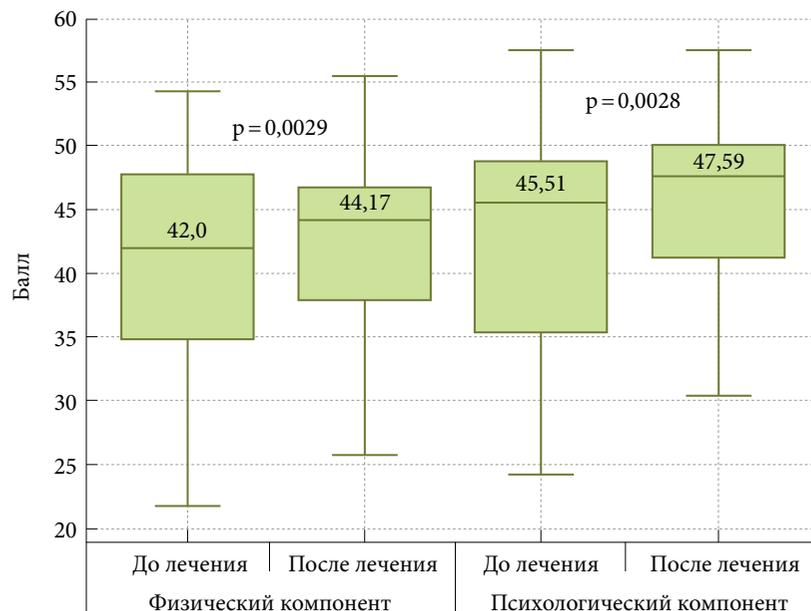


Рис. 1. Динамика качества жизни пациентов до и после терапии

витамины D и B₁₂, трансферрин, железо и магний. Первую группу составили пациенты с ХП и признаками ВНПЖ (по данным низких значений эластазного теста) без отклонений в нутритивном статусе, вторую – больные ХП с ВНПЖ и низкими значениями эластазы 1 кала и аномальным нутритивным статусом.

Пациенты обеих групп в течение всего периода наблюдения (8–12 месяцев) получали ЗФТ с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина (минимикросферы панкреатина – Креон) в энтеросолюбильной оболочке. Доза препарата зависела от степени тяжести ВНПЖ. Пациенты с умеренно выраженной экзокринной недостаточностью (эластаза 1 кала 100–200 мкг/г) получали 75–100 тыс. ЕД липазы в сутки, разделенных на несколько приемов; пациенты с выраженной недостаточностью (эластаза 1 кала менее 100 мкг/г) – не менее 150 тыс. ЕД липазы в сутки.

Для оценки качества жизни пациентов с ХП использовалась адаптированная русскоязычная версия унифицированного опросника SF-36, содержащего 36 пунктов, сгруппированных по восьми шкалам. Показатели каждой шкалы варьируются от 0 до

100 (100 означает полное здоровье). Все шкалы формируют два основных компонента здоровья – физический и психологический. Оценка качества жизни по опроснику SF-36 проводилась дважды – до и после применения ЗФТ. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Динамику показателей оценивали по результирующим шкалам физического и психологического компонентов. В общей выборке пациентов ($n = 58$) продемонстрирована положительная динамика качества жизни – медиана показателя физического компонента на фоне ЗФТ увеличилась с 42,0 до 44,7 балла ($p = 0,0029$), а психологического – с 45,51 до 47,59 балла ($p = 0,0028$) (рис. 1). Аналогичная динамика наблюдалась и при сепаратной анализе показателей качества жизни в каждой группе. В первой группе после лечения медиана показателя физического компонента составила 43,72 балла (по

гастроэнтерология

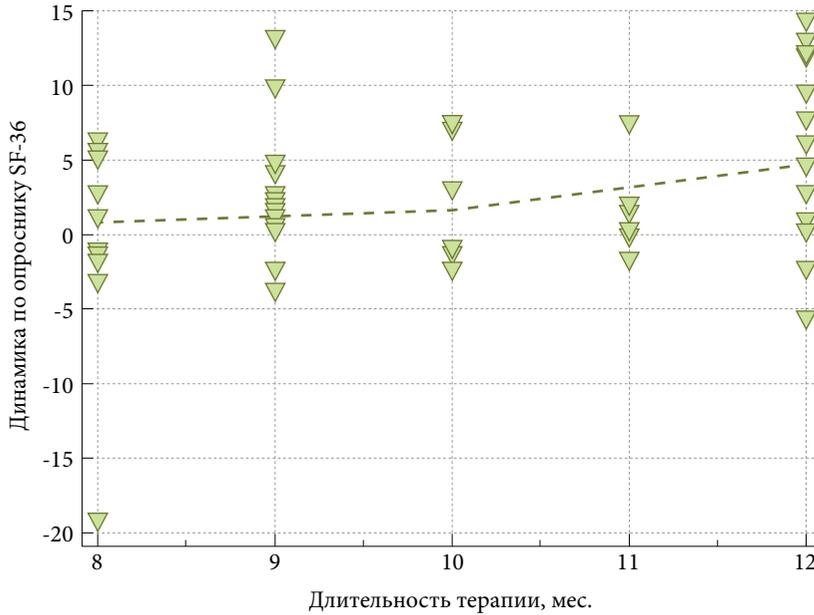


Рис. 2. Корреляция между длительностью ЗФТ и показателем физического компонента

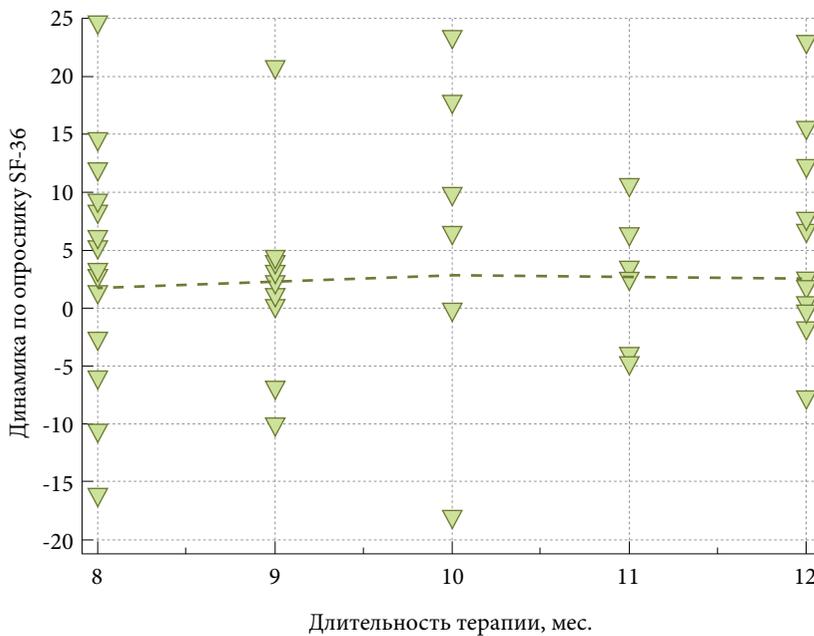


Рис. 3. Корреляция между длительностью ЗФТ и показателем психологического компонента

сравнению с 41,87; $p = 0,1746$), психологического – 47,8 балла (предыдущий показатель 46,46; $p = 0,1359$). Во второй группе эти показатели составили 44,22 балла после лечения (по сравнению с 42,06; $p = 0,10029$) и 47,5 балла (предыдущий показатель 45,51; $p = 0,0036$) соответственно.

Кроме того, анализ общей выборки показал, что длительность ЗФТ достоверно коррелирует с качеством жизни пациентов по физическому компоненту ($r = 0,3564$ (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,1081–0,5629); $p = 0,0060$), но не по психологическому ($r = 0,08083$ (95% ДИ 0,1813–0,3322); $p = 0,5464$) (рис. 2 и 3).

В целом полученные данные соответствуют результатам исследования J.G. D'Haese и соавт. (2014), в котором на фоне длительной (один год) ЗФТ показатели качества жизни по опроснику GIQLI (GastroIntestinal Quality of Life Index) достоверно улучшились у пациентов с ХП и ВМПЖ [19].

Таким образом, регресс симптомов, связанных с мальабсорпцией (стеаторея, диарея, потеря веса, метеоризм), и нормализация нутритивного статуса на фоне ЗФТ способствуют нормализации качества жизни. Необходимо также помнить, что полиферментные препараты могут уменьшать абдоминальную боль [20] – независимый фактор, детерминирующий снижение качества жизни пациентов с ХП [9, 11]. Как известно, у пациентов с ХП снижение секреции панкреатических ферментов при внешнесекреторной недостаточности иногда приводит к гиперстимуляции поджелудочной железы высокими дозами холецистокинина в плазме крови, а следовательно, к абдоминальной боли [3]. Альтернативным механизмом абдоминальной боли, управляемой на фоне длительного применения адекватных доз панкреатических ферментов, является разрешение мальабсорбции и нивелирование вторичных нарушений моторики кишечника [1].

Заключение

Длительная ЗФТ приводит к улучшению качества жизни пациентов с ХП и ВМПЖ, согласно неспецифическому опроснику SF-36. Данная тенденция прослеживается у больных не только с нормальным нутритивным статусом, но и с аномальным. При этом на фоне ЗФТ у пациентов с аномальным нутритивным статусом имеют место достоверные изменения показателей физического и психологического компонентов здоровья. В ходе исследования выявлена также достоверная корреляция между длительностью ЗФТ и качеством жизни пациентов по физическому компоненту.



С учетом того что ХП характеризуется хроническим течением и негативно влияет на качество жизни больных, для коррекции сопутствующей ВНПЖ и норма-

лизации качества жизни целесообразна длительная ЗФТ в адекватных дозах. Более яркая динамика параметров качества жизни у больных при наличии мальнут-

риции на фоне адекватной ЗФТ лишней раз подтверждает значение диагностики нутритивной недостаточности и ее коррекции у пациентов с ХП и ВНПЖ. ●

Литература

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. и др. Хронический панкреатит: новые подходы к диагностике и терапии. Учебно-методическое пособие для врачей. М.: ФКУЗ «ГКГ МВД России», 2014.
2. Yadav D., Lowenfels A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer // *Gastroenterology*. 2013. Vol. 144. № 6. P. 1252–1261.
3. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. М.: Медицина, 2008.
4. Lankisch P.G., Löhr-Happe A., Otto J., Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease // *Digestion*. 1993. Vol. 54. № 3. P. 148–155.
5. Mokrowiecka A., Pińkowski D., Malecka-Panas E. Assessment of quality of life in patients with chronic pancreatitis // *Med. Sci. Monit*. 2011. Vol. 17. № 10. P. CR583–588.
6. Forsmark C.E. Chronic pancreatitis and quality of life // *Dig. Liver Dis*. 2006. Vol. 38. № 2. P. 116–118.
7. Бордин Д.С., Винокурова Л.В., Дубцова Е.А. и др. Качество жизни больных хроническим панкреатитом с функциональной недостаточностью поджелудочной железы // *Доктор.Ру*. 2014. № 3 (91). С. 54–59.
8. Белякова С.В., Белоусова Е.А. Качество жизни больных хроническим панкреатитом в Московской области // *Альманах клинической медицины*. 2015. № 40. С. 64–71.
9. Machado J.D., Amann S.T., Anderson M.A. et al. Quality of life in chronic pancreatitis is determined by constant pain, disability/unemployment, current smoking, and associated co-morbidities // *Am. J. Gastroenterol*. 2017. Vol. 112. № 4. P. 633–642.
10. Wehler M., Nichterlein R., Fischer B. et al. Factors associated with health-related quality of life in chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol*. 2004. Vol. 99. № 1. P. 138–146.
11. Olesen S.S., Juel J., Nielsen A.K. et al. Pain severity reduces life quality in chronic pancreatitis: Implications for design of future outcome trials // *Pancreatology*. 2014. Vol. 14. № 6. P. 497–502.
12. Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis // *J. Nutr. Ther*. 2014. Vol. 3. № 3. P. 122–132.
13. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Бидеева Т.В. Статус питания больных хроническим панкреатитом // *Терапевтический архив*. 2016. Т. 88. № 2. С. 81–89.
14. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014. Т. 24. № 4. С. 70–97.
15. Хатъков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: заместительная ферментная терапия // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89. № 8. С. 80–87.
16. Маев И.В., Бидеева Т.В., Кучерявый Ю.А. и др. Фармакотерапия хронического панкреатита с позиций современных клинических рекомендаций // *Терапевтический архив*. 2018. Т. 90. № 8. С. 81–85.
17. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) // *United European Gastroenterol. J*. 2017. Vol. 5. № 2. P. 153–199.
18. Vinokurova L.V., Berezina O.I., Trubitsina I.E. et al. Effect of enzyme supportive therapy of the Ermital on a quality of life of patients with chronic pancreatitis // *Eksp. Klin. Gastroenterol*. 2010. Vol. 8. P. 118–122.
19. D'Haese J.G., Ceyhan G.O., Demir I.E. et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: a 1-year disease management study on symptom control and quality of life // *Pancreas*. 2014. Vol. 43. № 6. P. 834–841.
20. Brown A., Hughes M., Tenner S., Banks P.A. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol*. 1997. Vol. 92. P. 2032–2035.

Influence of Enzyme Replacement Therapy on the Quality of Life of Patients with Chronic Pancreatitis

T.V. Bideyeva, Yu.A. Kucheryavy, PhD, D.N. Andreyev, PhD, I.V. Mayev, DM, Prof.

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Dmitry Nikolayevich Andreyev, dna-mit8@mail.ru

The aim of the study was to evaluate the life quality dynamics in 58 patients with chronic pancreatitis and pancreatic insufficiency during long-term enzyme replacement therapy. Shown that long-term enzyme replacement therapy improves the patients' quality of life with both normal and abnormal nutritional status. At the same time, significant changes in physical and psychological health components were obtained in the group of patients with abnormal nutritional status.

Key words: chronic pancreatitis, external pancreatic insufficiency, nutritional status, enzyme replacement therapy

гастроэнтерология



¹ Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Донецкая область, Украина

² ООО «Эндотехномед», г. Днепр, Украина

³ Приднепровская государственная академия физической культуры и спорта, г. Днепр, Украина

⁴ Институт гастроэнтерологии НАМН Украины, г. Днепр

Эффективность аутоцитокинов, глутаргина и вихревого импульсного магнитного поля у пациентов с хроническим панкреатитом

Н.Б. Губергриц, д.м.н., проф.¹, Е.А. Крылова, к.м.н.², В.Е. Кудрявцева, к.м.н.³, А.И. Руденко, к.б.н.⁴, В.А. Макаручук, к.б.н.⁴

Адрес для переписки: Елена Александровна Крылова, lenkrlenkr@gmail.com

Эффективное лечение хронического панкреатита предполагает воздействие на основные звенья патогенеза с целью торможения развития фиброзных и других структурных изменений поджелудочной железы.

Цель – изучить эффективность аутоцитокинов, глутаргина и вихревого импульсного магнитного поля у больных хроническим панкреатитом.

Материал и методы. 59 больных хроническим панкреатитом были случайным образом распределены на две группы. Первую (основную) составили 34 пациента, вторую (группу сравнения) – 25 пациентов. В контрольную группу вошли 20 здоровых добровольцев. Были проведены общеклинические и инструментальные обследования. У всех участников исследования оценивались биохимические, иммунологические показатели. Все больные получали традиционную терапию. В основной группе дополнительно применяли аутологичные цитокины, глутаргин и вихревое импульсное магнитное поле.

Результаты. После лечения клиническое улучшение (снижение выраженности болевого синдрома, диспепсических проявлений, частоты стула) в первой (основной) группе отмечалось раньше, чем во второй (группе сравнения). В первой группе наблюдалось достоверное снижение трансформирующего фактора роста бета-1 и уровня литостатина (REG-1-альфа), который является основной составляющей панкреатических камней. Зафиксированы нормализация активности амилазы, липазы, трипсина и фосфолипазы А, существенное снижение продуктов перекисного окисления липидов и активация антиоксидантной защиты, улучшение качества жизни больных. Хорошие и удовлетворительные результаты зарегистрированы у 94,1% пациентов основной группы, что в 1,2 раза выше аналогичного показателя в группе сравнения.

Заключение. Применение аутоцитокинов, глутаргина и вихревого импульсного магнитного поля в лечении больных хроническим панкреатитом способствует снижению уровня цитокинов, продуктов перекисного окисления липидов, активации антиоксидантной защиты, нормализации уровня ферментов и улучшению качества жизни больных.

Ключевые слова: хронический панкреатит, лечение, цитокины, качество жизни

Хронический панкреатит (ХП) – заболевание, характеризующееся длительным течением, тяжелыми осложнениями, широкой распространенностью среди разных групп населения и имеющее высокую социальную значимость [1–5]. Специфическое лечение ХП отсутствует, а консервативное направлено на купирование обострений, хронического болевого синдрома, коррекцию экзокринной/эндокринной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ), обменных нарушений и осложнений [6–9]. Медикаментозные средства применяются при выраженном болевом синдроме, характерном для данного заболевания [5, 10–12].

В основе лечения ХП на ранних стадиях лежит механизм прерывания на молекулярно-клеточном уровне активации фибробластов провоспалительными цитокинами острофазового ответа (фактор роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor, PDGF), трансформирующий фактор роста бета-1 (transforming growth factor beta 1, TGF-бета-1), интерлейкины (ИЛ) 1 и 6, фактор некроза опухоли (ФНО) альфа) и их трансформации в миофибробласты, а также поступательного накопления во внеклеточном матриксе коллагенов, экспрессия которых свидетельствует о формировании необратимых склеротических изменений железы [13].

Важную роль в патогенезе ХП, как и в любом воспалительном процессе, играют провоспалительные



(ИЛ-1, 6, 8, ФНО-альфа, фактор активации тромбоцитов) и противовоспалительные цитокины (ИЛ-10, антагонист рецепторов ИЛ-1 и др.) [14–17]. При дисбалансе про- и противовоспалительных медиаторов, а точнее преобладании первых, воспаление усиливается. Риск осложнений заболевания возрастает, поскольку медиаторы воспаления вызывают как местные, так и системные эффекты.

Одним из методов регуляции дисбаланса иммунной системы и воздействия на цитокиновую сеть считается метод аутоцитокинотерапии [18, 19]. Аутоцитокины действуют по сетевому принципу, их иммунокорригирующее действие направлено на клетки, участвующие в воспалении, регенерации и развитии иммунного ответа. Применение композиции цитокинов, секретируемых мононуклеарными клетками периферической крови больного, позволяет избежать развития побочных токсических и аллергических эффектов [18]. На сегодняшний день накоплен опыт по использованию эндогенных иммуномодуляторов в составе лечебных схем в онкологии, гематологии, гинекологии, гастроэнтерологии, офтальмологии [16, 20, 21].

Цель исследования – изучить эффективность аутоцитокинов, глутаргина и вихревого импульсного магнитного поля в лечении больных хроническим панкреатитом.

Материал и методы

В клинике государственного учреждения «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» с октября 2011 г. по август 2012 г. стационарное лечение получили 59 пациентов (64,4% мужчин и 35,6% женщин) с хроническим панкреатитом, случайным образом разделенных на две группы. Первую (основную) группу составили 34 пациента, вторую (группу сравнения) – 25 пациентов. В контрольную группу вошли 20 здоровых добровольцев. Больные прошли обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза, физических данных, выявление сопутствующих заболеваний. Кроме того, были проведены общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, исследование сыворотки

крови для определения ферментативной активности ПЖ (амилаза, липаза, фосфолипаза А). Определены уровни гликозилированного гемоглобина (GHb), гиалуроновой кислоты [22], показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной защиты (АОЗ) [23, 24], содержание гексозаминов [22], оксипролина белковосвязанного (ОП_{бсв}) [25], молекулы средней массы (МСМ) [26]. Выполнены иммунологические (иммуноферментный анализ с применением наборов «Вектор Бест» (г. Новосибирск) для определения в крови уровней ИЛ, ФНО-альфа, TGF-бета-1, REG-1-альфа, лактоферрина) и инструментальные исследования (ультразвуковые, гастроскопия, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, рентгенография, компьютерная томография органов брюшной полости с болюсным усилением). После установления диагноза проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия, согласно принятым стандартам [7]. Результаты лечения оценивались по завершении 12-месячного наблюдения за больными. Комплекс лечебных мероприятий был направлен на решение нескольких задач:

- исключение провоцирующих факторов (алкоголь, лекарственные средства, обструкция);
- снижение выраженности болевого синдрома;
- коррекция экзо- и эндокринной недостаточности;
- терапия сопутствующих расстройств.

Поэтапное лечение ХП в зависимости от степени выраженности болевого абдоминального синдрома предусматривало диету (дробное питание, жиры менее 60 г/сут), использование панкреатических ферментов (по 25–40 тыс. ед. липазы на основной прием пищи и 10 тыс. ед. липазы – на промежуточный), H₂-блокаторов рецепторов гистамина или ингибиторов протонной помпы, ненаркотических анальгетиков (ацетилсалициловая кислота, диклофенак, ибупрофен, пироксикам), октреотида (сандостатин). С целью коррекции питательной недостаточности назначали среднецепочечные триглицериды (трисорбон), жирорастворимые витамины А, D, E, K.

Для нормализации уровня провоспалительных и профиброзных цитокинов и коррекции состояния иммунной системы применяли аутоцитокинотерапию. Больным трехкратно (через день) вводили подкожно в 5–7 точек в области плеча в дозе 1,5–3 мл (0,3–0,4 мл в каждую точку) аутоцитокины, полученные каскадной стимуляцией. Курс аутоцитокинотерапии назначали на 14–16-й день пребывания в клинике (в подостром периоде заболевания). Сеансы проводили с интервалами 3–5 дней. Доза аутоцитокинов составила 100 мкг/мл [18, 20].

Для ограничения оксидативного стресса и снижения уровня продуктов ПОЛ, улучшения состояния системы АОЗ больным ХП назначали глутаргин (аргинина глутамат) по три таблетки (0,75 г) три раза в сутки 15–21 день.

NB

Приготовление аутоцитокинов для подкожного введения

Из 10–20 мл венозной крови, взятой у больного, выделяют мононуклеары и культивируют их *in vitro* при температуре 37 °С в течение трех часов в присутствии митогена фитогемагглютинаина (10 мкг/мл среды) и вакцины БЦЖ. Центрифугированием отделяют мононуклеарные клетки, дважды отмывают средой 199, к осадку добавляют физиологический раствор и продолжают культивирование 18–20 часов. После этого центрифугируют и надосадок, содержащий аутоцитокины, стандартизируют по белку и стерилизуют. Аутоцитокины готовы для подкожного введения.



Для купирования хронического болевого синдрома применяли вихревое импульсное магнитное поле (ВИМП) на проекцию ПЖ и биологически активные точки по 5–15 минут курсом 10–15 сеансов. ВИМП обладает способностью активизировать защитные механизмы организма за счет улучшения микроциркуляции, нормализации реологических свойств крови, биохимических показателей и иммунной системы, скорости передачи нервных импульсов. ВИМП применяли через 8–10 дней от начала лечения (в периоде затухающего обострения). Продолжительность лечения – три-четыре недели до полной нормализации клинических данных, снижения уровня показателей воспаления, исчезновения нейтрального жира, крахмала и мышечных волокон в кале.

Исходя из оценки клинико-лабораторных показателей полученных результаты лечения были интерпретированы следующим образом:

- 1) хорошие: высокая степень эффективности лечения. У пациентов отсутствовали какие-либо симптомы, связанные с патологией ПЖ. Отмечались улучшение общего состояния, исчезновение болевого синдрома, нормализация уровня лабораторных показателей, повышение массы тела > 8 кг;
- 2) удовлетворительные: средняя степень эффективности лечения. Имели место слабо выраженные симптомы, которые поддавались консервативному лечению, не требовали применения инвазивных методов диагностики и лечения (улучшение общего состояния пациентов, эпизодическое повышение показателей ферментативной функции, редкая, слабой интенсивности боль в проекции ПЖ, незначительное увеличение массы тела (2–3 кг));
- 3) плохие: низкая степень эффективности лечения (требовалось применение инвазивных методов диагностики и лечения). Наблюдались незначительное улучшение состояния больных, стойкий болевой синдром, прогрессирование экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ, явления портальной гипертензии.

Результаты и их обсуждение

После лечения в первой (основной) группе хороших результатов достигли 25 (73,5%) больных, удовлетворительных – семь (20,6%). Плохие результаты имели место в двух (5,8%) случаях. Во второй группе (группе сравнения) результаты лечения были достоверно ($p < 0,05$) ниже: хорошие результаты наблюдались у 12 (48,0%) пациентов, удовлетворительные – у семи (28,0%). Плохие результаты, свидетельствовавшие о низкой степени эффективности лечения, зафиксированы в шести (24,0%) случаях. Итак, в основной группе хороших и удовлетворительных результатов достигли 94,1% больных. Этот показатель в 1,2 раза превысил аналогичный показатель в группе сравнения. Плохие результаты в группе сравнения встречались в 4,1 раза чаще, чем в основной.

На фоне лечения у большинства пациентов основной группы наблюдалась положительная динамика клинической картины. Болевой синдром купировался в среднем на 4–6 дней раньше, чем в группе сравнения. Диспепсический синдром у больных основной группы уменьшился в среднем через восемь дней, в группе сравнения – через 10–12 дней. Частота стула нормализовалась через 11–13 дней от начала лечения в первой группе и через 17–19 дней – во второй. Хороший клинический результат лечения сопровождался улучшением показателей иммунной системы, биохимических показателей и качества жизни больных.

Анализ динамики изменений иммунных показателей после проведенного лечения продемонстрировал положительные изменения уровня цитокинов, ответственных за активацию звездчатых клеток ПЖ, регуляцию фиброзо- и камнеобразования. Так, при анализе этих показателей у больных через год после лечения установлено достоверное снижение содержания лактоферрина в сыворотке крови с $17458,35 \pm 846,91$ до $7167,68 \pm 1599,15$ нг/мл ($p < 0,001$), литостатина (REG-1-альфа) – с $2143,17 \pm 87,29$ до $1179,83 \pm 99,51$ пг/мл ($p < 0,001$), TGF-бета-1 – с $39,34 \pm 8,05$ до $22,12$

$\pm 3,37$ нг/мл ($p < 0,05$). Уровень эластазы кала достоверно увеличился с $156,5 \pm 12,73$ до $198,6 \pm 11,39$ мкг/г ($p < 0,05$) и у 75% пациентов был в пределах нормы.

У пациентов основной группы эти изменения происходили на фоне улучшения всех звеньев иммунитета: гуморального, клеточного, регуляторного. Так, у всех больных основной группы после лечения абсолютное число CD3+ нормализовалось и достигло $0,84 \pm 0,09 \times 10^9$ /л (исходно – $0,95 \pm 0,08 \times 10^9$ /л), в контрольной группе – $0,76 \pm 0,04 \times 10^9$ /л ($p < 0,05$). Достоверно увеличилось относительное количество CD4+ – с $28,38 \pm 1,73$ до $36,08 \pm 0,87\%$, в контрольной группе – $38,71 \pm 0,52\%$ ($p < 0,05$). Отмечалось достоверное снижение относительного количества CD8+ с $26,46 \pm 1,75$ до $18,05 \pm 1,32\%$ ($p < 0,05$). После лечения этот уровень не отличался от аналогичного показателя контрольной группы – $18,39 \pm 0,57\%$. Данные изменения привели к восстановлению иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+ с $1,56 \pm 0,12$ до $1,89 \pm 0,23$, который после лечения не отличался от показателя контрольной группы – $1,97 \pm 0,07$ ($p > 0,05$). Повышенный уровень CD19+ $21,34 \pm 1,64\%$ у 41,6% пациентов основной группы после лечения снизился до $15,67 \pm 1,70\%$ ($p < 0,05$), что привело к нормализации данного показателя (в контрольной группе – $14,78 \pm 0,48\%$). В основной группе после лечения отмечалась нормализация уровня НСТ (показателя активности фагоцитов) (снижение с $19,82 \pm 3,26$ до $12,56 \pm 2,35$) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (с $6,94 \pm 0,28$ до $2,99 \pm 0,31$ ед. опт. плот.; $p < 0,05$). Это свидетельствовало о нормализации функциональной активности нейтрофилов и фагоцитарного звена иммунитета.

В отличие от основной группы в группе сравнения позитивных изменений всех звеньев иммунитета не зафиксировано. Отмечалась нормализация относительного количества CD19+ – снижение с $21,09 \pm 1,72$ до $16,3 \pm 1,49\%$, в контрольной группе – $14,78 \pm 0,48\%$ и уровня ЦИК – с $6,76 \pm 0,31$ до $4,02 \pm 1,08$ ед. опт. плот., в контрольной группе –



3,42 ± 0,23 ед. опт. плот. (p < 0,05). Другие показатели достоверно после лечения не изменились. Главное – не отмечалось положительных изменений в восстановлении иммунорегуляции.

О положительном эффекте лечения свидетельствовали также изменения биохимических показателей сыворотки крови, анализ которых после лечения проводили исходя из оценки процессов фиброза, холестаза, липидного обмена, эндотоксемии. Показатель развития эндотоксемии (МСМ), который был достоверно повышен у больных первой и второй групп по сравнению с пациентами контрольной группы, после лечения снизился в 1,54 раза – с 760,44 ± 46,31 до 493,18 ± 30,87 мг/л в первой группе (p < 0,001) и существенно не изменился во второй: до лечения – 617,47 ± 35,15, после лечения – 643,75 ± 129,15 мг/л. В контрольной группе этот показатель составил 445,60 ± 18,20 мг/л. Содержание общих липидов и холестерина после лечения осталось приблизительно на том же уровне. Это указывало на нарушение расщепления липидов и их последующего всасывания в кишечнике по панкреатогенному типу. Общее

количество триглицеридов и бета-липопротеидов у больных после лечения существенно не отличалось от аналогичного показателя у пациентов контрольной группы. После лечения наблюдалось снижение уровней ОП_{бсв} у больных первой группы в 1,15 раза – с 184,97 ± 7,84 до 159,74 ± 6,51 мкмоль/л (контрольная группа – 136,04 ± 4,30 мкмоль/л) (p < 0,01) и гексозаминов до 6,63 ± 0,42 ммоль/л (p < 0,05). При сравнении этих показателей за период до и после лечения у пациентов второй группы существенных изменений не зафиксировано. Явления холестаза подтверждались повышением у больных обеих групп х-липопротеидов в 1,63 и 1,3 раза соответственно при неизменном содержании желчных кислот. Активность гамма-глутамилтранспептидазы у пациентов обеих групп до лечения имела тенденцию к повышению, а в отдаленном периоде после лечения наблюдалось постепенное ее снижение по сравнению с предыдущими показателями (p > 0,05).

Согласно анализу динамики показателей системы «ПОЛ – АОЗ» до и после лечения (табл. 1), у больных первой группы после лечения существенно снизилась концентрация субстратов ПОЛ в гептановой

фазе по сравнению с периодом до лечения (p < 0,05). Оксодиеновые конъюгаты в гептановой фракции в обеих группах после лечения не обнаружены (по сравнению с периодом до лечения). Характерным считалось отсутствие оснований Шиффа в обеих фазах. Наблюдалась тенденция к снижению концентрации продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) в обеих группах после лечения.

При рассмотрении системы АОЗ после лечения в первой группе активность супероксиддисмутазы была снижена (p < 0,05), а во второй на 53,0% повышена в отличие от показателей до лечения. При этом в первой группе активность каталазы достигла границ физиологической нормы, а во второй возросла на 32,2%.

При анализе ферментативной активности ПЖ после лечения выявлено достоверное снижение активности альфа-амилазы в первой группе (p < 0,05). Во второй группе активность данного фермента также имела тенденцию к снижению (табл. 2). Активность липазы и трипсина снизилась в обеих группах. У больных второй группы в 1,4 раза уменьшилась активность фосфолипазы А. Накопление в крови глюкозы было более

Таблица 1. Динамика изменений показателей системы «ПОЛ – АОЗ» (M ± m)

Показатель	Фаза	Контрольная группа (n = 20)	Первая группа (n = 34)		Вторая группа (n = 25)	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИДС, о. ед/мл	А	0,99 ± 0,04	1,10 ± 0,04 ¹	0,89 ± 0,08 ²	0,99 ± 0,06	0,97 ± 0,03
	Б	3,12 ± 0,12	3,22 ± 0,10	3,59 ± 0,38	3,06 ± 0,08	3,22 ± 0,14
ДК, о. ед/мл	А	0,67 ± 0,03	0,71 ± 0,03	0,60 ± 0,09	0,65 ± 0,04	0,68 ± 0,05
	Б	1,53 ± 0,08	1,85 ± 0,07 ³	1,87 ± 0,25	1,65 ± 0,07	1,53 ± 0,07
ОДК, о. ед/мл	А	0	0,06 ± 0,01	0	0,03 ± 0,01	0
	Б	0,80 ± 0,03	0,99 ± 0,07 ¹	0,93 ± 0,19	0,73 ± 0,05	0,60 ± 0,08 ¹
Основания Шиффа, о. ед/мл	А	0	0	0	0,01 ± 0,01	0
	Б	0	0,40 ± 0,03	0	0,36 ± 0,04	0
МДА, нмоль/мл		2,07 ± 0,13	3,04 ± 0,15 ⁴	3,00 ± 0,20 ⁴	2,66 ± 0,23 ¹	3,0 ± 0,20 ⁴
СОД, усл. ед.		30,3 ± 1,22	32,62 ± 2,80	29,35 ± 2,98	21,63 ± 3,57 ^{1, 2}	29,35 ± 2,98
Активность каталазы, мкМ/мин Ч мгНв		1149,60 ± 49,30	1035,65 ± 24,61 ¹	1050,18 ± 32,28	1101,80 ± 67,94	1050,18 ± 32,28
ЦП, мг/мл		308,08 ± 8,79	447,37 ± 11,18 ⁴	434,70 ± 17,50 ⁴	455,69 ± 22,36 ⁴	434,70 ± 17,50 ⁴
Коэффициент ЦП/МДА		1,71 ± 0,11	1,58 ± 0,08	1,58 ± 0,09	1,95 ± 0,28	1,58 ± 0,09

¹ p < 0,05 (достоверность по сравнению с показателями контрольной группы).

² p < 0,05 (достоверность изменений между показателями пациентов до и после лечения).

³ p < 0,01 (достоверность по сравнению с показателями контрольной группы).

⁴ p < 0,001 (достоверность по сравнению с показателями контрольной группы).

Примечание. ИДС – изолированные двойные связи. о. ед – относительные единицы. А – гептановая фаза. Б – изопропанольная фаза. ДК – диеновые конъюгаты. ОДК – оксодиеновые конъюгаты. МДА – малоновый диальдегид. СОД – супероксиддисмутаза. ЦП – церулоплазмин.



Таблица 2. Динамика изменений показателей ферментативной активности и содержания ГНв ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	Первая группа (n = 34)		Вторая группа (n = 25)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Альфа-амилаза, мг/сл	6,10 ± 0,37	15,56 ± 1,81 ¹	8,74 ± 2,16 ²	16,44 ± 2,76 ¹	11,90 ± 3,97
Липаза, нмоль/сЧ	1,07 ± 0,05	1,44 ± 0,11 ¹	1,36 ± 0,11 ³	1,38 ± 0,08 ¹	1,30 ± 0,09 ³
Трипсин, мкМ/млЧ	2,50 ± 0,27	8,60 ± 0,66 ¹	7,08 ± 0,88 ¹	8,81 ± 0,71 ¹	7,87 ± 1,31 ¹
ГНв, мкМ фру/ч Нв	5,25 ± 0,28	6,52 ± 0,84	7,17 ± 1,41	6,30 ± 0,74	5,49 ± 2,06
Фосфолипаза А, ед. Ф/лА в 1 мл	0,98 ± 0,07	1,91 ± 0,13 ¹	1,82 ± 0,30 ⁴	2,07 ± 0,20 ¹	1,47 ± 0,14 ⁴

¹ $p < 0,001$ (достоверность изменений по сравнению с контрольной группой).

² $p < 0,05$ (достоверность изменений до и после лечения).

³ $p < 0,05$ (достоверность изменений по сравнению с контрольной группой).

⁴ $p < 0,01$ (достоверность изменений по сравнению с контрольной группой).

Таблица 3. Структурное состояние поджелудочной железы больных после лечения

Группа	Период	Головка ПЖ, мм	Тело ПЖ, мм	Хвост ПЖ, мм	ГПП, мм	Эхоплотность, ед.	
Первая (n = 34)	До лечения	35,97 ± 2,07	17,30 ± 0,81	25,46 ± 1,79	4,78 ± 0,74	6,31 ± 0,67	
	После лечения	до 6 мес. (n = 23)	28,00 ± 1,00*	16,08 ± 0,79	24,87 ± 0,83	5,30 ± 1,19	5,95 ± 0,71*
		свыше 6 мес. (n = 11)	30,45 ± 2,42*	15,36 ± 1,11	28,70 ± 0,42	4,90 ± 0,87	6,64 ± 1,15
Вторая (n = 25)	До лечения	32,78 ± 1,29	16,81 ± 0,61	25,19 ± 0,64	7,19 ± 0,57	6,31 ± 0,67	
	После лечения	до 6 мес. (n = 13)	27,54 ± 1,08	15,92 ± 0,61	24,77 ± 0,62	5,27 ± 1,23*	6,95 ± 0,71
		свыше 6 мес. (n = 12)	32,33 ± 1,55	16,25 ± 1,21	24,50 ± 1,06	4,38 ± 0,87*	7,66 ± 1,06*

* $p < 0,05$ (достоверность различий до и после лечения).

Примечание. ПЖ – поджелудочная железа. ГПП – главный панкреатический проток.

характерным для первой группы, где уровень ГНв увеличился с $6,52 \pm 0,84$ до $7,17 \pm 1,41$ мкМ фру/ч Нв. Во второй группе отмечалось снижение концентрации этого показателя.

При анализе сонографических данных установлено, что после лечения у больных первой группы размеры ПЖ уменьшились за счет уменьшения головки ($p < 0,002$) (тело и хвост практически не изменились) (табл. 3). Диаметр главного панкреатического протока (ГПП) достоверно не изменился и оставался умеренно расширенным. Контуры ПЖ в 82,3% случаев были неровными и в 44,1% случаев нечеткими из-за фиброзных изменений, что подтверждалось повышением показателя относительной плотности паренхимы ПЖ.

У больных второй группы после лечения размеры ПЖ практически не изменились и приблизились к верхней границе нормы. Неровные и четкие контуры ПЖ свидетельствовали о фиброзе органа и отсутствии воспалительного процесса на момент исследования. Просвет ГПП достоверно уменьшился, что говорило о снижении внутрипро-

токового давления: $5,27 \pm 1,23$ мм через 3–6 месяцев после лечения и $4,38 \pm 0,87$ мм через шесть месяцев и более ($p < 0,01$).

После лечения качество жизни больных, согласно оценке по опроснику SF-36 и опроснику, разработанному нами, улучшилось. Достоверно увеличились показатели физического компонента здоровья – $52,3 \pm 6,7$ против $43,2 \pm 8,4$ балла до лечения ($p < 0,05$). Качество жизни по физическому компоненту улучшилось за счет достоверного увеличения показателя общего здоровья: $52,9 \pm 3,5$ против $46,2 \pm 2,1$ балла до лечения ($p < 0,05$). По другим шкалам (ролевое физическое функционирование, физическое функционирование, боль) отмечалась тенденция к улучшению качества жизни, но достоверных различий показателей не выявлено.

Показатель психологического компонента здоровья также достоверно увеличился – $57,5 \pm 4,9$ против $43,0 \pm 3,7$ балла до лечения ($p < 0,05$). Улучшение качества жизни по психологическому компоненту обусловлено достоверным улучшением показателей жизнеспособности,

социального функционирования, психического здоровья: $57,0 \pm 4,0$ против $42,1 \pm 2,6$ балла до лечения ($p < 0,05$), $66,1 \pm 4,5$ против $48,0 \pm 3,3$ до лечения ($p < 0,05$), $63,2 \pm 3,5$ против $49,2 \pm 2,8$ балла до лечения ($p < 0,05$) соответственно. По шкале ролевого эмоционального функционирования отмечалась тенденция к улучшению качества жизни, но достоверных различий показателей не установлено.

Кроме того, мы проанализировали субъективную оценку больными уровня здоровья по сравнению с прошлым годом. Так, если до лечения уровень здоровья по сравнению с прошлым годом оценивался больными в среднем на $34,6 \pm 3,9$ балла, то после лечения он возрос в 2,1 раза – $74,1 \pm 5,1$ балла ($p < 0,0001$).

Специфический опросник, разработанный нами для оценки качества жизни при наличии ХП, включал вопросы о влиянии заболевания на качество жизни в целом и жалобах в частности (боль в левом подреберье, опоясывающая боль, вздутие живота и др.). Больные также самостоятельно оценивали, насколько им мешают жалобы, обусловлен-



ные ХП, в повседневной жизни, как эмоционально они воспринимают свою болезнь (ответы варьировались от «спокойного» отношения к «значительному эмоциональному беспокойству»).

Данные опроса показали положительную динамику. Так, значительно выраженная боль до лечения отмечалась у 27,5% опрошенных, умеренно выраженная – у 55,0%, незначительно выраженная – у 12,5%. После лечения умеренно выраженная боль имела место у 32,5% пациентов, незначительная – у 42,5%. Остальных пациентов боль не беспокоила. Аналогично значительно меньше после лечения беспокоили вздутие и урчание в животе.

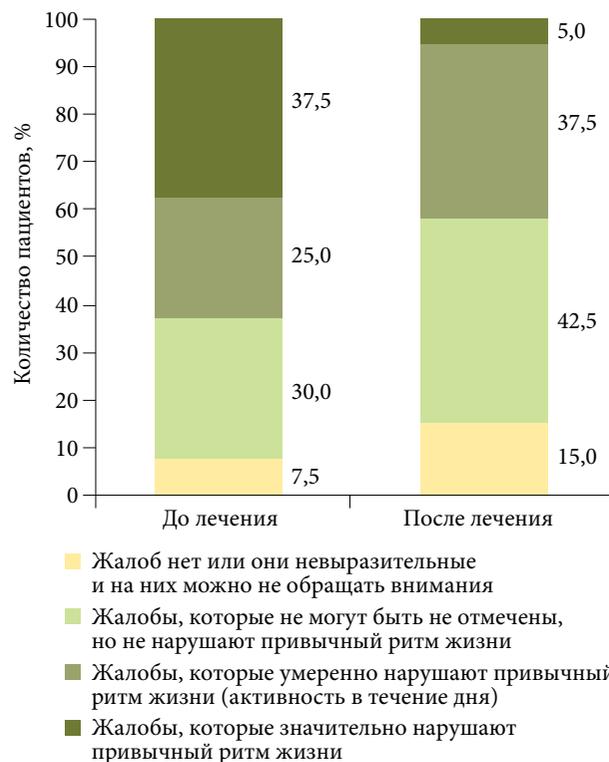
На рисунке показано, насколько жалобы больных ХП нарушали повседневный образ жизни и ухудшали ее качество. После лечения только 5,0% больных отметили значительное негативное влияние заболевания на качество жизни (против 37,5% до начала лечения). Процент пациентов, у которых заболевание не ухудшало или незначительно ухудшало качество жизни, увеличился с 7,5 до 15,0 и с 30,0 до 42,5 соответственно. Невыраженные жалобы, на которые можно было не обращать внимания, отметили 32,5% пациентов до лечения против 52,4% после лечения. Умеренные жалобы

и проявления ХП, которые не могли быть незамеченными, но не нарушали привычный ритм жизни, до лечения имели место в 35,0% случаев (против 42,5% после лечения). В то же время о проблемах и жалобах, которые значительно нарушали активность и ритм жизни в течение суток, говорили 32,5% респондентов до лечения и 5,0% после лечения.

Таким образом, на основании самооценки пациентов установлена положительная динамика в отношении влияния жалоб на повседневный образ жизни. Однако по эмоциональному восприятию пациентами заболевания ситуация улучшилась, но незначительно. Так, ХП эмоционально значительно беспокоил 12,5% пациентов до лечения против 10,0% после лечения, умеренно – 42,5 и 30,0%, слегка – 27,5 и 37,5% соответственно. 17,5% больных до лечения относились к заболеванию эмоционально спокойно. После лечения таких пациентов стало больше – 22,5%.

Заключение

Достигнутый в большинстве случаев положительный эффект доказывает, что лечение больных ХП должно быть комплексным. Воздействие на основные звенья патогенеза заболевания позволяет тормозить развитие фиброз-



Влияние течения заболевания на качество жизни больных

и других структурных изменений ПЖ. ●

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить.

Литература

1. Губергриц Н.Б. Практическая панкреатология. М.: 4ТЕ АРТ, 2008.
2. Христич Т.Н., Пишак В.П., Кендзерская Т.Б. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы. Черновцы: Медуниверситет, 2006.
3. Циммерман Я.С. Хронический панкреатит // Вестник клуба панкреатологов. 2009. № 1 (2). С. 38–47.
4. DiMagno M.J., DiMagno E.P. Chronic pancreatitis // Curr. Opin. Gastroenterol. 2009. Vol. 25. № 5. P. 454–459.
5. Хатъков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 2. С. 105–113.
6. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. М.: Литература, 2003.
7. Бойко Т.И., Гравировская Н.Г., Майкова Т.В. и др. Клиническая гастроэнтерология: Протоколы диагностики и лечения. Днепрпетровск: Журфонд, 2003.
8. Drewesa A.M., Bouwense S.A.W., Campbell C.M. et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis // Gastroenterology. Pancreatology. 2017. Vol. 17. № 5. P. 720–731.
9. Nikfarjam M., Wilson J.S., Smith R.C. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency // Med. J. Aust. 2017. Vol. 207. № 4. P. 161–165.
10. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Беляева Н.В. Возможности препарата «Октра» в купировании абдоминальной боли при хроническом панкреатите // Сучасна гастроентерологія. 2012. № 4 (66). С. 55–62.
11. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. Практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
12. Kongkam P., Wagner D.L., Sherman S. et al. Intrathecal narcotic infusion pumps for intractable pain of chronic pancreatitis: a pilot series // Am. J. Gastroenterol. 2009. Vol. 104. № 5. P. 1249–1255.
13. Stevens T., Conwell D.L., Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments // Am. J. Gastroenterol. 2004. Vol. 99. № 11. P. 2256–2270.



14. Винокурова Л.В., Живаева Н.С., Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокиновый статус при хроническом панкреатите алкогольной и билиарной этиологии // Терапевтический архив. 2006. Т. 78. № 2. С. 57–60.
15. Трухан Д.И. Клинико-иммунологические варианты течения хронического панкреатита // Терапевтический архив. 2001. Т. 73. № 2. С. 20–34.
16. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунная система и заболевания желудочно-кишечного тракта // Иммунология. 1997. № 11. С. 13–17.
17. Shamsutdinova M., Timme R., Zakirkhodjaev Sh., Sadridinova G. Cytokines in chronic pancreatitis and pancreatic cancer // Int. Arch. BioMed. Clin. Res. 2016. Vol. 2. № 1. P. 9–13.
18. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Иммуноцитокينات и локальная иммунокоррекция // Иммунология. 1995. № 3. С. 4–7.
19. Козлов В.К. Цитокинотерапия: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность. Руководство для врачей. СПб.: Альтер Эго, 2010.
20. Шамшонкова Т.П., Бондаренко И.Н., Тропко Л.В. и др. Способ профилактики и лечения послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений. Патент 17333, Украина, МПК А61К 39/02 (заявитель и патентообладатель ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМ Украины»). Опубликовано 20.05.1997. Бюл. № 14.
21. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины моноцитарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета // Иммунология. 1995. № 3. С. 30–43.
22. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Т. 2. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
23. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 6. С. 15–18.
24. Овсянникова Л.М., Алехина С.М., Дробинская О.В. Биохимические и биофизические методы оценки нарушений окислительного гомеостаза у лиц, подвергшихся радиационному воздействию вследствие аварии на ЧАЭС. Методические рекомендации. М., 1999.
25. Осадчук Т.К., Мотин Ю.К., Осадчук М.А. Исследование оксипролина в желудочном соке и его диагностическое значение // Лабораторное дело. 1982. № 4. С. 16–18.
26. Николайчук В.В., Моин В.М., Кирковский В.В. Способ определения «средних молекул» // Лабораторное дело. 1991. № 10. С. 13–16.

The Effectiveness of Autocytokines, Glutargin and Vortex Pulsed Magnetic Field in the Treatment of Patients with Chronic Pancreatitis

N.B. Gubergrits, DM, Prof.¹, Ye.A. Krylova, PhD², V.Ye. Kudryavtseva, PhD³, A.I. Rudenko, PhD⁴, V.A. Makarchuk, PhD⁴

¹ Donetsk National Medical University, Liman, Donetsk region, Ukraine

² Endotehnomed, Dnipro, Ukraine

³ Pridneprovsk State Academy of Physical Culture and Sports, Dnipro, Ukraine

⁴ State Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Dnipro

Contact person: Yelena Aleksandrovna Krylova, lenkrlenkr@gmail.com

For effective treatment of chronic pancreatitis, it is necessary to influence the main pathogenesis in order to inhibit the development of fibrous and other structural changes in the pancreas.

Purpose of the study. To study the effectiveness of autocytokines, glutargin and vortex pulsed magnetic field in the treatment of patients with chronic pancreatitis.

Material and methods. 59 patients with chronic pancreatitis were examined. Patients underwent general clinical and instrumental examinations, evaluated biochemical, immunological parameters. The patients were randomly divided into 2 groups: 34 patients of the main group and 25 patients of the comparison group. All patients underwent therapy in accordance with the standards. In the main group, autocytokines, glutargin, and a vortex pulsed magnetic field were additionally used.

Results. After treatment in the main group of patients, clinical improvement (decrease in the severity of pain, dyspeptic manifestations, stool frequency) occurred earlier than in the control group. In the main group, a significant decrease in fibrosis activator TGF-1 β and lithostatin (REG-1 α), which is the main component of pancreatic stones, was observed. A normalization of the activity of amylase, lipase, trypsin and phospholipase A, a significant decrease in lipid peroxidation products and activation of antioxidant protection, an improvement in the quality of life of patients was noted. Good and satisfactory results in the main group of patients amounted to 94.1% and were 1.2 times higher than the comparison group.

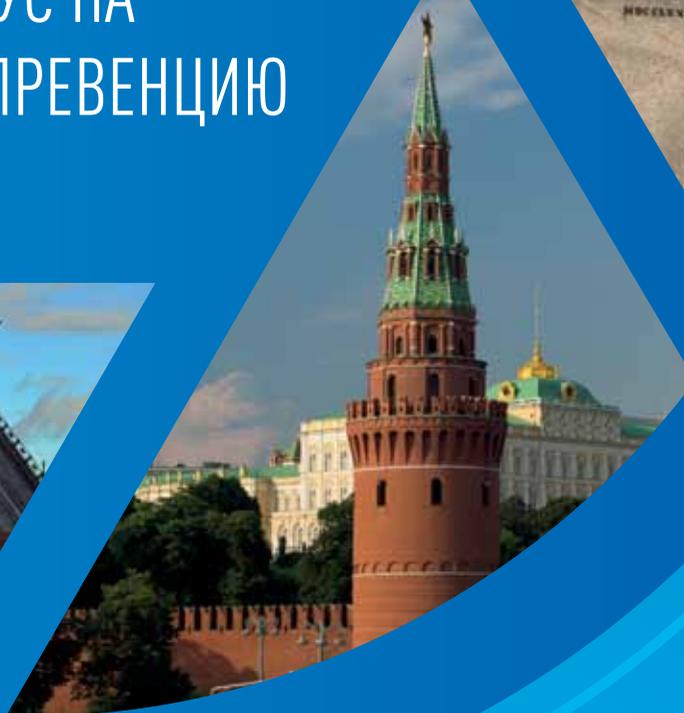
Conclusion. The use of autocytokines, glutargin and vortex pulsed magnetic field in the treatment of patients with chronic pancreatitis helps to reduce the level of cytokines, lipid peroxidation products, activate antioxidant protection, normalize the level of enzymes and improve the quality of life of patients.

Key words: chronic pancreatitis, treatment, cytokines, quality of life

7 июня 2019 г.
Москва, ул. Новый Арбат, д. 36

Научно-практическая
конференция
с международным участием

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
ДВУХ СТОЛИЦ
ФОКУС НА
КАНЦЕРОПРЕВЕНЦИЮ**



Регистрация бесплатная
Подробная информация
на сайте конференции
www.gastrods.ru

Межрегиональная общественная
организация в сфере развития медицины
«Общество гастроэнтерологов
и гепатологов «Северо-Запад»



Билиарнозависимый панкреатит (описание клинического случая)

Е.А. Дубцова, д.м.н., К.А. Никольская, к.м.н., Л.В. Винокурова, д.м.н.,
Д.С. Бордин, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Елена Анатольевна Дубцова, e.dubtsova@mknc.ru

В статье рассматриваются основные причины возникновения острого и хронического билиарнозависимого панкреатита и особенности его лечения. Проанализирован клинический случай острого билиарного панкреатита, развившегося на фоне лечения желчнокаменной болезни, с дальнейшим формированием хронического панкреатита в результате персистенции билиарного сладжа.

Ключевые слова: билиарнозависимый панкреатит, желчнокаменная болезнь, билиарный сладж

Как показали результаты ретроспективного (20-летний период) исследования, посвященного анализу причин развития острого панкреатита, билиарнозависимый панкреатит встречается у 26,9% пациентов [1]. Основной причиной его развития является желчнокаменная болезнь (ЖКБ). Острый панкреатит рассматривается как одно из основных осложнений ЖКБ [2]. Последние десятилетия во всем мире наблюдается тенденция к увеличению частоты развития билиарного панкреатита в результате роста заболеваемости ЖКБ [3]. Так, по данным разных авторов, частота развития билиарного панкреатита у больных ЖКБ составляет 25–90% [4]. Ведущим фактором в патогенезе билиарного панкреатита является повышение давления в желчных протоках вследствие возникновения механического препятствия (конкремент, билиарный сладж, стрик-

тура, опухоль и др.), особенно дистальнее места слияния общего желчного с главным панкреатическим протоком, либо дисфункции сфинктера Одди. Развитие на этом фоне патологического билиопанкреатического рефлюкса и нарушение оттока панкреатического секрета могут привести к возникновению острого билиарного панкреатита [5].

Билиарнозависимый панкреатит отличается от панкреатита иной этиологии (алкогольный, алиментарный, посттравматический) тем, что этиологический фактор, как правило, не устраняется. Его воздействие продолжается на фоне развивающегося процесса в поджелудочной железе (ПЖ) и парапанкреатической клетчатке [6].

Особое значение в развитии билиарного панкреатита придается билиарному сладжу. Частота его выявления у больных с идиопатическим панкреатитом составляет 30–75%. При

исследовании желчи в течение первых суток от начала панкреатической атаки билиарный сладж выявляется в 80% случаев [7].

В одном из исследований ученые наблюдали за 104 пациентами с билиарным сладжем в течение 630 дней (21 месяц). У 25 (24%) больных развились осложнения, такие как холелитиаз, холецистит, холедохолитиаз и панкреатит. При этом у 12 пациентов отмечался некалькулезный холецистит, у двоих – острый калькулезный холецистит. Зарегистрировано шесть случаев холедохолитиаза, один случай холедохолитиаза, четыре – панкреатита [8].

Таким образом, клиническое значение билиарного сладжа переоценить сложно, поскольку он:

- служит источником камнеобразования: желчные камни образуются у 5–20% пациентов за 1–3-летний период;
- способствует развитию структур терминального отдела общего желчного протока и/или стенозирующего папиллита;
- может приводить к развитию острого холецистита, холангита, отключению желчного пузыря (при наличии замазкообразной желчи);
- является причиной билиарного панкреатита.

Кроме того, билиарный сладж, содержащий микролиты, может свободно проходить по протоковой системе и вызы-



вать необъяснимые боли в правом подреберье у 83% больных [9].

Билиарный сладж формируется в желчном пузыре в результате дестабилизации физико-химического состояния желчи и преципитации ее основных компонентов.

К факторам, способствующим персистенции билиарного сладжа, относятся гипотония желчного пузыря и гипертонус сфинктера Одди. Постоянный пассаж сладжа по желчным путям приводит к повреждению слизистой оболочки, главным образом в области сфинктера Одди. Травматизация слизистой оболочки вызвана микролитами, составляющими основную часть билиарного сладжа. Как следствие, сначала развивается вторичная дисфункция сфинктера Одди, затем формируется stenoziruyushiy papillit [4].

Помимо конкрементов и билиарного сладжа обострения панкреатита могут быть вызваны дисфункцией сфинктера Одди [10], в том числе у больных после холецистэктомии [11]. Так, у 18,8% пациентов с хотя бы одним эпизодом острого панкреатита или хроническим идиопатическим панкреатитом выявляется панкреатический тип дисфункции сфинктера Одди [11].

Фармакотерапия билиарнозависимого панкреатита может быть этиологической и патогенетической. При наличии показаний (ЖКБ, обструкция желчного потока) проводится эндоскопическое или хирургическое лечение.

Этиологическая терапия предполагает использование препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Патогенетическая зависит от типа преобладающих нарушений. При гипомоторных нарушениях назначают прокинетики (домперидон, итоприд), при гипертонических – спазмолитики (мебеверин). Применяют также комбинированные препараты,

Ведущим фактором в патогенезе билиарного панкреатита является повышение давления в желчных протоках вследствие возникновения механического препятствия (конкремент, билиарный сладж, стриктура, опухоль и др.), особенно дистальнее места слияния общего желчного с главным панкреатическим протоком, либо дисфункции сфинктера Одди

оказывающие одновременно и холеретическое, и спазмолитическое действие.

По механизму действия спазмолитики подразделяют на нейротропные и миотропные. Нейротропные блокируют процесс передачи нервных импульсов в вегетативных ганглиях и нервных окончаниях, стимулирующих гладкомышечные клетки. Они осуществляют блокаду М1-, М2- и М3-холинорецепторов гладкой мышечной клетки. Среди нейротропных спазмолитиков выделяют:

- природные: атропин, гиосциамин, препараты красавки, платифиллин, скополамин;
- синтетические центральные: адифенин, апрофен, апринал, циклозил;
- полусинтетические периферические: гиосцина бутилбромид.

Миотропные спазмолитики уменьшают мышечный тонус за счет прямого воздействия на гладкомышечные клетки. К таким спазмолитикам относятся блокаторы ионных каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) 4-го типа, нитраты. Миотропные спазмолитики подразделяют:

1) на селективные:

- блокаторы кальциевых каналов (пинаверия бромид, отилония бромид);
- блокаторы натриевых каналов (мебеверин) и донаторы оксида азота (изосорбида динитрат, нитроглицерин, натрия нитропруссид);

2) неселективные: ингибиторы ФДЭ (дротаверин, папаверин, аминофиллин, бенциклан) [12].

Что касается патогенетической терапии, препаратом выбора для пациентов с функциональными заболеваниями билиарного тракта являются лекарственные средства, селективно релаксирующие гладкую мускулатуру органов желудочно-кишечного тракта. Препараты этой группы, в частности мебеверин, обладают релаксирующей селективностью в отношении сфинктера Одди, в 20–40 раз превышающей эффект папаверина. При этом мебеверин оказывает нормализующее действие на мускулатуру кишечника, устраняя функциональный дуоденостаз, гиперперистальтику, спазм и не вызывая при этом нежелательной гипотонии [13]. Рассмотрим клинический пример, демонстрирующий результат успешного лечения билиарнозависимого панкреатита за счет назначения этиологической и патогенетической терапии.

Большая К. 76 лет была госпитализирована в отделение патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова для обследования и лечения по поводу неоднократного обострения хронического панкреатита.

При поступлении – жалобы на боли в верхней половине живота с иррадиацией в спину и грудную клетку, усиливаю-

гастроэнтерология



Таблица 1. Клинический анализ крови

Параметр	Значение	Норма	Единицы измерения
Гемоглобин	12,9	12–15	г/дл
Эритроциты	4,5	3,9–4,7	$\times 10^6$ /мкл
Тромбоциты	317	180–320	$\times 10^3$ /мкл
Лейкоциты	7,6	4–9	$\times 10^9$ /л
Эозинофилы	2	0,5–5	%
Палочкоядерные нейтрофилы	1	1–6	%
Сегментоядерные нейтрофилы	69	47–72	%
Лимфоциты	21	19–37	%
Моноциты	6	3–11	%
Скорость оседания эритроцитов	59	3–20	мм/ч

Таблица 2. Биохимический анализ крови

Параметр	Значение	Норма	Единицы измерения
Общий белок	69	67–87	г/л
Билирубин общий	16	5–19	мкмоль/л
Глюкоза	5,3	3,9–5,9	ммоль/л
Холестерин	5,38	3,1–5,2	ммоль/л
Аланинаминотрансфераза	27	5–34	Ед/л
Аспаратаминотрансфераза	17	5–31	Ед/л
Щелочная фосфатаза	192	30–120	Ед/л
Гамма-глутамилтранспептидаза	108	7–32	Ед/л
Амилаза	67	28–80	Ед/л



Замаскообразная желчь в терминальном отделе общего желчного протока

щиеся после еды, тошноту, отрыжку, снижение массы тела на 16 кг за два года.

Из анамнеза известно, что боли в животе впервые появились несколько лет назад. Больная была госпитализирована с болевым синдромом. Диагностированы холедохолитиаз, механическая желтуха. Проведены эндоскопическая папиллосфинктеротомия, экстракция конкремента холедоха, осложнившаяся панкреонекро-

зом. Проведено консервативное лечение. Через полгода отмечалось повторное ухудшение – интенсивный болевой синдром. Пациентка была вновь госпитализирована. Диагноз: хронический панкреатит, обострение. Через два года выполнена лапароскопическая холецистэктомия. В течение года боли не беспокоили, однако через год они возобновились. Последующие полгода пациентка с диагнозом «обострение хронического панкреатита, транзиторный холедохолитиаз» находилась на стационарном лечении.

При объективном осмотре состояние удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, обычной окраски. Тургор снижен. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений – 76 уд/мин. Артериальное давление – 120/80 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот обычной конфигу-

рации, в эпигастальной области и правом подреберье звездчатые рубцы. При пальпации живот мягкий, болезненный в эпигастальной области. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Лабораторно-инструментальные исследования. Клинический анализ крови без патологических отклонений (табл. 1). В биохимическом анализе крови умеренный холестаза (табл. 2). Фекальная эластаза – свыше 200 мкг/г.

Эзофагогастродуоденоскопия. Парапапиллярный дивертикул. Состояние после папиллотомии. *Ультразвуковое исследование органов брюшной полости.* Признаки диффузного заболевания печени. Билиарная гипертензия. Расширение гепатикохоледоха. Не исключен холедохолитиаз, хотя конкремент не визуализируется. Диффузные изменения поджелудочной железы (признаки хронического панкреатита).

Для определения дальнейшей тактики лечения выполнена эндосонография панкреатобилиарной зоны. Визуализирована замаскообразная желчь в общем желчном протоке (рисунок). Вероятно, именно замаскообразная желчь в терминальном отделе общего желчного протока стала причиной частых обострений хронического билиарнозависимого панкреатита.

Для уменьшения литогенности желчи большой назначили препарат УДХК Эксхол® 500 мг в делимых таблетках в дозе 750 мг/сут в три приема. Благодаря такой форме выпуска Эксхол® 500 мг можно гибко дозировать, сокращая количество принимаемых таблеток [14]. При выборе препаратов УДХК это очень важно. Не менее значимый фактор – экономическая составляющая. Выбор препарата в рассматриваемом случае был обусловлен доступностью длительного курсового лечения.

С целью купирования болевого синдрома, устранения спаз-

ЭКСХОЛ®

Урсодезоксихолевая кислота

Универсальный гепатопротектор
в форме делимой таблетки

500
МГ



Позволяет сократить количество
принимаемых таблеток



Производится на основе самой современной субстанции

Применяется по назначению врача.

Информация для специалистов здравоохранения

реклама

Спарекс®

Мебеверин

Быстро и надолго снимает боль
и дискомфорт в животе



Награжден премией
«ПРИОРИТЕТ 2018»
за уникальные технологии
импортозамещения



Селективный спазмолитик с
матричным высвобождением
лекарственного вещества¹



Действует через 15 минут
и в течение 12 часов^{1,2}



Разрешен с 12 лет¹

1. Инструкция по применению препарата

2. Eisenburg J., Kreis W., 1978; Connel A.M., 1985; Evans P.R., Bak Y.T., 1996 и др.

Применяется по назначению врача

Информация для специалистов здравоохранения



КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН

www.canonpharma.ru

реклама



ма и улучшения пассажа желчи в кишку был назначен Спарекс® по 200 мг в два приема перед едой. Через три месяца лечения отмечалась положительная динамика в виде полного купирования болевого синдрома, нормализации биохимических показателей. Наблюдение за больной в последующие шесть месяцев показало отсутствие рецидивов билиарнозависимого панкреатита.

По данным Н.А. Агафоновой и соавт. [14], российский препарат мебеверина Спарекс® не только купирует боль, но и

улучшает реологические свойства желчи при ЖКБ.

Оценка безопасности и переносимости мебеверина проводилась в исследованиях, включивших свыше 3500 больных [13]. Во всех исследованиях отмечалась хорошая переносимость препарата без развития побочных эффектов, в том числе при увеличении дозы. Мебеверин не вызывает гематологических и биохимических изменений, не оказывает типичных антихолинергических эффектов, в связи с чем может назначаться пациентам с гипертрофией пред-

стательной железы и глаукомой [13], что актуально для пожилых больных.

Таким образом, несмотря на проведенную папиллосфинктеротомию, отток желчи был нарушен, что в свою очередь провоцировало обострения хронического панкреатита. Данных о формировании стриктур не получено. В связи с этим хирургическое вмешательство было нецелесообразным. Ситуация была разрешена путем применения препарата УДХК (Эксхол®) и селективного миотропного спазмолитика (Спарекс®). ☉

Литература

1. Chen Y., Zak Y., Hernandez-Boussard T. et al. The epidemiology of idiopathic acute pancreatitis, analysis of the nationwide inpatient sample from 1998 to 2007 // *Pancreas*. 2013. Vol. 42. № 1. P. 1–5.
2. Pasternak A., Szura M., Gil K. et al. Metabolism of bile with respect to etiology of gallstone disease – systematic review // *Folia Med. Cracov*. 2014. Vol. 54. № 2. P. 5–16.
3. Chang Y.R., Jang J.Y., Kwon W. et al. Changes in demographic features of gallstone disease: 30 years of surgically treated patients // *Gut Liver*. 2013. Vol. 7. № 6. P. 719–724.
4. Ильченко А.А. Билиарный панкреатит: клинические аспекты проблемы // *Медицинский совет*. 2011. № 11–12. С. 62–66.
5. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2011.
6. Власов А.П., Келейников С.Б., Кукош М.В. Патогенетические компоненты терапии острого деструктивного панкреатита. Сб. материалов Всероссийского пленума проблемной комиссии «Неотложная хирургия». Н. Новгород, 2009.
7. Ильченко А.А. Диагностика билиарного сладжа в практике врача-терапевта поликлиники // *Справочник поликлинического врача*. 2009. № 10. С. 59–63.
8. Hill P.A., Harris R.D. Clinical importance and natural history of biliary sludge in outpatients // *J. Ultrasound Med*. 2016. Vol. 35. № 3. P. 605–610.
9. Abeysuriya V., Deen K.I., Navarathne N.M. Biliary microlithiasis, sludge, crystals, microcrystallization, and usefulness of assessment of nucleation time // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int*. 2010. Vol. 9. № 3. P. 248–253.
10. Rehman A., Affronti J., Rao S. Sphincter of Oddi dysfunction: an evidence-based review // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2013. Vol. 7. № 8. P. 713–722.
11. Fischer M., Hassan A., Sipe B.W. et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and manometry findings in 1,241 idiopathic pancreatitis patients // *Pancreatology*. 2010. Vol. 10. № 4. P. 444–452.
12. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И., Ардатская М.Д. Современная спазмолитическая терапия в практике врача-терапевта // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2013. № 4. С. 78–83.
13. Ардатская М.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта: проблемы диагностики и лечения // *Фарматека*. 2012. № 2. С. 71–77.
14. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н. Билиарный сладж: возможности консервативной терапии // *Лечебное дело*. 2016. № 3. С. 28–34.

Biliary-Dependent Pancreatitis (Clinical Case Description)

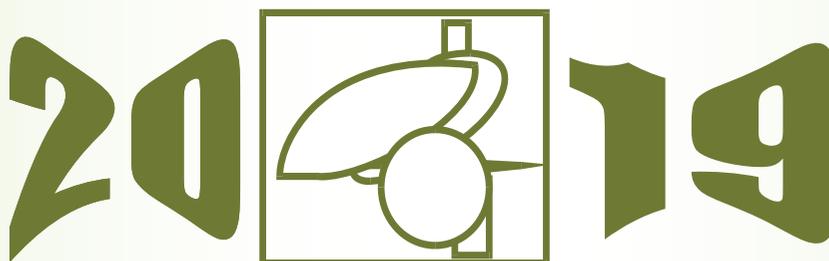
E.A. Dubtsova, DM, K.A. Nikolskaya, PhD, L.V. Vinokurova, DM, D.S. Bordin, DM, Prof.
A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

Contact person: Elena Anatolyevna Dubtsova, e.dubtsova@mknc.ru

The article deals with the main causes of acute and chronic biliary-dependent pancreatitis and features of its treatment. Analyzed the clinical case of acute biliary pancreatitis developed during treatment of cholelithiasis with further formation of chronic pancreatitis due to persistence of biliary sludge.

Key words: biliary-dependent pancreatitis, cholelithiasis, biliary sludge

ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ, ГЕПАТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
XXVI КОНГРЕСС
ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ И СТРАН СНГ
«Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей»
Москва, 26–28 марта 2019 года



Глубокоуважаемые коллеги!

В марте 2019 года в Москве состоится очередной XXVI конгресс, посвященный актуальным проблемам гастроэнтерологии детского возраста. Оргкомитет приглашает всех желающих принять участие в его работе. На конгрессе будут обсуждаться научные и практические вопросы, связанные с изучением этиологии и патогенеза, разработкой методов диагностики, консервативного и оперативного лечения заболеваний пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы и печени у детей, а также вопросы детской диетологии.

Участие в конгрессе и публикация тезисов бесплатные!

Место проведения: Москва, гостиница «Салют». Адрес: Москва, Ленинский проспект, д. 158.

Проезд от станции метро «Юго-Западная» автобусом №720 до остановки «Гостиница Салют». Далее пройти 50 метров до шлагбаума (центральный въезд в гостиницу). От аэропорта «Внуково» автобусом №611 (кроме автобуса-экспресс) или на маршрутном такси №45 до остановки «Гостиница „Салют“».

При бронировании номеров в гостинице «Салют» участникам конгресса предоставляется скидка. Условия предоставления скидки будут представлены в дальнейшей информации.

Программа конгресса подана для включения в систему НМО.

Информация на сайте odgru.ru

Для получения баллов НМО необходимо подать заявку с 14 февраля по 10 марта 2017 года, отправив по адресу congresspg@gmail.com письмо с информацией: ФИО, место работы, должность, звание, e-mail. Все вопросы по поводу участия можно согласовать по e-mail: congresspg@gmail.com

Оргкомитет конгресса



Эффективность ведолизумаба у пациента с предшествующей терапией тремя препаратами анти-ФНО-альфа

О.В. Князев, д.м.н., А.В. Каграманова, к.м.н., А.А. Лищинская, к.м.н.,
Д.С. Кулаков, А.И. Парфенов, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Олег Владимирович Князев, oleg7@bk.ru

В статье представлены результаты многоцентрового международного исследования ENEIDA, в котором оценивали эффективность и безопасность ведолизумаба в реальной клинической практике на большой популяции пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), а также определяли предикторы ответа на терапию. Исследование позволило идентифицировать прогностические факторы краткосрочного ответа и эффективность препарата, определить долю пациентов, у которых со временем лечение становится неэффективным, и частоту прекращения лечения у больных, ранее не описанных в популяционной когорте.

В исследовании ENEIDA сравнение проводилось между группами пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона. В отличие от других наблюдательных исследований в исследовании ENEIDA включали только пациентов с активным заболеванием с целью получения более объективного ответа на терапию. На основании результатов исследования был сделан вывод, что ведолизумаб эффективен даже у резистентных пациентов с ВЗК.

На фоне его применения отмечаются ремиссия или положительный эффект более чем в 2/3 случаев, минимальное количество побочных эффектов.

Эффективность ведолизумаба продемонстрирована на примере пациента с язвенным колитом с предшествующей терапией тремя препаратами анти-ФНО-альфа, на которые развилась вторичная потеря ответа.

Ключевые слова: ведолизумаб, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона

Введение

Появление ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) альфа кардинально изменило подход к лечению воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), обозначив перед врачами новые цели: достижение и поддержание

бесстероидной ремиссии, профилактики осложнений ВЗК, предупреждение операций, снижение частоты госпитализаций по поводу обострения ВЗК, улучшение качества жизни. Однако часть пациентов, получающих препараты анти-ФНО-альфа, не отвечают на

лечение (первичная неэффективность) или утрачивают ответ на препарат спустя время (вторичная неэффективность) [1–3]. Именно этим объясняется необходимость разработки новых методов лечения ВЗК, направленных на различные мишени, с использованием препаратов с более специфичным механизмом локального действия в органе воспаления.

Ведолизумаб – моноклональное антитело, блокирующее миграцию лейкоцитов в слизистую оболочку кишечника за счет ингибирования альфа-4-бета-7-интегрина. Препарат одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и Европейским медицинским агентством в 2014 г., а также Министерством здравоохранения РФ в 2016 г. для лечения язвенного колита и болезни Крона умеренной и высокой активности [4, 5].

Исследования ведолизумаба

Эффективность ведолизумаба для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с ВЗК доказана в клинических исследованиях GEMINI 1, 2 и 3 [6–11]. Кроме того, долгосрочная эффективность и безопасность препарата подтверждены результатами исследований долгосрочной безопасности (GEMINI-LTS), в которые были включены участники исследования GEMINI [10, 11]. Однако



в аспекте реальной клинической практики участники клинических испытаний не являлись репрезентативными. Из всех пациентов, с которыми врачи сталкиваются в повседневной практике, только около трети могли бы соответствовать критериям включения в исследование GEMINI [12].

На сегодняшний день информация об эффективности и безопасности препарата в реальной клинической практике весьма ограничена [12–20]. Недостаточно изучена долгосрочная эффективность ведолизумаба, поскольку лишь в трех исследованиях ее оценивали в течение года [15, 18, 20]. Сказанное подтверждает необходимость проведения дополнительных постмаркетинговых исследований для определения длительности применения, долгосрочной эффективности и безопасности препарата в условиях реальной клинической практики.

В многоцентровом международном исследовании ENEIDA, результаты которого были опубликованы в 2018 г., анализировали эффективность ведолизумаба при индукции клинической ремиссии к 14-й неделе в большой популяции пациентов с ВЗК и определяли предикторы ответа на терапию [21]. Кроме того, оценивали долгосрочную эффективность ведолизумаба, а также его безопасность в большой многоцентровой когорте пациентов с ВЗК [21].

В исследовании участвовала самая большая когорта пациентов с ВЗК, получавших ведолизумаб в реальной клинической практике. Период наблюдения также был самым продолжительным. Как показали результаты, ведолизумаб эффективен в реальной клинической практике даже в популяции пациентов с ВЗК, резистентных к предшествующей терапии. После индукционного курса две трети пациентов ответили на лечение, более 40% имели клиническую ремиссию. Определение на 14-й неделе терапии прогностических факторов наступления ремиссии позволило выявить подгруппу пациентов, у которых будет достигнут наилучший эффект.

Установлено, что у пациентов с болезнью Крона, а также у пациентов с наиболее тяжелым течением болезни на исходном уровне (операции в анамнезе, высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), высокая активность заболевания) реже наблюдается ремиссия на 14-й неделе исследования. Почти у 30% пациентов, ответивших на индукционный курс лечения, впоследствии развилась первичная неэффективность. После эскалации дозы препарата примерно у 60% пациентов ответ на терапию был восстановлен. Болезнь Крона (но не язвенный колит) и более высокий уровень СРБ после индукции служат независимыми факторами, связанными с утратой ответа на лечение.

В нескольких исследованиях с участием менее 300 пациентов в течение ограниченного периода наблюдения оценивали эффективность ведолизумаба в реальной клинической практике [12–20]. Согласно полученным результатам, около 80% пациентов ответили на лечение на 14-й неделе с учетом как ремиссии, так и ответа на терапию [12–14, 16]. Установлено, что использование препаратов анти-ФНО-альфа в анамнезе не связано с вероятностью достижения ремиссии на 14-й неделе [12–14, 16]. Кроме того, у пациентов с болезнью Крона ремиссия наблюдается реже, чем у пациентов с язвенным колитом. Это первое исследование, показавшее, что в условиях реальной клинической практики эффективность ведолизумаба у пациентов с язвенным колитом выше, чем у пациентов с болезнью Крона [21].

В большинстве исследований, основанных на популяционных данных, пациентов с болезнью Крона и пациентов с язвенной болезнью анализировали отдельно. Возможно, показатели были недостаточно высокими, чтобы продемонстрировать эту связь. Ни комбинированное лечение глюкокортикостероидами (ГКС), ни применение иммуномодуляторов не повышало ответ на лечение ведолизумабом на 14-й неделе в отличие от использования препаратов ан-

ти-ФНО-альфа. Некоторые врачи предлагают начинать лечение комбинацией ведолизумаба и ГКС для улучшения ответа на индукционный курс. Однако в исследовании ENEIDA присоединение ГКС во время индукционного курса не способствовало достижению лучших результатов. Кроме того, показано, что пациенты, получавшие ГКС во время индукции, реже достигали ремиссии на 14-й неделе. Это можно объяснить включением в исследование более тяжелых пациентов из тех, кто получал ГКС [14, 17]. В исследовании ENEIDA наблюдалась тенденция к более частому назначению ГКС более тяжелым пациентам (53, 62,7 и 67,0% при легком, среднетяжелом и тяжелом заболевании на исходном уровне соответственно; $p=0,045$). Исследователи пришли к выводу, что ГКС целесообразно назначать во время фазы индукции пациентам с ВЗК, поскольку преимущество комбинации не доказано. Ключевой вопрос терапии биологическими препаратами – влияние предыдущего лечения препаратами анти-ФНО-альфа на эффективность ведолизумаба. При проведении post-hoc-анализа исследований GEMINI оценивали эффективность ведолизумаба при болезни Крона и язвенном колите с учетом предыдущей терапии анти-ФНО-альфа [8, 22]. Последовательно продемонстрированы преимущества лечения ведолизумабом при индукции и поддержке клинического ответа и ремиссии как у пациентов с неэффективностью терапии анти-ФНО-альфа в анамнезе, так и у анти-ФНО-альфа-«наивных» пациентов, по сравнению с плацебо. Авторы отметили, что частота ответа и ремиссии у пациентов с болезнью Крона, не использовавших ранее препараты анти-ФНО-альфа, была выше, чем у пациентов, у которых в анамнезе имелись указания на неэффективность препаратов анти-ФНО-альфа [22]. Хорошие результаты сохранялись и на 52-й неделе. Аналогичные результаты наблюдались и у пациентов с язвенным колитом, не получавших ранее препараты анти-ФНО-альфа. У таких

частоты ответа



пациентов показатели ответа (абсолютная разница 15,5%) по сравнению с плацебо на шестой неделе были выше, чем у пациентов, ранее получавших анти-ФНО-альфа (абсолютная разница 7%). В то же время при поддерживающей терапии абсолютные различия с плацебо были одинаковы в обеих группах. При сравнении пациентов, получавших анти-ФНО-альфа-препараты, и анти-ФНО-альфа-«наивных» пациентов статистический анализ не проводился. Однако у больных, резистентных к анти-ФНО-альфа-терапии, наблюдалось более тяжелое течение болезни из-за продолжительности заболевания, более высокий уровень фекального кальпротектина, более высокий процент хирургических вмешательств, а также чаще регистрировались внекишечные проявления. Эти факторы тесно связаны с отсутствием ответа на биологические препараты, в том числе ведолизумаб.

В исследовании ENEIDA анализировали связь между неэффективностью ведолизумаба и проводимой ранее терапией анти-ФНО-альфа или более тяжелым течением заболевания [21]. Исследователи не наблюдали влияния предыдущего воздействия анти-ФНО-альфа на ранний или долгосрочный эффект (ремиссия на 14-й неделе: 57,6% пациентов, не получавших терапию анти-ФНО-альфа, 51,2% пациентов с неэффективностью одного препарата анти-ФНО-альфа, 44,0% пациентов с неэффективностью одного и более препаратов анти-ФНО-альфа) [22].

В ряде исследований показан устойчивый эффект от лечения ведолизумабом в течение длительного периода времени [20]. В исследовании ENEIDA часть пациентов (приблизительно 30% в год) утрачивала ответ на лечение во время наблюдения. Частота случаев утраты ответа в нашей когорте была аналогична той, которая описана у пациентов, получавших препараты анти-ФНО-альфа после неэффективности предыдущей терапии анти-ФНО-альфа [23, 24]. Исследование GEMINI-LTS является

продолжением III фазы исследования безопасности и эффективности ведолизумаба у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом – участников исследований C13004, GEMINI 1, 2 и 3. Недавно опубликованный промежуточный анализ данных исследования GEMINI-LTS [10, 11] показал, что частота ремиссии была стабильной на протяжении 152 недель наблюдения. Тем не менее пациенты, выбывшие из исследования, например из-за утраты ответа, не были включены в анализ. После того как это обстоятельство было принято во внимание, вновь рассчитанные показатели частоты ответа и ремиссии изменились. В зарегистрированной популяции пациентов с болезнью Крона в 71% случаев состояние ремиссии отмечалось на 52-й неделе, в 69% – на 104-й неделе, в 43% случаев – на 152-й неделе. Для пациентов с язвенным колитом эти показатели составили 74, 78 и 46% соответственно. Кроме того, такой эффект не зависел от предыдущей терапии анти-ФНО-альфа. Очень важно, что в когорте ENEIDA утрата ответа и эффективность препарата не были связаны с предыдущим использованием препаратов анти-ФНО-альфа.

В научной литературе продолжается дискуссия о том, следует ли назначать биологические препараты в комбинации с иммуномодуляторами для предотвращения утраты ответа, главным образом из-за иммуногенности. Несмотря на низкую иммуногенность ведолизумаба, в исследованиях GEMINI сопутствующие иммуномодуляторы приводили к снижению иммуногенности препарата [6, 7, 9]. Между тем в исследовании ENEIDA комбинированная терапия (ведолизумаб и иммуномодуляторы) не имела преимуществ перед ведолизумабом в качестве монотерапии как при индукции, так и в целях предотвращения утраты долгосрочного ответа [21].

Что касается безопасности, частота побочных эффектов в исследовании ENEIDA соответствовала таковой как в клинических, так и в других популяционных иссле-

дованиях [25]. Как и в других когортах, большинство пациентов могли продолжать лечение, менее 3% пациентов должны были прервать терапию ведолизумабом [21]. Наиболее распространенными побочными эффектами были инфекции (как правило, со стороны пазух носа и легких, а также желудочно-кишечные инфекции). За ними следовали инфузионные реакции и кожные проявления. Это также согласуется с более ранними результатами применения ведолизумаба [21].

Данные испытания GEMINI показали аналогичную общую частоту побочных эффектов ведолизумаба и плацебо, что также подтверждается кокрейновским обзором [26]. В исследовании ENEIDA ухудшение перианальных проявлений отмечалось у двух пациентов [21]. Подобное осложнение также описано в других популяционных когортах [12].

Исследование ENEIDA имеет несколько преимуществ перед регистрационными клиническими исследованиями. Самая большая по численности когорты пациентов с ВЗК, получавших ведолизумаб, и самое длительное наблюдение позволяют идентифицировать не описанные в популяционной когорте прогностические факторы краткосрочного ответа, эффективность препарата, а также определить долю пациентов, у которых со временем эффективность лечения утрачивается, и частоту прекращения лечения. В исследовании ENEIDA проведено сравнение между группами пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона. В отличие от других наблюдательных исследований в исследовании ENEIDA участвовали только пациенты с активным заболеванием с целью получения более объективного стандартизированного ответа на терапию. Чтобы преодолеть потенциальную гетерогенность в клинической оценке, клиницистам было предложено рассчитать индекс Харви – Брэдшоу (для болезни Крона) и баллы по шкале Мейо (для язвенного колита) во время каждого посещения пациента. Оба индекса и их



предельные значения были недавно рекомендованы организационным комитетом из 28 экспертов по ВЗК [27].

В долгосрочной перспективе часть пациентов прекращает лечение, обычно из-за утраты ответа. Эта цифра аналогична той, которая описана в когортах пациентов, резистентных к терапии анти-ФНО-альфа. Наконец, именно болезнь Крона, а не язвенный колит и более тяжелое течение заболевания ухудшают как краткосрочную, так и долгосрочную эффективность препарата. Между тем одновременное лечение иммуномодуляторами, видимо, не влияет ни на улучшение краткосрочного ответа, ни на предотвращение утраты ответа [21].

Исследователи пришли к заключению, что ведолизумаб эффективен даже в резистентной когорте пациентов с ВЗК, способствует достижению ремиссии или положительного эффекта у более чем 2/3 пациентов. На фоне применения препарата развивается минимальное количество побочных явлений [21]. В подтверждение сказанного приведем пример.

Клинический случай

Пациент А., 1986 года рождения. Диагноз язвенного колита установлен в мае 2011 г. на основании жалоб (жидкий стул до 12 раз в сутки с примесью крови и слизи) и данных колоноскопии (слизистая оболочка толстой кишки на всем протяжении резко гиперемирована, отечна; сосудистый рисунок отсутствует; складки не определяются; просвет кишки умеренно сужен за счет отека; множественные язвенные дефекты точечной и полигональной формы, покрытые фибрином; в просвете кровянистое и гноевидное содержимое; контактная кровоточивость умеренная). В соответствии с общепринятыми рекомендациями, проведена терапия преднизолоном 60 мг/сут, месалазином 4 г/сут, а также местная терапия (микроклизмы с дексаметазоном 4 мг). На фоне терапии стул стал регулярным – один раз в сутки (без примесей крови и слизи). Че-

рез два месяца после отмены преднизолона вновь отмечалось обострение заболевания – жидкий стул до десяти раз в сутки с примесью крови. Заболевание осложнилось гипоальбуминемией, железодефицитной анемией. Возобновлена терапия ГКС, проведена коррекция водно-электролитных и белково-энергетических нарушений, начата терапия иммуносупрессорами. Из-за высокой активности, непрерывного течения заболевания и формирования гормонозависимости с 15 января 2012 г. начата антицитокиновая терапия генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) инфликсимабом по стандартной схеме 5 мг/кг. Пациент продолжал прием азатиоприна 150 мг/сут и месалазина 4 г/сут. На фоне проводимой терапии достигнута клиничко-эндоскопическая ремиссия заболевания.

Контрольная колоноскопия от 2 апреля 2012 г.: слизистая оболочка слепой, восходящей, поперечно-ободочной кишок и дистального отдела сигмовидной кишки очагово гиперемирована. Сосудистый рисунок сглажен. Складки нормальной высоты. Слизистая оболочка остальных отделов розовая, гладкая, блестящая. Сосудистый рисунок усилен, перестроен. Единичные псевдополипозные разрастания до 0,3 см в диаметре. Контактная кровоточивость отсутствует.

С 2012 по 2015 г. на фоне терапии инфликсимабом в комбинации с иммуносупрессорами и месалазином пациент чувствовал себя удовлетворительно. Однако в декабре 2015 г. появился жидкий стул до 4–6 раз в сутки с примесью крови и слизи. Схема терапии оптимизирована за счет инфликсимаба (5 мг/кг массы тела каждые четыре недели). Несмотря на оптимизацию терапии, в течение шести месяцев сохранялся жидкий стул до четырех раз в сутки с примесью крови и слизи. Вследствие вторичной неэффективности инфликсимаба пациента перевели на другой ГИБП – препарат голимумаб. На фоне его применения зафиксирована положительная динамика – менее выраженная

боль в животе, стул три-четыре раза в сутки, уменьшение примеси крови в стуле.

28 апреля 2016 г. выполнена контрольная ректосигмоколоноскопия: слизистая оболочка прямой, сигмовидной и нисходящей кишок гиперемирована, резко отечна. Сосудистый рисунок отсутствует. В просвете гноевидная слизь и кровь. Множественные сливные язвенные дефекты полигональной формы, некоторые из них занимают 1/3 окружности кишки. Выраженная контактная кровоточивость. Просвет этих отделов сужен за счет отека. Слизистая оболочка остальных отделов толстой кишки розовая, гладкая, блестящая с умеренной гиперемией и отеком на высоте складок в восходящей кишке. Сосудистый рисунок отчетливый. Циркулярные складки слизистой средней величины. Стенки кишки эластичные. Просвет кишки не деформирован, ее тонус сохранен. Заключение: язвенный колит, тотальное поражение. Прямая, сигмовидная и нисходящая кишки – активность процесса высокая (индекс Мейо – 8 баллов). Правые отделы – эндоскопическая ремиссия.

Гистологическое заключение: фрагменты слизистой оболочки толстой кишки с диффузной густой полиморфноклеточной инфильтрацией со значительной примесью эозинофильных гранулоцитов, полиповидной гиперплазией, нарушением гистоархитектоники кишечных крипт, очаговыми поверхностными эрозиями, формированием единичных крипт-абсцессов, лимфоидными агрегатами. Морфологическая картина соответствует язвенному колиту высокой степени активности (индекс Гебса – 4,5).

На фоне продолжавшегося лечения без существенной динамики сохранялись умеренные боли в животе перед дефекацией, жидкий стул до 4–6 раз в сутки с прожилками крови. Учитывая сохраняющуюся активность язвенного колита и неэффективность двух ингибиторов ФНО-альфа, больному предложили оперативное лечение, от которого он категорически

гастроэнтерология



отказался. Начата терапия ГКС 120 мг/кг внутривенно, продолжена терапия иммуносупрессорами и начата терапия третьим ГИБП – адалимумабом по схеме. На фоне терапии отмечалась слабopоложительная динамика, однако сохранялись умеренные боли в животе

перед дефекацией, жидкий стул до четырех-пяти раз в сутки с прожилками крови. Пациент похудел на 15 кг за год.

Ввиду сохранявшейся активности язвенного колита (рис. 1 и 2), неэффективности терапии тремя ГИБП, категорического отказа от

оперативного лечения принято решение о назначении ГИБП с другим механизмом действия.

До начала терапии ведолизумабом в общеклиническом анализе крови (ОАК) выявлены лейкоциты $12,2 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы – 14%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 25 мм/ч. Биохимический анализ крови: уровни СРБ – 101,9 мг/л, сывороточного железа – 1,6 мкм/л, ферритина – 6 мкг/л, общего белка – 58 г/л, альбумина – 28,5 г/л. Уровень фекального кальпротектина > 1800 мкг/г.

На фоне терапии в течение двух месяцев от ее начала состояние и самочувствие пациента значительно улучшились: стул регулярный один-два раза в сутки без крови и слизи. ОАК: лейкоциты – $8,3 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы – 3%, СОЭ – 15 мм/ч. Биохимический анализ крови: уровни СРБ – 4,9 мг/л, сывороточного железа – 17,3 мкм/л, ферритина – 44 мкг/л, общего белка – 72 г/л, альбумина – 33,5 г/л. Уровень фекального кальпротектина – 200 мкг/г.

В июне 2017 г. выполнена контрольная колоноскопия: слизистая оболочка слепой, восходящей и поперечно-ободочной кишок, а также дистального отдела сигмовидной кишки очагово гиперемирована. Сосудистый рисунок сглажен. Складки нормальной высоты. Слизистая оболочка остальных отделов розовая, гладкая, блестящая. Сосудистый рисунок усилен, перестроен. Контактная кровоточивость отсутствует. Заключение: язвенный колит, ремиссия. Индекс Мейо – 1 балл (рис. 3).

По результатам гистологического исследования также отмечалась значительная положительная динамика: активизация пролиферативных процессов с гиперплазией эпителия и усилением образования мелких и крупных фолликулов в слизистой оболочке и подслизистом слое, увеличением количества бокаловидных клеток в эпителии слизистой оболочки кишки по сравнению с исходным уровнем. Лишь в базальных отделах слизистой оболочки сохранялись небольшие фолликулоподобные скопления лимфоцитов (рис. 4).

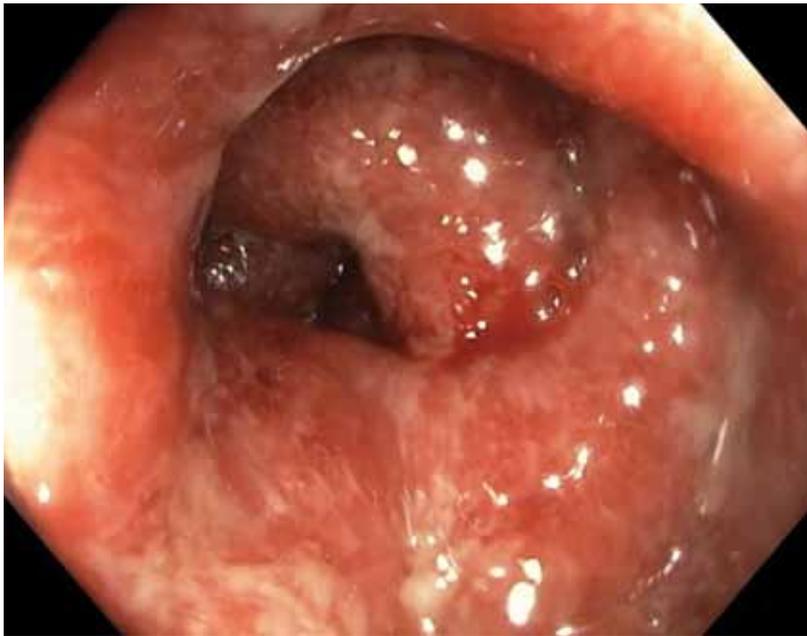


Рис. 1. Больной А. 32 лет (колоноскопия, январь 2017 г.): слизистая оболочка толстой кишки резко отечна, гиперемирована, множественные эрозии, контактная кровоточивость. Индекс Мейо – 6

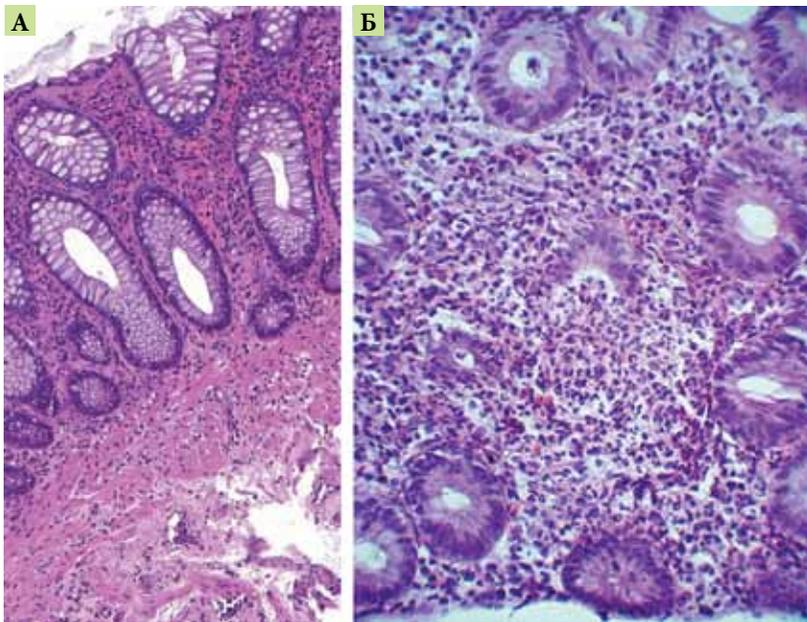


Рис. 2. Больной А. 32 лет: диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация (А), формирование крипт-абсцесса (Б). Окраска гематоксилином и эозином (250-кратное увеличение)



Пациент продолжает терапию ведолизумабом 300 мг каждые восемь недель, препаратами 5-АСК, азатиоприном.

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует сложности ведения пациентов с язвенным колитом. Несмотря на полный объем медикаментозной терапии, проводимой в соответствии с рекомендуемым алгоритмом [28], пациенты утрачивают ответ на терапию ГИБП. Последующее назначение ГИБП с аналогичным механизмом действия (анти-ФНО-альфа) менее эффективно, чем первое назначение. Тем не менее у пациента с резистентностью к препаратам анти-ФНО-альфа на фоне прогрессирующего и трудно контролируемого течения заболевания ведолизумаб продемонстрировал высокую эффективность и способствовал наступлению клинико-эндоскопической ремиссии в соответствии с современной концепцией лечения до достижения цели при язвенном колите [27].

Кроме того, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что наиболее выраженный благоприятный эффект ведолизумаба наблюдается у анти-ФНО-альфа-«наивных» пациентов, что позволяет рекомендовать его в качестве первой линии биологической терапии при язвенном колите и болезни Крона умеренной и высокой активности [8, 22]. ●



Рис. 3. Больной А. 32 лет (колоноскопия, июнь 2017 г.): слизистая очагово гиперемирована, сосудистый рисунок сглажен. Индекс Мейо – 1

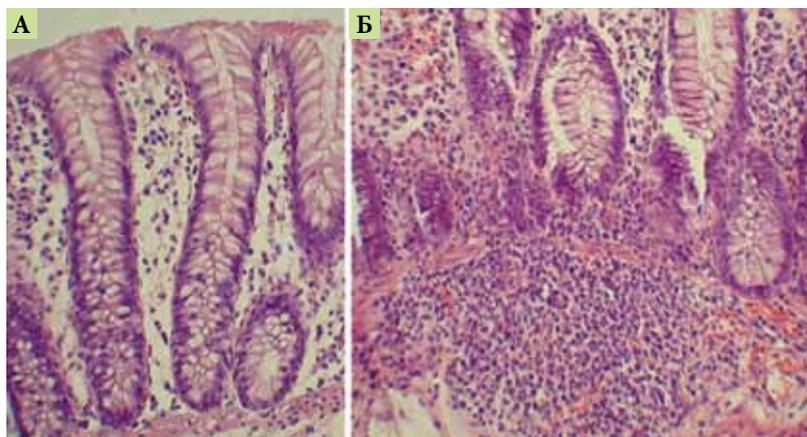


Рис. 4. Больной А. 32 лет: нормализация поверхностного эпителия и структуры крипт на отдельных участках слизистой оболочки толстой кишки (А) с сохранением фолликулоподобных скоплений лимфоцитов в базальных отделах (Б) после терапии ведолизумабом. Окраска гематоксилином и эозином (120-кратное увеличение)

Литература

1. Gisbert J.P., Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review // *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104. № 3. P. 760–767.
2. Chaparro M., Martínez-Montiel P., van Domselaar M. et al. Intensification of infliximab therapy in Crohn's disease: efficacy and safety // *J. Crohns Colitis.* 2012. Vol. 6. № 1. P. 62–67.
3. Chaparro M., Panes J., García V. et al. Long-term durability of infliximab treatment in Crohn's disease and efficacy of dose 'escalation' in patients losing response // *J. Clin. Gastroenterol.* 2011. Vol. 45. № 2. P. 113–118.
4. Soler D., Chapman T., Yang L.L. et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009. Vol. 330. № 3. P. 864–875.
5. Инструкция по применению лекарственного препарата для лекарственного применения Энтивио® ЛП-003697-220616.
6. Feagan B.G., Rutgeerts P., Sands B.E. et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 8. P. 699–710.
7. Sands B.E., Feagan B.G., Rutgeerts P. et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed // *Gastroenterology.* 2014. Vol. 147. № 3. P. 618–627.e3.
8. Sands B.E., Sandborn W.J., van Assche G. et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naive to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy // *Inflamm. Bowel Dis.* 2017. Vol. 23. № 1. P. 97–106.

гастроэнтерология



9. Sandborn W.J., Feagan B.G., Rutgeerts P. et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 8. P. 711–721.
10. Loftus E.V.Jr., Colombel J.F., Feagan B.G. et al. Long-term efficacy of vedolizumab for ulcerative colitis // J. Crohns Colitis. 2017. Vol. 11. № 4. P. 400–411.
11. Vermeire S., Loftus E.V.Jr., Colombel J.F. et al. Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's disease // J. Crohns Colitis. 2017. Vol. 11. № 4. P. 412–424.
12. Shelton E., Allegretti J.R., Stevens B. et al. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients: a multicenter cohort // Inflamm. Bowel Dis. 2015. Vol. 21. № 12. P. 2879–2885.
13. Baumgart D.C., Bokemeyer B., Drabik A. et al. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice – a nationwide consecutive German cohort study // Aliment. Pharmacol. Ther. 2016. Vol. 43. № 10. P. 1090–1102.
14. Amiot A., Grimaud J.C., Peyrin-Biroulet L. et al. Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2016. Vol. 14. № 11. P. 1593–1601.e2.
15. Dulai P.S., Singh S., Jiang X. et al. The Real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: results from the US VICTORY consortium // Am. J. Gastroenterol. 2016. Vol. 111. № 8. P. 1147–1155.
16. Kopylov U., Ron Y., Avni-Biron I. et al. Efficacy and safety of vedolizumab for induction of remission in inflammatory bowel disease – the Israeli real-world experience // Inflamm. Bowel Dis. 2017. Vol. 23. № 3. P. 404–408.
17. Stallmach A., Langbein C., Atreya R. et al. Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease – a prospective multicenter observational study // Aliment. Pharmacol. Ther. 2016. Vol. 44. № 11–12. P. 1199–1212.
18. Allegretti J.R., Barnes E.L., Stevens B. et al. Cohort of patients with inflammatory bowel disease treated with vedolizumab. Predictors of clinical response and remission at 1 year among a multicenter // Dig. Dis. Sci. 2017. Vol. 62. № 6. P. 1590–1596.
19. Eriksson C., Marsal J., Bergemalm D. et al. Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG) // Scand. J. Gastroenterol. 2017. Vol. 52. № 6–7. P. 722–729.
20. Amiot A., Serrero M., Peyrin-Biroulet L. et al. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicenter cohort study // Aliment. Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 46. № 3. P. 310–321.
21. Chaparro M., Garre A., Ricart E. et al. Short and long-term effectiveness and safety of vedolizumab in inflammatory bowel disease: results from the ENEIDA registry // Aliment. Pharmacol. Ther. 2018. Vol. 48. № 8. P. 839–851.
22. Feagan B.G., Rubin D.T., Danese S. et al. Efficacy of vedolizumab induction and maintenance therapy in patients with ulcerative colitis, regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonists // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2017. Vol. 15. № 2. P. 229–239.e5.
23. Chaparro M., Andreu M., Barreiro-de Acosta M. et al. Effectiveness of infliximab after adalimumab failure in Crohn's disease // World J. Gastroenterol. 2012. Vol. 18. № 37. P. 5219–5224.
24. Chaparro M., Panés J., García V. et al. Long-term durability of response to adalimumab in Crohn's disease // Inflamm. Bowel Dis. 2012. Vol. 18. № 4. P. 685–690.
25. Colombel J.F., Sands B.E., Rutgeerts P. et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease // Gut. 2017. Vol. 66. № 5. P. 839–851.
26. Mosli M.H., MacDonald J.K., Bickston S.J. et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a Cochrane systematic review and meta-analysis // Inflamm. Bowel Dis. 2015. Vol. 21. № 5. P. 1151–1159.
27. Peyrin-Biroulet L., Sandborn W., Sands B.E. et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target // Am. J. Gastroenterol. 2015. Vol. 110. № 9. P. 1324–1338.
28. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита // Колопроктология. 2017. № 1 (59). С. 6–30.

The Effectiveness of Vedolizumab in a Patient with Prior Therapy with Three Anti-TNF-alpha Drugs

O.V. Knyazev, DM, A.V. Kagramanova, PhD, A.A. Lishchinskaya, PhD, D.S. Kulakov, A.I. Parfyonov, DM, Prof. A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

Contact person: Oleg Vladimirovich Knyazev, oleg7@bk.ru

The article presents the results of ENEIDA multicenter international study, which evaluated vedolizumab efficacy and safety in real clinical practice in a large population of patients with inflammatory bowel diseases (IBD), and determined the predictors of response to therapy. The study allowed identifying prognostic factors of short-term response and efficacy of the drug, to determine the proportion of patients in whom treatment becomes ineffective over time, and the frequency of treatment discontinuation in patients not previously described in the population cohort. In the ENEIDA study, a comparison was made between groups of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. Unlike other observational studies, the ENEIDA study included only patients with active disease in order to obtain a more objective response to therapy. Based on the results of the study, it was concluded that vedolizumab is effective even in resistant patients with IBD. On the background of its use, remission or a positive effect is observed in more than 2/3 of cases, the minimum number of side effects. The effectiveness of vedolizumab is demonstrated by the example of a patient with ulcerative colitis with three anti-TNF-alpha drugs previous therapy, which developed a secondary loss of response.

Key words: vedolizumab, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease



ДВАДЦАТЬ ПЯТАЯ ЮБИЛЕЙНАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать пятой юбилейной объединенной российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 7 по 9 октября 2019 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

Программа недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках объединенной российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих неделях, будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «гастроэнтерология», лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями, мастер-классами. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед неделей **с 4 по 6 октября 2019 года** будет проведена осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания гастронедели свободный

Адрес для переписки и справок: 127282, Москва, а/я 84, «ГАСТРО»

Телефон для справок: +7 926 213-25-52

Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru

Сайты: www.gastro.ru, www.liver.ru



¹ Детская городская
клиническая
больница № 13
им. Н.Ф. Филатова

² Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

³ Центральный
НИИ эпидемиологии
Роспотребнадзора

⁴ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

⁵ Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

Клиническое наблюдение наследственного панкреатита у ребенка в результате мутации в гене PRSS1

Е.А. Гордеева¹, М.Г. Ипатова, к.м.н.^{1, 2}, А.Ю. Разумовский, д.м.н.^{1, 2},
Д.В. Залихин, к.м.н.^{1, 2}, Е.И. Комина², А.Д. Мацвай³, К.Ф. Хафизов³,
М.М. Литвинова, к.м.н.^{3, 4, 5}

Адрес для переписки: Екатерина Александровна Гордеева, ekgordeeva32@gmail.com

В развитии хронического панкреатита задействовано множество этиологических факторов. В отличие от взрослой популяции, в которой развитие данного заболевания чаще связывают с алкоголем и курением, в педиатрии особое внимание уделяют генетическим причинам. Мутации в генах CFTR, CTSC, SPINK1, CPA1 и PRSS1 значительно увеличивают риск развития хронического панкреатита. В статье рассмотрен случай непрерывно-рецидивирующего хронического панкреатита у мальчика девяти лет с мутацией в гене PRSS1, выявленной при проведении молекулярно-генетического исследования.

Ключевые слова: наследственный панкреатит, мутация, ген PRSS1, дети

Введение

Хронический панкреатит (ХП) – хроническое заболевание поджелудочной железы (ПЖ) различной этиологии, протекающее с повторными эпизодами паренхиматозного воспаления, приводящими к необратимым морфологическим изменениям паренхимы и ее замещению фиброзной тканью. Фибротическая реорганизация ткани поджелудочной железы способствует прогрессирующему снижению ее экзокринной и эндокринной функции и может сопровождаться формированием кист, псевдокист, стриктур, конкрементов, обструкцией протоковой системы, сосудистыми осложнениями, болевым синдромом,

мальнутрицией. Как следствие – снижение качества и продолжительности жизни [1].

К основным этиологическим причинам формирования ХП у взрослых относят употребление алкоголя и желчнокаменную болезнь (ЖКБ) [1–4]. При алкогольном панкреатите повреждение ПЖ обусловлено гиперсекрецией белка ацинарными клетками. В протоковой системе белковый секрет, не сбалансированный гиперпродукцией воды и бикарбонатов, накапливается в мелких протоках в виде белковых преципитатов. Впоследствии формируются конкременты ПЖ с отложениями солей кальция. Подобные изменения приводят к развитию инт-

ра- и перидуктального склероза, локальных стенозов и обтурации протоков ПЖ с одновременной дилатацией протоковой системы. Еще один фактор, участвующий в патогенезе алкогольного панкреатита, – изменение тонуса сфинктера Одди. Спазм сфинктера Одди вызывает внутрипротоковую гипертензию, а релаксация способствует рефлюксу дуоденального содержимого и внутрипротоковой активации панкреатических ферментов [2].

Курение – независимый фактор прогрессирования ХП [4–6]. Хронический панкреатит у курящих наблюдается в два раза чаще, чем у некурящих. Риск развития заболевания зависит от количества выкуриваемых сигарет [4, 7, 8]. Курение истощает запасы витаминов С и А, а также снижает сывороточный уровень других антиоксидантов, что приводит к повреждению ткани железы свободными радикалами [9].

Нередко ХП становится результатом дуоденопанкреатического рефлюкса, возникающего на фоне дисфункции сфинктера Одди и ЖКБ, особенно при наличии дуоденальной гипертензии. Гипертензия в протоке ПЖ, связанная с обструкцией протока или ампулы дуоденального сосочка, впоследствии приводит к разрыву



мелких панкреатических протоков, выделению секрета в паренхиме железы и активации пищеварительных ферментов. Обычно рецидивы билиарного панкреатита возникают при миграции конкрементов размером до 4 мм. Наличие в желчном пузыре конкрементов менее 5 мм в диаметре увеличивает риск развития панкреатита в четыре раза [10].

Высокий риск панкреатита наблюдается при повышении уровня триглицеридов более 500 мг/дл. Механизм развития ХП обусловлен токсическим воздействием на ткань ПЖ высоких концентраций свободных жирных кислот, которые не могут быть полностью связаны сывороточными альбуминами в плазме крови [2].

Хронический панкреатит у 12% пациентов с первичным гиперпаратиреозом обусловлен травматическим повреждением железы из-за гиперкальциемии [11, 12].

Сахарный диабет 1-го и 2-го типов служит независимым фактором риска развития панкреатита. В свою очередь сахарный диабет 3-го типа (панкреатогенный) может быть следствием ХП. Связь между ХП и сахарным диабетом 3-го типа обусловлена деструкцией островков Лангерганса на фоне прогрессирующих воспалительных изменений в ткани ПЖ. Такие изменения влекут за собой снижение продукции инсулина, соматостатина, глюкагона, а следовательно, развитие диабета [13]. Причинами развития ХП могут быть вирусная инфекция (гепатит В, вирусы гриппа, Коксаки и др.), длительный прием лекарственных средств (глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, цитостатиков, эстрогенов), нарушение кровообращения и травмы ПЖ.

Аутоиммунная этиология панкреатита – редкая форма хронических заболеваний ПЖ. Это системное воспалительное заболевание, при котором ПЖ является одним из органов-мишеней. Впервые аутоиммунный панкреатит был описан в 1961 г. [14].

В крупном исследовании К. Yoshida и соавт. [15] с участием 731 паци-

Общая характеристика основных генов, вовлеченных в молекулярный патогенез хронического панкреатита

Ген	Белок – продукт гена	Количество экзонов	Заболевание	Тип наследования
CFTR	Муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости	27	Муковисцидоз	Аутосомно-рецессивный
CTRC	Химотрипсин С	8	Наследственный панкреатит	Аутосомно-доминантный
SPINK1	Панкреатический секреторный ингибитор трипсина 1	4		
CPA1	Карбоксипептидаза А1	10		
PRSS1	Трипсиноген 1	5		

ента у мужчин аутоиммунный панкреатит встречался чаще, чем у женщин (2:1). У пациентов с подозрением на карциному ПЖ, получивших оперативное лечение, в 50% случаев гистологически подтвердился диагноз аутоиммунного панкреатита [16]. При обследовании пациентов выявлен повышенный уровень иммуноглобулина (Ig) G (за счет фракции IgG4), у незначительного количества пациентов обнаружены антитела к лактоферрину и карбоангидразе. Такие антитела при аутоиммунном панкреатите выявляются редко, поэтому они не относятся к актуальным диагностическим критериям. В свою очередь повышение уровня IgG4-антител отмечалось примерно у 50% пациентов с подозрением на панкреатит аутоиммунной этиологии. При гистологическом исследовании аутоиммунный панкреатит характеризуется плотной перидуктальной лимфоцитарной инфильтрацией с явлениями облитерирующего флебита и перидуктальным фиброзом (1-й тип аутоиммунного панкреатита) или гранулоцитарным повреждением эпителия (GELs) в ПЖ и схожим повреждением других органов (2-й тип аутоиммунного панкреатита) [17]. Аутоиммунный панкреатит 2-го типа манифестирует преимущественно у женщин, ассоциирован с воспалительными заболеваниями кишечника и редко имеет рецидивировующее течение. Для этого типа аутоиммунного панкреатита не характерно повышение IgG4-антител в сыворотке крови [17].

Диагностика аутоиммунного панкреатита основана на критериях HiSORT. Речь идет о гистологических, серологических критериях, аутоиммунном поражении других органов и систем и ответе на стероидную терапию [18, 19].

В настоящее время все больше внимания уделяется изучению генетических факторов – триггеров хронического воспаления ПЖ. К основным генам, мутации в которых приводят к формированию ХП, можно отнести CFTR, PRSS1, SPINK1, CTRC и CPA1 [20–25]. Общая характеристика протестированных генов представлена в таблице [26]. Мутации в указанных генах существенно увеличивают риск развития ХП.

Ген PRSS1 обеспечивает синтез трипсиногена 1, на долю которого в составе общего трипсиногена ПЖ приходится 2/3. Мутации в гене PRSS1 приводят к развитию ХП с аутосомно-доминантным типом наследования [27, 28]. Ген PRSS1 обладает неполной пенетрантностью – около 80%. Это означает, что примерно у 20% людей, несущих патогенную мутацию PRSS1, заболевание клинически не проявляется, вероятно из-за наличия дополнительных генетических факторов, в том числе имеющих протективное значение, в других генах, влияющих на работу ПЖ. К наиболее частым и повторяющимся мутациям гена PRSS1 относятся Arg122His (с.365G>A), Arg122Cys (с.364C>T), Asn29Ile (с.86A>T), Asn29Thr (с.86A>C), Arg116Cys (с.346C>T), Ala16Val (с.47C>T) и Glu79Lys (с.235G>A).



Трипсиноген является ключевой молекулой в патогенезе панкреатита. До 66% пациентов с наследственным панкреатитом имеют мутацию в гене PRSS1. Распространенность наследственного панкреатита составляет в среднем 0,3:100 000 [27–29].

Следует отметить, что для развития панкреатита недостаточно генетической предрасположенности. Необходим иницирующий внешний фактор (злоупотребление алкоголем, наличие билиарной патологии и др.), способствующий манифестации заболевания.

Ген SPINK1 кодирует ингибитор трипсина. Физиологическая роль данного белка сводится к предотвращению катализируемого трипсином процесса активации зимогенов в ПЖ. Мутации в гене SPINK1 у пациентов с идиопатическим и наследственным панкреатитом приводят к увеличению активности трипсина в ПЖ. Так запускается патологический воспалительный процесс в паренхиме органа. Для SPINK1-ассоциированного панкреатита характерен аутосомно-доминантный тип наследования.

К частым мутациям гена SPINK1 относят Asn34Ser (до 13% больных), Leu14Arg и c.194+2T>C. Первая из представленных мутаций (Asn34Ser) достаточно распространена в мире, особенно в южноазиатских популяциях, где ее частота достигает 2%. В целом мутации в гене SPINK1 встречаются у 30% пациентов с идиопатическим хроническим панкреатитом и только у 1–2% общей популяции [30, 31].

У 25–30% пациентов с идиопатическим ХП выявляется гетерозиготное носительство мутации в гене CFTR. Ген CFTR кодирует муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости и обеспечивает работу хлорного канала слизеобразующих желез, посредством которого происходит транспорт ионов натрия и хлора через клеточную мембрану. В классическом варианте (при наличии мутаций CFTR в гомозиготной или компаунд-гетерозиготной форме) патогенные изменения

данного гена приводят к развитию наследственного аутосомно-рецессивного заболевания муковисцидоза. Однако гетерозиготное носительство мутаций CFTR считается генетическим фактором риска развития гипоферментного панкреатита [23].

Другим генетическим фактором развития ХП служат изменения гена CTRC. Первые данные о мутациях в CTRC появились в 2008 г. [32]. Сегодня известно, что ген CTRC кодирует химотрипсин С, физиологическая роль которого заключается в интрапанкреатической деградации трипсина и трипсиногена. Мутации в гене CTRC нарушают блокировку чрезмерной интрапанкреатической активации трипсина с помощью химотрипсина С. Мутации в гене CTRC выявляются у 3,3% пациентов с идиопатическим панкреатитом [32, 33].

В 2013 г. была установлена еще одна генетическая причина панкреатита – патогенные варианты гена CPA1. Ген кодирует выработку фермента карбоксипептидазы А1. Показано, что функционально значимые варианты гена CPA1 в гетерозиготной форме существенно увеличивают риск развития ХП. Относительный риск его развития в группе пациентов с манифестацией до десяти лет особенно высок – 84. Считается, что мутации в гене CPA1 ведут к нарушению функции эндоплазматического ретикулума в клетках ПЖ и запрограммированной гибели ацинарных клеток [34].

Клинический случай

Пациент 9 лет с непрерывно-рецидивирующим ХП, у которого при проведении молекулярно-генетического исследования выявлена мутация в гене PRSS1.

Анамнез жизни. Ребенок от второй физиологически протекавшей беременности, вторых естественных срочных родов. Масса при рождении – 5300 г, длина – 51 см. Грудное вскармливание до шести месяцев, затем – искусственное. Ранее развитие без особенностей, у специалистов на диспансерном учете не состоял.

Анамнез заболевания. Впервые заболел в возрасте 5 лет: жалобы на рвоту, диарею до шести раз в сутки, повышение температуры до субфебрильных цифр. Из эпидемиологического анамнеза известно, что ребенок выезжал в Южный федеральный округ, употреблял в пищу сырое фермерское молоко. При обследовании инфекционистом исключены вирусные гепатиты А, В, С, бактериальные кишечные инфекции (сальмонеллез, шигеллез, эшерихиоз). На фоне симптоматического лечения (антациды, ферменты) отмечалась положительная динамика, однако через месяц вновь возник эпизод повышения температуры, сопровождавшийся рвотой, болями в животе, диарейным синдромом. Ребенок обследован по месту жительства.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости: гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия, свободная жидкость в брюшной полости с взвесью. В лабораторных исследованиях – изолированное повышение уровня панкреатической амилазы до трех-четырех норм, уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП) – в пределах референсных значений. Общий анализ крови – без патологических изменений. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) исключены описторхоз, токсокароз, трихинеллез, лямблиоз, амебиаз. В связи с лимфоаденопатией для проведения дифференциальной диагностики между инфекционным и лимфопролиферативным процессом ребенка направили в Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНКИ) им. М.Ф. Владимирского. При поступлении обращало на себя внимание вздутие живота, гепатомегалия +2 см по среднеключичной линии, спленомегалия +3,0 см из-под края реберной дуги. Данные лабораторных исследований показали анемию легкой степени (106 г/л), тромбоцитоз (512 тыс.), гипопропротеинемия (общий белок 60 г/л),



гипоальбуминемию (40 г/л при норме 45–55 г/л), умеренную гипогаммаглобулинемию IgG – 6,2 г/л (норма 7–12 г/л), при нормальных значениях общих IgM, IgA. Биохимические показатели крови: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП в пределах референсных значений, за исключением панкреатической амилазы, уровень которой в 1,5–2 раза превышал нормальные значения. В копрологии выявлено большое количество нейтрального жира. Впервые отмечались изменения в коагулограмме крови в виде гипопфибриногенемии 0,79–1,67 г/л (норма 2–4 г/л), умеренного повышения уровня антитромбина III 139% (норма 83–128%), тромбинового времени 30 с (15–25 с). Подозрения гематолога на наследственную форму гипопфибриногенемии впоследствии не подтвердились.

С помощью визуализирующих методов диагностики (ультраспиральная компьютерная томография) выявлены гепатоспленомегалия, большой лимфоузел в воротах селезенки, лимфоаденопатия в области селезенки, множественные лимфоузлы в брыжейке тонкой кишки. Структура ПЖ не изменена. Умеренный асцит. Лимфоаденопатии в грудной полости не выявлено, в обеих аксиллярных областях множественные лимфоузлы до 10 мм в диаметре. Результаты рекомендованного инфекционистом обследования на туляремию, кампилобактериоз отрицательные. Консультация онколога: данных о лимфопролиферативном процессе нет. Ребенок получал месалазин, нифуроксазид, омега-3, ферментную терапию с умеренным положительным эффектом. Мальчик выписан с диагнозом хронического панкреатита, полиаденопатии.

После выписки из стационара в течение месяца у ребенка сохранялись боли в животе. Через два месяца ребенок повторно поступил в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Результаты компьютерной томографии брюшной полости: ПЖ увеличена – 22 × 13 × 12 мм, неровные нечеткие контуры, накопление контрастного препарата снижено преимущественно в голо-

вке и теле ПЖ, парапанкреатическая клетчатка уплотнена, инфильтрирована, лимфоузлы увеличены. Вирсунгов проток – 1,5–2,0 мм, стенка двенадцатиперстной кишки и прилежащих отделов тощей кишки утолщена. Лимфоаденопатия по ходу брыжейки тонкой кишки, спленомегалия. Данных об уровне амилазы и липазы крови не представлено. Мальчик обследован на оппортунистические инфекции методом ИФА: герпес 1-го, 2-го, 6-го типов, цитомегаловирус – результат отрицательный, повышены антитела класса IgG к вирусу Эпштейна – Барр до 264 Ед/л (норма до 16 Ед/л). У инфекциониста ребенок не наблюдался, лечения не получал. В течение двух лет периодически беспокоили умеренные боли в животе, которые купировались спазмолитическими препаратами, курсами получал антациды и панкреатин в минимикросферах.

В сентябре 2016 г. (в возрасте 7 лет) в связи с жалобами на периодические боли в животе и неоформленный стул впервые исследована панкреатическая эластаза кала. Ее уровень составил 168 мкг/г (норма выше 200 мкг/г).

Впоследствии ребенок с жалобами на рвоту и рецидивирующие боли в животе неоднократно госпитализировался в гастроэнтерологическое отделение Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. При клиническом осмотре признаки трофологической недостаточности и гепатоспленомегалия не выявлены. Результаты лабораторного обследования: уровни общего белка, АЛТ, АСТ, общего и прямого билирубина, С-реактивного белка, амилазы, диастазы мочи в пределах референсных значений. Коагулограмма без патологических изменений. Фиброэзофагогастродуоденоскопия показала эрозии желудка, в связи с чем применена трехкомпонентная схема антихеликобактерной терапии.

В возрасте 8 лет с жалобами на приступообразные боли в животе, явлениями асцита ребенок поступил в отделение торакальной хирургии Детской городской клинической больницы № 13 им.

Н.Ф. Филатова. При обследовании отмечалось повышение уровня панкреатической амилазы до восьми норм. Результаты исследования крови на наличие вирусов (цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, герпес 6-го типа) методом полимеразной цепной реакции отрицательные, на наличие инфекции (токсоплазмоз, эхинококкоз, аскаридоз, лямблии) методом ИФА – также отрицательные. При дополнительном обследовании на наличие глистной инвазии и патогенную кишечную группу в Институте медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского патологии не выявлено. Гормоны тиреоидного спектра – Т3, Т4, ТТГ – в пределах референсных значений. Показатели гуморального иммунитета (IgG, IgM, IgA) в пределах нормы. Для исключения IgG4-ассоциированного панкреатита исследован уровень IgG4. Результат в пределах референсных значений. Исследование онкомаркера рака поджелудочной железы СА19-9 – результат отрицательный. Магнитно-резонансная томография выявила признаки хронического панкреатита: неоднородная гиперэхогенная структура ПЖ, с участками отека, множественными мелкими уплотнениями, умеренная спленомегалия, асцит. После стабилизации состояния, разрешения асцита, расширения энтеральной нагрузки, снижения уровня амилазы с восьми до двух норм ребенок выписан домой. Однако спустя три дня вновь госпитализирован в хирургическое отделение с болевым абдоминальным синдромом. В биохимическом анализе крови – увеличение уровня амилазы до четырех норм. УЗИ органов брюшной полости вновь показало значительное количество свободной жидкости в брюшной полости, изменения структуры ПЖ: увеличение размеров ПЖ 25 × 10 × 26 мм, структура неоднородная, гиперэхогенная с участками отека, умеренное расширение вирсунгова протока до 3,4 мм, спленомегалия 106 × 46 мм. На консилиуме врачей под руководством члена-корреспондента

гастроэнтерология



РАМН, профессора А.Ю. Разумовского принято решение о проведении оперативного лечения ребенка с рецидивирующим течением тяжелого ХП, резистентного к стандартной терапии.

В июне 2017 г. в возрасте 8 лет мальчику провели лапаротомию с наложением панкреатоэнтероанастомоза по Ру. Интраоперационно выявлены геморрагический выпот в брюшной полости (300 мл), расширение общего панкреатического протока (до 3 мм). При гистологическом исследовании ткани ПЖ установлен диагноз: хронический панкреатит, массивный фиброз ПЖ, липоматоз, гиперплазия островков Лангерганса. В послеоперационном периоде ребенок получал ингибиторы протеазы, синтетический аналог соматостатина в течение десяти дней, с десятидневными послеоперационными сутками – энтеральное кормление смесью на основе гидролизованного белка молочной сыворотки с постепенным увеличением объема питания и расширением продуктов, согласно диете № 5 по Певзнеру. При неоднократном послеоперационном контроле уровня амилазы данный показатель не превышал референсных значений, в том числе после отмены ингибиторов протеазы и синтетического аналога соматостатина, а также на фоне расширения диеты. В удовлетворительном состоянии на 23-и послеоперационные сутки с уровнем амилазы 49 Ед/л (норма 2280 Ед/л) и липазы 68 Ед/мл (норма 4–130 Ед/мл) ребенок выписан домой.

В течение года после выписки у ребенка дважды отмечались выраженные боли в животе на фоне нарушения диеты. Лечение проходило в амбулаторных условиях.

При УЗИ в августе 2018 г. (в возрасте 9 лет) клинических признаков трофологической недостаточности не выявлено: поджелудочная железа с четкими, неровными контурами, не увеличена в размерах – 16,7 × 7,4 × 15,6 мм, паренхима повышенной эхогенности, неоднородная, без гипозоногенных участков. Вирсунгов проток в области хвоста не расширен. Копрология: нейтральный жир, жирные

кислоты, мыла в умеренном количестве. Панкреатическая эластаза кала 171 мкг/г (норма выше 200 мкг/г). Мать ребенка самостоятельно уменьшила дозу панкреатина. Препарат ребенок получал нерегулярно.

В октябре 2018 г. на фоне интеркуррентного заболевания у мальчика вновь отмечалось обострение панкреатита, потребовавшее госпитализации, интенсивной терапии в течение недели. С учетом рецидивирующего характера панкреатита ребенку рекомендовано генетическое исследование для исключения наследственных форм панкреатита.

Проведено молекулярно-генетическое исследование на наличие мутаций в генах CFTR, CTRC, SPINK1, CPA1 и PRSS1. Метод исследования – массовое параллельное секвенирование (Next Generation Sequencing, NGS) всей кодирующей последовательности генов. Для проведения анализа создана праймерная таргетная панель из 65 пар праймеров. Используемая платформа – Ion S5 (Thermo Fisher Scientific). Суммарная область покрытия составила около 13 000 нуклеотидов. Молекулярно-генетическая часть работы проведена на базе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

В ходе исследования у пациента выявлена патогенная мутация с.86A>T (p.Asn29Ile) в гене PRSS1 в гетерозиготной форме.

К настоящему моменту в гене PRSS1 описано свыше 25 различных мутаций. Большинство из них в гетерозиготной форме вызывает развитие аутосомно-доминантной формы панкреатита [26].

Семейный анамнез в таких случаях обычно отягощен панкреатитом. По законам Менделя, теоретическая вероятность передачи заболевания из поколения в поколение 50%. Однако ген PRSS1 обладает неполной пенетрантностью. Показано, что патогенные мутации в гене трипсиногена приводят к проявлению заболевания в 80% случаев. В 20% симптомы отсутствуют (пока по неизвестным причинам) [35–37].

К сожалению, в силу семейных обстоятельств получить достаточную информацию о состоянии здоровья родственников пробанда по отцовской линии не удалось. По материнской линии выявлен единственный случай ХП у матери пациента, у которой ранее, в возрасте 23 лет, диагностирована ЖКБ, проведено оперативное вмешательство в виде холецистэктомии. В настоящее время (возраст 41 год) при УЗИ органов брюшной полости обнаружены диффузные изменения ПЖ (атак острого панкреатита не наблюдалось).

Обсуждение

Обнаруженная у пациента мутация с.86A>T (p.Asn29Ile) является одной из частых мутаций гена PRSS1 [38]. Эта мутация, по данным различных авторов, обнаруживается у 5–21% больных с наследственной формой ХП [36, 39, 40]. В целом патогенное действие мутаций гена PRSS1 обусловлено двумя основными механизмами – преждевременной внутривнутрипанкреатической активацией трипсиногена или его устойчивостью к деградации. Показано, что *in vitro* патогенный вариант p.Asn29Ile, выявленный у пациента, сопровождается значительным увеличением аутоактивации катионного трипсиногена [41]. В свою очередь преждевременная активация панкреатических ферментов, еще до выхода сока из протока ПЖ, вызывает воспалительную реакцию и провоцирует процесс аутолиза в отношении собственных ацинарных клеток органа. Впоследствии атаки панкреатита повторяются, и воспалительный процесс приобретает хронический характер.

Сегодня известно, что патогенные мутации гена PRSS1 сопровождаются значительным увеличением риска развития рака ПЖ. В частности, риск развития рака ПЖ у пациентов с наследственным панкреатитом возрастает в 50–70 раз. Риск развития рака ПЖ повышается начиная с 40 лет и достигает 40–70% в возрасте 70 лет (особенно если наследственный панкреатит прослеживается по мужской линии) [20, 42].



С учетом изложенного всем пациентам помимо разнообразных профилактических мер в отношении предупреждения повторных атак панкреатита (избегание стрессовых воздействий, ограничение пищи с высоким содержанием жиров, исключение курения и алкоголя) должен быть рекомендован комплекс мер, направленных на максимально раннее выявление опухоли (мониторинг уровня онкомаркера СА19-9 в крови, регулярное проведение УЗИ поджелудочной железы, магнитно-резонансной томографии и др.).

Заключение

При непрерывно-рецидивирующем течении идиопатического

панкреатита после исключения алкогольного, билиарнозависимого, дисметаболического, инфекционного, лекарственного и аутоиммунного генеза заболевания необходимо проведение генетических тестов для выявления наследственных форм панкреатита.

В представленном клиническом наблюдении наследственный панкреатит манифестировал у мальчика в возрасте 5 лет и носил непрерывно-рецидивирующий характер. Результаты проведенного молекулярно-генетического анализа подтвердили наследственный характер ХП (PRSS1-ассоциированный панкреатит). Рекомендовано генетическое тестирование родствен-

ников первой и второй степени родства с целью своевременного выявления лиц, предрасположенных к развитию панкреатита. Все пациенты с генетически подтвержденным наследственным панкреатитом нуждаются в динамическом наблюдении гастроэнтеролога для профилактики и лечения обострений, коррекции экзокринной недостаточности ПЖ, дефицита макро- и микронутриентов, мониторинга раннего выявления онкологического процесса в ПЖ. ●

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Литература

1. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения // *Consilium Medicum*. 2002. Т. 4. № 1. С. 23–26.
2. Костюкевич О.И. Хронический панкреатит: от патогенеза к терапии // *РМЖ*. 2009. Т. 17. № 19. С. 1283–1288.
3. Yamaguchi K. How to define patients at high risk for pancreatic cancer // *Pancreatology*. 2011. Vol. 11. Suppl. 2. P. 3–6.
4. Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89. № 2. С. 105–113.
5. Maisonneuve P., Lowenfels A.B., Müllhaupt B. et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis // *Gut*. 2005. Vol. 54. № 4. P. 510–514.
6. Van Geenen E.J., Smits M.M., Schreuder T.C. et al. Smoking is related to pancreatic fibrosis in humans // *Am. J. Gastroenterol*. 2011. Vol. 106. № 6. P. 1161–1166.
7. Talamini G., Bassi C., Falconi M. et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer // *Dig. Dis. Sci*. 1999. Vol. 44. № 7. P. 1303–1311.
8. Yen S., Hsieh C.C., MacMahon B. Consumption of alcohol and tobacco and other risk factors for pancreatitis // *Am. J. Epidemiol*. 1982. Vol. 116. № 3. P. 407–414.
9. Twersky Y., Bank S. Nutritional deficiencies in chronic pancreatitis // *Gastroenterol. Clin. North Am*. 1989. Vol. 18. № 3. P. 543–565.
10. Ильченко А.А., Вихрова Т.В. Проблема билиарного сладжа // *Клиническая медицина*. 2003. Т. 81. № 8. С. 17–22.
11. Jacob J.J., John M., Thomas N. et al. Does hyperparathyroidism cause pancreatitis? A South Indian experience and a review of published work // *ANZ J. Surg*. 2006. Vol. 76. № 8. P. 740–744.
12. Carnaille B., Oudar C., Pattou F. et al. Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: forty cases // *Aust. N Z J Surg*. 1998. Vol. 68. № 2. P. 117–119.
13. Talamini G., Falconi M., Bassi C. et al. Previous cholecystectomy, gastrectomy, and diabetes mellitus are not crucial risk factors for pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis // *Pancreas*. 2001. Vol. 23. № 4. P. 364–367.
14. Sarles H., Sarles J.C., Muratore R., Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas – an autonomous pancreatic disease? // *Am. J. Dig. Dis*. 1961. Vol. 6. P. 688–698.
15. Yoshida K., Toki F., Takeuchi T. et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis // *Dig. Dis. Sci*. 1995. Vol. 40. № 7. P. 1561–1568.
16. Kamisawa T., Egawa N., Nakajima H. et al. Clinical difficulties in the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma // *Am. J. Gastroenterol*. 2003. Vol. 98. № 12. P. 2694–2699.
17. Kamisawa T., Chari S.T., Giday S.A. et al. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey // *Pancreas*. 2011. Vol. 40. № 6. P. 809–814.
18. Chari S.T., Smyrk T.C., Levy M.J. et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2006. Vol. 4. № 8. P. 1010–1016.
19. Chari S.T., Kloepfel G., Zhang L. et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document // *Pancreas*. 2010. Vol. 39. № 5. P. 549–554.
20. Nitsche C., Simon P., Weiss F.U. et al. Environmental risk factors for chronic pancreatitis and pancreatic cancer // *Dig. Dis*. 2011. Vol. 29. № 2. P. 235–242.
21. Gasiorowska A., Talar-Wojnarowska R., Czupryniak L. et al. The prevalence of cationic trypsinogen (PRSS1) and serine protease inhibitor, Kazal type 1 (SPINK1) gene mutations in Polish patients with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci*. 2011. Vol. 56. № 3. P. 894–901.
22. Drenth J.P., te Morsche R., Jansen J.B. Mutations in serine protease inhibitor Kazal type 1 are strongly associated with chronic pancreatitis // *Gut*. 2002. Vol. 50. № 5. P. 687–692.

гастроэнтерология



23. Pezzilli R., Morselli-Labate A.M., Mantovani V. et al. Mutations of the CFTR gene in pancreatic disease // *Pancreas*. 2003. Vol. 27. № 4. P. 332–336.
24. Casals T., Aparisi L., Martínez-Costa C. et al. Different CFTR mutational spectrum in alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis? // *Pancreas*. 2004. Vol. 28. № 4. P. 374–379.
25. Rosendahl J., Bödeker H., Mössner J., Teich N. Hereditary chronic pancreatitis // *Orphanet. J. Rare Dis.* 2007. Vol. 2. № 1.
26. Литвинова М.М., Хафизов К.Ф., Шипулин Г.А. и др. Генетические факторы развития хронического панкреатита // *Вопросы практической педиатрии*. 2018. Т. 13. № 3. P. 29–40.
27. Whitcomb D.C., Gorry M.C., Preston R.A. et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene // *Nat. Genet.* 1996. Vol. 14. № 2. P. 141–145.
28. Whitcomb D.C., Preston R.A., Aston C.E. et al. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35 // *Gastroenterology*. 1996. Vol. 110. № 6. P. 1975–1980.
29. Simon P., Weiss F.U., Sahin-Toth M. et al. Hereditary pancreatitis caused by a novel PRSS1 mutation (Arg-122>Cys) that alters autoactivation and autodegradation of cationic trypsinogen // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. № 7. P. 5404–5410.
30. Aoun E., Chang C.C., Greer J.B. et al. Pathways to injury in chronic pancreatitis: decoding the role of the high-risk SPINK1 N34S haplotype using meta-analysis // *PLoS One*. 2008. Vol. 3. № 4. P. e2003.
31. Witt H., Luck W., Hennies H.C. et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis // *Nat. Genet.* 2000. Vol. 25. № 2. P. 213–216.
32. Rosendahl J., Witt H., Szmola R. et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis // *Nat. Genet.* 2008. Vol. 40. № 1. P. 78–82.
33. Masson E., Chen J.M., Scotet V. et al. Association of rare chymotrypsinogen C (CTRC) gene variations in patients with idiopathic chronic pancreatitis // *Hum. Genet.* 2008. Vol. 123. № 1. P. 83–91.
34. Witt H., Beer S., Rosendahl J. et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis // *Nat. Genet.* 2013. Vol. 45. № 10. P. 1216–1220.
35. Keim V., Bauer N., Teich N. et al. Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene // *Am. J. Med.* 2001. Vol. 111. № 8. P. 622–626.
36. Howes N., Lerch M.M., Greenhalf W. et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004. Vol. 2. № 3. P. 252–261.
37. Amann S.T., Gates L.K., Aston C.E. et al. Expression and penetrance of the hereditary pancreatitis phenotype in monozygotic twins // *Gut*. 2001. Vol. 48. № 4. P. 542–547.
38. Teich N., Rosendahl J., Tóth M. et al. Mutations of human cationic trypsinogen (PRSS1) and chronic pancreatitis // *Hum. Mutat.* 2006. Vol. 27. № 8. P. 721–730.
39. Otsuki M., Nishimori I., Hayakawa T. et al. Hereditary pancreatitis: clinical characteristics and diagnostic criteria in Japan // *Pancreas*. 2004. Vol. 28. № 2. P. 200–206.
40. Teich N., Nemoda Z., Köhler H. et al. Gene conversion between functional trypsinogen genes PRSS1 and PRSS2 associated with chronic pancreatitis in a six-year-old girl // *Hum. Mutat.* 2005. Vol. 25. № 4. P. 343–347.
41. Sahin-Tóth M., Tóth M. Gain-of-function mutations associated with hereditary pancreatitis enhance autoactivation of human cationic trypsinogen // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000. Vol. 278. № 2. P. 286–289.
42. Genetic disorders of the exocrine pancreas: an overview and update / ed. by P. Durie, M.M. Lerch, A.B. Lowenfels et al. Karger, 2002.

Clinical Case of Hereditary Pancreatitis in a Child Due to Mutation in PRSS1 Gene

Ye.A. Gordeyeva¹, M.G. Ipatova, PhD^{1,2}, A.Yu. Razumovsky, DM^{1,2}, D.V. Zalihin, PhD^{1,2}, Ye.I. Komina², A.D. Matsvay³, K.F. Khafizov³, M.M. Litvinova, PhD^{3,4,5}

¹ N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital № 13

² Pirogov Russian National Research Medical University

³ Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

⁵ The Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Yekaterina Aleksandrovna Gordeyeva, ekgordeeva32@gmail.com

Many etiological factors are involved in the development of chronic pancreatitis. In contrast to the adult population, in which this disease development is being more often associated with alcohol and smoking, in Pediatrics, special attention is being paid to genetic causes of disease. Mutations in the genes CFTR, CTRC, SPINK1, CPA1 and PRSS1 significantly increase the risk of this disease developing. The article discusses the case of continuous recurrent chronic pancreatitis in a boy of nine years with a mutation in the PRSS1 gene, revealed during the molecular genetic study.

Key words: hereditary pancreatitis, mutation, PRSS1 gene, children

XXIV Международный конгресс “Гепатология сегодня”



даты проведения
29-31 марта 2019



РОПИП[®] Российское общество
по изучению печени

www.RSLS.ru



Диагностика раннего рака желудка с использованием ультратонкого назального эндоскопа и технологии оптической узкоспектральной визуализации NBI®

А.А. Корнеев

Адрес для переписки: Алексей Александрович Корнеев, korneyev@hotmail.com

*В России отмечается высокий процент несвоевременной диагностики рака желудка (39,9% – IV стадия, 23,8% – III стадия). Эндоскопическая диагностика – единственный способ своевременного обнаружения предраковых изменений и раннего рака пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Использование современных ультратонких назальных эндоскопов высокого разрешения с технологией оптического узкоспектрального режима (NBI®) под местной анестезией позволяет обнаруживать рак желудка на ранней стадии, является простой и удобной альтернативой эзофагогастродуоденоскопии под седацией, что особенно важно в амбулаторных условиях. Представлен клинический пример обнаружения рака желудка на ранней стадии на фоне *Helicobacter pylori* с применением ультратонкого назального гастроскопа и технологии NBI®.*

Ключевые слова: ранний рак желудка, эзофагогастродуоденоскопия, ультратонкий эндоскоп, NBI, назальная гастроскопия, диагностика рака желудка

Введение

В 2017 г. в структуре общей онкологической заболеваемости в России доля рака желудка составила 3,9%. При этом показатель несвоевременной диагностики (IV стадия) составляет 39,9% и в отдельных областях достигает 54,8%. Еще 23,8% случаев рака желудка выявляют на III стадии (рис. 1). Как следствие – высокий показатель смертности среди больных раком желудка [1]. Более половины больных раком желудка не проживают и года с момента установления диагноза. Ситуация усложняется тем, что до III стадии рак желудка зачастую протекает бессимптомно. Больные

даже с IV стадией рака могут испытывать только распространенные диспепсические жалобы.

Всероссийская статистика раннего рака желудка (Tis, 0 стадия) вообще не ведется в связи со спорадическим учетом единичными экспертными центрами.

Обратите внимание: ранний рак желудка (Tis, 0 стадия) можно выявить только эндоскопическим путем и только специально обученным высококвалифицированным специалистом, с обязательным соблюдением критериев качества эндоскопического исследования верхних отделов пищеварительного тракта с помощью аппаратуры

с определенными техническими характеристиками (высокое разрешение, режим осмотра в узком спектре света, желательное оптическое увеличение), что несомненно требует крупных финансовых и временных затрат.

Выявление раннего рака желудка – непростая задача. Между тем пятилетняя выживаемость при обнаружении Tis-рака желудка достигает 100%, а при IA-стадии – 94% [2]. Например, в Японии с помощью эндоскопического скрининга удалось добиться снижения смертности от рака желудка на 30%. Программы скрининга рака желудка, в которых участвует население старше 35–40 лет, действуют в странах Азии – Японии [3], Китае, Корее [4], Сингапуре, Тайване. В этих странах рак желудка имеет высокую распространенность и в структуре онкологической заболеваемости занимает второе-третье место. Обследование проводится с применением фотофлюорографии желудка с раствором сульфата бария, анализа сывороточного пепсиногена, эндоскопии, анализа антител к *Helicobacter pylori* [5]. Эндоскопический метод оценивается как высокоэффективный, наиболее чувствительный и рентабельный метод скрининга раннего рака желудка [6].

В большинстве развитых стран эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) выполняется под седацией [7]. Отсутствие таковой тяжело переносится пациентами, что влечет за собой снижение качества осмотра,



повышение риска невыявления патологии, нежелание больных проходить повторное исследование. Использование ультратонких (< 6 мм) эндоскопов и выбор назального пути их введения позволяют выполнять ЭГДС под местной анестезией. Как правило, она хорошо переносится пациентами. Ранние модели таких эндоскопов имели серьезный недостаток – низкое качество изображения. С внедрением новых технологий производства светочувствительных матриц и оптики этот недостаток полностью устранен.

Корпорация OLYMPUS™ – лидер в отрасли производства гибких эндоскопов. На сегодняшний день это единственная компания, выпускающая назальные гастроскопы с высоким разрешением матрицы (1066 × 1066 точек) и диаметром дистального конца 5,4 мм, использующая технологию оптического узкоспектрального режима (NBI®), не имеющую аналогов. Такие характеристики обеспечивают полноценный детальный осмотр и возможность выявления предраковой патологии и рака на ранней стадии в режиме NBI® [8–11].

В Центре экспертной эндоскопии (Симферополь) применяется только эндоскопическая видео-система последнего поколения экспертного класса OLYMPUS™ EVIS EXERA III. Более 90% ЭГДС выполняются трансназально под местной анестезией раствором лидокаина с помощью ультратонкого видеогастроскопа OLYMPUS™ после пероральной подготовки раствором симетикона 100 мг в 100 мл воды за 30 минут до исследования. Кроме того, при эндоскопии пищеварительного тракта всегда применяются CO₂-инсуффлятор UCR и водяная помпа. Длительность ЭГДС колеблется от 8 до 22 минут, что позволяет тщательно отмыть и осмотреть всю поверхность слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Проведение каждого исследования подтверждается материалами видео- и фотосъемки. Протокол ЭГДС содержит паспортные данные, диагноз при направлении, жалобы и анамнез, подробное описание, де-

сят эндоскопических фотографий, в соответствии с рекомендациями ESGE по контролю качества в гастроинтестинальной эндоскопии [12], заключение и рекомендации. Переносимость исследования хорошая. В ряде случаев (19%) после назальной гастроскопии отмечается носовое кровотечение, обычно незначительное, но в 6% требующее тампонады (марлевая турунда, смоченная в пятипроцентном растворе аминокапроновой кислоты). Ни одного случая упорного и интенсивного носового кровотечения, которое потребовало бы помощи ЛОР-врача, по результатам более чем 500 исследований не зарегистрировано.

Клинический случай

В Центр экспертной эндоскопии (Симферополь) обратилась 41-летняя пациентка с жалобами на периодическую боль и дискомфорт в эпигастральной области, кашицеобразный стул до двух раз в сутки с примесью слизи. Жалобы появились за два месяца до обращения на фоне стресса, вызванного смертью матери от рака желудка в 63 года. Согласно результатам предварительных обследований, онкомаркеры в пределах нормы: СА 72-4 – 3761 нг/мл (норма 0,2–30300 нг/мл), СА 242 – 12 МЕ/мл (норма до 35 МЕ/мл). В описательной части ультразвукового исследования органов брюшной полости обращало на себя внимание единичное округлое эхоплотное образование диаметром 10 мм в правой доле печени.

При эндоскопическом исследовании в среднегрудной и дистальной частях пищевода обнаружена единичная варикозно расширенная до 5 мм вена (рис. 2). В луковице двенадцатиперстной кишки определялась небольшая гиперемия слизистой оболочки, большой дуоденальный сосочек – без признаков патологических изменений (рис. 3). При осмотре кардиального отдела в инверсии отмечались расширение хиатального отверстия и пролапс кардиального отдела желудка, что расценивалось как признаки хиатальной грыжи и требовало манометрии пищевода для уточнения диагноза (рис. 4).

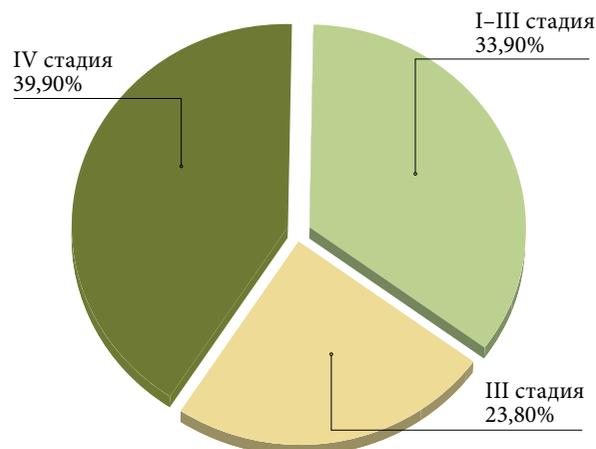


Рис. 1. Своевременность выявления рака желудка в России в 2017 г.



Рис. 2. Варикозное расширение вен пищевода первой степени (no Soehendra – Binmoeller)

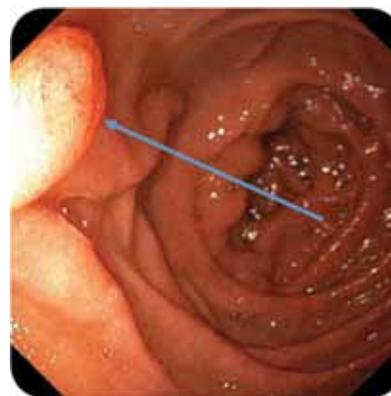


Рис. 3. Большой дуоденальный сосочек

Слизистая оболочка антрального отдела желудка гиперемирована (рис. 5). При осмотре в режиме NBI микрорельеф соответствовал *H. pylori*-положительному типу по упрощенной NICE-классификации, предложенной P. Pimentel-Nunes и соавт. [13] (рис. 6).

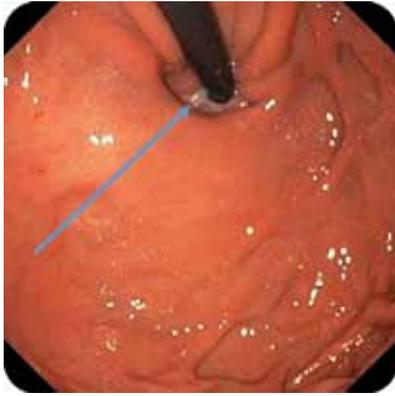


Рис. 4. Признаки хиатальной грыжи



Рис. 5. Антральный отдел желудка

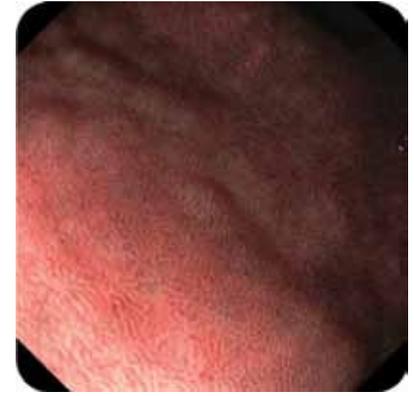


Рис. 6. *H. pylori*-положительный тип микрорельефа желудка

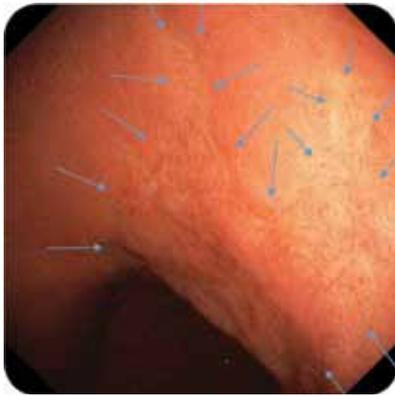


Рис. 7. Зона депрессии тела желудка



Рис. 8. Участок зоны депрессии тела желудка

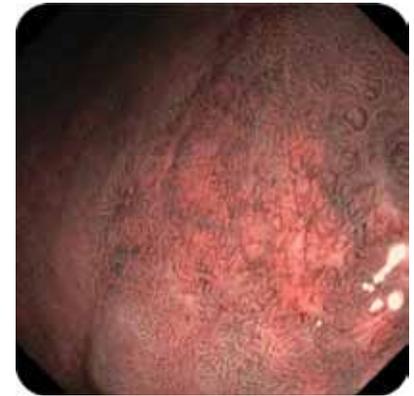


Рис. 9. Участок зоны депрессии тела желудка, NBI

В дистальной части тела желудка по малой кривизне обнаружена зона небольшой депрессии сложной формы с четкими контурами, по цвету неоднородная, чуть светлее окружающей слизистой, размер 35 × 25 мм (рис. 7). Благодаря короткофокусному объективу назального эндоскопа проведен осмотр с минимального расстояния, что позволило в белом свете увидеть нерегулярную структуру поверхности со светлыми зонами и утолщенными «оборванными» капиллярами. Это свидетельствовало об атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии (рис. 8). При осмотре в режиме NBI четко визуализировались бесструктурные участки в зоне депрессии слизистой оболочки желудка, которые были определены как соответствующие С-типу по упрощенной NICE-классификации, предложенной P. Pimentel-Nunes и соавт. (рис. 9).

Выполнена биопсия из трех наиболее измененных участков. При па-

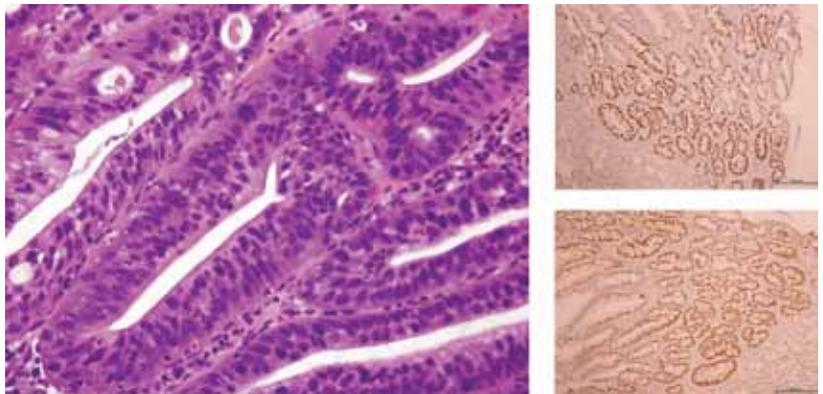
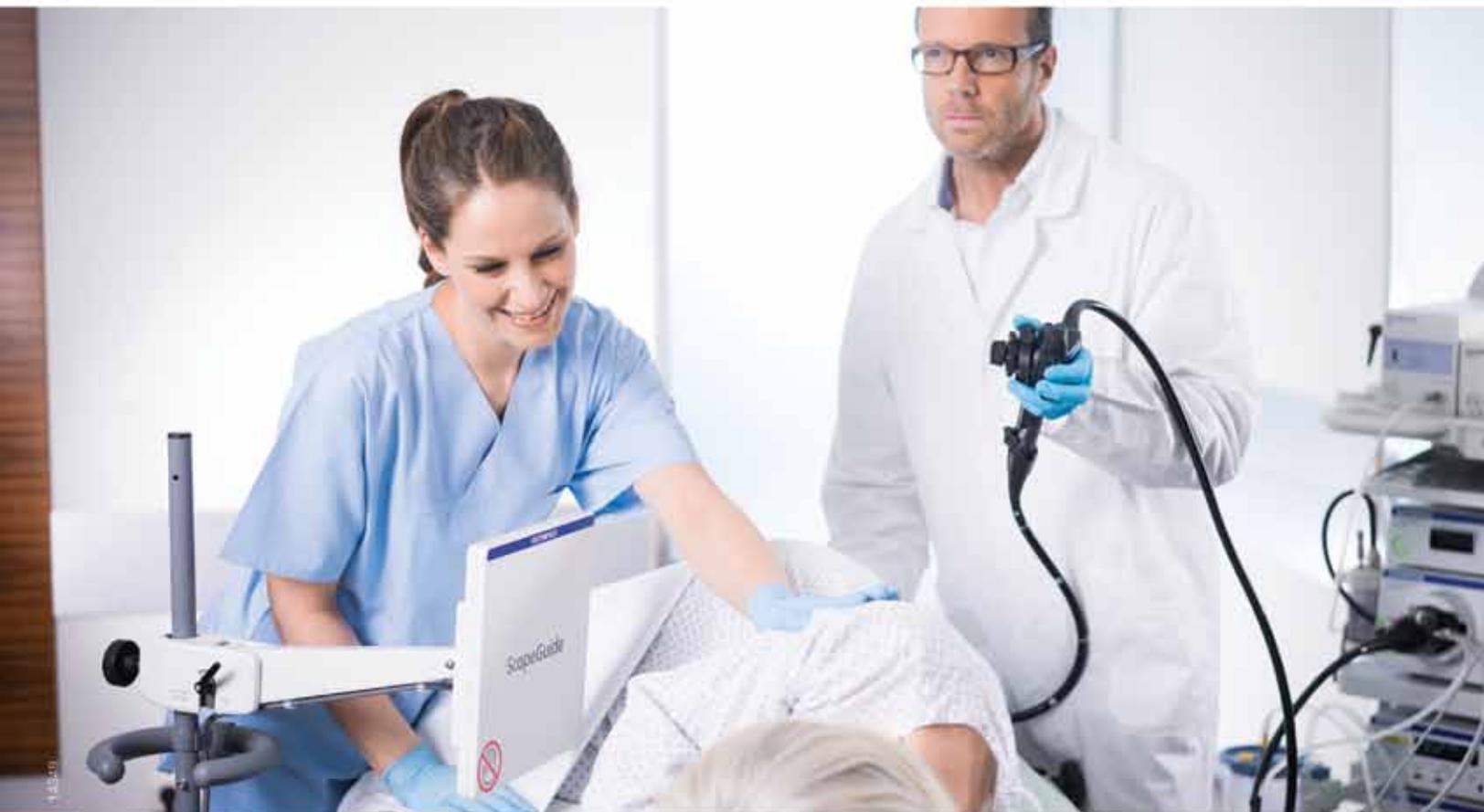


Рис. 10. Дисплазия высокой степени, положительные Ki-67, p-53

тогистологическом исследовании обнаружено умеренно выраженное хроническое активное воспаление с очагами кишечной метаплазии и фокусами дисплазии низкой и высокой степени, гиперэкспрессией белков Ki-67 и p-53 при иммуногистохимическом исследовании (рис. 10). Патологистологические результаты были представлены профессору Такаши Яо (Япония),

а также С.С. Пирогову (Москва). Мнение обоих экспертов совпало: у пациентки рак желудка.

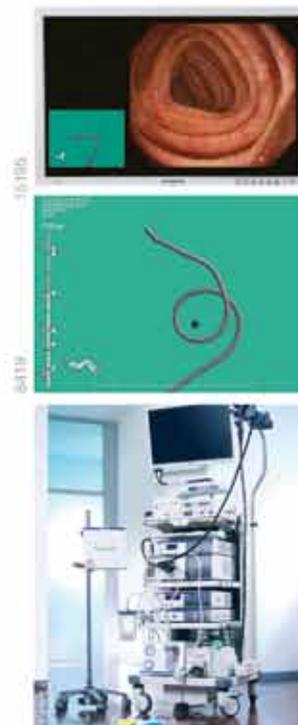
Пациентка была направлена в МНИОИ им. П.А. Герцена (Москва), где С.С. Пироговым была выполнена магнификационная эндоскопия с последующей резекцией новообразования методом эндоскопической диссекции в подслизистом слое (ESD).



ScopeGuide: контроль образования петель

Система позиционирования эндоскопа ScopeGuide – это:

- Точность 3D позиционирования колоноскопа в режиме реального времени позволяет лучше контролировать эндоскоп в толстой кишке пациента и прицельно ассистировать при мануальной помощи
- Мобильность и экономия пространства в эндоскопическом кабинете
- Простота подключения: изображение поступает напрямую с CF-HQ190I/L или с помощью датчика MAJ-1878, вводимого через инструментальный канал эндоскопа



ООО «Олимпас Москва»

107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д.27, стр. 8 | Тел.: +7 (495) 926-70-77 | www.olympus.com.ru

**Выводы**

Ввиду высокой распространенности рака желудка в России и его несвоевременной диагностики почти в половине случаев на первое место выходят меры профилактики. Несомненно, к таким мерам относятся выявление и эрадикация инфекции, вызванной *H. pylori*, строгое соблюдение эпидемиологических принципов ле-

чения, информирование пациентов о необходимости проведения планового профилактического эндоскопического обследования как единственного способа своевременного обнаружения предраковых изменений и раннего рака пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки. Использование современных ультратонких назальных эндоскопов

высокого разрешения GIF-XP170N или GIF-XP190N с технологией оптического узкоспектрального режима (NBI® OLYMPUS™) под местной анестезией позволяет обнаруживать рак желудка на ранней стадии. Этот метод комфортен для пациента, является простой и удобной альтернативой ЭГДС под седацией, что особенно важно в амбулаторных условиях. ☉

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
2. National Cancer Database (NCDB) published in 2017 in the 8th edition of the AJCC Staging Manual.
3. Hamashima C., Shibuya D., Yamazaki H. et al. The Japanese guidelines for gastric cancer screening // Jpn. J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 38. № 4. P. 259–267.
4. Kim Y., Jun J.K., Choi K.S. et al. Overview of the National Cancer screening programme and the cancer screening status in Korea // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2011. Vol. 12. № 3. P. 725–730.
5. Choi K.S., Suh M. Screening for gastric cancer: the usefulness of endoscopy // Clin. Endosc. 2014. Vol. 47. № 6. P. 490–496.
6. Hamashima C., Ogoshi K., Okamoto M. et al. A community-based, case-control study evaluating mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 11. P. e79088.
7. Amornyotin S., Kachintorn U., Chalayonnawin W., Kongphlay S. Propofol-based deep sedation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedure in sick elderly patients in a developing country // Ther. Clin. Risk Manag. 2011. Vol. 7. P. 251–255.
8. Ezoë Y., Muto M., Uedo N. et al. Magnifying narrowband imaging is more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer // Gastroenterology. 2011. Vol. 141. № 6. P. 2017–2025.e3.
9. Okubo M., Tahara T., Shibata T. et al. Changes in gastric mucosal patterns seen by magnifying NBI during *H. pylori* eradication // J. Gastroenterol. 2011. Vol. 46. № 2. P. 175–182.
10. Tahara T., Shibata T., Nakamura M. et al. Gastric mucosal pattern by using magnifying narrow-band imaging endoscopy clearly distinguishes histological and serological severity of chronic gastritis // Gastrointest. Endosc. 2009. Vol. 70. № 2. P. 246–253.
11. Goda K., Tajiri H., Ikegami M. et al. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow band imaging for the detection of specialized intestinal metaplasia in columnar-lined esophagus and Barrett's adenocarcinoma // Gastrointest. Endosc. 2007. Vol. 65. № 1. P. 36–46.
12. Rey J.F., Lambert R.; ESGE Quality Assurance Committee. ESGE recommendations for quality control in gastrointestinal endoscopy: guidelines for image documentation in upper and lower GI endoscopy // Endoscopy. 2001. Vol. 33. № 10. P. 901–913.
13. Pimentel-Nunes P., Dinis-Ribeiro M., Soares J.B. et al. A multicenter validation of an endoscopic classification with narrow band imaging for gastric precancerous and cancerous lesions // Endoscopy. 2012. Vol. 44. № 3. P. 236–246.

Diagnosis of Early Gastric Cancer Using Ultra-Thin Nasal Endoscope and NBI® Optical Technology

A.A. Korneev

Center for Expert Endoscopy (Simferopol)

Contact person: Alexey Aleksandrovich Korneev, korneyev@hotmail.com

In domestic practice, gastric cancer of stage IV is being diagnosed in 39.9% of cases. Endoscopic diagnosis is the only way to detect in time precancerous changes and early cancer of the esophagus, stomach, duodenum. Modern high-resolution ultra-thin nasal endoscopes with optical narrow-band image mode (NBI® OLYMPUS) technology allow detecting gastric cancer at an early stage.

The use of such endoscopes under local anesthesia is the simple and convenient alternative to esophagogastroduodenoscopy under sedation, which is especially important in ambulatory settings. The article presents a clinical case of early gastric cancer detection using an ultrathin nasal gastroscopy with NBI® technology.

Key words: early gastric cancer, esophagogastroduodenoscopy, ultrathin endoscope, NBI, nasal gastroscopy, diagnosis of gastric cancer



актуальные вопросы
Эндоскопии
Санкт-Петербург

X Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДОСКОПИИ

28 - 30 марта 2019 · Санкт-Петербург · Холидей Инн Московские ворота

Разделы конференции

- Детская эндоскопия
- Современная гастроэнтерология и эндоскопия
- Диагностическая и лечебная бронхоскопия
- Экстренная эндоскопия
- Капсульная эндоскопия
- Диагностика и лечение раннего рака желудка-кишечного тракта
- Скрининг рака желудка и рака толстой кишки
- Осложнения диагностической и лечебной эндоскопии
- Новые технологии в эндоскопии



В рамках конференции

- Лекции российских экспертов
- Лекции мировых лидеров эндоскопии
- Прямые трансляции из операционной
- Первенство России по эндоскопии
- Секция для эндоскопических сестер – семинар и hands-on
- Дискуссионный клуб: разбор нестандартных клинических случаев
- Тренинг-зоны и мастер-классы
- Постерная сессия: стендовые доклады молодых ученых
- Выставка эндоскопического оборудования, инструментария и лекарственных средств

ONLINE-РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТЕ WWW.RUSENDO.RU

Оргкомитет: ООО «Центр деловых контактов и сотрудничества»
Тел.: +7 (812) 635 7015 | +7 (812) 635 7016 | endo@cdkscenter.ru
эндоскопия.пф | www.rusendo.ru



¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

² Городская клиническая больница им. С.П. Боткина

В Боткинской больнице стартовала программа по трансплантации печени

А.В. Шабунин, д.м.н., проф.^{1,2}, И.П. Парфенов, д.м.н., проф.¹, М.Г. Минина, д.м.н.², П.А. Дроздов², О.Н. Левина, к.м.н.²

Адрес для переписки: Павел Алексеевич Дроздов, dc.drozдов@gmail.com

Цель – улучшить результаты лечения больных с терминальным поражением печени.

Материал и методы. С июля 2018 г. в Городской клинической больнице им. С.П. Боткина для больных с терминальным поражением печени внедрена программа трансплантации печени. За шесть месяцев функционирования программы выполнено десять пересадок от посмертного донора.

Результаты. Средний возраст реципиентов составил $53,33 \pm 8,64$ года (38–66 лет). Средний балл по шкале MELD – $12,78 \pm 2,28$ (10–16). Во всех случаях трансплантации печени использована стандартная методика – piggy-back. В семи случаях сформирован холедохо-холедохоанастомоз с помощью узлового шва, в трех – с помощью непрерывного рассасывающейся монофиламентной нитью 6–0. Среднее время холодовой ишемии составило $427,77 \pm 64,95$ минуты (360–570), тепловой ишемии – $40,88 \pm 8,99$ минуты (30–60). Средняя кровопотеря – $988,88 \pm 169,14$ мл (700–1300), среднее время операции – $537,22 \pm 50,69$ минуты (480–620). Осложнений и летальных случаев не зарегистрировано.

Заключение. Внедрение программы трансплантации в многопрофильные стационары позволяет улучшить результаты лечения больных с терминальным поражением печени.

Ключевые слова: цирроз печени, трансплантация печени, Боткинская больница

Введение

В настоящее время трансплантация печени является золотым стандартом лечения терминальных поражений печени любой этиологии [1]. Потенциальный реципиент может быть включен в лист ожидания трансплантации донорского органа, если предполагаемая продолжительность жизни без трансплантации не превышает одного года или качество жизни неприемлемо снижено. Чтобы подтвердить возможность и оправданность трансплантации печени,

целесообразно провести детальное медицинское обследование [2].

По данным Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL, European Association for the Study of the Liver), в Европе трансплантация печени проводится больным циррозом печени – 57% случаев, гепатоцеллюлярной карциномой – 15%, при холестагических заболеваниях – 10%, острой печеночной недостаточности, являющейся следствием гепатитов различной этиологии, – 8% случаев [3].

Особую роль в благоприятном исходе трансплантации печени играет своевременное внесение в лист ожидания. Пациенты с терминальной стадией поражения печени должны быть прооперированы до того, как у них разовьются системные осложнения, угрожающие жизни. Вместе с тем преждевременная трансплантация печени нецелесообразна, поскольку ее преимущества сопоставимы с риском [4]. Приоритеты расставляются исходя из оценки по классификации Чайлда – Пью, а с 2002 г. – на основании модели терминальной стадии заболевания печени (MELD, Model for End-Stage Liver Disease), предложенной для прогнозирования трехмесячной смертности в случае терминальной стадии поражения печени.

У пациентов с количеством баллов по шкале MELD ≤ 14 годовая выживаемость при трансплантации ниже, чем в ее отсутствие [5]. Следовательно, количество баллов по шкале MELD ≥ 15 служит рекомендацией для включения пациента с терминальной стадией поражения печени в лист ожидания. Однако данная система оценки не позволяет прогнозировать смертность после трансплантации, за исключением тех случаев, когда количество баллов по шкале MELD > 35 [6].

MELD также не отражает влияния некоторых состояний и осложнений на выживаемость пациентов. Обозначен ряд состояний, дающих преимущества при включении в лист ожидания. Речь, в частности, идет о стойком асците, повторных кровотечениях, повторных эпизодах энцефалопатии, гепатопульмональном синдроме, некупируемом зуде, синдроме Бадда – Киари, ами-



лоидозе, муковисцидозе, поликистозе печени, первичной оксалурии, рецидивирующем холангите, редких метаболических заболеваниях, гепатоцеллюлярном раке и редких опухолях печени.

На сегодняшний день в Москве в листе ожидания трансплантации донорской печени значатся 120 пациентов [7]. Более половины из них – лица трудоспособного возраста [8]. Затраты на лечение пациентов с неизлечимыми заболеваниями печени превышают 3 млрд руб. в год [9]. Приведенные данные подтверждают медицинскую, социальную и финансовую значимость проблемы лечения таких пациентов.

Материал и методы

Городская клиническая больница (ГКБ) им. С.П. Боткина – крупнейший в России многопрофильный стационар с более чем 1800 койко-местами. В больнице предоставляется медицинская помощь по всем направлениям лечения, а также проводится весь спектр лабораторной и инструментальной диагностики.

Работа по внедрению программы трансплантации в ГКБ им. С.П. Боткина включала три одновременных этапа в течение года:

1) юридический. Его первоочередным шагом стало включение на основании приказа Минздрава России от 4 июня 2015 г. № 307н/4 ГКБ им. С.П. Боткина в реестр учреждений здравоохранения, осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и (или) тканей человека. Далее, согласно приказу Минздрава России от 11 июля 2017 г. № 404н/1, ГКБ им. С.П. Боткина была внесена в реестр учреждений здравоохранения субъектов Российской Фе-

дерации, осуществляющих трансплантацию органов и (или) тканей человека. Первый этап завершился получением ГКБ им. С.П. Боткина лицензии Росздравнадзора от 29 ноября 2017 г. на осуществление медицинской деятельности при оказании специализированной помощи по трансплантации органов и (или) тканей;

2) научный. Этот этап заключался в подготовке специалистов ГКБ им. С.П. Боткина на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России и ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы. Всего по программе трансплантологии обучение прошли 26 сотрудников, в частности шесть хирургов, один гастроэнтеролог, два анестезиолога, пять реаниматологов, два врача лабораторной диагностики, две операционные сестры. Участники программы «Трансплантация печени в Боткинской больнице» активно участвовали в операциях по трансплантации печени и почки на базе НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского и Национального медицинского исследовательского центра трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова, а также отработывали навыки в cadaver-class патологоанатомического отделения ГКБ им. С.П. Боткина;

3) клинический. На этом этапе был разработан регламент мероприятий по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи по транс-

плантации почки и печени и сформирован лист ожидания трупной печени.

В марте 2018 г. началось формирование листа ожидания трансплантации донорской печени. Согласно приказу Минздрава России от 25 мая 2007 г. № 358 «О медицинском заключении необходимости трансплантации органов и (или) тканей человека», в лист ожидания была внесена информация о диагнозе потенциальных реципиентов, возрасте и росто-весовых показателях, данные оценки по MELD и сопутствующим состояниям и осложнениям заболевания. Все пациенты перед включением в лист ожидания проходили комплексное поorganное обследование и стадирование анестезиологического риска. После включения в лист ожидания потенциальные реципиенты ежемесячно являлись в центр трансплантации для динамического наблюдения. В этот период лечение было направлено на стабилизацию состояния, восполнение белкового дефицита, коррекцию коагулопатии, борьбу с асцитом. При высокой портальной гипертензии с развитием варикозного расширения вен пищевода проводилось лигирование по стандартной методике. Всем пациентам, включенным в лист ожидания, десять дней в месяц выполнялась деконтаминация желудочно-кишечного тракта с целью профилактики диссеминации кишечной микрофлоры.

Первая трупная пересадка печени осуществлена 8 июля 2018 г. пациентке с первичным билиарным циррозом.

За шесть месяцев функционирования программы в ГКБ им. С.П. Боткина проведено десять трансплантаций печени. Данные о донорах печени представлены в табл. 1.

Таблица 1. Посмертные доноры печени

№ п/п	Возраст, лет	Прессоры	Доза	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	Билирубин, Ед/л	Na, ммоль/л	Число койко-дней	Жировой гепатоз
1	23	Норадреналин	250	184	104	15	146	2	< 30
2	43	Дофамин	1	23	21	18	145	2	< 30
3	28	Норадреналин	360	93	208	7,3	142	5	< 30
4	33	Норадреналин	700	19	29	14	139	2	< 30
5	34	Норадреналин	400	16	28	6,7	136	4	< 30
6	34	Норадреналин	300	32	38	5,7	145	1	Нет
7	31	Норадреналин	600	34	66	33,1	137	1	Нет
8	37	Норадреналин	530	37	37	15,7	153	6	Нет
9	47	Норадреналин	40	47	15	18,4	136	2	Нет
10	35	Норадреналин	240	47	27	7,5	156	3	Нет



Таблица 2. Реципиенты печени от посмертного донора

№ п/п	Пол	Возраст, лет	Диагноз	Оценка по шкале MELD, балл	Осложнение
1	Жен.	54	ПБЦ	11	Кожный зуд
2	Жен.	59	Алиментарный цирроз	16	ВРВП
3	Жен.	58	АИГ	10	Кожный зуд
4	Муж.	42	ХВГ С	10	ВРВП
5	Муж.	66	Алиментарный цирроз	16	Резистентный асцит
6	Жен.	56	ХВГ С	13	ВРВП
7	Жен.	38	ХВГ С	12	ВРВП
8	Муж.	51	ХВГ С	13	ВРВП
9	Жен.	56	ХВГ С	14	ВРВП
10	Муж.	34	ХВГ С	13	ВРВП

Примечание. ПБЦ – первичный билиарный цирроз. АИГ – аутоиммунный гепатит. ХВГ С – хронический вирусный гепатит С. ВРВП – варикозное расширение вен пищевода.

Средний возраст доноров составил $34,44 \pm 7,28$ года (23–47 лет). Средние показатели аспаратаминотрансферазы (АСТ) ($69,58 \pm 61,54$ (21–208) Ед/л) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) ($50,3 \pm 55,49$ (15–184) Ед/л) несколько превышали норму (40 Ед/л). Средний уровень билирубина ($14,86 \pm 8,37$ (5,7–33) Ед/л) в пределах нормы. Данные о реципиентах печени представлены в табл. 2.

Средний возраст реципиентов составил $53,33 \pm 8,64$ (38–66) года. Средний балл по шкале MELD – $12,78 \pm 2,28$ (10–16). Данные об оперативных вмешательствах представлены в табл. 3. Трансплантация печени выполнена по стандартной методике – piggy-back. В семи случаях сформирован холедохо-холедохоанастомоз с помощью узлового шва, в трех – с помощью непрерывного рассасывающейся монофиламентной нитью 6–0. Среднее время холодовой ишемии составило $427,77 \pm 64,95$ (360–570) минуты, тепловой ишемии – $40,88 \pm 8,99$ (30–

60) минуты. Средняя кровопотеря – $988,88 \pm 169,14$ (700–1300) мл, среднее время операции – $537,22 \pm 50,69$ (480–620) минуты.

В раннем послеоперационном периоде назначались антибактериальные, противогрибковые препараты, спазмолитики, гастропротекторы.

Особое внимание в послеоперационном периоде уделялось иммуносупрессивной терапии. При трансплантации печени по поводу аутоиммунных заболеваний использовалась четырехкомпонентная схема (n=2) – метилпреднизолон в пролонгированном порядке с постепенной отменой под контролем показателей цитолиза и холестаза, при других заболеваниях – трехкомпонентная (n=7) (моноклональные антитела, ингибиторы кальциневрина, ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы).

Среднее число койко-дней в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) после трансплантации печени составило $2,89 \pm 1,05$

(1–4), общее число койко-дней после трансплантации печени – $16,33 \pm 5,14$ (11–25). Осложнений и летальности не зарегистрировано. Повторная госпитализация в стационар потребовалась двум больным. Причинами повторной госпитализации стали смена режима иммуносупрессии и острый бронхит.

Обсуждение

Повышение доступности трансплантологической помощи в Российской Федерации – актуальная задача здравоохранения [10]. Необходимо увеличивать количество проводимых трансплантаций за счет открытия новых центров трансплантации [11]. Высокотехнологичную медицинскую помощь по пересадке органов должны оказывать ведущие медицинские учреждения регионального уровня, располагающие современной материально-технической базой и высококвалифицированными специалистами [12]. В ГКБ им. С.П. Боткина функционируют межкрупной нефрологический центр, клиника урологии, отделение хирургии печени и поджелудочной железы, имеющие более чем 20-летний опыт резекций печени различного объема, отделение терапевтической гепатологии, анестезиолого-реанимационный центр на 108 койко-мест, клинико-диагностическая лаборатория, выполняющая весь спектр исследований, отделение экстракорпоральных методов детоксикации. Таким образом, накопленный опыт резекционной хирургии и наличие необходимой материально-технической базы позволили в короткие сроки и с минимальными финансовыми затратами внедрить

Таблица 3. Трансплантации печени от посмертного донора

№ п/п	ХИ, мин	ТИ, мин	Время операции, мин	Метод операции	Кровопотеря, мл	Билиарный анастомоз	Число койко-дней в ОРИТ	Общее число койко-дней	Осложнения	Повторные госпитализации
1	390	35	500	PB	1000	Непр.	2	18	Нет	Нет
2	360	60	500	PB	1300	Узл.	3	11	Нет	Да
3	570	50	620	PB	1000	Узл.	2	15	Нет	Нет
4	420	38	530	PB	1000	Непр.	1	13	Нет	Нет
5	230	40	540	PB	1000	Непр.	4	24	Нет	Нет
6	360	35	480	PB	700	Узл.	4	14	Нет	Нет
7	420	40	460	PB	800	Узл.	3	25	Нет	Нет
8	480	40	620	PB	1000	Узл.	3	16	Нет	Нет
9	420	30	535	PB	1100	Узл.	4	11	Нет	Нет
10	450	28	555	PB	2000	Узл.	2	14	Нет	Нет

Примечание. ХИ – холодовая ишемия. ТИ – тепловая ишемия. PB – piggy-back.



программу трансплантации. Полученные результаты трансплантации печени и почки от посмертного донора сопоставимы с результатами других трансплантационных центров [13–15].

Заключение

Внедрение программы трансплантации в многопрофильные стационары позволит улучшить результаты лечения больных

с терминальным поражением печени. ©

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Козлов Я.Г. и др. Опыт трансплантации печени в одном центре: современные технологии и проблемы улучшения результатов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2008. № 1. С. 5–18.
2. Гранов А.М., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К. и др. Эволюция программы трансплантации печени в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. № 2. С. 96–99.
3. Готье С.В. Трансплантология: итоги и перспективы. Т. VI. 2014 год. М. – Тверь: Триада, 2015.
4. Климушева Н.Ф. Трансплантация солидных органов: пути оптимизации и повышение эффективности: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Екатеринбург, 2015.
5. Merion R.M., Schaubel D.E., Dykstra D.M. et al. The survival benefit of liver transplantation // Am. J. Transplant. 2005. Vol. 5. № 2. P. 307–313.
6. Habib S., Berk B., Chang C.C. et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival // Liver Transpl. 2006. Vol. 12. № 3. P. 440–447.
7. Денисов В.К. Стоимость диализа и трансплантации почки в экономически развитых странах // Клиническая хирургия. 1998. № 9–10. С. 74–76.
8. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году. VII Сообщение регистра российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012. № 2. С. 7–22.
9. Руммо О.О. Семь лет трансплантации печени в Республике Беларусь // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. № 2. С. 100–104.
10. Иванов П.А. Исторические предпосылки к развитию трансплантации печени в России // Трансплантология. 2009. № 2. С. 54–54.
11. Schold J.D., Buccini L.D., Srinivas T.R. et al. The association of center performance evaluations and kidney transplant volume in the United States // Am. J. Transplant. 2013. Vol. 13. № 1. P. 67–75.
12. Кабанова С.А., Богопольский П.М. Пересадка почки: история, итоги, перспективы (к 50-летию первой успешной пересадки почки в России) // Трансплантология. 2015. № 2. С. 49–58.
13. Haberal M., Boyvat F., Akdur A. et al. Surgical complications after kidney transplantation // Exp. Clin. Transplant. 2016. Vol. 14. № 6. P. 587–595.
14. Seehofer D., Eurich D., Veltzke-Schlieker W., Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges // Am. J. Transplant. 2013. Vol. 13. № 2. P. 253–265.
15. Trapero-Marugán M., Little E.C., Berenguer M. Stretching the boundaries for liver transplant in the 21st century // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2018. Vol. 3. № 11. P. 803–811.

The Start of the Liver Transplant Program at the Botkin Hospital

A.V. Shabunin, DM, Prof.^{1,2}, I.P. Parfyonov, DM, Prof.¹, M.G. Minina, DM², P.A. Drozdov², O.N. Levina, PhD²

¹ The Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² S.P. Botkin City Clinical Hospital

Contact person: Pavel Alekseyevich Drozdov, dc.drozdov@gmail.com

Objective – to improve the results of treatment of patients with terminal liver disease.

Material and Methods. A liver transplantation program was implemented for the treatment of patients with terminal liver lesions in the Botkin Hospital, Moscow. Since July 2018 for the treatment of patients with terminal liver disease introduced a program of liver transplantation. During the 6 months of the program's operation, 10 transplants from a post-mortem donor were completed.

Results. The average age of the recipients was 53.33 ± 8.64 (38–66) years. The average MELD was 12.78 ± 2.28 (10–16). All liver transplants were performed using the piggy-back method using the standard method. In 7 cases, a nodal choledocho-choledochoanastomosis was formed, in 3 cases, a 6–0, continuous, absorbable monofilament thread. The average time of cold ischemia was 427.77 ± 64.95 (360–570) min, thermal ischemia – 40.88 ± 8.99 (30–60) min. The average blood loss was 988.88 ± 169.14 (700–1300) ml, the mean operative time was 537.22 ± 50.69 (480–620) min. Complications and mortality was not.

Conclusion. The introduction of a program of transplantation in multi-field hospitals allows to improve the results of treatment of patients with terminal liver disease.

Key words: liver cirrhosis, liver transplantation, Botkin Hospital

гастроэнтерология



¹ 3-й Центральный
военный клинический
госпиталь
им. А.А. Вишневого

² Московский
государственный
университет пищевых
производств

³ ООО «ТНК СИЛМА»

Борьба с эндогенной интоксикацией и восстановление кишечного барьера как цели назначения Энтеросгеля при диарее неинфекционного генеза

А.И. Павлов, д.м.н.^{1, 2}, А.В. Хованов, к.м.н.³, Ж.В. Фадина¹

Адрес для переписки: Александр Игоревич Павлов, doctor-pavlov@mail.ru

Неинфекционные заболевания, протекающие с диарейным синдромом, – явление в клинической практике не редкое. В основе патогенеза диареи лежат четыре механизма: кишечная секреция, повышение осмотического давления в полости кишки, кишечная экссудация и нарушение транзита кишечного содержимого. Сочетание этих механизмов может быть различным.

В случае повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (что возможно при любом типе диареи) нарушается ее барьерная функция. При этом повышается интестинальная проницаемость и возрастает риск эндотоксиновой агрессии. Это делает актуальным применение препаратов, способствующих восстановлению целостности энтерогематического барьера и препятствующих избыточному поступлению эндотоксина (липополисахарида) в кровь. В статье представлены результаты исследований, подтверждающие целесообразность и эффективность применения энтеросорбентов, в частности полиметилсилоксана полигидрата, в комплексной терапии неинфекционной диареи.

Ключевые слова: диарея, эндотоксин, энтеросорбенты, полиметилсилоксана полигидрат, Энтеросгель

- ✓ воспалительные заболевания кишечника (ВЗК);
 - ✓ колоректальный рак;
 - ✓ недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы;
 - ✓ гиполактазию;
 - ✓ недостаточность желчных кислот;
 - ✓ прием лекарственных средств, в том числе слабительных и антибиотиков.
- К менее частым причинам относят:
- ✓ карциноид;
 - ✓ синдром избыточного бактериального роста, псевдомембранозный колит;
 - ✓ целиакию;
 - ✓ пострезекционный синдром (резекцию желудка и тонкой кишки);
 - ✓ тиреотоксикоз;
 - ✓ пищевую аллергию;
 - ✓ микроскопический колит, ишемический колит [1, 4].

Под диареей понимают клинический синдром, проявляющийся частым или однократным опорожнением кишечника с выделением жидких или водянистых каловых масс в объеме свыше 200–300 г/сут (типы 6–7 по Бристольской шкале формы кала). При этом содержание воды в кале достигает 85–95% (в норме 60–70%). Провести на практике количественный

анализ данного показателя трудно, поэтому обычно используют показатели частоты и/или массы стула [1–3]. Диарея длительностью свыше трех недель считается хронической и, как правило, имеет неинфекционный генез [1].

Среди частых причин неинфекционной диареи выделяют:

- ✓ синдром раздраженного кишечника (СРК);

Перспективные цели медикаментозного лечения диарейного синдрома

В основе патогенеза диареи лежат кишечная секреция, повышение осмотического давления в полости кишки, кишечная экссудация и нарушение транзита кишечного содержимого. Клинические проявления различных типов диареи обусловлены преобладающим

патогенетическим механизмом [1–6]. В ряде случаев в патогенез одновременно вовлекаются несколько механизмов. Например, при ВЗК диарея протекает по экссудативному (секреция воды и электролитов в просвет кишки через поврежденную слизистую оболочку одновременно с экссудацией белка), секреторному (воспалительная экссудация альбумина, высвобождение из поврежденных энтероцитов провоспалительных цитокинов, активизирующих секреторные процессы) и осмотическому (увеличение осмолярности кишечного содержимого вследствие нарушения полостного и мембранного пищеварения) типам. Определив патогенетические варианты диареи, можно подобрать адекватное лечение [1]. При любом из указанных типов диареи слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) повреждается, что приводит к нарушению ее барьерной функции.

Как известно, кишечник служит естественным резервуаром грам-отрицательной микрофлоры – основного источника биологически активного вещества липополисахарида (ЛПС) – компонента наружной клеточной мембраны грамотрицательных бактерий. В конце XIX в. это вещество открыл Рихард Пфейффер (Richard Pfeiffer) и назвал его эндотоксином. ЛПС освобождается в просвет кишечника только после гибели грамотрицательной бактерии. В норме, если учитывать барьерную функцию кишечника, в кровоток проникает сравнительно небольшое количество эндотоксина (ЛПС), которое в системе воротной вены связывается с клетками Купфера, макрофагами, эритроцитами, липопротеидами, другими белками плазмы крови с последующей детоксикацией в гепатоцитах [7–10]. Обычно при воспалении, кишечном дисбиозе повышается интестинальная проницаемость, бактериальная транслокация возрастает в несколько раз с одновременным изменением состава микроорганизмов. Как следствие, увеличивается риск развития эндотоксиновой агрес-

сии. Этот синдром, сопутствующий множеству заболеваний, по своему происхождению считается многофакторным. Важную роль в развитии эндотоксиновой агрессии играют стрессовые факторы различного генеза, которые сопровождаются повреждением кишечника [11–13].

Повышение концентрации токсических веществ в организме связано с формированием синдрома полиорганной недостаточности, при котором системы детоксикации и регуляции гомеостаза подвергаются токсическому повреждению. Развившийся эндотоксикоз поддерживает метаболические нарушения. Так формируется порочный круг воспаления [14–20].

Для оценки тяжести эндогенной интоксикации используют биохимические показатели крови, такие как содержание молекул средней массы и олигопептидов плазмы, связывающая способность альбумина и активность НАДН-алкогольдегидрогеназы (АДГ) сыворотки крови. По мнению исследователей, значение этих показателей переоценить сложно: они характеризуют процесс развития эндогенной интоксикации с разных сторон [21]. Так, молекулы средней массы отражают накопление водорастворимых токсических продуктов, связывающая способность альбумина – накопление гидрофобных токсинов, которые связываются с альбумином, НАДН-АДГ – метаболизм токсических соединений.

Сказанное подтверждает целесообразность терапии, направленной на предотвращение избыточного поступления эндотоксина (ЛПС) и бактериальной транслокации на фоне недостаточности кишечного барьера, а также на создание комфортных условий для регенерации слизистой оболочки кишечника.

Парадигма лечения

Как правило, при заболеваниях, протекающих с диарейным синдромом, применяют препараты, замедляющие моторику, вяжущие и обволакивающие средства, антибиотки и антисептики, про-

Тезаурус

- ✓ Эндотоксин – биологически активное вещество – компонент бактерии (наружной стенки грамотрицательной бактерии)
- ✓ Эндотоксиновая агрессия – процесс, обусловленный избыточным поступлением эндотоксина (липополисахарида) при недостаточности антиэндотоксинового иммунитета. Рассматривается как универсальный фактор патогенеза заболеваний
- ✓ Эндотоксикоз – осложнение заболевания, связанное с нарушением гомеостаза в результате накопления токсических веществ в организме (эндотоксинов)

тивовоспалительные препараты, пре- и пробиотики, ферменты, регидранты, препараты для коррекции солевого и электролитного обмена, психотропные средства [1, 2, 5, 22, 23]. Традиционно используются энтеросорбенты [24–26]. В настоящее время с позиций доказательной медицины при СРК подтверждена эффективность препаратов, нормализующих моторику, влияющих на висцеральную чувствительность или воздействующих на оба механизма. При СРК с диареей (СРК-Д) рекомендуют использовать лоперамида гидрохлорид, диоктаэдрический смектит, невсасывающийся антибиотик рифаксимин и пробиотики. Препараты, снижающие воспаление кишечной стенки, находятся в стадии изучения у данной категории больных и пока не нашли широкого применения в клинической практике [27–29]. J.C. Lamprecht и соавт. (2017) в плацебоконтролируемом исследовании с участием пациентов с СРК изучали эффективность клиноптилолита, содержащего микропористую композицию из тетраэдров диоксида кремния и оксида алюминия. Согласно полученным данным, в группе клиноптилолита на лечение ответило 67% пациентов, в группе плацебо – 40%. Положительный ответ наблюдался у пациентов с СРК-Д и диареей смешанного типа [30].



В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании F.Y. Chang и соавт. (2007) показана эффективность диоктаэдрического смектита при СРК-Д [31].

Энтеросгель и диоктаэдрический смектит продемонстрировали эффективность в комплексной терапии больных СРК-Д [32].

J.F. Task и соавт. (2011) наблюдали уменьшение метеоризма и улучшение качества стула при использовании активированного угля при СРК-Д. Однако эффект от терапии был кратковременным [33]. При тяжелом течении антибиотикоассоциированной диареи (ААД) и псевдомембранозного колита помимо базисного лечения рекомендуется использовать сорбенты (например, диоктаэдрический смектит) или пищевые волокна с сорбционными свойствами [34]. При ААД помимо антимикробных обосновано применение препаратов, связывающих микробный токсин клостридии. Последнее время ведется поиск подобных агентов (холестирамин и холестипол) [35].

В случае легкой ААД, в частности вызванной *Clostridium difficile*, достаточно отменить антибиотики, назначить пробиотики и уменьшить содержание углеводов в пищевом рационе. Тяжелая ААД, вызванная *C. difficile*, требует специфической антибиотикотерапии [36].

В рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации сказано, что при ВЗК применяются 5-АСК, глюкокортикостероиды, иммуномодуляторы и/или биологические препараты. При активной фазе ВЗК рекомендуются антагонисты фактора некроза опухоли альфа, такие как инфликсимаб, адалимумаб или голимумаб. При этом лечение направлено на достижение эндоскопической ремиссии, то есть нормализацию состояния слизистой оболочки кишечника [6, 37–49].

Таким образом, американские и европейские эксперты указывают на необходимость поиска новых средств для лечения СРК-Д, ВЗК, ААД, поскольку имеющиеся не обладают достаточной до-

казательной базой в отношении эффективности и безопасности. Диетотерапия и элиминационные диеты не подкреплены солидной доказательной базой, определение пищевых аллергенов малоэффективно.

Полимерные кремнийорганические сорбенты

Энтеросорбенты (греч. *enteron* – кишка, лат. *sorbens* – поглощающий) – вещества с высокой сорбционной емкостью, которые не разрушаются в ЖКТ, эффективно связывают и выводят из организма эндогенные и экзогенные токсичные соединения, надмолекулярные структуры и клетки, а также используются в лечебных и профилактических целях [24, 50].

Механизм лечебного действия энтеросорбентов связан с прямым и опосредованным эффектом [51]. Прямое действие сводится к извлечению, фиксации и выведению из ЖКТ бактериальных токсинов, поглощению эндогенных продуктов секреции и гидролиза, биологически активных веществ (нейропептидов, простагландинов, серотонина, гистамина), сорбции патогенных, условно патогенных микроорганизмов, вирусов, связыванию газов [52, 53].

Состав энтеросорбентов может быть разным: активированный уголь, силикагель, алюмосиликат, пищевые волокна, неорганические, а также композиционные вещества. Идеальный энтеросорбент характеризуется высокой чистотой, высокой степенью стандартизованности и технологичности, подтвержденной клинической эффективностью [54].

К энтеросорбентам предъявляются следующие требования:

- высокая сорбционная емкость по отношению к удаляемым компонентам;
- способность сорбировать разного размера и разной массы молекулы и бактериальные клетки;
- отсутствие токсического и травматического воздействия на слизистую оболочку ЖКТ.

Кроме того, энтеросорбенты должны хорошо эвакуироваться из ки-

шечника и не вызывать потерю полезных ингредиентов, не оказывать отрицательного воздействия на процессы секреции и кишечную микрофлору. По мере прохождения по кишечнику связанные компоненты не должны подвергаться десорбции и проникать через слизистую ЖКТ (отсутствие системной фармакокинетики).

Решающую роль в связывании и выведении веществ имеет пространство сообщающихся пор, или пористость. Пористость – свойство твердых тел, характеризующее наличие пустот между зернами, слоями, кристаллами. Сорбенты могут иметь микро-, мезо- и макропоры. Выбор сорбента с определенной пористой структурой позволяет влиять на избирательность сорбции токсинов и предопределять терапевтический эффект. Например, микропористые сорбенты с мощным адсорбционным потенциалом эффективны при острых отравлениях. В то же время терапия эндотоксикозов, аутоиммунных заболеваний предполагает использование сорбентов с мезо- и макропористой структурой. Применение сорбентов с очень большой поверхностью может нарушить установившееся равновесие. Не случайно широкое использование в клинической практике активированного угля утратило актуальность. Наряду с текстурой важную роль в вопросе безопасности играют физико-химические свойства энтеросорбента. Речь, в частности, идет о молекулярном взаимодействии поверхности энтеросорбента с водой (гидрофобность и гидрофильность) и реакционной способности молекул поверхности энтеросорбента вступать в химические реакции.

С появлением современных сорбентов требования к ним как к лекарственным препаратам трансформировались. Вместо оценки сорбционной емкости в отношении широкого спектра веществ используется оценка способности создавать условия для восстановления энтерогематического барьера и нормализации уровня ЛПС в крови. Очевидно, уровень эндотоксинов, проникающих в кро-

воток из просвета кишечника, прежде всего связан с состоянием энтерогематического барьера. Эффективность энтеросорбционной терапии зависит от влияния энтеросорбента на процессы регенерации слизистой оболочки ЖКТ. Несмотря на многовековой опыт применения твердых форм энтеросорбентов на основе угля, глины, диоксида кремния, их не используют длительно, а также в профилактических целях по разным причинам. Если в отношении глины описан феномен геофагии и основным побочным эффектом при передозировке является образование безоаров в кишечнике с возможной перфорацией, то в отношении других твердых сорбентов имеет значение так называемый феномен персорбции Хербста – Фолькхаймера. Этот феномен был описан еще в 1844 г. для твердых частиц размером менее микрометра. Такие частицы свободно проникают из кишечника через энтерогематический барьер и попадают в кровь и другие среды организма [55]. Сказанное относится и к кишечным адсорбентам, состоящим из твердых частиц, например диоксида кремния. В ранних работах отмечалось, что наночастицы, размер которых превышает установленный диапазон размеров пор слизи (10–200 нм), слишком большие для быстрого диффузионного перехода через слизистый барьер. Показано, что крупные наночастицы при определенном покрытии способны проникать через слизистый барьер [56]. Энтеросгель (полиметилсилоксана полигидрат (ПМСПГ)) является кремнийорганическим полимером, поровое пространство которого заполнено водой. Пористая структура ПМСПГ образована микрогранулами. На поверхности раздела фаз, то есть на поверхности микроглобул ПМСПГ, присутствуют метильные группы (гидрофобные) и гидроксильные радикалы (гидрофильные). Количество гидрофобных групп превышает число гидрофильных, что в принципе и определяет гидрофобные свойства сорбента [57–60]. Час-

тицы ПМСПГ обычно образуют непрерывную сеть в суспензии для уменьшения взаимодействия гидрофобных групп SiCH_3 с водой. Эти частицы можно рассматривать как двумерные листы, а не трехмерные твердые частицы. Водные суспензии ПМСПГ характеризуются высокой вязкостью [61]. Частички ПМСПГ повышенной вязкости покрывают участки слизистой оболочки и защищают ее от повреждающего воздействия токсинов бактерий и различных активных химических соединений (например, деконъюгаты солей желчных кислот, которые повреждают слизистую оболочку ЖКТ). Поглощительный и защитный эффекты ПМСПГ обусловлены его физико-химическими свойствами. Пористая структура гелеобразующей матрицы определяет поглощительную способность по механизму молекулярной адсорбции и позволяет адсорбировать преимущественно средномолекулярные токсические вещества и метаболиты (например, билирубин, продукты распада белков) [57, 62–65]. Благодаря гелеобразной консистенции ПМСПГ поглощает высокомолекулярные токсические вещества по механизму соосаждения в геле (бактериальные токсины) и проявляет защитные свойства. ПМСПГ характеризуется выраженной способностью поглощать молекулы ЛПС. Крупные молекулы ЛПС соосаждаются в геле и выводятся. Суточная доза ПМСПГ связывает 410 мг ЛПС [58]. Эта способность связывать эндотоксин показана в клиническом исследовании при лечении иридоциклитов и эндофтальмитов [66]. Кроме того, мембранотропный эффект, определяющий гемолитическую активность, снижается с увеличением гидрофобности сорбента, от мелкодисперсного кремнезема до полиметилсилоксана полигидрата [67]. Сказанное объясняет интерес к полимерным кишечным адсорбентам с относительно высокой молекулярной массой, которые в отличие от твердых сорбентов на основе угля, глины, диоксида

кремния не обладают мембранотропным эффектом, не проникают через энтерогематический барьер, а следовательно, работают только в кишечнике.

Доклинические испытания Энтеросгеля в условиях *in vitro* и *in vivo*

Д.А. Маркелов и соавт. (2008), изучив сорбционные свойства различных энтеросорбентов *in vitro*, пришли к выводу, что Энтеросгель (полиметилсилоксана полигидрат) в отличие от сорбентов на основе активированного угля в меньшей степени сорбирует низкомолекулярные вещества (например, витамин B_{12}) [68].

В условиях *in vitro* сравнивали сорбционную активность Энтеросгеля, сорбента на основе угля и сорбента на основе микрокристаллической целлюлозы в отношении изониазида, пиразинамида и рифампицина. Уровень адсорбции определяли как разницу концентрации веществ до и после добавления сорбента в статичном режиме через два часа. Сорбционная активность Энтеросгеля была в десятки раз меньше таковой активированного угля и несколько выше сорбционной активности микрокристаллической целлюлозы [69].

П.Л. Щербаков и В.А. Петухов (2005) также сравнивали сорбционную активность различных адсорбентов в условиях *in vitro*. О сорбционной активности судили по концентрации свободного эндотоксина *Salmonella abortus*, определяемой с помощью LAL-теста. Энтеросгель продемонстрировал высокую скорость поглощения эндотоксина и сорбционную емкость (уступив лишь диоктаэдрическому смектиту). По мнению исследователей, на основании полученных данных средство может быть рекомендовано в качестве эффективного компонента оптимальных схем лечения диареи [70]. Е.В. Полевая и соавт. (2012) сравнивали наиболее распространенные энтеросорбенты (ПМСПГ, псиллиум, диоктаэдрический смектит, повидон, активированный уголь, гидролизный лигнин)



in vitro на моделях адсорбции условно патогенных бактерий – возбудителей кишечных инфекций (*Salmonella enteritidis* var. Issatschenko и *Escherichia coli* O75 № 5557) с использованием оригинальной методики получения фракции седиментационно устойчивых микробных клеток, не осаждающихся при центрифугировании сорбентов. Энтеросгель продемонстрировал средний уровень адсорбции [71].

В ходе стенового эксперимента ученые изучали бактерицидную и бактериостатическую активность препаратов, в том числе Энтеросгеля, которую определяли путем измерения зон задержки роста клинических штаммов микроорганизмов (*E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides fragilis*) на плотных питательных средах при инкубации в оптимальных условиях. Клинические штаммы микробов получены во время оперативного вмешательства у больных с разными формами острого перитонита. Энтеросгель оказывал угнетающее воздействие на микрофлору. Его бактериостатическая активность была менее выраженной в отношении бактериоидов и со временем уменьшалась. Подобную бактериостатическую активность можно объяснить сорбционным механизмом [72].

Микробиологическое исследование *in vitro* было посвящено оценке влияния энтеросорбентов на экссудат брюшной полости и микрофлору кишечника при кишечной непроходимости. Выявлены слабый антибактериальный эффект Энтеросгеля, сопоставимый с таковым другого энтеросорбента – Зеротокса, положительное влияние на микрофлору кишечника и экссудата брюшной полости [73]. В условиях *in vitro* изучали ингибирующую способность ПМСПГ различной концентрации (1,82, 9,09 и 18,2%) в отношении продукции энтеротоксина типа В у штамма *S. aureus* S6 715H. Показано преимущество 18,2-процентной концентрации (выше в 80–160 раз) [74].

В эксперименте на мышах при введении бактериального эндотокси-

на Энтеросгель препятствовал его выходу из брюшной полости в системный кровоток и тем самым способствовал снижению смертности [75].

Таким образом, в доклинических испытаниях подтверждены умеренная бактериостатическая активность энтеросорбентов и нормализация микрофлоры с помощью энтеросорбции при заболеваниях пищеварительной системы. При этом следует отметить относительно низкую по сравнению с другими кишечными сорбентами, например активированным углем, способность Энтеросгеля связывать лекарственные препараты (антибиотики, противотуберкулезные и противовирусные препараты), витамины и микроэлементы, которые в большинстве своем являются низкомолекулярными веществами. Их эффективность повышается при одновременном (в один день) пероральном использовании Энтеросгеля. Кроме того, значительно упрощается проведение комплексной терапии.

Клинические исследования Энтеросгеля

Широкое применение Энтеросгеля при различных заболеваниях, сопровождающихся симптомами интоксикации, обусловлено его эффективностью, безопасностью и универсальностью механизма действия. Подтверждение тому – результаты многочисленных клинических исследований [58, 59].

В проспективном контролируемом сравнительном исследовании пациенты с хронической диареей (хроническим энтероколитом в стадии обострения, постгастрорезекционным синдромом, состоянием после правосторонней гемиколэктомии по поводу злокачественного новообразования толстого кишечника) получали Энтеросгель в составе комплексной терапии. Энтеросгель показал высокую эффективность в купировании болевого синдрома и метеоризма, уменьшении воспалительного процесса и улучшении переваривания пищи (по данным копрологического исследования),

а также восстановлению слизистой оболочки кишечника [76].

Энтеросгель одновременно с антибактериальными препаратами назначали больным дивертикулитом и дивертикулярной болезнью с клиническими симптомами. Энтеросгель поддерживал колонизацию кишечника нормальной микрофлорой и подавлял рост патогенной микрофлоры за счет поглощения продуктов ее метаболизма [77].

Д.В. Усенко и соавт. (2015) наблюдали группу детей с атопическим дерматитом, у которых была диагностирована острая кишечная инфекция. По сравнению с группой контроля и группой детей, получавших диосмектит, в группе Энтеросгеля отмечалось статистически достоверное сокращение продолжительности симптомов экзискоза [78].

О.И. Осадчая и А.М. Боярская (2009) изучили показатели эндогенной интоксикации у больных язвенным колитом в стадии обострения, а также влияние на эти показатели детоксикационной терапии (энтеросорбции). Показано, что у пациентов с язвенным колитом в периоде обострения заболевание имеет место значительная декомпенсация токсинсвязывающей способности альбумина периферической крови. При этом вовлечение глобулинов в процессы элиминации токсинов изменяет их свойства и может привести к развитию инфекционных осложнений. Включение в схему комплексной терапии больных язвенным колитом Энтеросгеля позволяет уменьшить токсическую нагрузку на системы естественной детоксикации, сохранить на оптимальном уровне токсинсвязывающую способность альбумина при снижении его концентрации в сыворотке крови [79].

Пациентам с хронической патологией органов пищеварения (язвенный колит, глютеновая энтеропатия, СРК, хронический энтерит в стадии обострения, постгастрорезекционный синдром) назначали Энтеросгель в составе комплексной терапии, не включавшей антибиотики. Результаты исследо-

ваний показали высокую эффективность Энтеросгеля в комплексной терапии заболеваний органов пищеварения. У большинства больных группы Энтеросгеля отмечались положительная динамика состава микрофлоры толстой кишки, снижение уровня продуктов перекисного окисления липидов и нормализация антиоксидантного индекса [80].

В одном из исследований участвовали пациенты с СРК и больные после резекции желудка по Бильрот-II. Пациенты получали контролируемое лечебное питание и стандартную терапию с включением энтеросорбента Энтеросгель в суточной дозе 45 г. На фоне применения Энтеросгеля снижалась выраженность воспалительных изменений и ускорялась репарация слизистой оболочки, что выражалось в уменьшении уровня лимфоцитарной инфильтрации эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки [81].

Энтеросгель, назначаемый больным СРК, снижал частоту дефекаций и выраженность абдоминальной боли [82].

Е.И. Ткаченко и соавт. (2014), проанализировав возможность использования энтеросорбентов у 15 больных СРК-Д, подтвердили значительное уменьшение выраженности симптомов СРК после курса терапии Энтеросгелем. Основанием для такого вывода послужила как субъективная оценка пациентов (жалобы по данным стандартизированного опросника и GSRS, интенсивность болевого синдрома по Визуальной аналоговой шкале), так и объективная оценка проявлений заболевания (частота стула и тип по Бристольской шкале фор-

мы кала). При этом наиболее клинически значимыми изменениями у пациентов основной группы были нормализация частоты и формы стула, уменьшение выраженности болевого синдрома [83].

В развитии хронических панкреатитов определенную роль играет эндотоксикоз, вызванный дисфункцией антиэндотоксиновой реактивности организма. Исследователи определяли уровни антиэндотоксиновых иммуноглобулинов (Ig) G, M и A в крови и слюне (только IgA) в твердофазном иммуноферментном анализе до лечения, на 11–14-й дни от начала лечения. Результаты исследования показали клиническую эффективность пробиотика Линекс и энтеросорбента Энтеросгель в комплексном лечении пациентов с хроническим панкреатитом: у 93,8% больных в течение трех месяцев после окончания лечения обострения отсутствовали. В группе сравнения эффективность традиционного лечения зарегистрирована лишь в 75% случаев [84].

Включение в консервативную схему лечения острого панкреатита Энтеросгеля 15 г/сут улучшает результаты лечения и предотвращает развитие деструктивных форм заболевания, требующих оперативного лечения [85].

При использовании энтеросорбентов в комплексной патогенетической терапии пациентов с диарейным синдромом, у которых диагностировались дивертикулярная болезнь, СРК-Д, язвенный колит, хронический панкреатит, ААД, клинический эффект достигался быстрее: при ААД – на 13-е сутки (в отсутствие энтеро-

сорбентов – на 17-е сутки), при дивертикулярной болезни – на 12–13-е сутки (без энтеросорбентов – на 16-е сутки), при хроническом панкреатите – на 9–10-е сутки (без энтеросорбентов – на 12-е сутки). Наилучший эффект был достигнут при СРК-Д: на 9-е сутки лечения с применением Энтеросгеля или Смекты удалось практически нормализовать стул (без энтеросорбентов снижение частоты стула до одного-двух раз в сутки отмечалось на 14-е сутки). У пациентов с ВЗК использование энтеросорбентов не влияло на скорость нормализации стула [86].

Заключение

Из многочисленных целей терапии диареи неинфекционного генеза перспективными представляются две – нормализация содержания эндотоксина и восстановление кишечного барьера. Обе цели достигаются на фоне рационального применения кишечных адсорбентов. В отличие от известных энтеросорбентов на основе угля, глины и мелкодисперсного диоксида кремния ПМСПГ не проникает через энтерогематический барьер (не обладает эффектом Хербста – Фолькхаймера), то есть более безопасен. Исследования *in vitro* и *in vivo* подтвердили способность ПМСПГ связывать эндотоксин грамотрицательной флоры и другие токсины, а также восстанавливать кишечный барьер. Скорее всего этим объясняется эффективность и безопасность Энтеросгеля при неинфекционной диарее (СРК, ВЗК, хронический панкреатит и т.д.), подтвержденная в рандомизированных клинических исследованиях. ☉

Литература

1. Буторова Л.И., Токмулина Г.М. Синдром хронической диареи в практике терапевта: тактика обследования, основные принципы лечения. Учебное пособие. М.: Прима Принт, 2014.
2. Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000.
3. Кешаев С. Наглядная гастроэнтерология. Учебное пособие. Пер. с англ. С.В. Демичева / под ред. В.Т. Ивашкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
4. Наумов Л.Б., Мамиконян Р.С., Наумов В.Л. Болезни органов живота. Алгоритмы дифференциальной диагностики, распознавания, тактики. Ереван: Айрастан, 1990.
5. Васильев Ю.В., Морозов И.А. Избранные главы клинической гастроэнтерологии. М.: Анахарсис, 2005.
6. Caprili R., Latella Q., Viscido F. Chronic diarrhea // Chronic gastrointestinal disorders. Milano, 2000.
7. Лиходед В.Г., Ющук Н.Д., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии // Архив патологии. 1996. Т. 58. № 2. С. 8–13.



8. *Sanego A.B.* Эффект энтеросорбции при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся дисбактериозом (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 1994.
9. *Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W. et al.* Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy // *BMC Gastroenterol.* 2014. Vol. 14. ID189.
10. *Vjarnason I.* Intestinal permeability // *Gut.* 1994. Suppl. 1. P. S18–S22.
11. *Газенко О.Г., Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г.* Физиология адаптационных процессов. М.: Наука, 1986.
12. *Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г.* Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988.
13. *Опарина О.Н.* Биологические свойства эндотоксина кишечной микрофлоры // *Современные научные исследования и инновации.* 2014. № 1 // <http://web.snauka.ru/issues/2014/01/31034>.
14. *Таболин В.А., Макацария А.Д., Ильина А.Я., Котлукова Н.П.* Антифосфолипидный синдром у новорожденных детей от женщин с пороками сердца // *Международный журнал иммунологии.* 1999. № 12. С. 160–161.
15. *Таболин В.А., Лазарева С.И., Яковлев М.Ю., Илюина А.Я.* Антифосфолипидный синдром: возможная роль эндотоксиновой агрессии в патогенезе // *Педиатрия.* 2001. № 5. С. 80–84.
16. *Таболин В.А., Яковлев М.Ю., Бельчик Ю.Ф. и др.* Современные подходы к лечению токсико-септических состояний у новорожденных // *Педиатрия.* 2002. № 1. С. 31–35.
17. *Таболин В.А., Бельчик Ю.Ф., Котлукова Н.П. и др.* Особенности гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета у новорожденных и грудных детей с цианотическими врожденными пороками сердца, осложненными инфекционно-воспалительными заболеваниями // *Аллергология и иммунология.* 2002. № 1. С. 153–158.
18. *Таболин В.А., Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю. и др.* Патогенетические механизмы и клинические аспекты действия термостабильного эндотоксина кишечной микрофлоры // *РМЖ.* 2003. № 1. С. 126–128.
19. *Яковлев М.Ю.* Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека // *Физиология человека.* 2003. № 4. С. 154–165.
20. *Яковлев М.Ю., Лиходед В.Г., Аниховская И.А. и др.* Эндотоксининдуцированные повреждения эндотелия // *Архив патологии.* 1996. № 2. С. 41–45.
21. *Коркоташвили Л.В., Переслгина И.А., Шабуни-на Е.И.* Биохимические показатели крови детей с гастродуоденальными заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori* // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Особенности гастроэнтерологических заболеваний у детей и взрослых».* Гастроэнтерология. 2006. С. 39–41.
22. *Benhamou P.H., Berlier P., Langue J., Dupont C.* Intestinal manifestations during antibiotic treatments in children: a prospective study // *Gastroenterology.* 1995. Vol. 108. Suppl. 4. A273.
23. *Lee K.J.* Pharmacologic agents for chronic diarrhea // *Intest. Res.* 2015. Vol. 13. № 4. P. 306–312.
24. *Бондарев Е.В., Штрыголь С.Ю., Дырявый С.Б.* Применение энтеросорбентов в медицинской практике // *Провизор.* 2008. № 13. С. 45–49.
25. *Нагорная Н.В., Дубовая А.В.* Детоксикационные свойства и клиническая эффективность энтеросорбента Энтеросгель в комплексном лечении различных заболеваний у детей // *Здоровье ребенка.* 2010. № 3 (24). С. 65–70.
26. *Новокионов А.А., Соколова Н.В.* Клиническая эффективность смектита диоктаэдрического в составе комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей // *Детские инфекции.* 2016. Т. 15. № 2. С. 30–34.
27. *Маев И.В., Черемушкин С.В.* Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии III // *Consilium Medicum.* 2007. Т. 9. № 1. С. 29–34.
28. *Синдром раздраженного кишечника // Клинические рекомендации. Колопроктология. 2-е издание, испр. и доп. / под ред. чл.-кор. РАН Ю.А. Шельгина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.*
29. *Синдром раздраженного кишечника. Учебное пособие / под ред. И.В. Маева. М., 2004.*
30. *Lamprecht J.C., Ellis S., Snyman J.R., Lauren I.* The effects of an artificially enhanced clinoptilolite in patients with irritable bowel syndrome // *South Af. Fam. Prac.* 2017. Vol. 59. № 1. P. 18–22.
31. *Chang F.Y., Lu C.L., Chen C.Y., Luo J.C.* Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 22. № 12. P. 2266–2272.
32. *Яковлев А.А., Пискавец В.А.* Структура психосоматических нарушений у больных с синдромом раздраженного кишечника и оценка эффективности дифференцированной терапии. Казань: Практика, 2009. С. 43–47.
33. *Tack J.F., Miner P.B.Jr., Fischer L., Harris M.S.* Randomised clinical trial: the safety and efficacy of AST-120 in non-constipating irritable bowel syndrome – a double-blind, placebo-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 34. № 8. P. 868–877.
34. *Белоусова Е.А.* Антибиотик-ассоциированная диарея и антибиотик-ассоциированные колиты // *Альманах клинической медицины.* 2014. № 33. С. 39–46.
35. *Осадчук М.А., Свистунов А.А.* Антибиотикоассоциированная диарея в клинической практике // *Вопросы современной педиатрии.* 2014. Т. 13. № 1. С. 102–108.
36. *Успенский Ю.П., Фоминных Ю.А.* Антибиотик-ассоциированная диарея: актуальность проблемы, профилактика и терапия // *Архив внутренней медицины.* 2013. № 2 (10). С. 46–53.
37. *Калинина А.В., Хазанова А.И.* Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. М.: Миклош, 2006.
38. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014. Т. 24. № 4. С. 70–97.
39. *Приказ Минздрава России от 09.11.2012 № 774-н «Об утверждении стандарта специализированной медицин-*

- ской помощи при синдроме раздраженного кишечника (с диареей)».
40. Парфенов А.И. Энтерология. М.: Триада-Х, 2002.
 41. Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Синдром раздраженного кишечника: алгоритм диагностики и стандарт лечения // Consilium Medicum. 2003. Т. 5. № 6. С. 330–336.
 42. Лечение больных с синдромом раздраженного кишечника. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов. М., 2016.
 43. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных язвенным колитом. М., 2015.
 44. Синдром раздраженного кишечника. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации. М., 2016.
 45. Суворова А.Н., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. 3-е изд., испр. и доп. СПб.: ИнформМед, 2013.
 46. Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов дивертикулярной болезнью ободочной кишки. Экспертная комиссия Общероссийской общественной организации «Ассоциация колопроктологов России». М., 2013.
 47. Шентулин А.А. Новые возможности лечения хронической диареи // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. Т. 18. № 3. С. 62–65.
 48. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. 2006. Vol. 130. № 5. P. 1377–1390.
 49. Feuerstein J.D., Nguyen G.C., Kupfer S.S. et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease // Gastroenterology. 2017. Vol. 153. № 3. P. 827–834.
 50. Козинец Г.П., Боярская А.М., Осадчая О.И., Пасечко Н.В. Энтеросорбция при ожоговой болезни. Киев: Богдана, 2009.
 51. Беляков Н.А. Альтернативная медицина. СПб., Архангельск, 1994.
 52. Nguyen P.B., Vatier J. In vitro study of the chelating ability of smectite vis-à-vis bile salts and lysolecithins // Gastroenterol. Clin. Biol. 1984. Vol. 8. № 11. P. 877–878.
 53. Rateau J.G., Morgant G., Droy-Priot M.T., Parier J.L. A histological, enzymatic and water-electrolyte study of the action of smectite, a mucoprotective clay, on experimental infectious diarrhoea in the rabbit // Curr. Med. Res. Opin. 1982. Vol. 8. № 4. P. 233–241.
 54. Урсова Н.И., Горелов А.В. Современный взгляд на проблему энтеросорбции. Оптимальный подход к выбору препарата // РМЖ. 2006. № 19. С. 1391–1396.
 55. Volkheimer G. The Phenomenon of persorption: persorption, dissemination, and elimination of microparticles. Old Herborn University Seminar Monograph 14: Intestinal translocation / Ed. by P.J. Heidt, P. Nieuwenhuis, V. Rusch, D. van der Waaij. Herborn Litterae, Herborn-Dill, Germany, 2001. P. 7–17.
 56. Lai S.K., O'Hanlon D.E., Harrold S. et al. Rapid transport of large polymeric nanoparticles in fresh undiluted human mucus // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104. № 5. P. 1482–1487.
 57. Слиякова И.Б., Денисова Т.И. Кремнийорганические адсорбенты: получение, свойства, применение. Киев: Наукова думка, 1988.
 58. Николаев В.Г. Энтеросгель. Киев: Богдана, 2010.
 59. Mikhailovsky S., Khajibaev A. Biodefence (NATO Science for Peace and Security Series A Chemistry and Biology), Advanced Matherial and Methods for healths protection. Springer, Netherlands, 2011.
 60. Shevchenko Y.N., Dushanin B.M., Yashinina N.I. New silicon compounds - porous organosilicon matrices for technology and medicine / Silicon for chemistry industry. Sandefjord; Norway, 1996. P. 114–166.
 61. Gun'ko V.M., Turov V.V., Zarko V. et al. Comparative characterization of polymethylsiloxane hydrogel and silylated fumed silica and silica gel // J. Colloid Interface Sci. 2007. Vol. 308. № 1. P. 142–156.
 62. Барбова А.И. Сорбция ротавирусов человека и животных Энтеросгелем // Мікробіологічний журнал. 1995. Т. 57. № 5. С. 52–55.
 63. Волохонский И.А., Самодумова И.М., Слиякова И.Б. Стрoение пористых полиметилсилоксанов – селективных поглотителей биомолекул из растворов // Стрoение и реакционная способность кремнийорганических соединений. Издательство Иркутского университета, 1985. С. 211–212.
 64. Гебеш В.В., Сухов Ю.А., Голуб А.П. Влияние препарата Энтеросгель на уровень провоспалительных цитокинов при лечении больных острыми кишечными инфекциями и корью // Клиническая иммунология. 2007. № 1 (6). С. 76–78.
 65. Григорьян А.Ю., Бежин А.И., Панкрушева Т.А. Проблема лечения ран. Экспериментальное обоснование местного применения препаратов на основе Энтеросгеля. LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co.KG, Deutschland, 2012.
 66. Вышегуров Я.Х., Закирова Д.З., Расческов А.Ю., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин как облигатный фактор патогенеза иридоциклитов и эндофтальмитов неясной этиологии. М.: Московские учебники, 2006.
 67. Геращенко И.И. Мембранотропные свойства наноразмерного кремнезема // Поверхность. 2009. Вып. 1 (16). С. 288–306.
 68. Маркелов Д.А., Ницак О.В., Геращенко И.И. Сравнительное изучение адсорбционной активности медицинских сорбентов // Химико-фармацевтический журнал. 2008. Т. 42. № 7. С. 30–33.
 69. Бардахівська К.І., Гуріна Н.М., Шаламай А.С., Ніколаєв В.Г. Поглинальна активність засобів детоксикації відносно деяких основних протитуберкульозних препаратів // Український пульмонологічний журнал. 2009. № 2. С. 70–72.
 70. Щербаков П.Л., Петухов В.А. Сравнительная эффективность энтеросорбентов при диарее у детей // Вопросы современной педиатрии. 2005. Т. 4. № 4. С. 86–90.
 71. Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях //

- Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012. № 2. С. 35–39.
72. Дарагмех М.М. Антибактериальная, сорбционная и противовоспалительная активность комбинаций модифицированных декасаном сорбентов // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2007. Т. 6. № 1. С. 22–25.
 73. Баймаков С.Р., Исмаилова М.Г., Ходжаева Ш. Ўткиричак тутилиши бўлган беморларни даволашда энтеросорбентларнинг самараси // Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси Илмий-амалий фармацевтика журнали. 2016. № 3. С. 79–83.
 74. Флуер Ф.С., Кудрявцева А.В., Титарев С.И. и др. Средство для ингибирования продукции стафилококковых энтеротоксинов и удаления их из биологических субстратов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2017. № 3. С. 71–77.
 75. Сахно Л.А., Сарнацкая В.В., Масленный В.Н. и др. Сравнительная оценка способности энтеросорбентов различной природы связывать бактериальные эндотоксины // Доповіді Національної академії наук України. 2009. № 2. С. 168–172.
 76. Маев И.В. Отчет «Результаты исследования эффективности клинического применения препарата «Энтеросгель» у больных с патологией органов пищеварения на кафедре пропедевтики внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии и основами питания МГСУ». М., 1999.
 77. Fedorova O., Fedulova E., Tutina O., Shumilova O. Diverticular disease: a fresh approach to a neglected disease. Guerzenich Congress Center Cologne, Germany, 2011. Abstr. P. 8.
 78. Усенко Д.В., Горелова Е.А., Рудык А.В. Применение энтеросорбентов в лечении кишечных инфекций у детей с сопутствующим атопическим дерматитом // Фарматека. 2015. № 10. С. 31–35.
 79. Осадчая О.И., Боярская А.М. Клиническая эффективность применения энтеросорбции для купирования синдрома эндогенной интоксикации у больных с неспецифическим язвенным колитом // Ліки України. 2009. № 6 (132). С. 87–89.
 80. Петухов А.Б., Лысиков Ю.А., Шаховская А.К. и др. Результаты использования препарата Энтеросгель для лечения заболеваний органов пищеварения, связанных с нарушением пищеварения и всасывания. Клиническое применение препарата Энтеросгель у больных с патологией органов пищеварения. Методические рекомендации. МГМСУ, 1999.
 81. Лысиков Ю.А., Петухов А.Б., Смирнов К.А. Влияние энтеросорбента Энтеросгель на состояние слизистой оболочки желудка и тонкой кишки // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000.
 82. Панкратов Ю.В. Эндоэкологическая реабилитация больных с синдромом раздраженного кишечника с использованием бальнеологических факторов Липецкого курорта: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2004.
 83. Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Сказываева Е.В. и др. Научный отчет «Одноцентровое открытое проспективное контролируемое исследование эффективности и безопасности использования препарата Энтеросгель, назначаемого для лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи» (пострегистрационное исследование). СПб., 2014.
 84. Нахашова В.Е. Дисбаланс системного и мукозального антиэндотоксинового иммунитета у больных хроническим панкреатитом // Украинский медицинский альманах. 2008. Т. 11. № 5. С. 109–113.
 85. Измайлов Е.П., Богуславский Д.Г., Буханов И.П., Филимонов К.А. Заявка на изобретение № 2009116320/14 от 28.04.2009.
 86. Павлов А.И., Фадинова Ж.В., Буверов А.О. Диарея неинфекционного генеза в многопрофильном стационаре: рандомизированное исследование // Эффективная фармакотерапия. 2018. Вып. 16. Гастроэнтерология. № 2. С. 14–19.

Endotoxiosis and the Intestinal Barrier Restoration as the Goal of Treatment of Diarrhea of Non-infectious Genesis in the Appointment of Enterosgel

A.I. Pavlov, DM^{1,2}, A.V. Khovanov, PhD³, Zh.V. Fadina¹

¹ A.A. Vishnevsky 3rd Central Military Clinical Hospital

² Moscow State University of Food Production

³ TNK SILMA, LLC

Contact person: Aleksandr Igorevich Pavlov, doctor-pavlov@mail.ru

In clinical practice, non-infectious diseases often occur with diarrhea syndrome. In the pathogenesis of diarrhea, there are four main mechanisms: intestinal secretion, increased osmotic pressure in the intestinal cavity, intestinal exudation and impaired transit of intestinal contents, which occur in various combinations.

Damage to the gastrointestinal mucosa may accompany any of these types of diarrhea, which leads to a violation of its barrier function. This increases intestinal permeability and increases the risk of endotoxin aggression. This makes it important to use drugs that help restore the integrity of the enterogemetic barrier and prevent endotoxemia. The review presents the results of studies proving the feasibility and effectiveness of the use of enterosorbents, in particular polymethylsiloxane polyhydrate, in the treatment of non-infectious diarrhea.

Key words: diarrhea, endotoxin, enterosorbents, polymethylsiloxane polyhydrate, Enterosgel

Главное медицинское управление
Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации

Ежегодная научно-практическая конференция

Практическая гастроэнтерология 2019

12 марта 2019, Москва

Председатель конференции

Минушкин Олег Николаевич — вице-президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, вице-президент по ЦФО Научного общества гастроэнтерологов России, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, профессор, доктор медицинских наук.

В программе конференции:

- Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы
- Концепции патогенеза НАЖБП и возможности патогенетической терапии
- Дивертикулярная болезнь, решенные и нерешенные вопросы
- Синдром избыточного бактериального роста
- Новое в эрадикационной терапии язвенной болезни, ассоциированной с НР-инфекцией
- Синдром раздраженного кишечника
- Функциональные расстройства билиарного тракта в свете рекомендаций «Рим IV»
- Эссенциальные фосфолипиды в лечении неалкогольной жировой болезни печени
- Некоторые подходы к лечению метаболических и лекарственных гепатитов
- Билиарный сладж, причины формирования, диагностика, лечебные подходы
- Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии
- Новые возможности терапии токсических поражений печени
- Новое в лечении железодефицитной анемии

Место проведения конференции:

ФГБУ «Поликлиника № 1», Большой конференц-зал. Вход через проходную по адресу: Калошин пер., д. 3, стр. 2. Проезд до ст. метро «Арбатская», «Смоленская», «Кропоткинская»

Начало регистрации и работа выставки с 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00

Регистрация и подробная информация

на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru,
или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

Документация по данному учебному мероприятию
представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий
и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)



Диагностика и лечение болезни Крона

В.В. Скворцов, д.м.н., А.Н. Горбач

Адрес для переписки: Всеволод Владимирович Скворцов, vskvortsov1@ya.ru

В статье представлены сведения об этиологии и патогенезе болезни Крона, современная классификация, клиническая симптоматика заболевания, а также диагностика и основные подходы к терапии и профилактике.

Ключевые слова: болезнь Крона, классификация, диагностика, лечение

Больезнь Крона – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое может затрагивать все его отделы с преимущественным поражением терминального отрезка подвздошной кишки и илеоколитом в 50% случаев. Заболевание неясной этиологии. Характеризуется трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений.

Эпидемиология

Болезнь названа по имени американского гастроэнтеролога Баррила Барнарда Крона, который в 1932 г. вместе с двумя коллегами из Нью-Йоркской больницы Леоном Гинзбургом и Гордоном Оппенгеймером впервые описал 14 случаев заболевания [1]. Все 14 пациентов Б. Крона, описанные им в оригинальной статье, были евреями. И хотя сам Б. Крон отказался от гипотезы специфической чувствительности евреев к этому заболеванию, связь между еврейской этничностью и повышенным риском воспалительных заболеваний кишечника привлекла внимание исследователей. В ряде работ показано, что в Израиле болезнь Крона и язвенный колит чаще встречаются среди евреев ашкенази – выходцев из Северной Африки. Высокая распространенность этих заболеваний отмечается

также среди евреев, проживающих в других странах, например США, Англии, Швеции. Еврейская этничность как фактор риска рассматривается и в современных эпидемиологических исследованиях. Накопленная к настоящему времени информация позволяет сделать вывод, что болезнь Крона, как и язвенный колит, поражает почти все этнические группы мира, включая население стран, где ранее частота этих заболеваний была достаточно низкой (Япония, Южная Корея, Бразилия) [1–3].

Распространенность заболевания в странах Европы составляет 25–27 случаев на 100 тыс. населения. У 90% пациентов патологический процесс локализуется в терминальном отделе тонкой кишки, у 10% – в других отделах тонкого или толстого кишечника. Первый пик заболеваемости приходится на возраст 20–30 лет, второй пик заболеваемости – на возраст 60–70 лет. Показатели заболеваемости у мужчин и женщин практически не различаются [2, 4].

Этиопатогенез

Этиология воспалительных заболеваний кишечника, в том числе болезни Крона, не установлена. Болезнь Крона развивается под воздействием нескольких факторов. Речь идет о генетической предрасположенности, дефектах врожденного и приобре-

тенного иммунитета, составе кишечной микрофлоры, факторах окружающей среды [2–4]. Обсуждается роль вирусов, бактерий и продуктов их жизнедеятельности в этиопатогенезе заболевания.

Морфологическим субстратом болезни служат гранулемы, образующиеся в подслизистом слое кишки, инфильтраты, эрозии и язвы, их перфорация с образованием межкишечных свищей, сужений просвета кишки и развитием кишечной непроходимости. Не известно, отвечает ли конкретный бактериальный штамм за индукцию воспаления кишечника. Вместе с тем описаны случаи увеличения в результате бактериальной инвазии ткани при болезни Крона и язвенном колите. Кроме того, количественный и качественный дисбаланс микрофлоры при болезни Крона, определяемый как дисбактериоз, характеризуется увеличением *Rhodococcus* spp., *Shigella* spp. и *Escherichia* spp., но снижением в определенных случаях *Bacteroides* spp. [2, 3].

Об аутоиммунном развитии заболевания свидетельствуют [2, 4]:

- связь с определенными HLA-антигенами (установлена положительная ассоциация с антигенами A3 и B14);
- лимфоплазматическая инфильтрация в очаге поражения (эпителиоидная гранулема, поражающая все слои стенки кишки);
- противотканевые антитела (противотолстокишечные аутоантитела наблюдаются у 60–75% больных, значительно реже у них обнаруживаются ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела);



- системность патологического процесса (имеют место внекишечные поражения – полиартрит, анкилозирующий спондилоартрит, язвенно-некротический дерматит, тиреоидит, иридоциклит, склерозирующий холангит);
- эффективность терапии глюкокортикостероидами (ГКС) и иммунодепрессантами.

Классификация

Монреальская классификация 2005 г. вариантов болезни Крона разработана с учетом возраста больных, локализации воспалительного процесса, фенотипа заболевания [3].

Под возрастом больного понимают возраст, когда болезнь Крона была впервые диагностирована окончательно рентгенологически, эндоскопически, гистологически или оперативным путем:

- A1 – 16 лет или младше;
- A2 – 17–40 лет;
- A3 – старше 40 лет.

При оценке локализации воспалительного процесса учитывается весь вовлеченный сегмент (сегменты) ЖКТ в любое время перед первой резекцией. Минимальная степень вовлечения: любое афтозное повреждение или изъязвление, недостаточная гиперемия и отек слизистой оболочки [3, 4]. Обследуются тонкая и толстая кишки:

- L1 – терминальный илеит – болезнь ограничена пределами подвздошной кишки (нижняя треть тонкой кишки) с проникновением или без проникновения в слепую кишку;
- L2 – колит – любая локализация в толстой кишке между слепой и прямой кишкой без вовлечения тонкой кишки или верхнего отдела ЖКТ;
- L3 – илеоколит – поражение терминального отдела с вовлечением или без вовлечения слепой кишки, любая локализация между восходящим отделом толстой кишки и прямой кишкой;
- L4 – верхний отдел ЖКТ – проксимальнее терминального отдела (исключая полость рта) независимо от дополнительного вовлечения терминального отдела подвздошной кишки или толстой кишки.

Возможное сочетание локализаций: L1 + L4; L2 + L4; L3 + L4.

В зависимости от фенотипического варианта болезнь Крона подразделяют:

- на B1 – нестриктурирующую (просветную, неосложненную);
 - B2 – стриктурирующую (стенозирующую);
 - B3 – пенетрирующую (свищевую).
- Перианальные поражения (свищи, анальные трещины, перианальные абсцессы) могут дополнять любой из указанных фенотипических вариантов, а также быть самостоятельным проявлением болезни Крона.

Что касается течения болезни Крона, выделяют [1, 3]:

- острое (менее шести месяцев от дебюта заболевания);
- хроническое непрерывное (отсутствие более чем шестимесячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии);
- хроническое рецидивирующее (наличие более чем шестимесячных периодов ремиссии).

Степень тяжести заболевания оценивают исходя из индекса активности болезни Крона, индекса Беста (CDAI) (табл. 1). В течение семи дней анализируют частоту жидкого и кашицеобразного стула, выраженность боли в животе, общее самочувствие, наличие внекишечных проявлений, свищей, анальных трещин, прием антидиарейных препаратов, наличие инфильтрата в брюшной полости и уровень гематокрита, определяют температуру (лихорадка выше 37,8 °С) и массу тела [3, 4]. При сумме баллов менее 150 имеет место неактивная форма болезни Крона (клиническая ремиссия), 150–300 баллов – болезнь Крона низкой активности (легкая), 301–450 баллов – умеренной активности (средней тяжести), более 450 баллов – высокой активности (тяжелая).

Клинические проявления

Выделяют местные и общие симптомы, а также внекишечные проявления заболевания [1, 2, 4]. Местные симптомы включают боль в животе, диарею, кровотечение.

Боль в животе встречается у 85–90% больных. Характерна рецидивирующая боль в нижнем правом квадранте живота, причем она может

Таблица 1. Индекс активности болезни Крона по Бесту (CDAI)

Критерии оценки	Коэффициент
Частота жидкого или кашицеобразного стула за последнюю неделю	× 2
Боль в животе (сумма баллов за неделю): <ul style="list-style-type: none"> ■ 0 – отсутствует ■ 1 – слабая ■ 2 – умеренная ■ 3 – сильная 	× 5
Общее самочувствие: <ul style="list-style-type: none"> ■ 0 – хорошее ■ 1 – относительно удовлетворительное ■ 2 – плохое ■ 3 – очень плохое ■ 4 – невыносимо плохое 	× 7
Внекишечные проявления: <ul style="list-style-type: none"> ■ артрит и артралгии ■ ирит и увеит ■ узловатая эритема, гангренозная пиодермия и афтозный стоматит ■ анальные поражения (трещины, свищи, абсцессы) ■ другие свищи ■ лихорадка более 37,5 °С в течение последней недели 	× 20 (каждый пункт)
Использование симптоматических антидиарейных препаратов, положительный ответ	× 30
Резистентность мышц брюшной стенки: <ul style="list-style-type: none"> ■ 0 – отсутствует ■ 2 – сомнительная ■ 5 – четкая 	× 10
Гематокрит: <ul style="list-style-type: none"> ■ от 47 отнять показатель гематокрита (для мужчин) ■ от 42 отнять показатель гематокрита (для женщин) 	× 6
Масса тела (кг): 1 фактическая масса тела/идеальная масса тела	× 100
Индекс активности	Сумма

симулировать картину острого аппендицита или непроходимости кишечника. В то же время у многих больных резкой боли нет, а основными симптомами болезни являются дискомфорт, тяжесть в животе, вздутие и умеренная схваткообразная боль, усиливающаяся при нарушении диеты.

Диарея наблюдается у 90% больных. Консистенция кала чаще кашицеобразная, реже жидкая. Тяжелая диарея отмечается у больных с распространенными поражениями.

Анальные и перианальные поражения характеризуются вялотекущими парапроктитами, многочисленными



анальными трещинами и свищами. Анальные трещины при болезни Крона отличаются вялым течением и медленной регенерацией. Свищи прямой кишки формируются в результате самопроизвольного или оперативного вскрытия периаанальных или ишиоректальных абсцессов [1, 4]. Глубокие язвы (трещины) кишечной стенки служат источником кровотечений.

Общие симптомы при болезни Крона возникают вследствие воспалительного процесса в кишечнике или иммунопатологических реакций. К ним относятся лихорадка, слабость, уменьшение массы тела, анемия [4]. Лихорадка обычно связана с наличием гнойных процессов (свищи, инфильтраты, абсцессы) или системными осложнениями. Снижение массы тела при болезни Крона обусловлено недостаточным поступлением питательных веществ из-за отсутствия аппетита и боли в животе, нарушением процесса их всасывания и усилением катаболизма.

Внекишечные проявления аналогичны таковым при язвенном колите. Атака болезни может сопровождаться острой артропатией, сакроилеитом, эписклеритом и передним увеитом, узловой эритемой, гангренозной пиодермией. У 10% больных в полости рта выявляются афты [1, 4, 5].

Осложнения

В качестве местных осложнений болезни Крона рассматриваются анальные и периаанальные поражения (свищи прямой кишки, абсцессы в параректальной клетчатке, анальные трещины), стриктуры кишечника, инфильтраты и абсцессы брюшной полости, наружные и внутренние свищи [1, 4]. К осложнениям, связанным с патологическим процессом в кишечнике, относят также токсическую дилатацию толстой кишки, перфорацию и массивное кишечное кровотечение. Осложнения болезни Крона обусловлены трансмуральным характером поражения стенки кишечника и анального канала.

Массивное кишечное кровотечение как одно из осложнений болезни Крона отмечается у 1–2% больных. Перфорация в брюшную полость в большей степени характерна для

язвенного колита, чем для болезни Крона. Диагноз окончательно подтверждается немедленной лапаротомией. Большинство перфораций располагается на стороне, противоположной брыжеечному краю кишки. Токсическая дилатация, редко наблюдаемая при болезни Крона, обусловлена приемом антидиарейных препаратов, ирриго- или колоноскопией, инфекцией [2, 5].

При болезни Крона иногда имеют место инфильтраты и абсцессы брюшной полости. Преимущественная локализация процесса – в правой подвздошной области. Адекватный диагноз удается установить лишь при эндоскопическом или рентгеноэндоскопическом исследовании, позволяющем установить характерные для гранулематозного колита изменения слизистой оболочки толстой и тонкой кишок. В известной мере высокая лихорадка и лейкоцитоз свидетельствуют об абсцедировании, а обнаружение пузырьков воздуха в области инфильтрата на рентгенограмме окончательно верифицирует диагноз.

Кишечная непроходимость – патогномоничный признак болезни Крона, особенно при локализации изменений в тонкой кишке. Воспаление кишечной стенки, отек, спазм, а впоследствии и рубцовые изменения ведут к сужению просвета и нарушению пассажа кишечного содержимого. Полной тонко- или толстокишечной непроходимости, как правило, не наблюдается. Этим объясняется выжидательная тактика при обструкции в случае болезни Крона [1, 4].

Диагностика и дифференциальный диагноз

Физикальное обследование обязательно включает осмотр периаанальной области, пальпирование прямой кишки. При физикальном осмотре могут отмечаться проявления болезни Крона, такие как лихорадка, наличие инфильтрата брюшной полости, периаанальные и внекишечные симптомы и др. [4].

Перечень необходимых лабораторных исследований включает [2, 3, 6]:

- исследование крови (общий анализ крови, гематокрит, скорость оседания эритроцитов, С-реак-

тивный белок, гемокоагулограмма, общий белок, альбумины, печеночные пробы, электролиты). При клиническом анализе крови могут быть диагностированы анемия, лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления, при наличии абсцесса или использовании ГКС). Биохимическое исследование позволяет выявить электролитные нарушения, гипопротеинемию, в частности гипоальбуминемию;

- анализ кала при остром начале диареи (для исключения острой кишечной инфекции), исследование токсинов А и В *Clostridium difficile* (для исключения псевдомембранозного колита). Для выявления инфекции в 90% случаев требуется минимум четыре образца кала. При постановке диагноза выполняется анализ кала на яйца глистов и паразиты;
- оценку уровня фекального кальпротектина (чувствительный маркер воспаления). Кальпротектин – белок, продуцируемый нейтрофилами слизистой оболочки кишечника. Его уровень при болезни Крона и язвенном колите повышен [4]. Высокий уровень кальпротектина отражает активность воспаления в слизистой оболочке кишечника, а также является предиктором близкого обострения у пациентов с болезнью Крона в фазе ремиссии.

Проводятся также инструментальные исследования.

Рентгенологические методы позволяют оценить ширину просвета кишки, выраженность гаустрации, контуры кишечной стенки, а также изменения слизистой оболочки. Ведущим рентгенологическим симптомом болезни Крона является сужение пораженного участка кишки. Степень сужения прямо пропорциональна давности заболевания. Контуры пораженного участка кишки обычно мелко- или крупнозубчатые. Иногда на контуре кишки имеются весьма характерные для болезни Крона остроконечные спикүлоподобные выступы, которые являются отражением поперечно расположенных и глубоко проникающих в стенку кишки щелевидных изъязвлений – фиссур [2–4].

Компьютерная томография (КТ) традиционно считается золотым



стандартом выявления внекишечных проявлений заболевания, таких как абсцессы, флегмоны, увеличение лимфатических узлов. КТ дает возможность не только оценить толщину стенки пораженных участков кишечника, но и распознать осложнения (перфорацию, свищи). Информативность результатов КТ в значительной мере зависит от степени контрастирования просвета кишечника, поэтому при проведении исследования используются специальные методики. Наиболее достоверным считается метод КТ-колонографии [4].

Эндоскопическими критериями диагностики болезни Крона являются регионарное (прерывистое) поражение слизистой оболочки, симптом «бульжной мостовой» (сочетание глубоких продольно ориентированных язв и поперечно направленных язв с островками отечной гиперемизированной слизистой оболочки), линейные язвы (язвы-трещины), афты, а в некоторых случаях – стриктуры и устья свищей [4]. Высокоинформативным методом обследования при болезни Крона является видеокapsульная эндоскопия (ВКЭ) [3–5].

К классическим ультразвуковым признакам воспалительных изменений стенки кишечника, выявляемых при поперечном сечении, относятся конфигурация в виде кольца, так называемый симптом мишени. Этот феномен коррелирует с выраженностью изменений кишечной стенки. В продольном сечении наблюдается ее протяженное анэхогенное утолщение. Отмечается также сужение просвета пораженного участка кишки, ослабление или отсутствие на этом отрезке перистальтики [6].

Магнитно-резонансная энтерография может быть полезна для диффе-

ренцировки воспалительных и фиброзных стриктур. Характеризуется высокой чувствительностью при определении абсцессов, внутренних свищей и перианальных осложнений [4, 5].

Болезнь Крона необходимо дифференцировать от ряда других заболеваний. Гранулематозное поражение тонкой кишки часто диагностируется как аппендикулярный абсцесс или острый аппендицит, поскольку дифференцировать их крайне трудно. Иногда невозможно отличить болезнь Крона от воспаления в дивертикуле Меккеля и других острых заболеваний брюшной полости. Болезнь Крона с локализацией процесса в тонкой кишке и правых отделах толстой кишки дифференцировать от туберкулеза кишечника достаточно сложно, поскольку последний иногда протекает без поражения легких [6].

Наиболее сложной считается дифференциальная диагностика с язвенным колитом (табл. 2), от которого болезнь Крона отличается отсутствием поражения прямой кишки в 50% случаев, более глубокими язвами толстой кишки, асимметричностью и прерывистостью процесса, тенденцией к формированию стриктур и свищей [2, 3, 6].

Лечение

Терапия направлена на индукцию ремиссии и ее поддержание. Медикаментозное лечение активной формы болезни Крона зависит прежде всего от степени активности и течения заболевания, локализации процесса. Лекарственные препараты, назначаемые пациентам с болезнью Крона, условно подразделяют [4, 6]:

1) на средства для индукции ремиссии:

- ✓ системные (преднизолон и метилпреднизолон) и топические ГКС (будесонид);
- ✓ иммуносупрессоры для предупреждения гормональной резистентности или зависимости к лечению (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат);
- ✓ биологические генно-инженерные препараты: моноклональные антитела к фактору некроза опухоли альфа (инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаба пэгол) и моноклональные антитела к интегрину, селективно действующие только в ЖКТ (ведолизумаб);
- ✓ антибиотики;
- ✓ салицилаты;

2) средства для поддержания ремиссии:

- ✓ иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин);
- ✓ биологические препараты (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол и vedoлизумаб);
- ✓ 5-аминосалициловая кислота и ее производные;

3) вспомогательные симптоматические средства:

- ✓ парентеральные препараты железа для коррекции анемии;
- ✓ препараты для коррекции белково-электролитных нарушений;
- ✓ средства для профилактики остеопороза (препараты кальция) и др.

В зависимости от степени тяжести атаки и локализации патологического процесса разработаны схемы консервативного лечения болезни Крона.

Тяжелая атака болезни Крона любой локализации требует интенсивной противовоспалительной терапии системными ГКС [4, 7]. Назначается внутривенное введение ГКС: преднизолон

Таблица 2. Дифференциальный диагноз болезни Крона и язвенного колита

Заболевание	Симптомы	Эндоскопия и рентгенологическое исследование	Гистология	Серологические маркеры
Типичный язвенный колит	Частые императивные позывы с малым объемом стула, кровавая диарея	Диффузное поверхностное воспаление толстой кишки, вовлечение прямой кишки, неглубокие эрозии и язвы, спонтанные кровотечения	Диффузное воспаление, мукозы и субмукозы, деструкция крипт	Антинейтрофильные цитоплазматические антитела
Типичная болезнь Крона	Диарея с болью и мальнутрицией, стоматит, объемное образование брюшной полости, перианальные поражения	Сегментарное трансмуральное асимметричное поражение, обычно вовлекаются илеум и правый фланг кишечника, признаки «бульжной мостовой», глубокие фиссуры	Гранулема, фиссуры и афтозные язвы, часто трансмуральное воспаление	Антитела к <i>Saccharomyces cerevisiae</i>



2 мг/кг/сут (например, по 25 мг четыре раза в сутки) в течение 7–10 дней с последующим переходом на пероральный прием ГКС (преднизолон 1 мг/кг массы тела или метилпреднизолон 8 мг/кг). В первые 5–7 дней целесообразно комбинировать пероральные ГКС с дополнительным внутривенным введением преднизолона 50 мг/сут. Показаны иммуносупрессоры: азатиоприн (2–2,5 мг/кг), 6-меркаптопурин (1,5 мг/кг), при непереносимости тиопуринов – метотрексат (25 мг/нед подкожно или внутримышечно). В первой линии антибактериальной терапии применяются метронидазол 1,5 г/сут и фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) внутривенно 10–14 дней, во второй – цефалоспорины внутривенно 7–10 дней. Инфузионная терапия предполагает коррекцию белково-электролитных нарушений, дезинтоксикацию. В алгоритм лечения входит также коррекция анемии (гемотрансфузии при анемии ниже 80 г/л, затем терапия препаратами железа, предпочтительно парентерально). Истощенные пациенты получают питание энтерально.

По достижении клинической ремиссии лечение (поддерживающая терапия иммуносупрессорами/биологическая терапия, снижение дозы пероральных ГКС) проводится так же, как и при среднетяжелой атаке. В отсутствие эффекта на фоне 7–10-дневной терапии ГКС (внутривенно) показаны биологическая терапия или хирургическое лечение [3, 4, 7].

Показаниями к оперативному вмешательству при болезни Крона служат острые и хронические осложнения, а также неэффективность консервативной терапии [4, 6].

Специфические методы реабилитации пациентов с болезнью Крона отсутствуют. Меры медицинской реабилитации направлены на профилактику осложнений консервативной терапии и нежелательных последствий хирургического лечения. Поскольку в подавляющем большинстве случаев терапия болезни Крона сопряжена с применением иммуносупрессоров, основным видом реабилитации остается профилактика оппортунистических инфекций. К факторам риска их развития относят применение преднизолона в дозе

20 мг/сут и выше в течение двух недель, иммуносупрессоров и биологических препаратов [3, 4].

Прогноз

Для болезни Крона характерны периодические ремиссии и обострения. Частота рецидивов в течение десяти лет составляет 90%, кумулятивная вероятность ситуаций, требующих хирургического лечения на протяжении более десяти лет, – около 38%. Согласно имеющимся данным, около 80% пациентов, находящихся в состоянии ремиссии в течение года, будут оставаться в таком состоянии и впоследствии. Пациенты с активной формой болезни в текущем году имеют 70%-ную вероятность клинической активности заболевания в следующем году [2, 4, 5].

Прогностически неблагоприятные факторы при болезни Крона – курение, дебют заболевания в детском возрасте, перианальные поражения, пенетрирующий фенотип заболевания и распространенное поражение тонкой кишки. С пациентом-курильщиком обязательно проводится беседа о необходимости отказа от курения [1, 5]. ●

Литература

1. Громнацкий Н.И. Болезни органов пищеварения. Учебник. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. С. 95–101.
2. Главнов П.В., Лебедева Н.Н., Кащенко В.А., Варзин С.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2015. № 4. С. 48–72.
3. Дорофеев А.Э. Болезнь Крона: классификация, диагностика и лечение // Новости медицины и фармации. 2011. № 5 (356). С. 13–15.
4. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. М., 2017.
5. Шукина О.Б. Факторы прогноза болезни Крона // Альманах клинической медицины. 2014. № 33. С. 3–14.
6. Раевнева Т.Г., Алексейчик С.Е. Заболевания кишечника: диагностика, дифференциальный диагноз, тактика ведения. Учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2012. С. 8–11.
7. Халиф И.Л., Белоусова Е.А. Консервативная терапия воспалительных заболеваний кишечника в схемах. Пособие для врачей. М.: Форте принт, 2014. С. 16–32.

Diagnosis and Treatment of Crohn's Disease

V.V. Skvortsov, DMSci, A.N. Gorbach
Volgograd State Medical University

Contact person: Vsevolod Vladimirovich Skvortsov, vskvortsov1@ya.ru

This article provides information about the etiology and pathogenesis of Crohn's disease, presents the current classification, clinical symptoms of the disease, as well as diagnostics and basic approaches to therapy and prevention.

Key words: Crohn's disease, classification, diagnostics, treatment

DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2019 ГОД

Первое полугодие

1 Февраля

X научно-практическая конференция
«Грипп и другие респираторные инфекции: профилактика, диагностика и лечение» с симпозиумом «Бронхолегочные осложнения гриппа и ОРВИ»

14 Февраля

X научно-практическая конференция
«Шейка матки: диагностика, профилактика, лечение»

1 Марта

X научно-практическая конференция
«Рациональная фармакотерапия в практике терапевта» с симпозиумом «Болезни органов дыхания»

5 Апреля

VI научно-практическая конференция
«Традиции и достижения российской педиатрии»
IX научно-практическая конференция
«Современные проблемы детской гастроэнтерологии. Апостоловские чтения»

12 Апреля

XI научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы неврологии» с симпозиумами «Нейропротекция при заболеваниях ЦНС» и «Профилактика и лечение клешевого энцефалита»

17–18 Апреля

Второй гастроэнтерологический конгресс с международным участием
«Гастроэнтерология России от рождения до старости (неонатологические, педиатрические, терапевтические, хирургические и медико-социальные аспекты)»
и *«Герiatricкие чтения в Санкт-Петербурге»*

26 Апреля

научно-практическая конференция
«Репродуктивное здоровье населения: реалии и перспективы»

1 Июня

5-я международная конференция по патологии надпочечников «Adrenal day»
«Гормональноактивные опухоли надпочечников (феохромомитомы, альдостеромы, синдром Кушинга, инциденталомы)» с сателлитным симпозиумом по сахарному диабету

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИЙ ПРОХОДЯТ ТЕМАТИЧЕСКИЕ ВЫСТАВКИ

(812) 274-08-62, 327-76-22 EXPO@TERRAMEDICA.SPB.RU WWW.DISCOVERYMED.RU



Осложнения цирроза печени. Доказательное лечение

И.Д. Лоранская, д.м.н., проф., Д.А. Сычев, д.м.н., проф., А.И. Парусов

Адрес для переписки: Андрей Игоревич Парусов, andre_webster@mail.ru

Цирроз печени является результатом прогрессирующего фиброза печеночной ткани и представляет собой исход всех хронических заболеваний печени. В России число больных циррозом печени постоянно увеличивается. Например, в 2014 г. их насчитывалось 104 149, или 71,2 на 100 тыс. населения. Основные последствия цирроза печени – синдром портальной гипертензии и гепатоцеллюлярная недостаточность. Оба синдрома приводят к развитию осложнений, таких как асцит, варикозное расширение вен пищевода и желудка с последующим кровотечением из них, печеночная энцефалопатия, гепатоцеллюлярная карцинома, гепаторенальный синдром и гиперспленизм. Ведение пациентов с циррозом печени требует системного подхода. В статье рассмотрены основные аспекты лечения таких больных.

Ключевые слова: цирроз печени, асцит, спонтанный бактериальный перитонит, варикозное расширение вен пищевода и желудка

Введение

Цирроз является следствием ряда хронических заболеваний печени и характеризуется прогрессирующим фиброзом, образованием узлов гиперрегенерации, приводящих к гепатоцеллюлярной дисфункции. Пациенты с циррозом печени подвержены высокому риску развития ряда осложнений, что значительно снижает продолжительность жизни [1]. В частности, в США в 2010 г. цирроз печени занимал восьмое место среди основных причин смерти. Было зарегистрировано около 49 500 летальных исходов, обусловленных развитием осложнений [2]. Согласно мировой статистике, среди причин смерти от заболеваний органов пищеварения цирроз пече-

ни занимает второе место [3]. По данным Минздрава России, число больных циррозом печени постоянно растет. В 2014 г. их насчитывалось 104 149, или 71,2 на 100 тыс. населения.

Осложнения цирроза печени, такие как асцит, варикозное расширение вен пищевода и желудка с последующим развитием кровотечения из них, печеночная энцефалопатия, гепатоцеллюлярная карцинома, гепаторенальный синдром, гиперспленизм и спонтанный бактериальный перитонит, возникают вследствие развития синдрома портальной гипертензии и гепатоцеллюлярной недостаточности. Портальная гипертензия приводит к образованию венозных коллатералей, увели-

чению синтеза эндогенных вазоконстрикторов (фактора роста эндотелия сосудов и оксида азота), нарушению системной гемодинамики. Измерение градиента печеночного венозного давления (HVPG) может служить инструментом количественной оценки портальной гипертензии. При повышении HVPG > 5 мм рт. ст. говорят о развитии синдрома. Однако клинически значимым показателем HVPG > 10 мм рт. ст. [4].

Асцит

Наиболее распространенное осложнение цирроза печени, приводящее к госпитализации, – асцит [5]. Пятилетняя выживаемость больных циррозом печени с развившимся асцитом составляет 66% [6]. Алгоритм лечения таких пациентов, включающий фармакологическую и немедикаментозную терапию, позволяет адекватно управлять асцитом и предотвращать нежелательные побочные реакции со стороны гемодинамики. Дозированное потребление соли и назначение диуретиков – основа терапии больных асцитом [7]. Однако первоочередной должна быть этиотропная терапия. При циррозе печени алкогольного генеза прекращение употребления алкоголя существенно снижает выраженность асцита и других обратимых синдромов алкогольной болезни печени. Аналогичным образом лечение пациентов с циррозом печени вирусной этиологии способствует более быстрому разре-



шению асцита и повышает ответ на медикаментозную терапию [8]. Основа диетотерапии – снижение содержания натрия в пищевом рационе. Рекомендуется ограничение потребления соли до 2000 мг/сут. Схема медикаментозного лечения включает в себя две группы диуретиков: калийсберегающие (спиронолактон) и петлевые (фуросемид) [7].

Как показали результаты рандомизированного исследования с участием пациентов с впервые возникшим асцитом и сохраненной функцией почек, на фоне монотерапии спиронолактоном темп диуреза более медленный. Не случайно исследователи рекомендовали применение такого терапевтического подхода только в амбулаторных условиях [9].

Кроме того, длительный прием спиронолактона может приводить к развитию гиперкалиемии, а следовательно, серьезным гемодинамическим нарушениям. Это ограничивает назначение препарата как единственного диуретика пациентам с асцитом [10]. На начальном этапе предусматривается ежедневный пероральный прием 100 мг спиронолактона и 40 мг фуросемида. Эффективность диуретической терапии контролируют с помощью ежедневного измерения темпа диуреза, объема живота и веса, рациональный максимум снижения которого не превышает 500 г в сутки в отсутствие выраженных периферических отеков. Лечение должно сопровождаться динамическим контролем уровней калия, натрия, креатинина крови и оценкой выраженности печеночной энцефалопатии [11]. Если снижение веса и темп диуреза на фоне терапии недостаточны, дозы спиронолактона и фуросемида увеличивают каждые 3–5 дней, сохраняя соотношение доз 10:4 соответственно. В целом подобное соотношение помогает поддерживать нормокалиемию. Максимально разрешенные суточные дозы спиронолактона и фуросемида – 400 и 160 мг соответственно [7]. При циррозе печени алкогольного генеза в силу ряда водно-электролитных нарушений не исключено развитие гипокалиемии. В этом

случае назначение фуросемида может быть отложено до восстановления уровня калия в крови до референсных значений [12]. В целях профилактики развития никтурии диуретические препараты следует назначать преимущественно в первой половине дня [13].

К диуретикам второго ряда для лечения пациентов с асцитом относится гидрохлоротиазид. Однако добавление гидрохлоротиазида к комбинации спиронолактона и фуросемида может привести к выраженной гипонатриемии [14]. Амилорид, относящийся к группе калийсберегающих диуретиков (10–40 мг/сут), менее эффективен, чем спиронолактон, но его применение может быть оправданным у пациентов с развившейся гинекомастией [15]. Другие диуретики, такие как эплеренон, торасемид и буметанид, не обладают достаточной доказательной базой, которая подтверждала бы целесообразность их назначения пациентам с циррозом печени.

Рефрактерный асцит встречается примерно у 5% пациентов с циррозом печени. Это состояние определяется как неэлиминируемый асцит, несмотря на назначение диетотерапии и медикаментозного лечения, и/или повторное нарастание количества свободной жидкости в брюшной полости после проведения лапароцентеза [16]. Алгоритм лечения рефрактерного асцита ограничен. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с участием 40 пациентов использование мидодрина 7,5 мг три раза в день способствовало увеличению показателей выведения натрия, темпа диуреза и выживаемости (по сравнению со стандартной терапией) [17]. Тем не менее данных, подтверждающих целесообразность назначения мидодрина этой сложной с терапевтической точки зрения группе пациентов, на данный момент недостаточно. Необходимы дальнейшие исследования.

Другие варианты лечения этого серьезного осложнения включают серийный терапевтический парацентез или трансъюгулярное внутрипеченочное портосистем-

ное шунтирование (TIPS). К экспериментальным методам лечения относят вливание альбумина 50 г [18] и назначение клонидина, отдельно или в комбинации со спиронолактоном [19, 20].

TIPS – малоинвазивная хирургическая операция, проводимая под контролем рентгеноскопии и предполагающая выполнение ряда эндоваскулярных процедур в строго определенной последовательности. После пункции яремной вены с помощью сосудистых стентов формируется внутрипеченочное соустье между крупными печеночными венами и ветвями воротной вены. В результате осуществляется отчетливая портальная декомпрессия [21].

В одном из более ранних рандомизированных исследований, посвященных сравнению TIPS и серийного парацентеза, показатели смертности в группе пациентов с проведенным TIPS были выше [22]. Однако в дальнейших клинических испытаниях был доказан более благоприятный эффект использования данной методики у больных асцитом [21, 23, 24]. Результаты указанных исследований подкреплены рядом метаанализов [25–27]. Между тем пока TIPS остается терапией второй линии.

Что касается противопоказаний к медикаментозной терапии при рефрактерном асците, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) способны снижать экскрецию натрия из организма. Не случайно Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) рекомендует не назначать НПВП в таких случаях [28]. Поскольку у больных циррозом печени с рефрактерным асцитом на фоне гиповолемии низкий уровень артериального давления служит предиктором снижения выживаемости и зависит от уровня вазопрессина, ангиотензина и альдостерона в крови, эксперты Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver) и AASLD рекомендуют воздержаться от назначения таким пациентам ингибиторов ангио-

гастроэнтерология



тензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина. Одним из возможных побочных эффектов неселективных бета-адреноблокаторов является артериальная гипотензия. Перед их назначением пациентам с рефрактерным асцитом следует тщательно взвесить все риски и преимущества [29].

Подбор дозы бета-адреноблокаторов (равно как и большинства других лекарственных средств) пациентам с циррозом печени должен быть корректным. В данном контексте уместно вспомнить существующие методы генотипирования и фенотипирования. Отсутствие клинического эффекта, а также возникновение нежелательных лекарственных реакций на фоне приема пропранолола у ряда пациентов объясняется различным профилем фермента CYP2D6, посредством которого происходит метаболизм бета-адреноблокаторов, и полиморфизмом генов, кодирующих фермент. Для исследования полиморфизма гена CYP2D6 используется метод генотипирования – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени [30]. Помимо генотипирования при оценке активности изоферментов цитохрома P450 для последующего определения индивидуального клинического ответа на прием лекарственного средства используются методы фенотипирования с помощью эндогенных маркеров, таких как пинолин. Пинолин подвергается O-деметилированию только под воздействием CYP2D6 с образованием метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бетакарболина [31]. Разработан чувствительный метод количественного определения пинолина и его метаболита с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с трехквადрупольным масс-спектральным детектированием. Данный метод валидизирован по показателям линейности, селективности, адекватности, прецизионности и пределу количественного определения. Аналитический диапазон методики – 250–1500 пг/мл. Метод высокочувствите-

лен и специфичен [32]. Однако исследований, подтверждающих валидность этих методов для коррекции дозы бета-адреноблокаторов пациентам с циррозом печени в российской популяции, немного. Поэтому для разработки индивидуального подхода к оптимизации лечения необходимы дальнейшие исследования.

Бактериальная инфекция при циррозе печени

Распространенность бактериальной инфекции у госпитализированных больных циррозом печени в мире варьируется от 33 до 47% [33]. Согласно результатам недавно проведенного исследования, присоединение инфекции на фоне цирроза увеличивает смертность на 19% [34]. Риск возникновения инфекции пропорционален тяжести заболевания, что подтверждается ее более частым развитием у пациентов с циррозом печени класса С по шкале Чайлда – Пью (по сравнению с больными циррозом печени классов А и В). К другим факторам риска относят недавние острые инфекционные заболевания в анамнезе, желудочно-кишечные кровотечения и злоупотребление алкоголем [35]. Причиной возникновения бактериальной инфекции могут стать и медицинские процедуры: установка внутривенных и мочевыводящих катетеров, эндоскопическая склеротерапия, лигирование варикозно расширенных вен, TIPS и парацентез [36]. К патогенетическим факторам развития бактериальных инфекций у больных циррозом печени относят:

- синдром портальной гипертензии, приводящей к образованию портосистемных анастомозов (это обуславливает прохождение артериальной крови в обход печени, минуя процесс детоксикации);
- дисфункцию ретикулоэндотелиальной системы;
- нарушение фагоцитоза нейтрофилов и бактериальную транслокацию вследствие развития синдрома избыточного бактериального роста и нарушения барьерной функции кишечника.

Чаще такие инфекции вызваны распространением бактерий кишечного происхождения, преимущественно грамположительных кокков [34]. Как правило, ценность используемых для выявления инфекции диагностических параметров, например маркеров системного воспалительного ответа, у пациентов с циррозом печени ограничена возможной исходной лейкопенией [37, 38]. Это затрудняет диагностику, а следовательно, ухудшает прогноз. Рекомендуется назначение эмпирической антибактериальной терапии. Если пробы для бактериологического исследования можно взять до назначения антибиотиков, впоследствии лечение должно быть скорректировано исходя из результатов исследования. Адекватная стратегия ограничения профилактических приемов антибактериальных средств среди населения и подбор антибиотиков на основе результатов бактериологического исследования способны снизить частоту возникновения полирезистентных инфекций.

Спонтанный бактериальный перитонит

Несмотря на то что последние годы спонтанный бактериальный перитонит (СБП) регистрируется реже, для пациентов с циррозом печени проблема остается актуальной и сегодня [39]. Диагноз СБП выставляют пациентам в случае увеличения абсолютного количества полиморфноядерных лейкоцитов (PMN) ≥ 250 клеток/мм³ в асцитической жидкости, при отсутствии в брюшной полости других инфекционно-воспалительных изменений. В стационаре таким пациентам показано назначение антибактериальной терапии. Ожидание результатов бактериологического исследования чревато тяжелыми последствиями и увеличением риска летального исхода [40]. Кроме того, при возникновении клинической картины СБП в ряде случаев имеют место ложноотрицательные результаты исследования. В проспективном исследовании,



в котором таким пациентам проводили серию бактериологических проб асцитической жидкости до назначения антибиотиков, в 34,5% случаев обнаруживался положительный результат посева. Эмпирическая антибактериальная терапия показана и в случае развития симптоматики СБП (фебрильная гипертермия, абдоминальный болевой синдром и нарастание энцефалопатии) в отсутствие повышения количества полиморфноядерных лейкоцитов в асцитической жидкости (более 250 клеток/мм³) [11].

Препаратами выбора считаются цефалоспорины третьего поколения. Они имеют преимущество перед препаратами пенициллина и аминогликозида. Значимого различия эффективности в отношении пяти- и десятидневных курсов терапии данными антибиотиками не выявлено [41].

В особой группе пациентов с СБП (отсутствие рвоты в клинической картине заболевания, степень печеночной энцефалопатии 2 и более или повышение уровня сывороточного креатинина более 3 мг/дл) эффективность перорального офлоксацина соответствовала таковой цефотаксима для внутривенного введения [42]. Однако из-за возможного возникновения антибиотикорезистентности он не рекомендован пациентам, которые получали препараты группы фторхинолонов с профилактической целью в анамнезе. Показано, что добавление альбумина к цефотаксиму снижает смертность с 29 до 10% [43].

Рецидив спонтанного бактериального перитонита возникает у больных циррозом печени в 69% случаев в течение одного года. Факторами риска развития СБП являются наличие данного осложнения в анамнезе, уровень общего белка в асцитической жидкости менее 1 г/дл или возникновение кровотечения из варикозно расширенных вен. С целью профилактики развития СБП у пациентов с низким содержанием асцитического белка и СБП в анамнезе целесообразно назначение норфлоксацина в дозе 400 мг/сут [11].

Результаты ряда проведенных в последние годы зарубежных и российских плацебоконтролируемых исследований с участием больных циррозом печени показали эффективность рифаксимины. Рекомендуемая схема приема препарата: 1200 мг/сут (три таблетки по 200 мг два раза в день) в течение 7–10 дней [44].

Гепаторенальный синдром

Диагностическими критериями гепаторенального синдрома (ГРС) служат:

- хроническое или острое заболевание печени с прогрессирующей печеночной недостаточностью и синдромом портальной гипертензии;
- повышение уровня сывороточного креатинина более 1,5 мг/дл;
- отсутствие положительной динамики в виде снижения концентрации креатинина крови не менее чем через два дня после отмены диуретиков и/или увеличения его уровня на фоне введения альбумина;
- отсутствие в схеме терапии нефротоксичных препаратов;
- отсутствие органического поражения почек, на что указывает протеинурия > 500 мг/сут, микрогематурия (> 50 эритроцитов в поле зрения), и/или патологические изменения почек, выявленные в ходе ультразвуковой диагностики.

ГРС классифицируется на два типа. ГРС первого типа протекает более остро, чаще развивается вследствие цирроза печени алкогольного генеза и после проведения объемного лапароцентеза без последующей инфузии альбумином и характеризуется увеличением уровня сывороточного креатинина до более чем 2,5 мг/дл менее чем за две недели. ГРС второго типа возникает на фоне резистентного асцита, протекает более медленно с менее выраженной степенью почечной недостаточности и уровнем сывороточного креатинина в пределах 1,5–2,5 мг/дл. Частота развития ГРС после манифестации цирроза с асцитом составляет 18 и 39% в течение одного и пяти лет соответственно [45].

Одним из основных аспектов тактики ведения больных ГРС является ограничение в объеме потребляемой жидкости и инфузионной терапии, контроль за состоянием водно-электролитного баланса (борьба с гипонатриемией и гиперкалиемией при назначении калийсберегающих диуретиков). Доказана эффективность ряда фармакологических средств, прежде всего вазоконстрикторов, при лечении пациентов с ГРС преимущественно первого типа. Самой распространенной комбинацией лекарственных средств, по мнению экспертов AASLD, является сочетание мидодрина и октреотида [46]. В многоцентровом рандомизированном исследовании комбинация терлипессина и альбумина продемонстрировала преимущество перед монотерапией альбумином, что выразалось в значительном снижении уровня сывороточного креатинина. Однако выживаемость при выборе такой тактики лечения оказалась выше среди пациентов с ГРС первого типа [47]. Альбумин и нордреналин или вазпрессин для лечения данной группы больных применяются только в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [11]. У пациентов с циррозом печени и уровнем клиренс-креатинина 41–80 мл/мин пентоксифиллин превосходит плацебо в профилактике ГРС [45].

Варикозное расширение вен пищевода и желудка

Варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода диагностируется примерно у половины больных циррозом печени. Возникновение ВРВ коррелирует с тяжестью заболевания [48]. Исходя из современных представлений, кровотечение из варикозно расширенных вен – наиболее частая причина летального исхода у пациентов с данной патологией печени. Несмотря на успехи в лечении этого грозного осложнения, смертность в течение шести недель от начала его возникновения составляет не менее 20% [49]. Распространенность ВРВ колеблется от 40 (для пациентов с циррозом печени

гастроэнтерология



класса А) до 85% (класс С) [50]. Степень ВРВ – наиболее важный предиктор развития кровотечения (наряду с циррозом печени классов В и С). На степень риска возникновения такого кровотечения влияет и уровень НРВГ. Исследования показали, что разрыв варикозно расширенных вен встречается редко – при НРВГ < 12 мм рт. ст. [51].

В одном из исследований сравнивали неселективные бета-адреноблокаторы и плацебо. Оказалось, что у пациентов с циррозом печени даже незначительное снижение НРВГ (на 10% от исходного уровня) на фоне терапии бета-адреноблокаторами в течение года значительно уменьшает риск развития ВРВ. На фоне такой терапии у большинства пациентов отмечалось подобное снижение, но имели место нежелательные побочные реакции, преимущественно со стороны системы гемодинамики [52]. Поэтому эксперты AASLD не рекомендуют использовать бета-адреноблокаторы у пациентов без варикозного расширения вен пищевода и желудка. Для больных циррозом печени в стадии декомпенсации рекомендован эндоскопический скрининг каждые два-три года или ежегодно в случае декомпенсации заболевания [53]. Использование неселективных бета-адреноблокаторов у больных с ВРВ значительно уменьшает частоту возникновения первого кровотечения из варикозно расширенных вен и соответственно снижает смертность [54]. Так, пропранолол назначают перо-

рально в дозе, снижающей частоту пульса в покое на 25% либо до 55 ударов в минуту при исходно низком пульсе. Доза варьируется от 10 до 320 мг/сут. Профилактическая терапия в отсутствие нежелательных побочных реакций назначается длительно. Подобные реакции корректируются уменьшением дозы [55]. С целью первичной профилактики развития кровотечения совместно с бета-адреноблокаторами применяют лигирование варикозно расширенных вен пищевода [56].

Метаанализ сравнения TIPS с эндоскопическим лигированием показал преимущество TIPS, что выразилось в предотвращении рецидива кровотечения. При этом усугублялась тяжесть печеночной энцефалопатии, смертность не снижалась. Поэтому применение TIPS у данной группы больных оправдано только при неэффективности комбинации фармако-терапии и эндоскопического лечения [57].

ВРВ желудка подразделяют на гастроэзофагеальный (GOV) и изолированный желудочный варикоз (IGV) в соответствии с локализацией. Кроме того, предусмотрено деление по типам: GOV1 – ВРВ по малой кривизне желудка, GOV2 – гастроэзофагеальный варикоз с расширением вен дна желудка, IGV1 – изолированный варикоз вен дна желудка, IGV2 – в теле и антральном отделе. Тактика ведения больных с гастроэзофагеальным варикозом первого типа (GOV1) не отличается от тактики ведения пациентов с ВРВ пищевода. Наличие первого типа изоли-

рованных желудочных варикозов (IGV1) требует исключения тромбоза селезеночной вены. При обнаружении последнего терапевтическая тактика сводится к спленэктомии [58]. TIPS в данной группе пациентов, равно как и при ВРВ пищевода, выполняется лишь при неэффективности терапии бета-адреноблокаторами и эндоскопического лигирования.

Развитию кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка может способствовать присоединение коагулопатии на фоне синдрома гиперспленизма и нарастающей гепатоцеллюлярной недостаточности. Тактика лечения пациентов заключается в назначении витамина К для парентерального введения в суточной дозе 10 мг. Считается, что такая трехдневная терапия восполняет дефицит витамина К. При остром кровотечении из ВРВ показано переливание тромбоконцентрата и свежесамороженной плазмы [56]. Препарат элтромбопаг, стимулятор тромбоцитопоэза, эффективен в коррекции тромбоцитопении у пациентов с хроническим заболеванием печени. Тем не менее эффективность и безопасность данного препарата требуют дальнейшего изучения [59]. Таким образом, лечение цирроза печени как одной из самых грозных полиорганной патологии предполагает комплексный подход, направленный на профилактику и коррекцию осложнений. Ряд вопросов, касающихся тактики ведения пациентов с данной патологией, требует более детального и глубокого изучения. ●

Литература

1. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 120. № 3. P. 726–748.
2. Murray C.J., Atkinson C., Bhalla K. et al. The state of US health, 1990–2010: burden of diseases, injuries, and risk factors // *JAMA*. 2013. Vol. 310. № 6. P. 591–608.
3. Поликарпова Т.С., Тарасова О.И., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П. Трудности и новые достижения в диагностике, профилактике и лечении гепаторенального синдрома // *Клиническая медицина*. 2013. № 11. С. 57–63.
4. Pinzani M., Rosselli M., Zuckermann M. Liver cirrhosis // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2011. Vol. 25. № 2. P. 281–290.
5. Lucena M.I., Andrade R.J., Tognoni G. et al. Multicenter hospital study on prescribing patterns for prophylaxis and treatment of complications of cirrhosis // *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2002. Vol. 58. № 6. P. 435–440.
6. Groszmann R.J., Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right // *Hepatology*. 2004. Vol. 39. № 2. P. 280–282.
7. Runyon B.A. Care of patients with ascites // *N. Engl. J. Med*. 1994. Vol. 330. № 5. P. 337–342.
8. Veldt B.J., Lainé F., Guillygomarc'h A. et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis:



- quantitative evaluation and optimal timing // *J. Hepatol.* 2002. Vol. 36. № 1. P. 93–98.
9. Santos J., Planas R., Pardo A. et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety // *J. Hepatol.* 2003. Vol. 39. № 2. P. 187–192.
 10. Sungaila I., Bartle W.R., Walker S.E. et al. Spironolactone pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with cirrhotic ascites // *Gastroenterology.* 1992. Vol. 102. № 5. P. 1680–1685.
 11. Runyon B.A., AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update // *Hepatology.* 2009. Vol. 49. № 6. P. 2087–2107.
 12. Braks R.E., Ganne-Carrie N., Fontaine H. et al. Effect of sustained virological response on long-term clinical outcome in 113 patients with compensated hepatitis C-related cirrhosis treated by interferon alpha and ribavirin // *World J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13. № 42. P. 5648–5653.
 13. Ingersoll K.S., Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature // *J. Behav. Med.* 2008. Vol. 31. № 3. P. 213–224.
 14. Runyon B.A. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis // Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease / eds. M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. P. 1517–1541.
 15. Angeli P., Dalla Pria M., De Bei E. et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites // *Hepatology.* 1994. Vol. 19. № 1. P. 72–79.
 16. Planas R., Montoliu S., Ballesté B. et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 4. № 11. P. 1385–1394.
 17. Singh V., Dhungana S.P., Singh B. et al. Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study // *J. Hepatol.* 2012. Vol. 56. № 2. P. 348–354.
 18. Romanelli R.G., La Villa G., Barletta G. et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12. № 9. P. 1403–1407.
 19. Lenaerts A., Codden T., Meunier J.C. Effects of clonidine on diuretic response in ascitic patients with cirrhosis and activation of sympathetic nervous system // *Hepatology.* 2006. Vol. 44. № 4. P. 844–849.
 20. Lenaerts A., Codden T., Henry J.P. et al. Comparative pilot study of repeated large volume paracentesis vs the combination on clonidine-spironolactone in the treatment of cirrhosis-associated refractory ascites // *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2005. Vol. 29. № 11. P. 1137–1142.
 21. Rössle M., Ochs A., Gülberg V. et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. № 23. P. 1701–1707.
 22. Lebrech D., Giuily N., Hadengue A. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. French Group of Clinicians and a Group of Biologists // *J. Hepatol.* 1996. Vol. 25. № 2. P. 135–144.
 23. Ginès P., Uriz J., Calahorra B. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis // *Gastroenterology.* 2002. Vol. 123. № 6. P. 1839–1847.
 24. Sanyal A.J., Genning C., Reddy K.R. et al. The North American study for the treatment of refractory ascites // *Gastroenterology.* 2003. Vol. 124. № 3. P. 634–641.
 25. Albillos A., Bañares R., González M. et al. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites // *J. Hepatol.* 2005. Vol. 43. № 6. P. 990–996.
 26. Saab S., Nieto J.M., Lewis S.K., Runyon B.A. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 4. CD004889.
 27. Salerno F., Cammà C., Enea M. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data // *Gastroenterology.* 2007. Vol. 133. № 3. P. 825–834.
 28. Peltekian K.M., Wong F., Liu P.P. et al. Cardiovascular, renal, and neurohumoral responses to single large-volume paracentesis in patients with cirrhosis and diuretic-resistant ascites // *Am. J. Gastroenterol.* 1997. Vol. 92. № 3. P. 394–399.
 29. Sersté T., Francoz C., Durand F. et al. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a cross-over study // *J. Hepatol.* 2011. Vol. 55. № 4. P. 794–799.
 30. Rothstein M.A. Pharmacogenomics. New Jersey: Wiley, 2003.
 31. Yu A.M., Idle J.R., Herraiz T. et al. Screening for endogenous substrates reveals that CYP2D6 is a 5-methoxyindolethylamine O-demethylase // *Pharmacogenetics.* 2003. Vol. 13. № 6. P. 307–319.
 32. Абдрашитов П.Х., Петухов А.Е., Смирнов В.В. Разработка и валидация биоаналитической методики количественного определения пинолина и его метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина с целью определения активности изофермента CYP2D6 // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. Т. 14. № 1. С. 190–194.
 33. Navasa M., Fernández J., Rodés J. Bacterial infections in liver cirrhosis // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999. Vol. 31. № 7. P. 616–625.
 34. Fernández J., Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis // *J. Hepatol.* 2012. Vol. 56. Suppl. 1. P. S1–12.
 35. Rosa H., Silvério A.O., Perini R.F., Arruda C.B. Bacterial infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol // *Am. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 95. № 5. P. 1290–1293.
 36. Fernández J., Navasa M., Gómez J. et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis // *Hepatology.* 2002. Vol. 35. № 1. P. 140–148.
 37. Cazzaniga M., Dionigi E., Gobbo G. et al. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome // *J. Hepatol.* 2009. Vol. 51. № 3. P. 475–482.
 38. Levy M.M., Dellinger R.P., Townsend S.R. et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis // *Intensive Care Med.* 2010. Vol. 36. № 2. P. 222–231.

гастроэнтерология



39. Borzio M., Salerno F., Piantoni L. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study // *Dig. Liver Dis.* 2001. Vol. 33. № 1. P. 41–48.
40. Osinusi A., Meissner E.G., Lee Y.J. *et al.* Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial // *JAMA.* 2013. Vol. 310. № 8. P. 804–811.
41. Runyon B.A., McHutchison J.G., Antillon M.R. *et al.* Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients // *Gastroenterology.* 1991. Vol. 100. № 6. P. 1737–1742.
42. Navasa M., Follo A., Llovet J.M. *et al.* Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis // *Gastroenterology.* 1996. Vol. 111. № 4. P. 1011–1017.
43. Fernández J., Acevedo J., Castro M. *et al.* Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study // *Hepatology.* 2012. Vol. 55. № 5. P. 1551–1561.
44. Sanyal A., Younossi Z.M., Bass N.M. *et al.* Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 34. № 8. P. 853–861.
45. Tyagi P., Sharma P., Sharma B.C. *et al.* Prevention of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and ascites: a pilot randomized control trial between pentoxifylline and placebo // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 23. № 3. P. 210–217.
46. Esrailian E., Pantangco E.R., Kyulo N.L. *et al.* Octreotide/ Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome // *Dig. Dis. Sci.* 2007. Vol. 52. № 3. P. 742–748.
47. Martín-Llahí M., Pépin M.N., Guevara M. *et al.* Terlipresin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study // *Gastroenterology.* 2008. Vol. 134. № 5. P. 1352–1359.
48. Merli M., Nicolini G., Angeloni S. *et al.* Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients // *J. Hepatol.* 2003. Vol. 38. № 3. P. 266–272.
49. D'Amico G., de Franchis R., Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators // *Hepatology.* 2003. Vol. 38. № 3. P. 599–612.
50. Zaman A., Becker T., Lapidus J., Benner K. Risk factors for the presence of varices in cirrhotic patients without a history of variceal hemorrhage // *Arch. Intern. Med.* 2001. Vol. 161. № 21. P. 2564–2570.
51. Merkel C., Zoli M., Siringo S. *et al.* Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index // *Am. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 95. № 10. P. 2915–2920.
52. Groszmann R.J., Garcia-Tsao G., Bosch J. *et al.* Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 21. P. 2254–2261.
53. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension // *J. Hepatol.* 2005. Vol. 43. № 1. P. 167–176.
54. Singh V., Dhungana S.P., Singh B. *et al.* Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study // *J. Hepatol.* 2012. Vol. 56. № 2. P. 348–354.
55. Abraczinskas D.R., Ookubo R., Grace N.D. *et al.* Propranolol for the prevention of first esophageal variceal hemorrhage: a lifetime commitment? // *Hepatology.* 2001. Vol. 34. № 6. P. 1096–1102.
56. Garcia-Tsao G., Sanyal A.J., Grace N.D. *et al.* Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis // *Am. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 102. № 9. P. 2086–2102.
57. Boyer T.D., Haskal Z.J., American Association for the Study of Liver Diseases. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension // *Hepatology.* 2005. Vol. 41. № 2. P. 386–400.
58. Tomikawa M., Hashizume M., Saku M. *et al.* Effectiveness of gastric devascularization and splenectomy for patients with gastric varices // *J. Am. Coll. Surg.* 2000. Vol. 191. № 5. P. 498–503.
59. Argo C.K., Balogun R.A. Blood products, volume control, and renal support in the coagulopathy of liver disease // *Clin. Liver Dis.* 2009. Vol. 13. № 1. P. 73–85.

Complications of Liver Cirrhosis. Evidence Based Treatment

I.D. Loranskaya, DM, Prof., D.A. Sychev, DM, Prof., A.I. Parusov
 Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Andrey Igorevich Parusov, andre_webster@mail.ru

Liver cirrhosis is the result of progressive fibrosis of the liver tissue and is the outcome of all chronic diseases of the organ. According to statistics, in the Russian Federation there has been a steady increase in the number of patients with cirrhosis of the liver, and in 2014 this level reached 104,149 people, which is 71.2 per 100 thousand population. The main consequences of liver cirrhosis are portal hypertension syndrome and hepatocellular insufficiency. Both of these syndromes lead to the development of a number of complications such as ascites, gastroesophageal varices, followed by its bleeding, hepatic encephalopathy, hepatocellular carcinoma, hepatorenal syndrome and hypersplenism. Management of patients with liver cirrhosis requires an organized and systemic approach. This article presents the main aspects of treating patients with this pathology.

Key words: liver cirrhosis, ascites, spontaneous bacterial peritonitis, gastroesophageal varices



**ПРОФИЛЬНАЯ КОМИССИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ»
РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ**

XXX Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция «Желудок 2019. Метаболическая организация функций желудка»

7 февраля 2019 года

Москва, гостиница «Холидэй Инн Сокольники»

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА), Российская группа нейрогастроэнтерологии и моторики совместно с Профильной комиссией Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «гастроэнтерология» и Клиникой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко (сертифицированным центром Европейского совета по гастроэнтерологии, гепатологии) Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) приглашают вас **7 февраля 2019 года** принять участие в работе юбилейной тридцатой Всероссийской научно-практической монотематической конференции с международным участием **«Желудок 2109. Метаболическая организация функций желудка»**.

Конференция проводится под руководством главного гастроэнтеролога Минздрава РФ, президента РГА, академика РАН Владимира Трофимовича Ивашкина.

Конференция состоится в Москве, в гостинице «Холидэй Инн Сокольники» по адресу: Москва, ул. Русаковская, 24 (ст. м. «Сокольники»).

Подробная информация и программа конференции размещены на сайте РГА
www.gastro.ru.

УЧАСТИЕ В КОНФЕРЕНЦИИ СВОБОДНОЕ



Лечение функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта: современный взгляд на проблему

Современным представлениям об этиологии и патогенезе и практическим подходам к лечению функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) были посвящены два симпозиума, организованные компанией «Валента Фарм» в рамках XXIV Российской гастроэнтерологической недели. На симпозиумах обсуждались наиболее оптимальные схемы лечения функциональной диспепсии, дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди, синдрома раздраженного кишечника. Особое внимание было уделено нарушению состава кишечной микробиоты, а также пищевой непереносимости и способам их коррекции.



Профессор, д.м.н.
А.С. Трухманов

Как отметил профессор кафедры пропедевтики, руководитель лаборатории исследований двигательной функции желудочно-кишечного тракта Клиники внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого Московского государст-

Функциональная диспепсия как социальная проблема. Поиск оптимальной тактики терапии

венного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова, д.м.н. Александр Сергеевич ТРУХМАНОВ, диспепсия – самое частое проявление гастроэнтерологических заболеваний. Распространенность симптомов диспепсии среди населения разных стран в среднем составляет около 25%¹⁻³. Особое внимание сегодня эксперты уделяют такому функциональному заболеванию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), как функциональная диспепсия (ФД). И это не случайно: результаты 23-летнего шведского проспективного исследования (1988–2011 гг.) продемонстрировали рост распространенности ФД (за счет роста распространенности как постпрандиального дистресс-

синдрома, так и синдрома боли в эпигастрии)⁴.

Еще совсем недавно серьезным считалось заболевание, которое было связано со стойкой нетрудоспособностью. На современном этапе в практику оценки влияния заболеваний на экономику включены такие понятия, как «абсентизм» и «презентизм». Абсентизм (от *absence* – отсутствие) подразумевает отсутствие человека на работе по причине какого-либо заболевания. Под презентизмом (присутствие) понимается существенное снижение производительности труда работающего человека на фоне какого-либо страдания. Исходя из сказанного, ФД можно рассматривать как социально значимое заболевание. На приеме

¹ Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130. № 5. P. 1466–1479.

² McQuaid K.R. Dyspepsia // *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* / Ed. M. Feldman et al. 7th ed. Philadelphia – London – Toronto – Montreal – Sydney – Tokyo, 2002. P. 102–118.

³ Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C. et al. Functional gastroduodenal disorders / Rome II. The Functional Gastrointestinal Disorders / Ed. D.A. Drossman. 2th ed. Allen Press, 2000. P. 299–350.

⁴ Andreasson A., Talley N.J., Forsberg A.M. et al. Functional dyspepsia has doubled over two decades: 23 year prospective, longitudinal study of 1847 randomly selected subjects from the general population in Sweden // *Gastroenterol*. 2018. Vol. 154. № 6. Suppl. 1. P. S–14.



Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

врача общей практики от 20 до 40% гастроэнтерологических жалоб составляют симптомы диспепсии, 25% пациентов с ФД обращаются к врачу более четырех раз в год.

Пациенты с ФД в 2,6 раза чаще оформляют листок нетрудоспособности и на три-четыре недели дольше пребывают на больничном листе по сравнению со средними показателями среди работоспособного населения. Например, ежегодные расходы на диагностику и лечение ФД в Великобритании составляют 1 млрд фунтов стерлингов, в США – 18 млрд долларов.

В соответствии с Римскими критериями IV, диагноз ФД устанавливается в отсутствие органического заболевания и при наличии одного или нескольких из следующих симптомов: тяжесть в эпигастрии после еды, быстрое насыщение, боль и чувство жжения в эпигастрии в течение последних трех месяцев при общей продолжительности симптомов диспепсии не менее шести месяцев.

В зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных симптомов выделяют следующие клинические варианты ФД: синдром боли в эпигастрии (боль или жжение в эпигастрии, возникающие как минимум один раз в неделю), постпрандиальный дистресс-синдром (чувство переполнения желудка или раннее насыщение после еды при приеме пищи в обычном объеме, возникающие как минимум три раза в неделю) и смешанный вариант.

Патогенетические механизмы ФД разнообразны и могут включать психосоциальные факторы, нарушение аккомодации желудка, замедление эвакуации из желудка, измененную миоэлектрическую активность, нарушение моторики

Тримебутин, относящийся к препаратам с многофакторным механизмом действия, регулирует гастродуоденальную моторику и уменьшает висцеральную гиперчувствительность

тонкой кишки. Нарушение аккомодации (адаптивного расслабления в ответ на поступление пищи в желудок) наблюдается у 41% пациентов с ФД⁵. Определенную лепту вносит висцеральная гиперчувствительность, которую можно определить с помощью желудочного баростат-теста. Однако данный метод используется только в научно-исследовательских центрах и практически недоступен в условиях рутинной практики.

Вопрос о взаимосвязи ФД и инфекции *Helicobacter pylori* и необходимости эрадикации последней у пациентов с ФД остается дискуссионным. В Киотском консенсусе 2015 г. в качестве отдельной нозологической формы выделена диспепсия, ассоциированная с инфекцией *H. pylori*. Однако следует избегать гипердиагностики инфекции *H. pylori* как причины ФД. Основными патофизиологическими механизмами, лежащими в основе развития ФД, считаются расстройство гастродуоденальной моторики, воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, висцеральная гиперчувствительность. Поэтому особый интерес представляют препараты с многофакторным механизмом действия, регулирующие гастродуоденальную моторику и уменьшающие висцеральную гиперчувствительность. К таким препаратам относится тримебутин.

Тримебутин (Тримедат®), действующий на периферические мю-, каппа- и дельта-опиатные рецепторы, в том числе находящиеся непосредственно на гладкой мускулатуре на всем протяжении ЖКТ, регулирует моторику без влияния на центральную нервную систему. Таким образом, тримебутин восстанавливает нормальную физиологическую активность мускулатуры кишечника при различных заболеваниях ЖКТ, связанных с нарушениями моторики. Нормализуя висцеральную чувствительность, тримебутин обеспечивает анальгетический эффект при абдоминальном болевом синдроме. Тримебутин, синтезированный в 1969 г., успешно применяется у пациентов с ФД. Так, метаанализ 25 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 4473 пациентов с ФД продемонстрировал терапевтическую эффективность тримебутина, сопоставимую с эффективностью метоклопрамида и более выраженной по сравнению с эффективностью мотилаксона, домперидона, итоприда⁶.

В другом исследовании было показано, что добавление тримебутина к стандартной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) пациентам с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в сочетании с синдромом раздраженного кишечника повышает эффективность лечения ГЭРБ⁷.

гастроэнтерология

⁵ Kim D.Y., Delgado-Aros S., Camilleri M. et al. Noninvasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic nonulcer dyspepsia // Am. J. Gastroenterol. 2001. Vol. 96. № 11. P. 3099–3105.

⁶ Yang Y.J., Bang C.S., Baik G.H. et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis // BMC Gastroenterol. 2017. Vol. 17. № 1. P. 83.

⁷ Kountouras J., Chatzopoulos D., Zavos C. et al. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome // Hepatogastroenterology. 2002. Vol. 49. № 43. P. 193–197.



К.м.н.
С.С. Кардашева

Ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, к.м.н. Светлана Станиславовна КАРДАШЕВА представила участникам симпозиума результаты неинтервенционной наблюдательной программы TREND (Trime-dat® for the treatment of Functional Dyspepsia), посвященной оценке эффективности тримебутина (Тримедат®) у пациентов с ФД. Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по этике при Первом МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол № 11–16 от 14.12.2016). Исследование проводилось на базе Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

После скрининга, в котором участвовали свыше 500 пациентов с гастроэнтерологическими жалобами, в исследование были включены 100 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет (27 мужчин, 73 женщины, средний возраст $31,95 \pm 10,9$ года) с установленным в соответствии с Римскими критериями IV диагнозом ФД, не принимавшие спазмолитиков и прокинетики как минимум в течение семи дней до включения в исследование. На этапе скрининга для исключения органических заболеваний пациентам проводилось эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ, ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости

Исследование TREND: эффективность тримебутина в лечении пациентов с функциональной диспепсией

и стандартное лабораторное исследование.

Дизайн исследования предусматривал заполнение опросника «7×7» (семь симптомов за семь дней) до начала исследования и на 7-й, 14-й, 28-й дни лечения. Опросник разработан Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА) при поддержке компании «Валента Фарм» и рекомендован к применению в клинической практике для оценки выраженности и динамики симптомов ФД и синдрома раздраженного кишечника (СРК). Пациенты также заполняли опросник SF-36 до начала лечения и на 28-й день лечения.

Результаты показали, что в исследуемой группе синдром ФД в 36% случаев сочетался с другими заболеваниями ЖКТ: в 15% случаев – с ГЭРБ, в 21% – с СРК. Клинические варианты синдрома ФД распределялись следующим образом: у 45% пациентов отмечался синдром боли в эпигастрии, у 52% – смешанный вариант, у 3% – постпрандиальный дистресс-синдром.

Всем пациентам назначали Тримедат® (тримебутин) в стандартной дозе 200 мг три раза в сутки в течение 28 дней.

При сравнении симптомов на 7-й, 14-й и 28-й день лечения и до лечения отмечалось статистически значимое уменьшение частоты и интенсивности боли в эпигастриальной области ($p < 0,0001$).

Уже через семь дней лечения у большинства пациентов уменьшились частота и интенсивность боли в эпигастриальной области. Через 14 дней лечения ежедневная боль в эпигастрии регистрировалась лишь у 5% больных, а у 16% пациентов она полностью была купирована. Интенсивность боли в эпигастриальной области в большинстве случаев стала незначительной (55%) или умеренной (28%).

Через 28 дней терапии препаратом Тримедат® боль в эпигастриальной области отсутствовала у 86% пациентов, незначительная боль один-два раза в неделю сохранялась у 14% участников исследования (рис. 1).

На фоне лечения зафиксировано статистически значимое уменьшение частоты и степени выраженности жжения в эпигастриальной области ($p < 0,0001$). Через 28 дней лечения у 85% пациентов жжение в эпигастрии отсутствовало.

Тримедат® продемонстрировал эффективность и в отношении

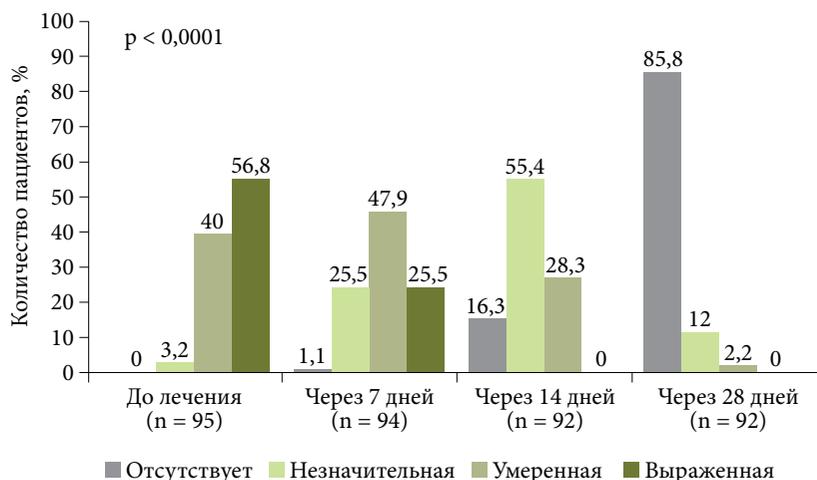


Рис. 1. Динамика интенсивности боли в эпигастрии у пациентов с функциональной диспепсией на фоне лечения

Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

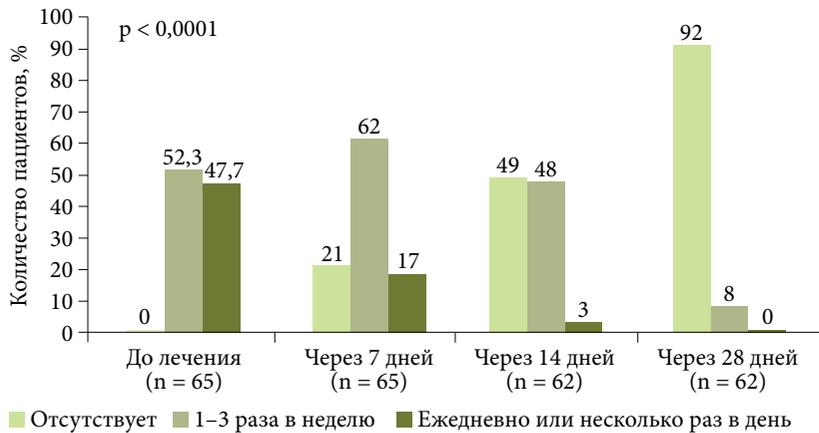


Рис. 2. Динамика чувства переполнения в эпигастрии у пациентов с функциональной диспепсией на фоне терапии

снижения чувства переполнения в эпигастральной области после еды и раннего насыщения, которое отмечалось уже на 7-й день лечения. Через 28 дней терапии чувство переполнения в эпигастральной области после еды исчезло

у 92% пациентов, чувство раннего насыщения – у 91% (рис. 2).

Кроме основных симптомов ФД часть пациентов испытывала тошноту и отрыжку воздухом. Лечение способствовало быстрому уменьшению выраженности тошноты

и отрыжки, а затем полному купированию указанных симптомов у всех пациентов.

Данные опросника SF-36 продемонстрировали статистически значимое улучшение показателей физического и психического компонентов здоровья у пациентов с ФД: к 28-му дню терапии средний балл физического здоровья увеличился с 48 до 53, психического – с 48 до 52 ($p < 0,0001$). Таким образом, применение тримебутина (Тримедат®) у пациентов с ФД сопровождается уменьшением выраженности основных симптомов – боли и жжения в эпигастрии, чувства тяжести и переполнения в эпигастрии после еды, чувства быстрого насыщения. Уменьшение частоты возникновения и выраженности симптомов диспепсии сопровождается достоверным повышением показателей качества жизни, характеризующих состояние физического и психического здоровья.

СРК: особенности работы системы «мозг – кишечник» и комплексные подходы к терапии

По данным заведующего кафедрой терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессора Владимира Ильича СИМАНЕНКОВА, в Санкт-Петербурге СРК страдают около 450 тыс. человек.

В настоящее время в качестве базовой концепции развития функциональных заболеваний (ФЗ) ЖКТ рассматривается биопсихосоциальная модель. В рамках этой модели формирования ФЗ ЖКТ центральное место занимает дисфункция оси «головной мозг – ЖКТ». Наличие изменений и симптомов со стороны ЖКТ obligato связано с психосоциальными факторами и деятельностью центральной нервной системы (ЦНС). В качестве ключевых факторов патогенеза СРК рассматривают гене-

тическую предрасположенность, психоэмоциональный стресс, кишечные инфекции, повышение проницаемости слизистой оболочки, активацию в ней иммунных процессов, пищевую непереносимость и нарушение всасывания желчных кислот, нарушение энтероэндокринной регуляции (рис. 3)⁸.

Особого внимания заслуживает висцеральная гиперчувствительность, которая считается базисным патофизиологическим механизмом ФЗ ЖКТ. Изменение чувствительности зачастую связано с изменением функционирования оси «мозг – кишечник». Механизмы, лежащие в основе висцеральной гиперчувствительности, представлены не только периферической гиперсенситивностью, но и центральной сенситизацией, связанной с повреждением ткани и субклиническим воспалением.



Профессор, д.м.н. В.И. Симаненков

Заслуживает внимания еще один факт: нервные волокна экспрессируют рецепторы для медиаторов иммунных клеток. Иммунные медиаторы связываются с рецепторами нервных клеток и приводят либо к усилению, либо подавлению функции кишечника⁹. Таким образом, стрессогенные факторы способны влиять на иммунную реактивность, а измененная иммунная

⁸ Barbara G., Cremon C., Carini G. et al. The immune system in irritable bowel syndrome // J. Neurogastroenterol. Motil. 2011. Vol. 17. № 4. P. 349–359.

⁹ Vanner S., Greenwood-Van Meerveld B., Mawe G. et al. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science // Gastroenterology. 2016. [Epub ahead of print]

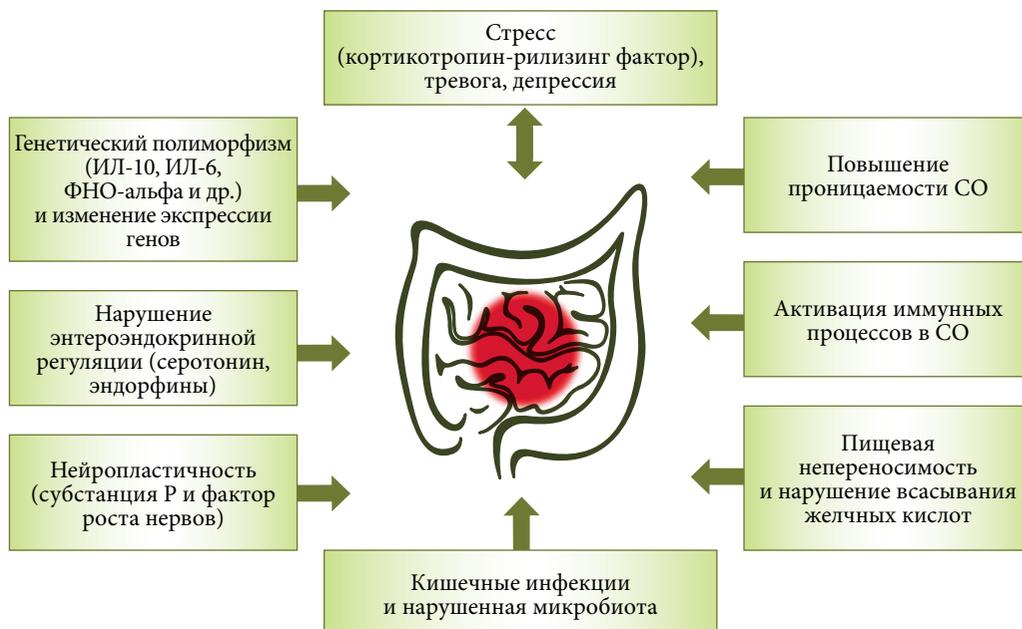


Рис. 3. Ключевые факторы патогенеза СРК

реактивность – на восходящие сигналы ЦНС.

По оценкам, у 96% больных СРК доминирующим симптомом является боль. В основе болевого синдрома зачастую лежит гладкомышечный спазм. Однако хронический болевой синдром также сопровождается вторичным изменением стрессорного реагирования, субклиническим и нейрогенным воспалением, нейротрофическими изменениями тканей. В итоге формируется порочный круг.

В основе функционирования толстой кишки лежит очень сложный физиологический механизм, в котором одна из важнейших ролей принадлежит энкефалинергической опиоидной системе. Баланс между возбуждающими и тормозящими нейротрансмиттерами в случае заболевания нарушается. Энкефалинергическая система, воздействуя прямо и опосредованно через нейромедиаторы, такие как ацетилхолин, серотонин, норадреналин, допамин,

оксид азота, оказывает многоуровневое и многостороннее влияние на деятельность кишечника.

Часто встречается и так называемый синдром перекреста – наличие у пациента одновременно нескольких функциональных заболеваний ЖКТ. ФД и СРК имеют общие патофизиологические механизмы развития. Ключевым из них и при СРК, и при ФД является висцеральная гиперчувствительность. Кроме того, для ФД и СРК характерна психиатрическая коморбидность.

Возвращаясь к вопросам функционирования энкефалинергической системы, Владимир Ильич напомнил, что энкефалическая система состоит из рецепторов, расположенных на поверхности клеток, и их эндогенных лигандов (эндорфины, энкефалины). В ЖКТ представлены в основном три подтипа опиатных рецепторов – мю, дельта и каппа.

Тримебутин (Тримедат®) – неспецифический агонист трех основных

типов опиатных рецепторов (мю, дельта и каппа), расположенных в том числе на гладкомышечных клетках на всем протяжении ЖКТ. Тримебутин оказывает модулирующее влияние на тонус гладкомышечных клеток и перистальтическую активность ЖКТ в зависимости от их исходного состояния.

Важно, что тримебутин (Тримедат®) не проникает через гематоэнцефалический барьер, а следовательно, не вызывает привыкания.

Тримебутин воздействует на висцеральную чувствительность ЖКТ. В основе анальгетического действия тримебутина (препарат Тримедат®) лежит его влияние на антиноцицептивную систему организма с повышением порога болевой чувствительности, модификацией оценки боли.

Благодаря действию на различные типы опиатных рецепторов тримебутин восстанавливает нормальную физиологическую активность мускулатуры кишечника. Еще одно фармакологическое свойство препарата – ускорение эвакуации из желудка. Перечисленные эффекты позволяют считать тримебутин одним из высококонкурентных препаратов при синдроме перекреста, поскольку он работает в разных отделах ЖКТ – от желудка до толстой кишки.

Кокрейновский обзор 56 РКИ подтвердил эффективность тримебутина в лечении СРК¹⁰.

Эффективность тримебутина в лечении СРК продемонстрирована также в метаанализе 26 РКИ¹¹.

Авторы еще одной работы на основании анализа экспериментальных данных и результатов 12 РКИ пришли к выводу, что тримебутин действует на моторику ЖКТ и висцеральную чувствительность – ключевые мишени медикаментозной терапии СРК¹².

Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследова-

¹⁰ Ruepert L., Quartero A.O., de Wit N.J. et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 8. CD003460.

¹¹ Poynard T., Naveau S., Mory B., Chaput J.C. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. 1994. Vol. 8. № 5. P. 499–510.

¹² Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results // J. Int. Med. Res. 1997. Vol. 25. № 5. P. 225–246.

Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

ние показало, что применение препарата Тримедат® (200 мг три раза в день в течение месяца) эффективно устраняет запоры у пациентов с СРК. Результаты недавно опубликованной работы продемонстрировали, что среди пациентов с СРК с преобладанием в клинической картине запора через 30 дней после окончания лечения ремиссия сохраняется у 80% пациентов, получавших тримебутин¹³. Таким образом, тримебутин является гармонизатором моторики за счет:

- ✓ ингибирования высвобождения ацетилхолина из нейронов энтеральных сплетений и нейромодуляции активности ацетилхолина в отношении гладких мышц ЖКТ;
- ✓ высвобождения эффектов эндогенных антихолинергических стресс-лимитирующих систем ЖКТ;
- ✓ блокировки передачи болевых и неболевых стимулов в NMDA-синапсах нейронов задних спинномозговых ганглиев на вста-

точные нейроны, что уменьшает передачу патологических стимулов в ЦНС с последующим уменьшением эффекторного ответа;

- ✓ увеличения толерантности к болевым и механическим стимулам – нивелирования висцеральной гиперчувствительности¹⁴.

Применение препарата Тримедат® (тримебутин) при функциональных заболеваниях ЖКТ способствует контролю боли и спазмов, нормализации моторики^{15–21}.

Функциональная билиарная патология как побочный элемент пищевой адаптации. Результаты исследования TRIBUNE

Функциональные расстройства билиарного тракта, которые диагностируются с частотой 10–20% в популяции, представляют собой комплекс клинических симптомов, развивающихся в результате моторно-тонической дисфункции желчного пузыря, желчных протоков и сфинктеров. Как отметила доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, к.м.н. Юлия Олеговна ШУЛЬПЕКОВА, дискоординация между сокращениями желчного пузыря и тонусом сфинктеров билиарной системы лежит в основе формирования абдоминального болевого синдрома билиарного типа.

Согласно Римским критериям IV, для билиарной боли характерны следующие признаки: локализация в эпигастральной области/ правом подреберье, длительность

30 минут и более, при этом боль быстро нарастает, достигая плато, рецидивирует с разными интервалами (не ежедневно), нарушает активность пациента, нередко требует обращения за неотложной помощью, не связана с моторикой кишечника, положением тела, приемом антацидов/антисекреторных препаратов.

Функциональные расстройства желчного пузыря характеризуются приступами типичной билиарной боли, отсутствием органических изменений желчного пузыря, снижением фракции его опорожнения. Сегодня основной причиной дисфункции желчевыводящих путей, в частности желчного пузыря, считается наличие литогенной желчи (желчи, перенасыщенной холестерином), обусловленное как нерациональным питанием, так и генетической предрасположенностью



К.м.н.
Ю.О. Шулпекова

к перенасыщению желчи. На фоне изменения состояния гладкомышечных клеток и реакции на холецистокинин нарушается расслабление шейки желчного пузыря в ответ на холецистокинин, пузырь не может эвакуировать содержимое. Развивается функциональная обструкция на уровне пузырного протока и двенадцатиперстной кишки. Функциональное расстройство сфинктера Одди (ФРСО) билиар-

¹³ Ульянов А.И., Полуэктов Ю.М., Полуэктова Е.А. и др. Отдаленные результаты лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28. № 1. С. 26–32.

¹⁴ Вовк Е.И., Павлов Ч.С. Тримебутин – уникальный спазмолитик и прокинетики ЖКТ: научное досье и клинические исследования // Эффективная фармакотерапия. 2018. Вып. 32. Гастроэнтерология. № 3. С. 34–43.

¹⁵ Rivière P.J. Peripheral kappa-opioid agonists for visceral pain // Br. J. Pharmacol. 2004. Vol. 141. № 8. P. 1331–1314.

¹⁶ Lee H.T., Kim B.J. Trimebutine as a modulator of gastrointestinal motility // Arch. Pharm. Res. 2011. Vol. 34. № 6. P. 861–864.

¹⁷ Al-Shboul O.A. The importance of interstitial cells of cajal in the gastrointestinal tract // Saudi J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19. № 1. P. 3–15.

¹⁸ Roman F.J., Lanet S., Hamon J. et al. Pharmacological properties of trimebutine and N-monodesmethyltrimebutine // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999. Vol. 289. № 3. P. 1391–1397.

¹⁹ Holzer P. Opioids and opioid receptors in the enteric nervous system: from a problem in opioid analgesia to a possible new prokinetic therapy in humans // Neurosci. Lett. 2004. Vol. 361. № 1–3. P. 192–195.

²⁰ Aktas A., Caner B., Ozturk F. et al. The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia // Ann. Nucl. Med. 1999. Vol. 13. № 4. P. 231–234.

²¹ Corazzari E. Role of opioid ligands in the irritable bowel syndrome // Can. J. Gastroenterol. 1999. Vol. 13. Suppl A. P. 71A–75A.



ного типа сопровождается приступами типичной билиарной боли, повышением активности печеночных ферментов или расширением желчного протока, отсутствием органических изменений. Развитие дискинезии сфинктера Одди у пациентов, перенесших холецистэктомию, вероятно, связано с повышением объемной нагрузки на общий желчный проток (депонирование желчи) и сфинктер Одди. При холецистэктомии возможно повреждение невралных путей регуляции.

Экспертами РГА разработаны алгоритмы диагностики дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди. Диагностика дисфункции желчного пузыря предусматривает прежде всего оценку характера боли, уровня печеночных и панкреатических ферментов, исключение органических заболеваний такими рутинными методами, как УЗИ, гастроскопия. В отсутствие органических заболеваний целесообразно провести ультразвуковую холецистографию, чтобы оценить сократимость желчного пузыря. Если данное исследование proves невозможно, но имеются аргументы в пользу нарушенной функции желчного пузыря, врач вправе диагностировать функциональное расстройство желчного пузыря. При нормальной фракции выброса желчного пузыря устанавливается диагноз функциональной билиарной боли.

Алгоритм диагностики дисфункции сфинктера Одди несколько сложнее, так как эти пациенты перенесли холецистэктомию, у них не исключено наличие камней в желчных протоках или стриктур. Для лучшего осмотра зоны сфинктера рекомендуется проводить магнитно-резонансную холангиопанкреатографию, а также эндоУЗИ панкреатобилиарной зоны. Отсутствие органической патологии и структурных изменений позволяет диагностировать ФРСО билиарного типа.

Для купирования билиарной боли традиционно используются спазмолитики. В рекомендациях РГА по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей в перечень спазмолитических средств включен тримебутин (Тримедат®). Тримебутин – агонист периферических мю-, каппа- и дельта-опиоидных рецепторов. Как известно, в билиарном тракте половина нейронов имеет опиоидные рецепторы. Кроме того, тримебутин блокирует Na^+ - и Ca^{2+} -каналы гладкомышечных клеток ЖКТ, обеспечивая спазмолитическое действие, снижает висцеральную чувствительность и индуцирует третью фазу мигрирующего моторного комплекса.

В исследовании Э.П. Яковенко и соавт. (2014) показано, что четырехнедельный курс терапии тримебутином (Тримедат®) в дозе 600 мг/сут способствовал купированию клинических симптомов у большинства больных с дисфункцией желчного пузыря и сфинктера Одди билиарного типа²².

Ю.О. Шульпекова представила результаты неинтервенционной наблюдательной программы TRIBUNE (Trimedat® for Biliary Functional diseases patients), проведенной на базе Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко университетской клинической больницы № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с целью изучения опыта применения препарата Тримедат® (тримебутин) в рутинной практике врача амбулаторного и стационарного звена в лечении пациентов с функциональными заболеваниями желчевыводящих путей. Информационными партнерами исследования выступили РГА и Российское общество по изучению печени. Задачами наблюдательной программы были изучение выраженности билиарной боли и диспепсических симптомов у пациентов с функциональными заболеваниями желчного пузыря и желчевыводящих путей и анализ практики при-

менения препарата Тримедат® у этой категории пациентов.

В программу были включены 100 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет (33% мужчин, 67% женщин, средний возраст $42,2 \pm 13,2$ года). В соответствии с формулировками Римского консенсуса IV, подавляющее большинство участников исследования (83%) имели функциональное расстройство желчного пузыря, 16% – ФРСО.

Всем пациентам были проведены необходимые для исключения органических заболеваний диагностические исследования: общий и биохимический анализ крови, анализ кала на скрытую кровь, УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия с прицельным осмотром фатерова сосочка. Для дополнительного подтверждения дисфункции желчного пузыря проводилась ультразвуковая холецистография до и после лечения. Для надежного исключения органических изменений желчных путей у пациентов, перенесших холецистэктомию, проводилась магнитно-резонансная холангиопанкреатография. Дизайн программы предусматривал оценку симптомов по Шкале оценки желудочно-кишечных симптомов, разработанной и валидизированной специалистами Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, до начала лечения, а также во время визитов к врачу на 7-й, 14-й и 28-й дни от начала терапии препаратом Тримедат®. Пациенты (n=95) получали препарат Тримедат® (тримебутин) в стандартной дозе 200 мг три раза в день в течение 28 дней.

Динамика выраженности билиарной боли на фоне лечения. На фоне применения препарата сильная боль купировалась уже к 14-му дню. По мере использования препарата снижалась доля пациентов с умеренной болью, возрастала доля пациентов с незначительной болью и незначительными неприятными ощущениями в подложечной области, не

²² Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди // Лечащий врач. 2014. № 2. С. 56–60.

Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

связанными с приемом пищи, функцией кишечника и положением тела. К 28-му дню терапии препаратом Тримедат® билиарная боль и дискомфорт в подложечной области не беспокоили большинство участников исследования (71,7%).

Динамика выраженности желудочно-кишечных синдромов на фоне лечения. Через 28 дней лечения препаратом Тримедат® отмечалось достоверное уменьшение выраженности не только билиарной боли, но также диарейного, диспепсического, констипационного и рефлюксного синдромов (рис. 4).

Проведенное по окончании терапии повторное исследование фракции опорожнения желчного пузыря подтвердило эффективность терапии препаратом Тримедат®: если до начала терапии фракция опорожнения желчного пузыря менее 50% имела место у 64% больных, то через 28 дней терапии – только у 15% пациентов.

На основании полученных результатов были сформулированы следующие выводы:

- применение препарата Тримедат® у пациентов с функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди сопровождается уменьшением тяжести основных симптомов –

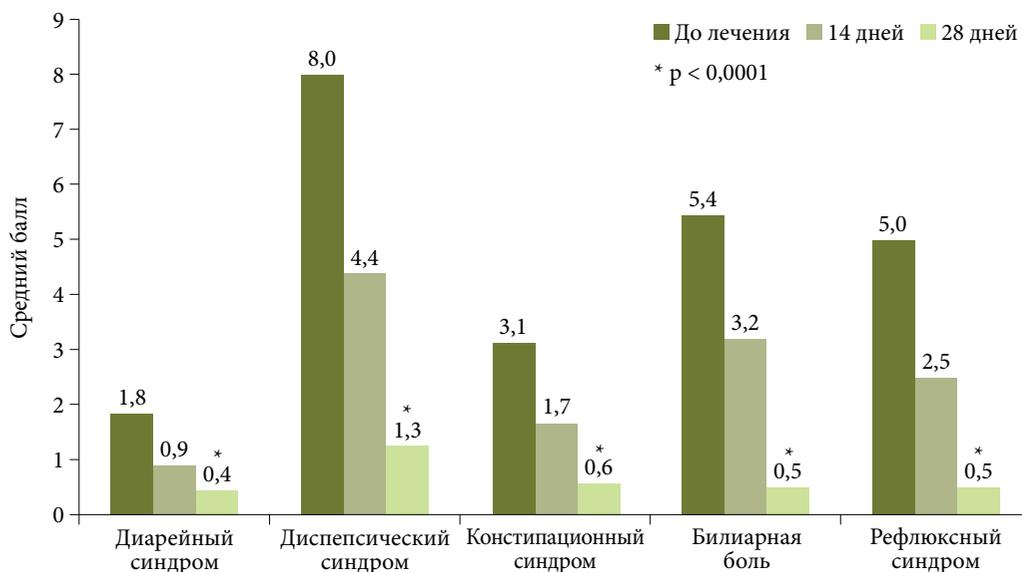


Рис. 4. Динамика выраженности желудочно-кишечных синдромов на фоне лечения (до начала терапии n = 95, по окончании n = 92)

- билиарной боли, тошноты, вздутия живота;
- у значительной части пациентов с дисфункцией желчного пузыря увеличивается фракция опорожнения желчного пузыря, что свидетельствует о нормализации оттока желчи, предположительно за счет нормализации давления в двенадцатиперстной кишке и тонуса билиарных сфинктеров.

Тримебутин включен в клинические рекомендации РГА по лечению дискинезии желчевыводящих путей, желчнокаменной болезни, синдрома раздраженного кишечника, функциональной диспепсии, по ведению пациентов с абдоминальной болью. Препарат также упоминается в рекомендациях Римского консенсуса IV по лечению дискинезии желчного пузыря и сфинктера Одди.

ГЭРБ: моно- или комбинированная терапия, выбор правильной тактики лечения

Следующее свое выступление профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, руководитель лаборатории исследований двигательной функции желудочно-кишечного тракта Клиники внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. Александр Сергеевич ТРУХМАНОВ начал с оценки распространенности различных клинических форм ГЭРБ. Согласно

статистике, у 60% пациентов с ГЭРБ регистрируется неэрозивная форма, у 37% – эрозивный эзофагит, 3% – пищевод Барретта²³. Таким образом, пациенты с неэрозивной формой представляют собой наиболее распространенную группу больных ГЭРБ. Спектр и выраженность у них клинической симптоматики, снижение качества жизни сопоставимы с таковыми у пациентов с рефлюкс-эзофагитом. Несомненно, актуальной темой для клиницистов является

и эрозивный рефлюкс-эзофагит, который характеризуется множественными осложнениями. Непрерывное рецидивирование эрозивного эзофагита – основа развития стриктур пищевода. Именно наличие рецидивирующих эрозий пищевода служит субстратом для развития пищевода Барретта, относящегося к факультативным предраковым заболеваниям. В настоящее время для установления диагноза «пищевод Барретта» необходимо подтверждение метаплазии эпителия слизистой оболочки пищевода по кишечному типу.

²³ Трухманов А.С., Маев И.В. Неэрозивная рефлюксная болезнь с позиций современной гастроэнтерологии: клинические особенности и влияние на качество жизни пациентов // РМЖ. 2004. Т. 12. № 23. С. 1344–1348.



Как известно, антисекреторная терапия считается базисной у пациентов с ГЭРБ, но в ряде случаев терапия ИППП неэффективна.

Характер рефлюктата при ГЭРБ может определяться содержимым желудка (пепсин, соляная кислота, компоненты пищи), а также дуоденальным содержимым (желчь, бикарбонат и ферменты поджелудочной железы). Кишечная метаплазия часто ассоциирована с рефлюктатом, в состав которого входит не только соляная кислота желудочного сока, но и содержимое двенадцатиперстной кишки. У пациентов с ГЭРБ кислотный рефлюктат присутствует в 50% случаев, слабокислый – в 40%.

Цитотоксическое действие конъюгированных, тригидроксильных желчных кислот и лизолецитина усиливается при смешанном рефлюксе в присутствии соляной кислоты. Неконъюгированные и дигидроксильные желчные кислоты и трипсин наиболее токсичны при нейтральном и слабощелочном рН. На фоне применения ИППП неконъюгированные желчные кислоты начинают доминировать над конъюгированными, а длительная антисекреторная терапия выступает в роли патогенетического фактора метаплазии и дисплазии эпителия²⁴.

Не следует забывать и о развивающемся на фоне билиарного рефлюкса рефлюкс-гастрите. К характерным морфологическим признакам этого варианта поражения желудка можно отнести феномен фовеолярной гиперплазии, пролиферацию гладкомышечных

клеток в собственной пластинке, а также изменение продукции мукоцитами муцинов, играющих важную роль в протекции слизистой оболочки.

Без сомнения, лечение желчного гастрита и ГЭРБ на фоне дуоденогастрального рефлюкса требует комплексного подхода, направленного на повышение эффективности терапии, снижение риска развития осложнений и выраженности клинических проявлений, улучшение качества жизни больных. Для этого стандартные схемы лечения с ИППП и урсодезоксихолевой кислотой дополняют антацидами/альгинатами для быстрого купирования симптомов и адсорбции желчных кислот и лизолецитина, а также адсорбентами и прокинетики^{25, 26}.

Прокинетики (например, регулятор моторики с прокинетической активностью Тримедат[®]) способствуют восстановлению физиологического состояния пищевода, воздействуя на патогенетические механизмы ГЭРБ, уменьшая количество переходящих расстройств нижнего пищеводного сфинктера и улучшая пищеводный клиренс путем стимуляции двигательной функции нижележащих отделов пищеварительного тракта^{25, 26}.

Антациды также занимают важное место в лечении ГЭРБ. Одним из ярких представителей нового поколения антацидов является препарат Антарейт[®] (магалдрат + симетикон). В доклинических исследованиях изучено и доказано цитопротективное

действие магалдрата, обусловленное способностью увеличивать секрецию слизи желудка в ответ на воздействие повреждающих факторов, таких как этанол, индометацин, ацетилсалициловая кислота, стресс²⁷. В другом исследовании показано, что магалдрат стимулирует эндогенный синтез простагландина E2 в слизистой оболочке желудка *in vitro* и *in vivo*, что также способствует цитопroteкции клеток слизистой оболочки желудка²⁸.

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с участием 100 пациентов, госпитализированных по поводу различных тяжелых заболеваний, применение магалдрата (800 мг каждые четыре часа) снижало частоту кровотечений из верхних отделов ЖКТ по сравнению с плацебо. Разница между группами была статистически значимой, что позволило исследователям рекомендовать магалдрат в качестве средства для профилактики кровотечений из стрессиндуцированных язв больным, госпитализированным по поводу различных тяжелых заболеваний²⁹.

Таким образом, лечение и ГЭРБ, и гастрита должно проводиться с учетом таких патогенетических факторов, как дуоденогастральный и дуоденогастроэзофагеальный рефлюксы. Назначение прокинетиков (Тримедат[®]) и антацидов (Антарейт[®]) в составе комплексной терапии этих заболеваний повышает ее эффективность.

²⁴ Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н. и др. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии // Consilium Medicum. 2014. Т. 16. № 8. С. 5–8.

²⁵ Рощина Т.В., Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // РМЖ. 2000. № 2. С. 23.

²⁶ Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2017. Т. 27. № 4. С. 75–95.

²⁷ Borella L.E., DiJoseph J.F., Mir G.N. Cytoprotective and antiulcer activities of the antacid magaldrate in the rat // Arzneimittelforschun. 1989. Vol. 39. № 7. P. 786–789.

²⁸ Schmidt C., Baumeister B., Kipnowski J. et al. Magaldrate stimulates endogenous prostaglandin E2 synthesis in human gastric mucosa in vitro and in vivo // Hepatogastroenterolo. 1998. Vol. 45. № 24. P. 2443–2446.

²⁹ Estruch R., Pedrol E., Castells A. et al. Prophylaxis of gastrointestinal tract bleeding with magaldrate in patients admitted to a general hospital ward // Scand. J. Gastroenterol. 1991. Vol. 26. № 8. P. 819–826.



Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

Антарейт® – уникальный антацид нового поколения

Доктор медицинских наук, в.н.с., научный руководитель Института фармакоинформатики (ИФИ) при ФИЦ ИУ РАН, заместитель директора по научной работе РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО при РНИУ РГМУ им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА Ольга Алексеевна ГРОМОВА сфокусировала внимание аудитории на основных клинико-фармакологических характеристиках препарата Антарейт® – нового невсасывающегося антацида, в состав которого входят магалдрат (антацид) и симетикон (пеногаситель).

Уже почти 1000 лет антациды используются для лечения повышенной кислотности, рефлюкс-эзофагита, изжоги, отрыжки кислым. Однако устаревшие антацидные средства только нейтрализуют соляную кислоту, что вызывает вторичную гиперсекрецию желудочного сока и усугубляет эрозивные процессы. Между тем современное антацидное средство должно отличаться быстрым началом действия, сохранением процесса пищеварения, удержанием уровня pH в диапазоне 3–5, отсутствием вторичной гиперсекреции желудочного сока, низким газообразованием и вспениванием, защитой слизистой оболочки желудка, отсутствием алюмотоксикоза.

Антацид нового поколения Антарейт® – препарат, работающий по принципу фармакологического синергизма. Состав и структура магалдрата определяют механизм его действия. В отличие от смеси аморфных (неравномерных, нестабильных) по структуре ве-

ществ, к которым относятся антациды на основе гидроксидов алюминия/магния, магалдрат представляет собой специфическое кристаллическое (упорядоченное стабильное) вещество. Магалдрат состоит из кристаллов гидрохлорида алюминия и магния в форме слоев решеток, что определяет его поэтапное реагирование с соляной кислотой и позволяет устанавливать и поддерживать идеальный стабильный pH в желудке между 3 и 5.

Профессор О.А. Громова представила пошаговый механизм действия магалдрата. Растворение приводит к обводнению кристаллов магалдрата, и за одну-две минуты первый слой расходуется, кислотность по pH снижается. Важно, что образующиеся при растворении кристаллов магалдрата частицы характеризуются стабильным размером и содержат структурированный, плотно упакованный гидроксид алюминия. Секреция алюминия из этих частиц происходит постепенно и достаточно медленно, что способствует поддержанию нетоксических концентраций ионов алюминия и предупреждению возникновения алюмотоксикоза.

При достижении pH > 5 химическая реакция останавливается. Оставшиеся слои сохраняются до тех пор, пока количество соляной кислоты в присутствии же-



Профессор, д.м.н.
О.А. Громова

лудка вновь не возрастет. Далее включается в действие следующий слой магалдрата. Это постепенное реагирование с соляной кислотой в зависимости от величины pH способствует длительному (до трех часов) поддержанию комфортного диапазона внутрижелудочного pH (3–5). Магалдрат также оказывает обволакивающий и даже репаративный эффект. Так, частицы гексаалюминия, образующиеся при растворении магалдрата, обволакивают область изъязвления, причем их размер (2 мкм) облегчает миграцию эпителиоцитов и фибробластов в процессе репарации стенки желудка³⁰. Кроме того, магалдрат проявляет антиоксидантный эффект и умеренные свойства блокатора H₂-гистаминовых рецепторов, стимулирует синтез простагландина E₂ и секрецию слизи клетками слизистой оболочки желудка³¹.

Антацид нового поколения Антарейт® – препарат, работающий по принципу фармакологического синергизма. Состав и структура магалдрата определяют механизм его действия

³⁰ Громова О.А., Торшин И.Ю., Максимов В.А. Особенность молекулярно-биологических механизмов антацида Антарейт: множественность лечебных эффектов // Consilium Medicum. 2018. Т. 20. № 8. С. 106–110.

³¹ Громова О.А., Торшин И.Ю., Максимов В.А. Магалдрат как антацид с мультитаргетным воздействием: клинико-фармакологическое эссе // Лечащий врач. 2018. № 2. С. 67–73.



Магалдрат адсорбирует желчные кислоты и их токсичное производное лизолецитин, которые повреждают слизистую оболочку желудка и пищевода.

Показано, что магалдрат в дозе 800 мг демонстрирует наилучшие показатели адсорбции желчных кислот по сравнению с другими антацидами^{32, 33}.

Уникальные фармакологические свойства позволяют рассматривать препарат Антарейт® в качестве оптимального антацидного препарата.



Профессор, д.м.н.
М.Д. Ардатская

Последние десятилетия научное медицинское сообщество особое внимание уделяет изучению микробиоты как сложной ассоциации микроорганизмов, находящихся в постоянной связи с макроорганизмом. Великий русский ученый Илья Ильич Мечников утверждал, что «многочисленные и разнообразные ассоциации микроорганизмов, населяющие пищеварительный тракт человека, в значительной степени определяют физическое и духовное здоровье». По словам д.м.н., профессора кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ Марии Дмитриевны АРДАТСКОЙ, на современном этапе при оценке патофизиологических аспектов заболеваний все большее

Микробиота, короткоцепочечные жирные кислоты и их значение для функции кишечника

значение придается взаимодействию оси «кишечник – микробиота – мозг», которая включает в себя эндокринные, иммунные и нейрогуморальные пути.

Популяционный состав микробиоты насчитывает более 10–30 тысяч видов. Преобладают представители филов *Bacteriodes* и *Firmicutes*, за ними следуют *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Archea*.

Результаты исследований позволили выделить три энтеротипа кишечной микробиоты человека – *Bacteriodes*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, а также установить, что большинство микроорганизмов обитает в толстой кишке (около 70% всех микроорганизмов, населяющих организм человека). Предполагается, что, зная энтеротип, можно прогнозировать особенности обмена веществ и предрасположенность к определенным заболеваниям.

С биоразнообразием тесно связаны еще две ключевые характеристики микробиоты – стабильность (устойчивость) и функциональная избыточность³⁴. Биоразнообразие повышает устойчивость микробных сообществ к различным экологическим факторам. Стабильность микробиоты во многом определяется состоянием ее «ключевых» видов, составляющих так называемое ядро микробиоты³⁵.

Функциональная избыточность – неотъемлемое свойство микробиоты кишечника, характеризующее выполнение сходных метаболических функций филогенетически различными микроорганизмами, то есть фактически возможность замещения одних видов другими без потери функции. Биологический смысл функциональной избыточности – поддержание функциональной стабильности микробиоты и обеспечение ей определенных эволюционных преимуществ в мутуалистических взаимоотношениях с макроорганизмом^{34, 36, 37}.

Вероятнее всего, филогенетическое ядро микробиоты кишечника составляют представители родов *Alistipes*, *Anaerostipes*, *Bacteriodes*, *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Butyrivibrio*, *Clostridium*, *Collinsella*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Subdoligranulum*³⁸. Как минимум половина родов, претендующих на ключевые позиции в микробиоте, относятся к бутират-продуцирующим микроорганизмам. Остальные – продуценты еще двух основных короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) – пропионата и ацетата, а также важнейших интермедиаторов микробного ме-

³² Cousar G.D., Gadacz T.R. Comparison of antacids on the binding of bile salts // Arch. Surg. 1984. Vol. 119. № 9. P. 1018–1020.

³³ McCafferty D.F., Woolfson A.D. A comparative assessment of a new antacid formulation based on magaldrate // J. Clin. Hosp. Pharm. 1983. Vol. 8. № 4. P. 349–335.

³⁴ Ley R.E., Peterson D.A., Gordon J.I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine // Cell. 2006. Vol. 124. № 4. P. 837–848.

³⁵ Martínez I., Muller C.E., Walter J. Long-term temporal analysis of the human fecal microbiota revealed a stable core of dominant bacterial species // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 7. P. e69621.

³⁶ Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins // Nature. 2009. Vol. 457. № 7228. P. 480–484.

³⁷ Dethlefsen L., McFall-Ngai M., Relman D.A. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease // Nature. 2007. Vol. 449. № 7164. P. 811–818.

³⁸ Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome // Nature. 2011. Vol. 473. № 7346. P. 174–180.



Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

таболизма – лактата, сукцината и формиата³⁹.

К основным функциям нормальной кишечной микробиоты относятся защитная (обеспечение колонизационной резистентности), иммунизирующая, регулирование моторной активности толстой кишки, метаболическая (синтез КЦЖК), витаминов, бактериоцинов, антиоксидантов, участие в метаболизме желчных кислот и стероидов).

Низкомолекулярные соединения микробного происхождения всегда присутствуют в биологических жидкостях человека, а нарушение гомеостаза этих молекул служит фактором развития различных заболеваний. Независимо от индивидуальных различий в составе кишечной микробиоты кишечный микробиоценоз у каждого человека функционирует как целая экосистема и метаболический орган, который обеспечивает необходимое количество и профиль конечных метаболитов – КЦЖК, в первую очередь уксусной, пропионовой, масляной.

Несмотря на вариации концентраций КЦЖК при их измерении в кале у разных людей, их соотношение стабильно – 60 : 20 : 20 (ацетат : пропионат : бутират). Уровень и соотношение КЦЖК является важным параметром кишечного гомеостаза, который должен поддерживаться в заданном диапазоне⁴⁰. Дело в том, что именно на КЦЖК ложится основная функциональная нагрузка в осуществлении энергообеспечения эпителия, колонизационной резистентности, моторной активности кишечника, усиления местного иммунитета, поставки субстратов глюконеогенеза и липогенеза и т.д.⁴¹ Не менее 95% КЦЖК, вырабатываемых микробиотой, адсорбиру-

ется колоноцитами и направлено на их энергообеспечение и обеспечение нормального функционирования плотных клеточных контактов и реализуется на местном уровне⁴².

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что прием масляной кислоты вызывает ускорение насыщения, снижение массы тела и увеличение эндогенной продукции глюкагоноподобного пептида 1⁴³. Необходимо отметить, что межклеточные контакты – это специализированные клеточные структуры, скрепляющие клетки при формировании тканей, создающие барьер проницаемости и служащие для межклеточной коммуникации. Масляная кислота фактически локально поддерживает и осуществляет барьерную функцию кишечной стенки, способствуя поддержанию нормального функционирования этих плотных контактов, предотвращая таким образом проникновение низкомолекулярных соединений, токсинов и даже бактериальную транслокацию.

Ученые оценивали роль микробиоты кишечника, инкретинных и жировой ткани в развитии сахарного диабета 2-го типа и неалкогольной жировой болезни печени. Показано, что дисбаланс микробиоты кишечника приводит к воспалению, секреции цитокинов воспаления и инсулинорезистентности. Так, при сахарном диабете 2-го типа нарушается продукция бутирата и снижается количество бутират-продуцирующих бактерий. Нарушение баланса микробиоты кишечника способствует нарушению интестинального барьера и увеличению уровня липополисахаридов плазмы. Это ведет к активации провоспалительных процессов (через активацию Toll-по-

добных рецепторов-4) и снижению чувствительности к инсулину периферических тканей⁴⁴.

Помимо диеты коррекция нарушений микробиоты кишечника предусматривает применение ряда лекарственных средств: анти-, про-, пре- и метабиотиков. При этом класс пребиотиков является одним из наиболее значимых. Пребиотики, метаболизируясь в конечном итоге до метаболитов, могут оказывать благоприятное влияние на организм человека. Лактитол (Экспортал®) наряду с дозозависимым слабительным эффектом обладает выраженным пребиотическим эффектом. Лактитол расщепляется бактериями толстой кишки с образованием короткоцепочечных жирных кислот. Являясь источником энергии для сахаролитических бактерий толстой кишки, лактитол оказывает пребиотический эффект. Одновременно с этим продукты метаболизма лактитола в толстой кишке повышают осмотическое давление и делают содержимое кишечника более вязким за счет удержания воды, способствуют увеличению объема кала, снижают pH содержимого толстой кишки, что приводит к стимуляции кишечной моторики. В совокупности это обуславливает слабительный эффект.

В исследовании *in vitro* сравнительный анализ концентрации метаболитов лактитола и лактулозы показал, что при ферментации лактитола образуется в 10 раз больше масляной кислоты, чем при ферментации лактулозы. Следовательно, эффект лактитола на локальные и системные процессы более выраженный. Вероятно, этой метаболизацией и объясняется низкая частота побочных эффек-

гастроэнтерология

³⁹ Rey F.E., Faith J.J., Bain J. et al. Dissecting the in vivo metabolic potential of two human gut acetogens // J. Biol. Chem. 2010. Vol. 285. № 29. P. 22082–22090.

⁴⁰ Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии ЖКТ: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2003.

⁴¹ Ардатская М.Д. Микробиоценоз кишечника и его роль в развитии и поддержании заболеваний желудочно-кишечного тракта // Гастроэнтерология. 2010.

⁴² Бельмер С.В., Ардатская М.Д., Аюбян А.Н. Короткоцепочечные жирные кислоты в лечении функциональных заболеваний кишечника у детей. Теоретическое обоснование и практическое применение. М.: Форте Принт, 2015.

⁴³ Canani R.B., Costanzo M.D., Leone L. et al. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases // World J. Gastroenterol. 2011. Vol. 17. № 12. P. 1519–1528.

⁴⁴ Rosso N., Chavez-Tapia N.C., Tiribelli C., Bellentani S. Translational approaches: from fatty liver to non-alcoholic steatohepatitis // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 27. P. 9038–9049.



Экспортал® (лактитол) не только нормализует работу кишечника, но также способствует восстановлению кишечной микробиоты, ее локальных и системных функций

тов в виде метеоризма при приеме лактитола (препарат Экспортал®) и, естественно, более высокий уро-

вень приверженности пациентов его использованию.

Указанные эффекты были продемонстрированы в рамках наблюдательной программы по изучению применения лактитола у пациентов с хроническими запорами (n = 100). Помимо слабительного эффекта лактитол продемонстрировал высокую активность в отношении продукции бутирата: содержание масляной кислоты в кале пациентов, полу-

чавших лактитол, в два раза превышало аналогичный показатель у пациентов, получавших лактулозу. Этим могут объясняться хорошая переносимость лактитола и редкие побочные эффекты в виде метеоризма⁴⁵.

Таким образом, Экспортал® (лактитол) не только нормализует работу кишечника, но также способствует восстановлению кишечной микробиоты, ее локальных и системных функций.



К.м.н.
В.О. Кайбышева

Роль питания в развитии и лечении функциональных заболеваний ЖКТ. Непереносимость компонентов продуктов питания

ния синтетических процессов, роста и созревания организма. В то же время компоненты продуктов питания могут вызывать раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и даже индуцировать развитие тяжелых заболеваний, объединенных в широком смысле общим термином «нежелательные реакции на компоненты продуктов питания». Нежелательные реакции на компоненты продуктов питания могут развиваться по типу пищевой аллергии, аутоиммунных заболеваний и пищевой непереносимости⁴⁶.

В основе пищевой непереносимости лежит генетически детерминированное нарушение синтеза ферментов, участвующих в расщеплении или абсорбции определенного нутриента. Отсутствие или функциональная

неполноценность фермента, участвующего в переваривании того или иного компонента пищи, приводит к нарушению его абсорбции, ускорению перистальтики кишки, задержке в просвете кишечника жидкости, возникновению боли и водянистой диареи.

Согласно последним статистическим данным, пищевая непереносимость наблюдается примерно у 20% населения планеты, 3/4 из них в качестве триггера возникновения симптомов называют углеводы⁴⁷⁻⁵¹.

Особенно актуальна проблема непереносимости углеводов среди больных с СРК, поскольку до 50–84% из них утверждают, что возникновение или увеличение выраженности симптомов со стороны ЖКТ связано с приемом продуктов, содержащих такие углеводы, как лактоза,

⁴⁵ Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Григорьева Ю.В. и др. Клинико-метаболическая эффективность лактитола в терапии хронического запора (результаты неинтервенционной проспективной наблюдательной программы «OSMOAID») // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 2 (150). С. 149–160.

⁴⁶ Berni Canani R., Pezzella V., Amoroso A. et al. Diagnosing and treating intolerance to carbohydrates in children // Nutrients. 2016. Vol. 8. № 3. P. 157.

⁴⁷ Lomer M.C. Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance // Aliment. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 41. № 3. P. 262–275.

⁴⁸ Hammer H.F., Hammer J. Diarrhea caused by carbohydrate malabsorption // Gastroenterol. Clin. North Am. 2012. Vol. 41. № 3. P. 611–627.

⁴⁹ Böhn L., Störsrud S., Törnblom H. et al. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life // Am. J. Gastroenterol. 2013. Vol. 108. № 5. P. 634–641.

⁵⁰ Hayes P.A., Fraher M.H., Quigley E.M. Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management // Gastroenterol. Hepatol. NY. 2014. Vol. 10. № 3. P. 164–174.

⁵¹ Hayes P., Corish C., O'Mahony E., Quigley E.M. A dietary survey of patients with irritable bowel syndrome // J. Hum. Nutr. Diet. 2014. Vol. 27. Suppl. 2. P. 36–47.

Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

фруктоза, фруктаны, галактаны⁴⁹⁻⁵³.

При пищевой непереносимости, несмотря на наличие клинических симптомов со стороны ЖКТ, не удается выявить изменений в периферической крови, отсутствуют морфологические изменения слизистой оболочки тонкой и толстой кишки. Пищевая непереносимость клинически проявляется болью в животе, вздутием, диареей (рис. 5)⁵⁴. Эти симптомы возникают через несколько часов после приема в пищу непереносимых продуктов.

У части пациентов с пищевой непереносимостью выявляются и экстраинтестинальные симптомы: хроническая усталость, тревожность, нарушение сна, боли в костях и суставах, онемение конечностей, мигрень, выпадение волос и проч.⁵⁵

Существует множество теорий развития внекишечных проявлений пищевой непереносимости. Одна из них объясняет внекишечные проявления пищевой непереносимости феноменом «синдрома повышенной проницаемости кишечника» (leaky gut syndrome). Речь идет об увеличении транс- и парацеллюлярной проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки вследствие повреждающего действия крупномолекулярных веществ, не подвергшихся должному ферментативному расщеплению. Увеличение проницаемости кишечного барьера для иммуногенных белков приводит к их попаданию в кровеносное русло и развитию иммуноиндуцированного воспаления в периферических тканях.

Как правило, больным с пищевой непереносимостью устанавли-

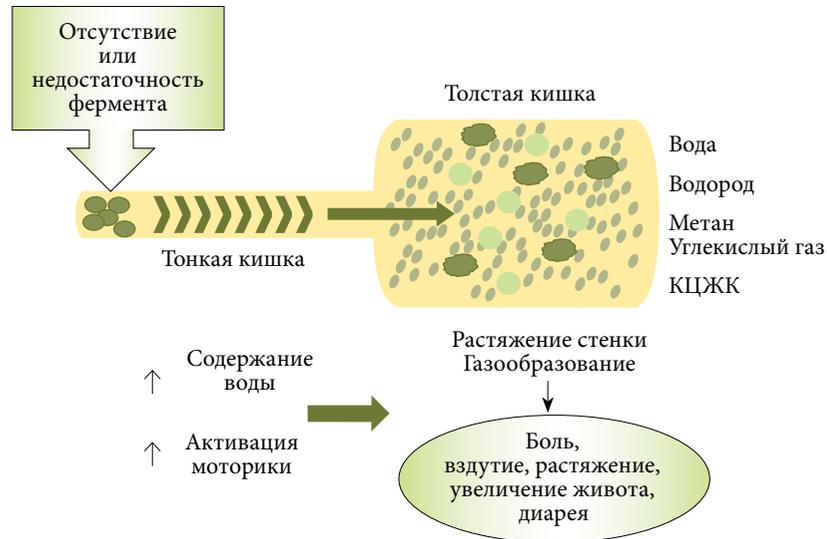


Рис. 5. Патогенез пищевой непереносимости

вают диагноз «функциональная диспепсия» или «синдром раздраженного кишечника» и назначают лечение без учета возможного влияния пищевых продуктов на возникновение симптомов.

В клинической практике наиболее часто наблюдается непереносимость углеводов (фруктозы, лактозы, фруктанов и галактанов и т.д.). Непереносимость белков встречается крайне редко. Реакции на пищевые белки чаще протекают с вовлечением иммунной системы: пищевая аллергия, аутоиммунные реакции (целиакия).

Согласно результатам популяционных исследований, из плохо переносимых продуктов, содержащих простые и сложные углеводы, пациенты с СРК наиболее часто называют фрукты и овощи, свежий пшеничный хлеб, бобовые, лук, чеснок, алкоголь, молоко.

Нормальная физиология переваривания углеводов включает процесс расщепления ферментами пищеварительного тракта

дисахаридов, олигосахаридов, полисахаридов до моносахаридов. Слюнные железы и поджелудочная железа вырабатывают амилазу, расщепляющую крахмал и гликоген (полисахариды, состоящие из молекул глюкозы) до дисахарида мальтозы. Дисахаридазы щеточной каймы тонкой кишки метаболизируют дисахариды до моносахаридов: лактаза расщепляет молочный сахар лактозу на молекулу глюкозы и молекулу галактозы, мальтаза – дисахарид мальтозу на две молекулы глюкозы, сахараза – сахарозу на глюкозу и фруктозу, трегалаза – трегалозу на две молекулы глюкозы. Образовавшиеся моносахариды глюкоза, фруктоза, галактоза транспортируются через мембрану энтероцита с помощью транспортных белков-переносчиков. В случае генетически детерминированного отсутствия фермента или белка-транспортёра либо при их сниженной функ-

гастроэнтерология

⁵² Monsbakken K.W., Vandvik P.O., Farup P.G. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome – etiology, prevalence and consequences // Eur. J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 60. № 5. P. 667–672.

⁵³ Simrén M., Månsson A., Langkilde A.M. et al. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome // Digestion. 2001. Vol. 63. №2. P. 108–115.

⁵⁴ Ong D.K., Mitchell S.B., Barrett J.S. et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome // J. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol. 25. № 8. P. 1366–1373.

⁵⁵ Matthews S.B., Waud J.P., Roberts A.G., Campbell A.K. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem // Postgrad. Med. J. 2005. Vol. 81. № 953. P. 167–173.



В основе пищевой непереносимости лежит генетически детерминированное нарушение синтеза ферментов, участвующих в расщеплении или абсорбции определенного нутриента

циональной активности молекулы углеводов не подвергаются достаточному метаболизму и абсорбции. Неабсорбированные углеводы, оказывая выраженное осмотически активное действие, обуславливают задержку жидкости в просвете тонкой кишки, ускорение кишечной перистальтики, развитие осмотической диареи. Попадая в нерасщепленном виде в просвет толстой кишки, углеводы подвергаются метаболизму бактериальными ферментами толстокишечной микрофлоры с образованием короткоцепочечных жирных кислот, молочной кислоты, углекислого газа, метана, водорода и воды, вызывающих раздражение толстой кишки и активизацию ее моторики. Образование большого количества газов в просвете толстой кишки в свою очередь приводит к возникновению боли и вздутию живота.

Как уже отмечалось, одной из причин пищевой непереносимости может быть генетически обусловленное отсутствие фермента, отвечающего за расщепление или всасывание углевода. Например, мальабсорбция глюкозы-галактозы – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, в основе развития которого лежит дефект гена *SLCSA1*, кодирующего синтез белка – котранспортера глюкозы и галактозы и двух молекул натрия через мембрану эпителиальных клеток тонкой

кишки в кровеносное русло. В результате нарушения синтеза белка-транспортера глюкоза и галактоза не всасываются, а подвергаются метаболизму бактериальными ферментами в толстой кишке. Выраженное осмотическое действие глюкозы и галактозы в тонкой кишке приводит к развитию тяжелой диареи и обезвоживанию. Диагностика мальабсорбции глюкозы-галактозы основана на характерной клинической картине: раннее (после рождения) начало диареи, отсутствие клинического улучшения на фоне безлактозной диеты. Верификацию диагноза проводят по результатам генетического тестирования на наличие мутации гена *SLCSA1*. Лечение мальабсорбции глюкозы-галактозы включает строжайшую диету с исключением из рациона молока и молочных продуктов, при метаболизме которых образуется галактоза, а также сахара и сладостей, являющихся источниками глюкозы⁵⁶. Но чаще в популяции встречается непереносимость углеводов, обусловленная не полным отсутствием фермента, отвечающего за переваривание того или иного углевода, а недостаточной функциональной активностью фермента. По такому механизму развиваются характерные симптомы непереносимости при переизбытке продуктов, содержащих фруктозу (фрук-

ты и кондитерские изделия), трегалозы (грибы и дрожжи), фруктанов и галактанов (овощи и фрукты). Так, мальабсорбция фруктозы обусловлена функциональной несостоятельностью белка – транспортера фруктозы, проявляющейся только при чрезмерном употреблении в пищу продуктов, содержащих фруктозу. Доза фруктозы, которую способен усвоить практически каждый человек в отсутствие дискомфорта в ЖКТ, составляет 10–15 г (300 г груш, 250 г яблок, 100 г кураги). Необходимо отметить, что глюкоза увеличивает активность фермента – транспортера фруктозы, в связи с чем при добавлении сахара к фруктам способность к абсорбции фруктозы значительно возрастает⁵⁷.

Фруктаны и галактаны – крупномолекулярные углеводы, которые в большом количестве содержатся в фасоли, чечевице, салате, капусте, луке, чесноке, моркови, свекле, орехах, пшенице, ржи и т.д. У человека практически отсутствуют ферменты, расщепляющие связи во фруктанах и галактанах, содержащихся преимущественно во фруктах и овощах. Так, отсутствие фермента альфа-галактозидазы, расщепляющего 1- и 6-галактозные связи, приводит к тому, что лишь 5–15% поступивших с пищей фруктанов и галактанов абсорбируется в тонкой кишке. Оставшаяся доля этих углеводов поступает в толстую кишку, вызывая сильнейшее вздутие, боль и диарею. Таким образом, ряд углеводов плохо расщепляются или всасываются в тонкой кишке, поступают в толстую кишку и ферментируются бактериями с образованием газов. Речь идет об олигосахаридах (фруктанах и галактанах), дисахаридах (лак-

⁵⁶ *Vallaes L., van Biervliet S., de Bruyn G. et al.* Congenital glucose-galactose malabsorption: a novel deletion within the *SLC5A1* gene // *Eur. J. Pediatr.* 2013. Vol. 172. № 3. P. 409–411.

⁵⁷ *Jones H.F., Butler R.N., Brooks D.A.* Intestinal fructose transport and malabsorption in humans // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2011. Vol. 300. № 2. P. G202–G206.



Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

тозе, трегалозе), моносахаридах (фруктозе) и полиолах. Они плохо перевариваются и в организме здоровых людей. Однако, несмотря на вздутие и боль в животе, в слизистой оболочке кишечника отсутствует воспаление. За счет бактериального брожения фруктанов и галактанов в толстой кишке продуцируется большое количество короткоцепочечных жирных кислот, что благоприятно влияет на эпителий слизистой оболочки и рост микрофлоры. Рекомендованная Всемирной организацией здравоохранения доза пищевых волокон – не менее 30 г/сут. Вместе с тем обычный рацион современного человека удовлетворяет потребность в пищевых волокнах только на 30–60%. Большинство здоровых людей (о больных ФД и СРК говорить не приходится) ограничи-

вают употребление пищевых волокон, чтобы избежать развития метеоризма. Пациентам с симптомами пищевой непереносимости на фоне приема овощей и фруктов рекомендуется применение фермента альфа-галактозидазы. Альфа-галактозидаза гидролизует сложные углеводы, сокращает «микробное переваривание» сложных углеводов с образованием газов, предупреждает развитие метеоризма. Применение данного фермента позволяет увеличить в рационе прием пищевых волокон без развития метеоризма.

Вряде клинических исследований показана эффективность альфа-галактозидазы при метеоризме. В частности, в двойном слепом перекрестном исследовании эффективности альфа-галактозидазы у лиц с непереносимостью

олигосахаридов наблюдалось статистически значимое снижение частоты метеоризма на фоне приема альфа-галактозидазы⁵⁸. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с участием 52 детей с выраженным метеоризмом на фоне двухнедельного приема альфа-галактозидазы значительно снизилась доля пациентов с метеоризмом ($p=0,024$) (по сравнению с группой плацебо)⁵⁹. Альфа-галактозидаза включена в национальные рекомендации по лечению больных с СРК. В России альфа-галактозидаза выпускается в виде биологически активной добавки к пище Орликс®.

Прием Орликса предотвращает вздутие живота без ограничения пищевых волокон в рационе. Схема приема: 1–3 таблетки с первыми порциями пищи.

Препарат Экспортал® (лактитол) способствует не только нормализации работы кишечника, но также и восстановлению кишечной микробиоты, что положительно сказывается на работе всего организма.

Непереносимость углеводов зачастую становится причиной возникновения абдоминальной боли и вздутия живота и у практически здоровых людей, и у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ. Пациентам с выраженными симптомами пищевой непереносимости, обусловленной употреблением продуктов, содержащих олигосахариды с 1- или 6-галактозной связью (например, фасоль, чечевица, капуста, морковь, фисташки, виноград и др.), в качестве альтернативы элиминационной диете может быть рекомендовано применение биологически активной добавки Орликс®, содержащей фермент альфа-галактозидазу. ☉

Заключение

Функциональные заболевания ЖКТ не представляют угрозы для жизни пациентов, однако значительно снижают качество их жизни. Сегодня для эффективного лечения функциональных заболеваний пищеварительной системы и повышения качества жизни пациентов в арсенале практического врача имеется широкий выбор препаратов гастроэнтерологического профиля с доказанной эффективностью, представленных в производственном портфеле компании «Валента Фарм». Результаты наблюдательных программ TREND и TRIBUNE продемонстрировали эффективность препарата Тримедат® (тримебутин) у пациентов с функциональной диспепсией, функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди. Данные

ряда исследований показали, что применение препарата Тримедат® (тримебутин) при функциональных заболеваниях ЖКТ способствует контролю боли и спазмов, нормализации моторики.

Назначение регулятора моторики с прокинетиической активностью Тримедат® (тримебутин) и препарата Антарейт® (комбинация антацида нового поколения – магалдрата и противопептического агента симетикона) в составе комплексной терапии ГЭРБ патогенетически обосновано и способствует повышению ее эффективности.

На современном этапе количественные и качественные сдвиги в составе микробиоты ЖКТ рассматриваются в качестве важного патогенетического фактора в развитии функциональных заболеваний ЖКТ.

⁵⁸ Ganiats T.G., Norcross W.A., Halverson A.L. et al. Does Beano prevent gas? A double-blind crossover study of oral alpha-galactosidase to treat dietary oligosaccharide intolerance // J. Fam. Pract. 1994. Vol. 39. № 5. P. 441–445.

⁵⁹ Di Nardo G., Oliva S., Ferrari F. et al. Efficacy and tolerability of α -galactosidase in treating gas-related symptoms in children: a randomized, double-blind, placebo controlled trial // BMC Gastroenterol. 2013. Vol. 13. № 142.

гастроэнтерология



Возможности мукопротективной терапии в лечении пациентов с заболеваниями ЖКТ

В рамках XIII Национального конгресса терапевтов состоялся сателлитный симпозиум «Возможности мукопротективной терапии в лечении патологии ЖКТ». Мероприятие, проходившее под председательством академика РАН, д.м.н., профессора Владимира Трофимовича ИВАШКИНА и собравшее многочисленную аудиторию, было посвящено вопросам патогенеза и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Академик В.Т. Ивашкин выступил с докладом «Механизмы повреждения и репарации ЖКТ». Он представил новый взгляд на теорию происхождения функциональных и органических заболеваний ЖКТ, назвав ключевым патофизиологическим механизмом их развития повышение проницаемости эпителиального барьера слизистой оболочки и нарушение плотных контактов между клетками эпителия. Слизистая оболочка здорового ЖКТ имеет три естественных уровня защиты от агрессивных факторов: преэпителиальный, эпителиальный и постэпителиальный.

Основу преэпителиального слоя составляет слизь, обеспечивающая механическую защиту эпителия. Ключевым элементом слизистого геля является муцин.

Вторую линию защиты представляет эпителиальный барьер, который сформирован плотно прилегающими друг к другу эпителиальными клетками, апикальные клеточные мембраны которых прочно связаны между собой белками плотных контактов – клаудинами и окклюдинами. Именно они блокируют пассаж в клетку макромолекул и препятствуют их проникновению в межклеточные пространства.

Этот уровень защиты и определяет степень проницаемости.

Снижение экспрессии и структурная перестройка белков межклеточных контактов приводят к образованию каналов, по которым агрессивные факторы могут фактически беспрепятственно проникать в слизистый слой, запуская воспалительный процесс различной степени активности.

Постэпителиальная защита – это достаточный уровень кровоснабжения слизистой оболочки, необходимый для нормального функционирования органов ЖКТ, быстрой регенерации эпителия, удаления ионов водорода, вредных веществ.

В.Т. Ивашкин напомнил участникам симпозиума о том, что данные сведения подробно отражены в резолюции Экспертного совета РГА «Роль нарушения защитных факторов в развитии кислотозависимых заболеваний» 12–13 марта 2016 г.

Слизистая оболочка желудка и кишечника постоянно подвергается воздействию факторов агрессии: бактерий, их токсинов, вирусов, этанола, желчных кислот, лекарственных препаратов, пищевых аллергенов и др. Под их влиянием происходит дегградация механизмов физиологической защиты, приводящая к изменению

проницаемости эпителиального барьера.

Повышение проницаемости способствует проникновению вредных веществ в подслизистый слой. Происходит активация иммунной системы, запускающей каскад воспаления различной степени активности. Существует тесная связь между повышением проницаемости и тяжестью воспаления.

Одним из основных факторов, которые способны обеспечивать функционирование всех механизмов защиты ЖКТ, являются простагландины. Непрерывная генерация простагландинов клетками слизистой оболочки ЖКТ – необходимое условие для обеспечения структурной целостности и защиты против ulcerогенных и некротизирующих факторов. Простагландины ингибируют секрецию соляной кислоты, восстанавливают адекватный кровоток, усиливают слизистобикарбонатно-фосфолипидный барьер, регулируют высвобождение ряда медиаторов воспаления, ускоряют эпителиальную репарацию и заживление язв и эрозий, восстанавливают нарушенные плотные контакты между эпителиальными клетками ЖКТ.

Академик В.Т. Ивашкин подчеркнул, что управление барьерной



XIII Национальный конгресс терапевтов

функцией эпителиальных клеток посредством регуляции экспрессии и локализации белков плотных контактов является новой потенциальной мишенью для лечения заболеваний ЖКТ.

В настоящее время эффективным инструментом защиты и восстановления целостности слизистой оболочки ЖКТ служит ребамипид – производное хинолинона.

Это, по сути, первый и единственный регулятор синтеза простагландинов E2 и I2. Ребамипид (Ребагит) обеспечивает защиту и восстановление слизистой оболочки на трех структурных уровнях на всем протяжении ЖКТ.

На преэпителиальном уровне ребамипид повышает синтез муцина и гликопротеинов слизи, восстанавливая слизистый слой.

На эпителиальном уровне ребамипид оказывает защитное и репаративное действие за счет:

- регуляции выработки простагландинов E2 и I2;
- усиления плотных контактов эпителиоцитов путем поддержания экспрессии белка окклюдина и клаудина;
- стимуляции синтеза гликозаминогликанов, способствующих репаративным процессам;
- увеличения пролиферации и обмена эпителиальных клеток, ингибирования функции нейтрофилов;
- ингибирования активации тучных клеток;
- повышения уровня антиоксидантов, снижения процессов перекисного окисления липидов, уменьшения повреждения митохондрий, апоптоза эпителия, проницаемости эпителиальных клеток.

На субэпителиальном уровне препарат улучшает кровоток и ускоряет репаративные процессы в слизистой оболочке.

Кроме того, Ребагит достоверно снижает адгезию любых бактерий к слизистой оболочке ЖКТ.

В подтверждение сказанного В.Т. Ивашкин привел результаты ряда исследований о цитопротек-



Академик РАН, профессор, д.м.н. В.Т. Ивашкин

тивном влиянии ребамипида на слизистую оболочку ЖКТ.

Академик В.Т. Ивашкин также представил данные собственного исследования о применении ребамипида у больных циррозом печени, сопровождающимся бактериальной транслокацией и синдромом избыточного бактериального роста. Применение препарата способствовало купированию негативной симптоматики, связанной с синдромом избыточного бактериального роста.

В заключение было отмечено, что на основании солидной доказательной базы ребамипид включен в ряд современных клинических рекомендаций:

- рекомендации РГА «Диагностика и лечение язвенной болезни» (2016 г.);
- клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых (2017 г.);
- национальные клинические рекомендации «Рациональное использование НПВП» Ассоциации ревматологов России, РГА, Российского общества по изучению боли (2017 г.);
- клинические рекомендации Ассоциации врачей общей практики РФ «Коморбидная патология в клинической практике» (2017 г.).

Тему патогенеза и лечения заболеваний функциональных расстройств



Профессор, д.м.н. Е.А. Полуэктова

ЖКТ продолжила д.м.н. Е.А. Полуэктова докладом «Роль нарушений межклеточных контактов в функциональной патологии ЖКТ».

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта являются широко распространенной патологией, включающей ряд отдельных идиопатических расстройств, влияющих на различные отделы желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с висцеральной гиперчувствительностью и нарушениями моторной функции, в основе которой лежат общие патофизиологические механизмы.

В настоящее время, по словам Е.А. Полуэктовой, особое внимание уделяется нарушению проницаемости слизистой оболочки, изменению функций иммунной системы и нарушению состава кишечной микробиоты, приводящим к формированию висцеральной гиперчувствительности, нарушениям моторики ЖКТ.

В структуре функциональных расстройств ЖКТ преобладают синдром раздраженного кишечника и синдром функциональной диспепсии. У большинства пациентов встречаются одновременно оба заболевания.

Функциональная диспепсия проявляется болью или чувством жжения в эпигастрии, чувством переполнения после еды и чувством раннего насыщения. При

гастроэнтерология



синдроме функциональной диспепсии пациента могут беспокоить изжога, отрыжка, тошнота, ощущение вздутия в эпигастрии. Эти симптомы существенно снижают качество жизни пациентов. Причины возникновения таких симптомов могут быть связаны с нарушением желудочной аккомодации в ответ на прием пищи, когда наблюдается снижение способности фундального отдела желудка расслабляться под действием нарастающего давления содержимого на его стенки. Это приводит к быстрому попаданию пищи в антральный отдел желудка, его растяжению и появлению чувства раннего насыщения, ощущению переполнения и тяжести в эпигастральной области.

Кроме того, эти симптомы могут быть обусловлены нарушением миоэлектрической активности желудка (брадикастрия), ослаблением моторики антрального отдела желудка и нарушением антродуоденальной координации, что также приводит к замедлению опорожнения желудка и появлению чувства переполнения в подложечной области.

Наличие висцеральной гиперчувствительности или гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, также способно спровоцировать развитие симптомов диспепсии. Е.А. Полуэктова обратила внимание аудитории на то, что новое понимание генеза данного заболевания связано с нарушением проницаемости защитного барьера, эозинофилией и воспалительными изменениями двенадцатиперстной кишки. Нарушение функции защитного барьера является основным триггером, запускающим каскад патофизиологических реакций. Повышение проницаемости эпителиального барьера способствует проникновению бактерий через нарушенные плотные контакты, активируется иммунный

ответ и формируется хроническое воспаление низкой степени активности.

Елена Александровна представила результаты исследований, подтверждающие, что в основе формирования симптомов функциональных расстройств лежит повышение кишечной проницаемости.

Коснувшись вопросов лечения функциональных гастроинтестинальных расстройств, Е.А. Полуэктова констатировала, что имеющиеся на сегодняшний день данные об эффективности лечения не внушают оптимизма. По оценкам, улучшение самочувствия отмечают только 30% пациентов с синдромом раздраженного кишечника, стойкую клиническую ремиссию – 10% больных. Стандартная симптоматическая терапия почти в 33% случаев не приводит к достижению ремиссии. Включение пробиотиков в схему лечения позволяет несколько улучшить результаты, однако необходим поиск методов лечения, направленных на восстановление нарушенной целостности слизистой оболочки на трех ее структурных уровнях и на всем протяжении ЖКТ.

Единый патофизиологический механизм и общность симптомов свидетельствуют о том, что терапевтической целью должна быть базисная патогенетическая терапия на уровне слизистой оболочки.

В настоящее время таким потенциалом обладает только ребамипид (Ребагит). Это объясняется механизмом действия ребамипида (Ребагита), основным на индукции синтеза простагландинов E2 и I2, стимуляции секреции слизи, гликопротеинов и бикарбонатов. При использовании препарата увеличивается толщина слизи на уровне презпителиальной защиты. На уровне эпителиальной защиты ребамипид оказывает стимулирующее влияние на экс-

прессию белков плотных контактов, ZO-1, окклюдина, гликозаминогликанов, что уменьшает проницаемость эпителиального барьера. На уровне субэпителиальной защиты ребамипид (Ребагит) нейтрализует свободные радикалы, ингибирует активацию нейтрофилов, снижает экспрессию цитокинов, стимулирует ангиогенез, уменьшает воспаление.

Ребамипид влияет на состав кишечной микробиоты, что подтверждено в экспериментальном исследовании: на фоне применения ребамипида у пациентов с эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки тонкой кишки уменьшалось количество патогенных *Enterococcaceae* и *Enterobacteriaceae* в тощей кишке.

Е.А. Полуэктова отметила, что ребамипид имеет хорошую доказательную базу. В подтверждение сказанного она привела данные метаанализа 2018 г., посвященного оценке эффективности ребамипида у пациентов с органической и функциональной диспепсией. Обобщенные в метаанализе результаты 17 рандомизированных клинических исследований с участием свыше 2000 пациентов свидетельствуют о достоверной эффективности ребамипида при диспепсии даже в монотерапии.

Сегодня препарат включают в схему лечения пациентов с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника. Ребамипид (Ребагит) назначают по 100 мг три раза в день в течение 2–8 недель. Исходя из собственного опыта, Е.А. Полуэктова рекомендовала восьминедельный курс. Однако возможен и более длительный прием: доказана безопасность применения препарата в течение года. Побочные эффекты отмечаются крайне редко и, как правило, не являются поводом для отмены препарата. ●

Всё
началось с...
ЭНТИВИО®



ЭНТИВИО® – единственный биологический препарат с селективным воздействием на кишечник для лечения болезни Крона и язвенного колита^{1-3*}

Торговое наименование: Энтивио®. Рег.уд. №ЛП-003697. **Действующее вещество:** Ведолизумаб – 300 мг. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий. **Показания к применению:** Язвенный колит. Пациенты со среднетяжелым или тяжелым активным язвенным колитом с неадекватным ответом, неэффективностью лечения или непереносимостью одного или нескольких препаратов стандартной терапии; с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа. **Болезнь Крона.** Пациенты со среднетяжелой или тяжелой активной болезнью Крона с неадекватным ответом, неэффективностью лечения или непереносимостью одного или нескольких препаратов стандартной терапии; с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа. **Способ применения и дозы:** схема лечения одинакова для язвенного колита и болезни Крона. Препарат Энтивио® 300 мг вводится пациентам в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут, затем в той же дозе через 2 недели и через 6 недель после первого введения, и далее каждые 8 недель. В случае отсутствия терапевтического эффекта к 14-ой неделе у пациентов с язвенным колитом следует рассмотреть вопрос о целесообразности дальнейшего лечения. У пациентов с болезнью Крона с отсутствием клинического ответа на терапию, терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения препарата Энтивио® 300 мг на 10-ой неделе. Пациентам, у которых отмечается клинический ответ на лечение, после 14-ой недели продолжают вводить препарат с интервалом в 8 недель. При отсутствии признаков клинического ответа к 14-ой неделе у пациентов с болезнью Крона курс лечения следует прекратить. У пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, у которых наблюдается снижение клинического ответа на лечение, терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения препарата Энтивио® 300 мг каждую 4-ую неделю. Следует тщательно оценить целесообразность продолжения лечения у пациентов без признаков улучшения после коррекции дозы. Пациентам, у которых наблюдается клинический ответ, можно уменьшить дозу и/или отменить кортикостероиды в соответствии со стандартами лечения. Если поддерживающая терапия прервана и возникает необходимость возобновить лечение, следует использовать режим дозирования с интервалом каждые 4 недели. **Полная информация по способу применения и дозам представлена в инструкции по медицинскому применению.** **Противопоказания:** детский возраст до 18 лет; гиперчувствительность к ведолизумабу или другим компонентам препарата; активная форма тяжелых инфекционных заболеваний, таких как туберкулез, сепсис, цитомегаловирусная инфекция, листериоз, и оппортунистические инфекции, такие как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. **Побочное действие.** **Наиболее частые нежелательные реакции ($\geq 1/10$):** назофарингит, головная боль, артралгия. **Частые нежелательные реакции ($\geq 1/100$, $< 1/10$):** бронхит, гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, синусит, фарингит, парестезия, гипертензия, боль в области ротоглотки, заложенность носа, кашель, анальный абсцесс, анальная трещина, тошнота, диспепсия, запор, вздутие живота, метеоризм, геморрой, сыпь, зуд, экзема, эритема, ночная потливость, акне, мышечные спазмы, боль в спине, мышечная слабость, утомляемость, боль в конечностях, пирексия. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению.** **Особые указания.** Перед началом лечения препаратом Энтивио® рекомендуется проведение вакцинации всех пациентов в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации. Препарат следует применять под строгим наблюдением квалифицированного медицинского персонала, способного осуществлять контроль реакций гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию. Пациенты должны находиться под строгим наблюдением во время инфузии и после ее завершения в течение двух часов для первых двух инфузий, и примерно одного часа для последующих инфузий. **Перечень всех особых указаний представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

* Первый и единственный препарат с селективным блокированием воспаления в кишечнике среди биологических препаратов для лечения ВЗК, зарегистрированных в РФ на 23.04.2018.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Энтивио® РУ №ЛП-003697. 2. Soler D, et al. The Binding Specificity and Selective Antagonism of Vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. J Pharmacol Exp Ther. 2009; 330 (3): 864-875. 3. Gilroy L, Allen P. Clin Exp Gastroenterol. 2014; 7: 163-172

Информация для специалистов здравоохранения, Дата выпуска материала: февраль 2019 г.

реклама

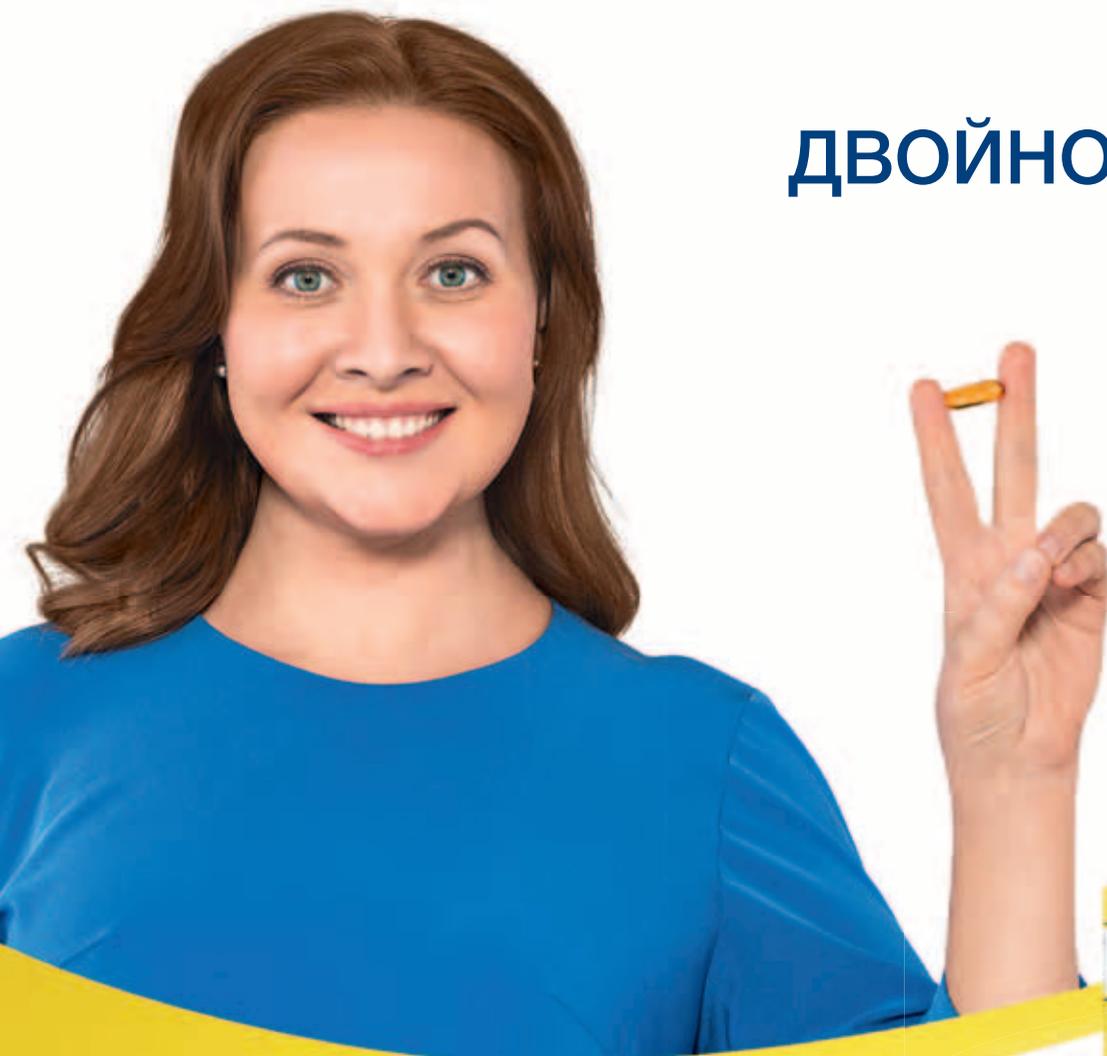


ООО «Такеда Фармасьютикалс»
ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625;
www.takeda.com.ru



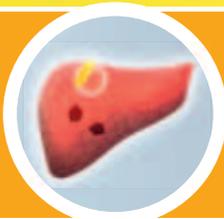
RU/EV/0219/0010

фосфолипиды®
Резалют®
ДВОЙНОЙ ЭФФЕКТ!¹



ХОРОШО ДЛЯ ПЕЧЕНИ, ХОРОШО ДЛЯ СОСУДОВ

1



Помогает восстановить мембраны клеток печени

Содержит фосфатидилхолин в высокой концентрации (76%)¹
«Без химии»: без красителей и консервантов¹

2



Помогает регулировать уровень холестерина

Био-фосфолипиды* Резалюта обогащены ПНЖК¹
Способствует снижению атерогенных фракций крови ЛПНП²

* Био - фосфолипиды: без красителей и консервантов.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Резалют® Про от 23.01.2014 г.

2. Адаптировано из: Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Гиполипидемическая терапия и печень. Российские медицинские вести, 2012, том XVIII, №1.

Информация для специалистов здравоохранения. Показания к применению: жировая дегенерация печени различной этиологии; хронические гепатиты; токсические поражения печени; цирроз печени; гиперхолестеринемия при неэффективности диеты. Противопоказания: повышенная чувствительность к фосфолипидам (арахису, сое и другим компонентам), антифосфолипидный синдром. Побочные действия: иногда дискомфорт в эпигастриальной области, диарея; в редких случаях кожная сыпь, крапивница, крайне редко петехиальные высыпания. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению от 23.01.2014 г. Отпускается без рецепта. RU_REZ_02_2018, дата одобрения - 04.2018 г.