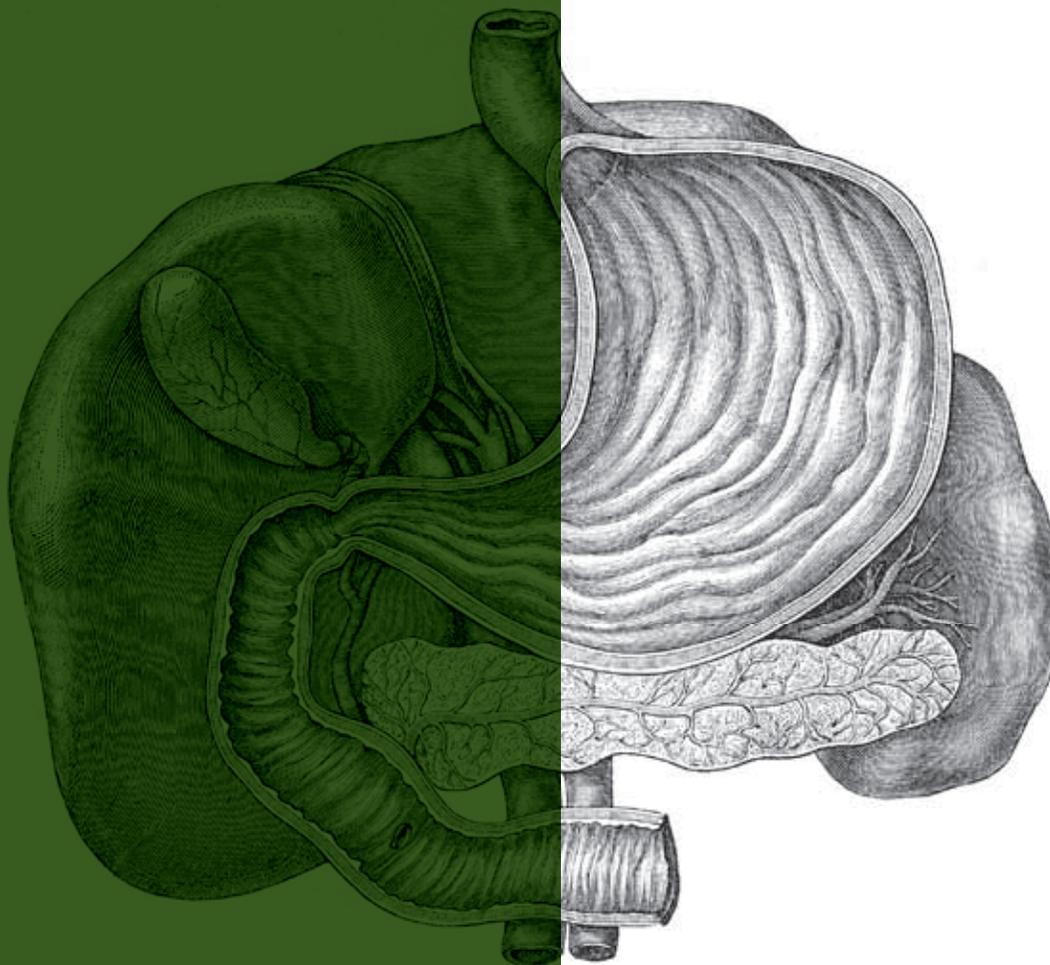


# Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Ф А Р М А К О

гастроэнтерология №1, 2016

# Т Е Р А П И Я



№

15

Эффективность  
квадротерапии в составе  
ингибитора протонной  
помпы, висмута трикалия  
дицитрата, джозамицина  
и амоксициллина  
у пациентов с инфекцией  
*Helicobacter pylori*

12

Ребамипид –  
препарат выбора  
при воспалительных  
заболеваниях  
верхних отделов  
желудочно-кишечного  
тракта

24

Урсодезоксихолевая  
кислота: механизм  
действия, безопасность  
и новые возможности  
применения

42



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала

# РЕБАМИПИД

НОВЫЙ ИННОВАЦИОННЫЙ ГАСТРО- и ЭНТЕРОПРОТЕКТОР

NEW



**ЭФФЕКТИВЕН ТАМ,  
ГДЕ ДРУГИЕ  
БЕСПОЛЕЗНЫ!**

- Единственный препарат, эффективный для предотвращения и лечения эрозивно-язвенных поражений как желудка, так и кишечника
- Единственный индуктор синтеза эндогенных простагландинов, стимулирующих физиологическую защиту слизистой ЖКТ
- Предотвращает развитие НПВП-индуцированных гастро- и энтеропатий, включая вызванные ацетилсалициловой кислотой (АСК)
- Улучшает заживление язв после эрадикации *Helicobacter pylori*
- Защищает слизистую оболочку ЖКТ от повреждающего воздействия бактерий, этанола, щелочей и кислот



# ДВАДЦАТЬ ВТОРАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

**с 3 по 5 октября 2016 года**

**Москва, проспект Вернадского, д. 84,  
ст. метро «Юго-Западная»**

## **Уважаемые коллеги!**

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов – Двадцать второй объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 3 по 5 октября 2016 г.** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: просп. Вернадского, д. 84 (ст. м. «Юго-Западная»).

Программа гастронедели 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 эксперты.

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

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

Перед гастронеделями **с 30 сентября по 2 октября 2016 г.** состоится Международная осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

**Вход на научные заседания гастронедели свободный.**

**Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО».**

**Телефон для справок: +7 926 213-25-52.**

**Электронная почта: [fin.fin@ru.net](mailto:fin.fin@ru.net), [rga-org@yandex.ru](mailto:rga-org@yandex.ru).**

**Адреса в Интернете: [www.gastro.ru](http://www.gastro.ru), [www.liver.ru](http://www.liver.ru).**

Научное общество гастроэнтерологов России  
Российская академия наук  
Министерство здравоохранения России  
Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга  
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

18-Й МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
СЛВЯНО-БАЛТИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – ГАСТРО-2016»

16–18 МАЯ 2016 ГОДА

Отель «Санкт-Петербург»  
(Санкт-Петербург, Пироговская наб., 5/2)

[www.gastroforum.ru](http://www.gastroforum.ru)

Оргкомитет:  
8 (812) 644-53-44  
gastroforum@list.ru

ВХОД ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ - СВОБОДНЫЙ



*Гастроэнтерология  
Санкт-Петербурга*

Эффективная  
фармакотерапия. 15/2016.  
Гастроэнтерология. № 1

ISSN 2307-3586

**Главный редактор**

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

**Ответственный секретарь**

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

**Редакционная коллегия**

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Редакционный совет**

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР,

И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Ю.В. ВАСИЛЬЕВ,

А.В. КАЛИНИН, Е.А. КОРНИЕНКО,

Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, М.А. ЛИВЗАН,

И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта

«Гастроэнтерология»

О. АВДЕЕВА (o.avdeeva@medforum-agency.ru)

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт»

Тираж 12 000 экз.

Выходит 7 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию

журнала на сайте [www.umedp.ru](http://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](http://www.umedp.ru)**

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен  
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

# Содержание

## Люди. События. Даты

- Первый международный саммит по гастроэнтерологии – 2015 6
- FDA рассмотрит возможность применения препарата Викейра Пак без рибавирина у пациентов с циррозом печени 10

## Клиническая практика

- Л.Б. ЛАЗЕБНИК, Д.С. БОРДИН  
Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori* в России:  
результаты проспективной наблюдательной программы «КАЙДЗЕН» 12

## Обзор

- С.С. ВЯЛОВ  
Восстановление слизистой желудочно-кишечного тракта  
или снижение кислотности желудка? Приоритеты в лечении 24

## Медицинский форум

- Внежелудочные проявления инфекции *Helicobacter pylori* 34
- Урсосан: лечебные эффекты и новые возможности применения 42

Effective Pharmacotherapy. 2016.  
Issue 15. Gastroenterology. Issue 1

ISSN 2307-3586

**Editor-in-Chief**

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

**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

M.A. LIVZAN

I.D. LORANSKAYA

V.A. MAKSIMOV

Yu.V. VASILYEV

© **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**

O. AVDEYEVA

o.avdeeva@medforum-agency.ru

# Contents

## People. Events. Date

The First International Summit on Gastroenterology – 2015 6

FDA is Going to Consider an Opportunity of Using Viekira Pak  
without Ribavirin in Patients with Liver Cirrhosis 10

## Clinical Practice

L.B. LAZEBNIK, D.S. BORDIN  
Diagnostics and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Russia:  
Results of Prospective Observational Program 12

## Review

S.S. VYALOV  
Recovery of GI-Tract Mucosa or Decreased Gastric Acidity?  
Priorities in Treatment 24

## Medical Forum

Extragastric Manifestations of *Helicobacter pylori* Infection 34

Ursosan: Curative Effects and Novel Possible Application 42

# ВСЕРОССИЙСКАЯ ВЫСТАВКА ИНДУСТРИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ 2016

29-30  
ИЮНЯ

Москва,  
ГК «Измайлово Вега»



Современное оснащение  
ЛПУ



Информационные технологии



Фармацевтика



Медицинское оборудование



Немедикаментозные  
способы лечения



Продукты потребления

**Выставка в рамках VI Конгресса руководителей учреждений в сфере здравоохранения**

Для руководителей медицинских учреждений Москвы и субъектов РФ, а также представителей региональной власти



Тел.: 8 (499) 372-10-39  
E-mail: g.barmina@od-group.ru  
[www.orukovodstve.ru](http://www.orukovodstve.ru)



## Первый международный саммит по гастроэнтерологии – 2015

*Первый международный саммит по гастроэнтерологии «Гастросфера», состоявшийся 4–6 февраля 2015 г. в г. Хайдерабад (Индия), собрал экспертов из 12 стран для обсуждения современных достижений в области лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта. В программу научного форума вошли интерактивные обсуждения тематических выступлений и результатов научных исследований, обмен клиническим опытом.*

**Н**аучную программу открыл доктор Amit GARG – медицинский директор развивающихся рынков компании «Д-р Редди'с». Он отметил, что главной задачей компании является обеспечение населения доступными и инновационными лекарственными средствами для более здорового образа жизни. Председатель форума, президент Научного общества гастроэнтеро-

логов РФ, главный редактор журнала «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология», д.м.н., профессор Леонид Борисович ЛАЗЕБНИК представил основные результаты популяционного скрининга на выявление рака желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в России, проведенного в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины Минздрава

России в 2013 г. В частности, из впервые выявленных 27 173 случаев рака у пациентов всех возрастов независимо от пола обнаружено 5229 случаев рака ЖКТ.

О современных достижениях и международных перспективах гастроэнтерологии рассказал почетный гость саммита профессор Guido TYTGAT (Нидерланды). Особое внимание он уделил микробиому человека, современным



## Здравоохранение сегодня

методам диагностики гастроэнтерологических заболеваний – томографии, диагностической и терапевтической эндоскопии.

Современная нозология заболеваний ЖКТ пополнилась новыми позициями. Это, в частности, аутоиммунная энтеропатия, экологическая энтеропатия, синдром дефицита дендритных клеток, синдром активации макрофагов, болезнь задержки хиломикронов. Новые нозологии требуют иного подхода к лечению, созданию и применению лекарственных средств.

Одними из самых востребованных гастроэнтерологических препаратов признаны прокинетики. Новый препарат пруклоприд – агонист 5HT<sub>4</sub>-рецепторов серотонина демонстрирует прокинетики эффект и просекреторное действие. Препарат обладает более высокой селективностью по отношению к 5-HT<sub>4</sub>-рецептору по сравнению с цизапридом. Следовательно, удлинение интервала QT для нового препарата мало вероятно.

Другим представителем нового поколения препаратов является лубипростон – бициклическая жирная кислота, производное простагландина E<sub>1</sub>. Является активатором хлорного канала, стимулирует кишечную секрецию, не всасывается в кровоток, стимулирует облегчение транзита кишечного содержимого.

Еще один прокинетик – линаклотид – олигопептид. Активирует рецептор гуанилатциклазы-C на люминальной поверхности энтероцитов, в результате чего увеличивает секрецию хлорида и бикарбоната в просвет кишечника. На фоне применения препарата снижается болевой синдром, ускоряется моторика толстой кишки, отмечается физиологическое формирование стула.

Перспективным препаратом для контроля моторной активности ЖКТ признан блокатор транспортера желчных кислот (IBAT) – вещество А3309. В дозах 5–15 мг А3309 увеличивает частоту стула

и устраняет/облегчает симптомы хронического идиопатического запора. Эффект сохраняется в течение восьми недель терапии.

Важнейшим перспективным направлением развития медицинской науки в целом является изучение возможностей стволовых клеток. С помощью кишечных стволовых клеток получены трехмерные однослойные эпителиальные сфероидные структуры (органойды): гастроид, малые кишечные органойды – мини-кишка, мини-колон и др. Эти модельные системы используют для изучения стадий развития и дифференцировки клеток ЖКТ, влияния на них микробиологического окружения, оценки работы эпителиального барьера, вклада эпителия в формирование соответствующих иммунных ответов на микроорганизмы, анализа мутаций NOD2 и патогенной роли *Helicobacter pylori* Cag A. Многообещающее направление – трансплантация подрощенных кишечных органойдов в поврежденный эпителий.

В заключение профессор констатировал, что гастроэнтерология – передовая динамичная дисциплина. Современное состояние и динамическое развитие науки внушают оправданный оптимизм в отношении будущего гастроэнтерологии.

Современные представления о патогенезе и лечении синдрома раздраженного кишечника (СРК) изложил доктор Vasudevan NAIDOO (Дурбан, Южная Африка). Он подробно остановился на вопросе привлечения пациента к процессу лечения, отметив, что для этого потребуются развивать и внедрять методы заинтересованного образования, прибегать к услугам психолога и диетолога.

Профессор Robin SPILLER, содиректор NHR Центра биомедицинских исследований (Ноттингем, Великобритания), осветил новые возможности использования магнитно-резонансной томографии (МРТ) в исследовании СРК. Комбинация МРТ, в част-

ности кинотомографии, с функциональными тестами – будущее гастроэнтерологии. Безопасность и высокое разрешение метода, использование осмотически активных мономеров и дисахаридов, осмотически менее активных полимеров и макрополимеров уже сейчас позволяют быстро и надежно диагностировать различные варианты СРК.

Кроме того, R. Spiller рассмотрел новые средства, направленные на механизмы гиперчувствительности (asimadoline, eluxadoline – антагонисты нейрокинина). По мнению ученого, в лечении СРК могут быть также эффективны психотерапия и гипноз.

По мнению профессора Андрея Эдуардовича ДОРОФЕЕВА из Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (Киев, Украина), в случаях СРК, трудных для диагностики и лечения, должны быть использованы методы эндоскопического исследования с морфологической оценкой и биохимическим анализом слизи.

Доктор Nitendrakumar RAMA VNAGA привел определение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), изложил современное представление о физиологическом рефлюксе и функциональной изжоге, уточнил критерии дифференциальной диагностики заболевания, обозначил немедикаментозные меры профилактики





обострений, осветил лекарственную терапию, особое внимание уделив ингибиторам протонной помпы (ИПП).

Об особенностях длительного ингибирования кислотопродукции рассказал Santosh ENAGANTI, гастроэнтеролог, гепатолог, консультант континентальной Больницы Хайдарабад (Индия). В долгосрочном подавлении кислотопродукции нуждаются пациенты, у которых изменения образа жизни, диета и лечение антирефлюксными препаратами не дают желаемого результата, больные тяжелым рефлюкс-эзофагитом, тучные пациенты с несколькими сопутствующими заболеваниями. Длительная блокада кислотопродукции может сопровождаться изменением ионного баланса (относительная недостаточность магния, кальция и витамина B<sub>12</sub>). Гипомагниемия чаще встречается у пожилых пациентов (средний возраст – 64,4 года). Среднее время выявления гипомагниемии – 5,5 года после начала терапии. Диуретики могут усиливать такой эффект.

Профессор Orpel GREEFF назвал основополагающие принципы лечения ГЭРБ, их место в реальной клинической практике. Особое внимание он уделил подходу к выбору ИПП в зависимости от лекарственной формы – с кишечнорастворимым покрытием, быстрорастворимые, с постепенным высвобождением, с двойным высвобождением.

Наталья Валерьевна ЗАХАРОВА, д.м.н., профессор кафедры терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия), в докладе «Полиморбидность и полипрагмазия у пациента с ГЭРБ» привела алгоритм оценки адекватности применения фармакологических средств. Она также рассказала о значении скрининга пациентов на полиморфизм генов цитохрома P450 – CYP2C19 для индивидуального подбора лекарственной терапии.

Профессор привела результаты клинического исследования уникальной лекарственной формы ИПП быстрого высвобождения Омез® Инста. Быстродействующий вариант омепразола позволяет избежать использования нескольких препаратов в случае борьбы с изжогой. В исследовании показано, что короткий курс применения препарата Омез® Инста не влиял на уровень pH крови, быстрее других ИПП купировал изжогу, повышал pH желудка, обеспечивая пролонгированный кислотосупрессивный эффект. Его использование рационально у пациентов «по требованию» для быстрого купирования изжоги и в случаях кислотосупрессивной терапии у больных с проблемами глотания таблетированных и капсулированных форм. Профессор Сергей Михайлович ТКАЧ (Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина) представил материалы исследования ГЭРБ у тучных детей. Многие авторы указывают на связь ожирения не только с ГЭРБ, но и с дискинезией желчевыводящих путей, желчнокаменной болезнью и канцерогенезом. Избыток веса и ожирение также являются факторами риска тяжелого эзофагита. Лектор поделился опытом применения препарата Омез Д (домперидон 10 мг и омепразол 10 мг). Указанное лечение привело к устойчивой клинической ремиссии ГЭРБ. Автор полагает, что добавление прокинетики – лучший способ повысить эффективность лечения ГЭРБ в данном случае.

Профессор César LOUIS (кафедра клинической гастроэнтерологии, больница университета Каракаса, Центральный университет Венесуэлы) привел клинический пример применения пантопразола и ботулинического токсина при ГЭРБ.

Профессор Alexandru Ioan SUCIU ознакомил участников конгресса с результатами эпидемиологического исследования ГЭРБ и ее лечения. Он отметил, что изменения в образе жизни, в частности отказ от курения, снижение веса, вносят

существенный вклад в облегчение симптомов и повышение качества жизни пациентов.

Amal SINGH, хирург и гастроэнтеролог, поделился литературными данными и собственным мнением о роли хирургии в лечении ГЭРБ. По его словам, оптимальный результат лечения достигим при хирургическом вмешательстве (фундопликация), если оно проводится высококвалифицированными хирургами. Эффективность не уступает медикаментозной терапии.

Темой доклада доктора A. Garg стало управление доставкой лекарственных препаратов в организм человека. Лекарственная форма определяет процесс высвобождения действующего начала в тканях организма. Основные виды модифицированного высвобождения: замедленное, отсроченное, направленное, двойное. Мукоадгезивные и биоадгезивные системы (адгезия полимера к слизистой оболочке или биологическому субстрату) обеспечивают длительное время действия, локализацию препарата в целевом сайте, защищают от разрушения ферментами ЖКТ (например, флурбипрофена ацетил – эмульсия для ректального введения, миконазол – пероральный слизистый клей). Модифицированная система доставки лекарственного средства позволяет уменьшить частоту дозирования, повысить комплаентность пациента, снизить колебания концентрации лекарства в крови, уменьшить общее количество препарата и устранить некоторые побочные эффекты.

В завершение саммита профессор Л.Б. Лазебник выразил общее мнение участников об успехе и целесообразности проведения подобных научных мероприятий, на которых обмениваются опытом и знаниями ведущие гастроэнтерологи разных стран. ☉

*Подготовила Е.Н. Карева, д.м.н., профессор, кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра фармакологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова*

# НОВОЕ В ИНСТРУКЦИИ ПРЕПАРАТА ОМЕЗ® 20 мг

## ПОКАЗАНИЯ:

*Применение при беременности  
и в период грудного вскармливания*

Омез® разрешен для применения при беременности и в период грудного вскармливания.

## Дети

**В возрасте старше 2 лет, с массой тела больше 20 кг:** при терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;

**В возрасте старше 4 лет, с массой тела больше 20 кг:** при терапии язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной *Helicobacter pylori*.



Инструкция по медицинскому применению препарата Омез® 20 мг РУ П N015479/01,  
дата перерегистрации 24.09.15

С полной версией инструкции по медицинскому применению препарата Омез® 20 мг можно ознакомиться  
на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>



## FDA рассмотрит возможность применения препарата Викейра Пак без рибавирина у пациентов с циррозом печени

Управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) приняло заявку на регистрацию нового способа применения без рибавирина препарата Викейра Пак (омбитасвир/паритапревир/ритонавир в таблетках; дасабувир в таблетках) для терапии пациентов с хроническим вирусным гепатитом С генотипа 1b и компенсированным циррозом печени (класс А по шкале Чайлда – Пью) и присвоило статус приоритетного рассмотрения. На данный момент Викейра Пак с рибавирином рекомендован к применению у пациентов с генотипом 1b и компенсированным циррозом на протяжении 12 недель.

«Мы рады, что FDA присвоило статус приоритетного рассмотрения заявки на регистрацию нового способа применения препарата Викейра Пак без рибавирина в качестве терапии у пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1b и компенсированным циррозом, – отметил Майкл СЕВЕРИНО (Michael SEVERINO), исполнительный вице-президент по исследованиям и разработкам и главный научный специалист компании AbbVie. – Подача заяв-

ки на регистрацию нового способа применения препарата еще раз подчеркивает приверженность AbbVie лечению пациентов с хроническим вирусным гепатитом С». Исследование TURQUOISE-III проводилось с целью изучения применения препарата Викейра Пак без рибавирина на протяжении 12 недель среди пациентов с генотипом 1b и компенсированным циррозом (класс А по шкале Чайлда – Пью). Как показали результаты, устойчивый вирусологический ответ

был достигнут у 100% пациентов (n = 60/60) через 12 недель после окончания лечения. Никто из пациентов, участвовавших в исследовании, не прервал лечение из-за нежелательных явлений. Наиболее частыми нежелательными явлениями ( $\geq 10\%$ ) были утомляемость (22%), диарея (20%), головная боль (18%), боль в суставах (10%), головокружение (10%), бессонница (10%) и кожный зуд (10%)<sup>1</sup>.

Источник:  
пресс-релиз компании AbbVie

## Интернет-магазин медицинской книги

[www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)



- Только НОВИНКИ
- Книги ЛУЧШИХ медицинских издательств
- Ежедневное обновление
- Без регистрации
- ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки
- Подарки и СКИДКИ покупателям
- Приятный интерфейс и УДОБНЫЙ поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города. **Зайдите к нам!**

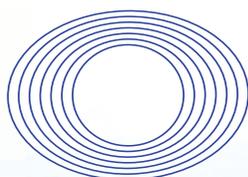
<sup>1</sup> Feld J.J., Moreno C., Trinh R. et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir for 12 weeks // J. Hepatol. 2016. Vol. 64. № 2. P. 301–317.

МОСКВА, КРОКУС ЭКСПО  
**15–17 НОЯБРЯ 2016**

**XX**

# РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

20 ЛЕТ ОБЪЕДИНЯЯ СООБЩЕСТВО



ФГБУ РОНЦ  
ИМ. Н.Н.БЛОХИНА  
МИНЗДРАВА РОССИИ



**АОР**

Ассоциация  
Онкологов  
России

[WWW.ROSONCOWEB.RU](http://WWW.ROSONCOWEB.RU)



<sup>1</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова,  
Научное общество  
гастроэнтерологов  
России

<sup>2</sup> Московский  
клинический  
научный центр  
Департамента  
здравоохранения  
г. Москвы

# Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori* в России: результаты проспективной наблюдательной программы «КАЙДЗЕН»

Л.Б. Лазебник<sup>1</sup>, Д.С. Бордин<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Леонид Борисович Лазебник, leonid.borisl@gmail.com

В статье представлены результаты «Проспективной наблюдательной программы (регистра) взрослых пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, получающих анти(И)хеликобактерную терапию, включающую висмута трикалия дицитрат (Де-Нол), джозамицин (Вильпрафен Солютаб), амоксициллин (Флемоксин Солютаб) и ингибитор протонной помпы в условиях рутинной клинической практики (КАЙДЗЕН)».

**Цель** – проанализировать региональные особенности практического применения рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, подготовить медицинскую информацию о пациентах (диагноз, факторы риска развития рака желудка и др.), получающих четырехкомпонентную схему эрадикации, включающую висмута трикалия дицитрат (Де-Нол), джозамицин (Вильпрафен Солютаб), амоксициллин (Флемоксин Солютаб) и ингибитор протонной помпы (ИПП), а также оценить эффективность эрадикации инфекции *H. pylori* и частоту возникновения нежелательных явлений при использовании четырехкомпонентной антихеликобактерной терапии.

**Материал и методы.** В программу были включены пациенты с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, которым врач назначил четырехкомпонентную схему антихеликобактерной терапии. План обследования, инструментальные и лабораторные методы диагностики и контроля эффективности лечения определялись лечащим врачом в рамках повседневной практики. Интервалы визитов были нефиксированными. При описании полученных данных использовали методы дискриптивной статистики.

**Результаты.** Проанализированы индивидуальные регистрационные карты 2661 пациента. 98,4% пациентов, которым проводили эрадикацию, имели язвенную болезнь или хронический гастрит. У 55% пациентов помимо инфекции *H. pylori* зафиксирован один или несколько факторов риска развития рака желудка. Наиболее распространенными методами диагностики *H. pylori* в нашей стране являются быстрый уреазный тест, гистологическое исследование биоптатов и определение антител к *H. pylori*. Все более широкое распространение получает анализ кала на антиген *H. pylori*. В 74,5% случаев для первичной диагностики инфекции *H. pylori* использовались инвазивные методы, для контроля эффективности эрадикационной терапии – неинвазивные, в частности анализ кала на антиген *H. pylori*. В половине случаев врачи допускали отступления от существующих рекомендаций по контролю эффективности эрадикационной терапии. Эрадикация *H. pylori* при использовании схемы в составе ИПП, висмута трикалия дицитрата, амоксициллина, джозамицина была достигнута у 91,9% пациентов. Переносимость принимаемых по данной схеме препаратов была оценена как хорошая у 78,9%. Нежелательные явления отмечались у 4,9% больных.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, висмута трикалия дицитрат, джозамицин, амоксициллин



## Введение

После открытия нобелевскими лауреатами R. Warren и B. Marshall в 1983 г. *Helicobacter pylori* было получено множество весомых доказательств роли этого микроорганизма в этиопатогенезе гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и рака желудка. Всемирная организация здравоохранения признала *H. pylori* канцерогеном первого типа и считает его основным фактором риска рака желудка [1–4].

Эрадикация *H. pylori* – необходимое и неотъемлемое условие успешного лечения хронического гастрита и язвенной болезни [1, 3, 5, 6].

Метаанализ семи многоцентровых исследований (6695 пациентов) показал, что после эрадикационной терапии относительный риск развития рака желудка снижается на 35% [7]. Вместе с тем многие исследователи отмечают, что в азиатских странах риск рака желудка и заболеваемость им всегда считались высокими. Исследования, ставящие своей целью подтвердить значимость эрадикационной терапии как основного метода профилактики рака желудка, продолжают [5, 8].

Положения IV Маастрихтского консенсуса рекомендуют антихеликобактерную терапию как меру канцерпревенции при наличии следующих факторов, увеличивающих риск неоплазии:

- атрофический гастрит;
- рак желудка у близких родственников;
- проведенная ранее эндоскопическая или субтотальная резекция желудка по поводу злокачественного новообразования;
- длительный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), профилактика гастропатий, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, и т.п.);
- воздействие неблагоприятных факторов внешней среды (в том числе табакокурение).

В то же время допускается положение, согласно которому потенциальный профилактический эффект эрадикационной терапии в отношении рака желудка является приоритетным для врача, сомневающегося в необходимости ее проведения в любой клинической ситуации [1, 9].

Данные о распространенности ряда факторов риска развития рака желудка в России хорошо известны. Хеликобактериоз выявляется у 70,8% взрослого населения, у 58,1% из них – CagA+ и у 41,9% – CagA- [10]. Табакокурение зарегистрировано у 65% мужчин и 40% женщин [11]. Потребление алкоголя на душу населения в год составляет 15,7 л (четвертое место в мире) [12]. Объем продаж 32 зарегистрированных по торговым наименованиям ИПП в 2011 г. составил 16,3 млн упаковок [13]. Показатели заболеваемости раком желудка в 2013 г. достигли 25,99 на 100 000 и смертности 21,93 на 100 000 населения. В нашей стране рак желудка занимает четвертое место в общей структуре онкологической заболеваемости и второе в структуре онкологической смертности, что обусловлено его поздней диагностикой. В 2013 г. первичный диагноз рака желудка у 66,5% больных был установлен на III–IV стадии заболевания, а годовичная летальность с момента установления диагноза составила 49,2% [14, 15].

Основной проблемой антихеликобактерной терапии является возрастающая во всем мире антибиотикорезистентность [1, 16, 17]. Одним из наиболее доступных методов оптимизации антихеликобактерной терапии считается включение в состав схем первой линии терапии висмута трикалия дицитрата. К нему не формируется резистентность *H. pylori*. Кроме того, висмута трикалия дицитрат способствует преодолению резистентности *H. pylori* к антибиотикам и обеспечивает дополнительный природный эффективности эрадикационной терапии на 15–20% [17–22].

Включение в схему эрадикационной терапии 16-членного

макролида джозамицина является национальным российским приоритетом. Сложная пространственная структура джозамицина, состоящая из 16-членного лактонного кольца и длинной боковой цепи, резко ослабляет эффлюксные механизмы развития к нему резистентности. Джозамицин имеет меньшую аффинность к изоферменту CYP3A4 печени, вследствие чего риск взаимодействия с другими лекарственными препаратами невысок. Положительный клинический опыт применения джозамицина в схемах стандартной тройной терапии, квадротерапии и модифицированной последовательной терапии позволяет рассматривать его как альтернативу кларитромицину [17, 23–26].

В соответствии с Пятью Московскими соглашениями рекомендуется квадротерапия, включающая ИПП, висмута трикалия дицитрат, макролиды кларитромицин или джозамицин и амоксициллин [26].

В современных отечественных и зарубежных клинических рекомендациях по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых достаточно подробно изложены тактика и стратегия диагностики и лечения инфекции *H. pylori* (Маастрихт-IV, Пятье Московские соглашения, рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации) [1, 27, 28].

Что касается дисциплины практикующих врачей по исполнению рекомендованных схем, проведенное недавно нашим сотрудником П.В. Гуляевым исследование показало, что административно утвержденные в Москве Пятье Московские соглашения наиболее эффективно работают только у организованного контингента пациентов – в группе длительно и часто болеющих. Именно у этой группы больных готовность соблюдать рекомендации врача составила 93,3%, эффективность эрадикационной терапии – 92,4%. Активность воспалительного процесса слизистой оболочки желудка

гастроэнтерология



(по визуально-аналоговой шкале Хьюстонской модификации Сиднейской системы) до лечения составляла 2,94 балла, через год после лечения – 1,62 балла, через три года – 0,49 балла.

Среди пациентов контрольной группы (не состоявших на учете в амбулаторно-поликлиническом учреждении и обратившихся к врачу после ухудшения самочувствия) только 16,8% были готовы соблюдать назначения врача. Соответственно эффективным лечение оказалось только у 68,8% пациентов.

Адекватное лечение при условии регулярного контроля экономически более выгодно [29].

Наблюдательные программы или регистры предназначены для анализа эффектов внедрения рекомендуемых технологий диагностики и лечения в повседневную клиническую практику, поскольку предоставляют возможность получения дополнительных сведений о течении заболеваний, применении различных методик диагностики и лечения, наличии нежелательных лекарственных воздействий [30].

В настоящее время в 30 странах Европы по инициативе Европейской группы по изучению *H. pylori* и микробиоты (European Helicobacter and Microbiota Study Group – EHMSG) проводится наблюдательное исследование Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter pylori* – протокол Hp-EuReg – European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection, Protocol Code ‘Hp-EuReg’ [31]. Его промежуточные результаты демонстрируют субоптимальную эффективность стандартной семидневной тройной схемы (73%) [32].

Результаты наблюдательной программы «ПАРАД», проведенной в России в 2011–2014 гг., подтвердили необходимость дальнейшего мониторинга клинической практики ведения пациентов с *H. pylori*-инфекцией и более глубокого изучения вопросов профилактики рака желудка [33]. Логичным продолжением про-

граммы «ПАРАД» стала проведенная в 2013–2014 гг. программа «КАЙДЗЕН» («Перспективная наблюдательная программа (регистр) взрослых пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, получающих антихеликобактерную терапию, включающую висмута трикалия дицитрат (Де-Нол), джозамицин (Вильпрафен Солютаб), амоксициллин (Флемоксин Солютаб) и ингибитор протонной помпы в условиях рутинной клинической практики»). Полученные результаты позволили ответить на ряд вопросов, касающихся антихеликобактерной терапии.

### Цели программы

Первичной целью наблюдательной программы «КАЙДЗЕН» стала оценка уровня эрадикации *H. pylori* у взрослых пациентов, получавших четырехкомпонентную антихеликобактерную терапию – висмута трикалия дицитрат (Де-Нол), джозамицин (Вильпрафен Солютаб), амоксициллин (Флемоксин Солютаб) и ИПП в условиях реальной клинической практики.

Вторичные цели программы предусматривали:

- анализ динамики и частоты купирования симптомов *H. pylori*-ассоциированных заболеваний на фоне проведения четырехкомпонентной антихеликобактерной терапии;
- оценку в наблюдаемой популяции частоты развития нежелательных реакций, зарегистрированных на протяжении всего периода проведения программы, а также доли пациентов с хорошей/удовлетворительной/неудовлетворительной переносимостью назначенной терапии;
- анализ клинических диагнозов и эндоскопических заключений у пациентов, получавших четырехкомпонентную антихеликобактерную терапию в условиях реальной клинической практики;
- определение методов диагностики, используемых в реальной клинической практике для пер-

вичного выявления инфекции *H. pylori* и контроля эффективности эрадикации, а также сроков их проведения в разных регионах России;

- уточнение доступности методов диагностики инфекции *H. pylori* в реальной клинической практике в регионах России;
- оценку частоты факторов риска рака желудка у пациентов, получавших антихеликобактерную терапию в разных регионах России.

### Критерии включения и исключения

Критериями включения в проспективную неинтервенционную программу (регистр) по наблюдению пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, получавшими антихеликобактерную терапию, были:

- ✓ информированное согласие на участие в программе, датированное и подписанное пациентом;
- ✓ лица обоего пола в возрасте 18 лет и старше;
- ✓ наличие *H. pylori*-ассоциированного заболевания;
- ✓ предшествующее включению в программу решению врача о назначении четырехкомпонентной схемы эрадикационной терапии – висмута трикалия дицитрата (Де-Нол), джозамицина (Вильпрафен Солютаб), амоксициллина (Флемоксин Солютаб) в комбинации с ИПП;
- ✓ *H. pylori*-положительный статус на момент начала терапии.

Критерием исключения стало наличие хронической диареи или других состояний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), способных повлиять на абсорбцию препаратов из ЖКТ.

### Схема программы

Программа была одобрена Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (г. Москва) 27 сентября 2013 г., протокол заседания № 15.

Предполагалось участие 400 практикующих врачей-гастроэнтерологов из всех федеральных окру-



гов России, оказывающих амбулаторную медицинскую помощь пациентам с заболеваниями органов пищеварения.

Каждый врач должен был в течение пяти месяцев собрать информацию о десяти пациентах.

В рамках программы были выделены семь регионов, которые в принципе совпадают с административным разделением Российской Федерации на федеративные округа: Центральный, Северо-Западный, Южный, Поволжский, Уральский, Сибирский, Дальневосточный.

Включение конкретного пациента в программу проводилось только после назначения ему врачом четырехкомпонентной эрадикационной терапии в составе ИПП, висмута трикалия дицитрата, джозамицина и амоксициллина.

План лечения и использования инструментальных и лабораторных методов исследования определял лечащий врач в рамках повседневной клинической практики. Антихеликобактерная терапия выполнялась в соответствии с одобренной инструкцией по медицинскому применению используемых препаратов и принятой клинической практикой.

В рамках программы для каждого пациента были предусмотрены три визита (рис. 1), но интервалы между ними не были четко зафиксированы и устанавливались исходя из повседневной практики врача.

При первом визите врач должен был собрать и занести в индивидуальную регистрационную карту информацию о демографических данных пациента, жалобах, клиническом диагнозе, эндоскопическом заключении, факторах риска развития рака желудка, методах и результатах диагностики инфекции *H. pylori*, а также разовой дозе, кратности и длительности приема назначенных препаратов. Второй визит проводился после завершения курса четырехкомпонентной терапии инфекции *H. pylori*. Врач фиксировал жалобы пациента, данные о переносимости лечения и наличии нежелательных явлений. Во время последнего, треть-

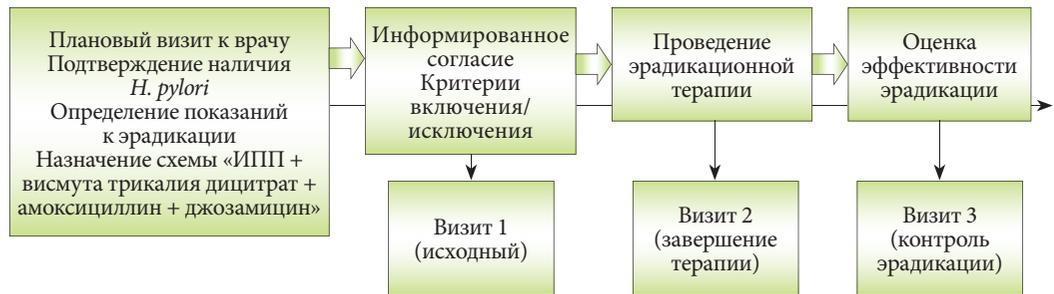


Рис. 1. Схема наблюдательной программы «КАЙДЗЕН»

Таблица 1. Количество включенных в исследование пациентов по регионам

Регион	Количество пациентов, абс. (%)
Центральный	912 (34,2)
Поволжский	478 (17,9)
Южный	364 (13,7)
Уральский	361 (13,6)
Северо-Западный	251 (9,4)
Сибирский	185 (7,0)
Дальневосточный	110 (4,1)

го визита собиралась информация о жалобах пациента, нежелательных явлениях, методах контроля эрадикации и ее эффективности. Для оценки доступности методов диагностики инфекции *H. pylori* в начале программы врач отдельно заполнял специальный опросник.

### Статистика

Использованы методы дескриптивной статистики. Количественные данные представлены средними значениями и стандартным отклонением, качественные данные – с помощью доли (% с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ)). В статистическом анализе использованы только имеющиеся данные. Отсутствующие значения не восстанавливались.

### Результаты

В программе «КАЙДЗЕН» приняли участие 283 гастроэнтеролога из 400 запланированных к привлечению.

Каждый врач в течение шести месяцев включил в исследование в среднем десять пациентов. По завершении протокола была собрана информация о 2900 паци-

Таблица 2. Перечень заболеваний органов пищеварения, при которых проводилась антихеликобактерная терапия

Диагноз	Количество пациентов, абс. (%)
Язвенная болезнь желудка	341 (12,8)
Язвенная болезнь желудка, осложненная кровотечением или прободением	21 (0,8)
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	784 (29,5)
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, осложненная кровотечением или прободением	39 (1,5)
Острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки	9 (0,4)
Хронический поверхностный гастрит	810 (30,4)
Хронический атрофический гастрит	259 (9,7)
Хронический гастрит неуточненный	357 (13,3)
Острый гастрит	38 (1,4)
Другие гастриты (гипертрофический гигантский, гранулематозный, болезнь Менетрие)	5 (0,2)
Дуоденит	19 (0,7)
Диспепсия	80 (3,0)
Полипы желудка	7 (0,3)
Синдром оперированного желудка	6 (0,2)
ГЭРБ, эрозивный рефлюкс-эзофагит	44 (1,7)
Неэрозивная рефлюксная болезнь	32 (1,2)
Язва пищевода	3 (0,1)
Хронический панкреатит	2 (0,1)
Хронический вирусный гепатит В	2 (0,1)
Хронический вирусный гепатит С	1 (0,0)
Дивертикул двенадцатиперстной кишки	1 (0,0)
Дискинезия желчного пузыря	1 (0,0)
Хроническая, периодически повторяющаяся крапивница	1 (0,0)



Таблица 3. Результаты эндоскопического исследования

Эндоскопическое заключение	Количество пациентов, абс. (%)
<b>Пищевод</b>	
Дистальный катаральный эзофагит	732 (27,5)
Эрозивный рефлюкс-эзофагит	257 (9,7)
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	254 (9,5)
Пищевод Барретта	15 (0,6)
Доброкачественное новообразование пищевода	3 (0,1)
Язва пищевода	2 (1,1)
Кандидоз пищевода	2 (0,1)
Варикозное расширение вен пищевода без кровотечения	2 (0,1)
Ахалазия кардии	1 (0,04)
Антральный (поверхностный/ катаральный) гастрит	1173 (44,1)
Эрозивный гастрит	569 (21,4)
Атрофический гастрит	406 (15,3)
Язва желудка	307 (11,5)
Полип(ы) желудка	60 (2,3)
Язва желудка с кровотечением	18 (0,7)
Острый гастрит	9 (0,3)
Доброкачественное новообразование желудка	4 (0,2)
Состояние после операции на желудке	2 (0,1)
Гипертрофический гастрит	1 (0,04)
<b>Двенадцатиперстная кишка</b>	
Катаральный дуоденит	801 (30,1)
Язва двенадцатиперстной кишки	710 (26,7)
Эрозивный дуоденит	235 (8,8)
Деформация луковицы двенадцатиперстной кишки	351 (13,2)
Язва двенадцатиперстной кишки с кровотечением	29 (1,1)
Дивертикул двенадцатиперстной кишки	1 (0,04)

ентах. 2661 пациент признан соответствующим утвержденным критериям включения/исключения. 58,4% пациентов, в отношении которых собиралась информация, составили женщины, 41,6% – мужчины. Средний возраст – 45,8 ± 14,1 года. Количество отобранных пациентов по регионам представлено в табл. 1. В индивидуальных регистрационных картах 2609 (98%) пациентов содержалась информация по всем трем визитам, у 20 (0,8%) отсутство-

Таблица 4. Доли пациентов с хеликобактериозом и различным количеством факторов риска рака желудка в разных регионах России

Регион	Количество пациентов, абс. (n = 2661)	Количество факторов риска				
		1	2	3	4	5
Центральный	912	34,2	16,8	3,8	0,1	0,1
Поволжский	478	36,2	16,9	6,3	1,2	0
Южный	364	31,3	11,8	1,9	0,5	0
Уральский	361	26,3	21,9	6,1	1,4	0
Северо-Западный	251	29,5	17,5	5,2	0	0
Сибирский	185	34,6	17,8	4,9	1,6	0
Дальневосточный	110	39,1	10,9	1,8	0	0

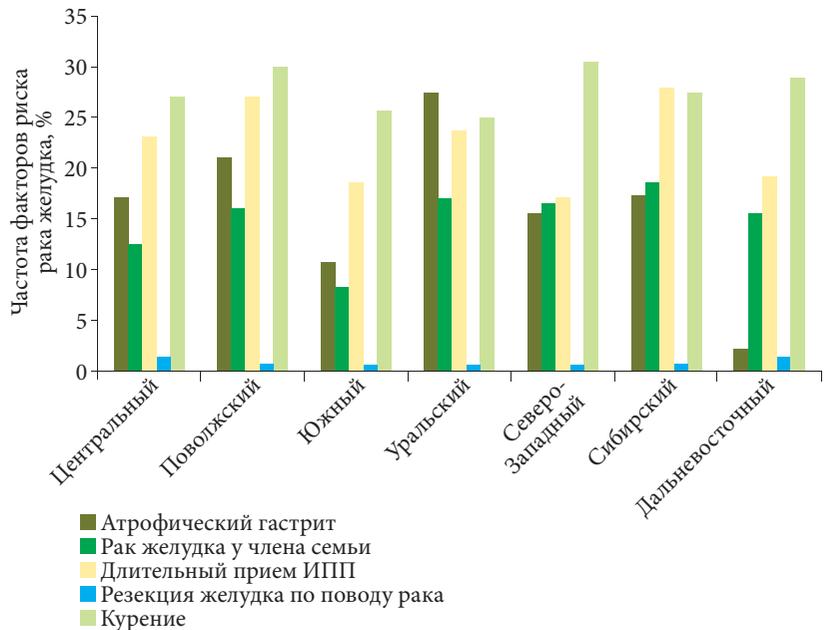


Рис. 2. Частота различных факторов риска рака желудка у пациентов с хеликобактериозом в разных регионах России

вали данные по второму и третьему визиту, у 32 (1,2%) – по третьему визиту. Анализ данных проводился per protocol (PP). В таблице 2 перечислены основные заболевания, при которых проводилась антихеликобактерная терапия. В общей сложности у 45% пациентов имели место неосложненная или осложненная язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, острая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический поверхностный (30,4%) и хронический атрофический гастрит (9,7%), а также хронический гастрит неуточненный (13,3%). Реже эрадикация инфекции *H. pylori* проводилась при острым

гастрите, синдроме диспепсии, полипах желудка и синдроме оперированного желудка. Эрадикационная терапия при необходимости длительной терапии ИПП при ГЭРБ выполнялась у 3% больных. Только у восьми (0,3%) пациентов антихеликобактерная терапия была назначена при дивертикуле двенадцатиперстной кишки, дискинезии желчного пузыря, хроническом вирусном гепатите В или С, хроническом панкреатите и хронической крапивнице. Результаты предшествующих включению в программу «КАЙДЗЕН» эндоскопических заключений пациентов приведены в табл. 3.



Наиболее часто регистрировались эндоскопические признаки гастрита и дуоденита. Неосложненная и осложненная кровотечением язва двенадцатиперстной кишки диагностирована в 27,8% случаев, тогда как язва желудка – в 12,2% случаев. Полипы желудка обнаружены у 2,3% обследованных.

У 55,1% пациентов помимо хеликобактериоза отмечалось наличие одного или нескольких факторов риска: у 32,9% пациентов – один фактор, у 16,7% – два фактора, у 4,4% – три, у 0,6% – четыре, у 0,04% – пять.

Процент пациентов с одним или несколькими факторами риска рака желудка в разных регионах России был сопоставим (табл. 4).

Атрофический гастрит отмечался у 17,5% пациентов, причем у 60,9% из них атрофия слизистой оболочки подтверждена гистологически, у 3,9% – с помощью исследования уровня пепсиногена в крови.

Члена семьи первой степени родства с диагностированным раком желудка имели 13,9% пациентов. 22,9% больных информировали врача о длительном приеме антисекреторных препаратов. 21,3% из них принимали эти средства более шести месяцев, 21,0% – более года.

16 (0,6%) пациентов ранее перенесли резекцию желудка по поводу рака.

Факт табакокурения зарегистрирован у 27,4% пациентов, средний индекс курения «пачка/лет» составил  $13,1 \pm 11,0$ . Однако у 53,6% пациентов он превысил 10,0.

Анализ региональных особенностей показал равномерное распределение факторов риска рака желудка (рис. 2).

Обращает на себя внимание высокий процент выявления атрофического гастрита в Уральском регионе и низкий – в Южном.

Опросник доступности тестов для диагностики инфекции *H. pylori* в клинической практике заполнили 274 врача. Наиболее доступными методами (выше 60%) стали определение антител к *H. pylori* в крови, быстрый уреазный тест и гистологическое исследование

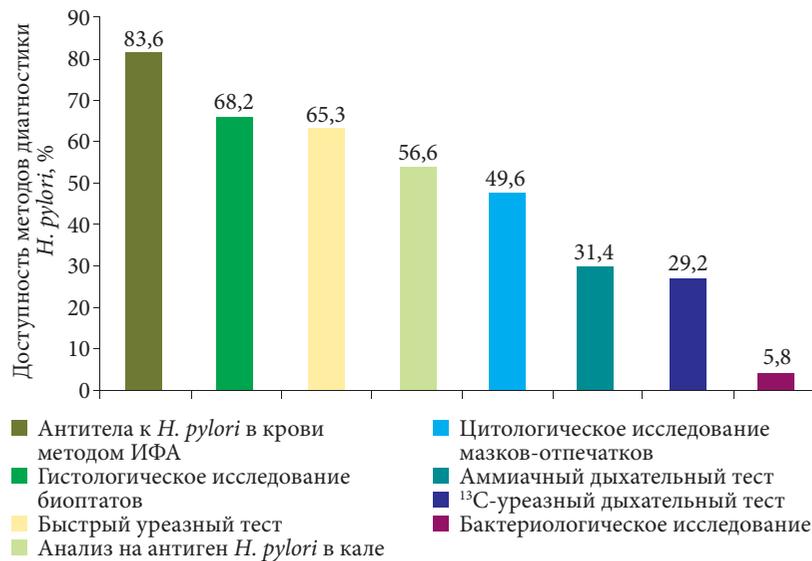


Рис. 3. Доступность методов диагностики хеликобактериоза

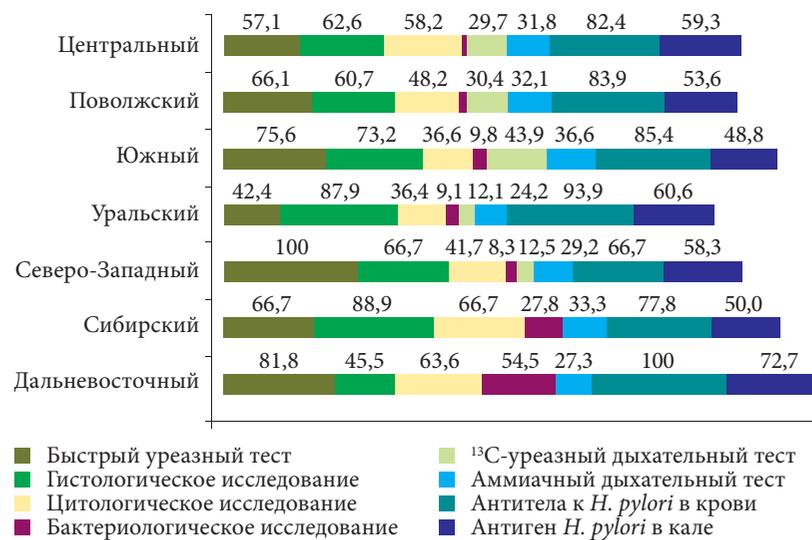


Рис. 4. Доступность методов диагностики хеликобактериоза в регионах России (%)

биоптатов. Более половины гастроэнтерологов смогли провести анализ кала на антиген *H. pylori* (рис. 3).

Во всех регионах наиболее доступными были инвазивные методы диагностики *H. pylori*. Из неинвазивных тестов повсеместно отмечалась высокая доступность анализа кала на антиген *H. pylori*. Уреазный дыхательный тест использовался реже (рис. 4).

Для нашей страны характерно широкое использование эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), в том числе для первичной диаг-

ности хеликобактериоза. В данном исследовании таковых насчитывалось 74,5% больных. Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка проведено 28,5% пациентов, цитологическое исследование мазков-отпечатков – 17,1%, быстрый уреазный тест – 43,7%.

Неинвазивные методы применялись у 38,7% больных: <sup>13</sup>С-уреазный дыхательный тест – у 4,8%, аммиачный дыхательный тест – у 6,8%, определение антител к *H. pylori* с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) – у 26,4%,

гастроэнтерология

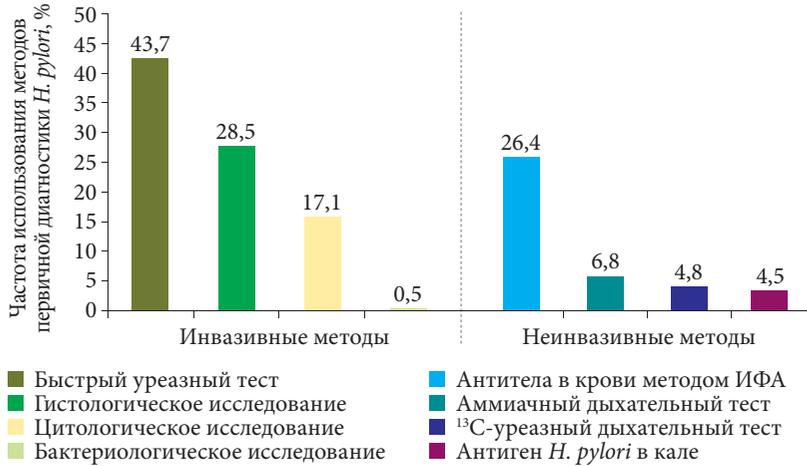


Рис. 5. Методы первичной диагностики инфекции *H. pylori*



Рис. 6. Методы первичной диагностики инфекции *H. pylori* в разных регионах России (%)

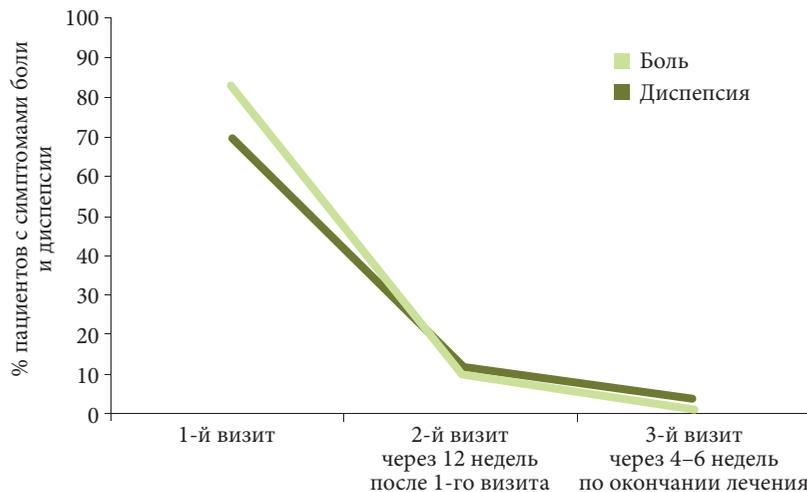


Рис. 7. Динамика купирования жалоб на фоне проведения четырехкомпонентной эрадикационной терапии

выявление в кале антигена *H. pylori* методом ИФА – у 4,5%, бактериологическое исследование – у 0,5% (рис. 5).

Чаще использовались быстрый уреазный тест и гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка.

Из неинвазивных тестов для первичной диагностики инфекции *H. pylori*, как правило, использовали тест на определение антител к этой бактерии в крови (рис. 6).

Изучаемая схема эрадикационной терапии, включавшая ИПП, висмута трикалия дицитрат, амоксициллин и джозамицин, стала терапией первой линии у 87,7%, второй линии – у 8,8%, третьей линии – у 1,1% больных.

Не удалось получить соответствующую информацию у 2,5% больных.

Динамика исчезновения жалоб на фоне антихеликобактерной терапии представлена на рис. 7.

На момент включения в исследование жалобы различного характера предъявляли 95,1% пациентов. В целом характер жалоб был идентичен. Так, боли и дискомфорт в эпигастриальной области отмечали 83,3% пациентов, диспепсию (тяжесть после приема пищи, быстрое насыщение и др.) – 69,6% больных.

Во время второго визита боли и дискомфорт сохранялись у 10,7%, диспепсия – у 12,5% больных.

К моменту третьего визита боль и дискомфорт в эпигастрии зафиксированы у 2,1%, диспепсия – у 4,1% пациентов.

Среднее время полного исчезновения жалоб составило  $7,36 \pm 5,3$  дня с момента начала лечения (рис. 7).

К моменту третьего визита контроль эффективности антихеликобактерной терапии был проведен у 2452 (94%) пациентов из 2661 пациента, соответствовавшего критериям включения/исключения (рис. 8).

Неинвазивные методы использовались у 69,7% больных. Чаще применяли анализ кала на антиген *H. pylori*.

Инвазивные методы применялись у 42,6% пациентов, наибо-



лее часто быстрый уреазный тест и гистологическое исследование биоптатов.

Во всех регионах России используется тест на антиген *H. pylori* в кале (рис. 9). Приходится констатировать, что, несмотря на действующие рекомендации, в качестве контроля антихеликобактерного эффекта продолжает использоваться определение антител к *H. pylori* в крови (12,3% пациентов), что требует интенсификации образовательной деятельности среди врачебного состава.

Однако анализ сроков и методов проведения контроля эрадикации инфекции *H. pylori* показал, что при его назначении был допущен ряд отступлений от отечественных и международных рекомендаций. В целом одна или две ошибки были выявлены в 50,7% индивидуальных рабочих карт:

- ✓ контроль эрадикации проведен менее чем через четыре недели после окончания терапии – 43,8% пациентов;
- ✓ в качестве контрольного метода применен тест на определение антител к *H. pylori* в крови – 12,3% пациентов.

В связи с этим отдельно была проведена оценка эффективности эрадикации *H. pylori* с исключением из анализа индивидуальных рабочих карт этих пациентов. В итоге в анализ эффективности были включены 1209 (49,3%) из 2452 пациентов. Эрадикация инфекции *H. pylori* была достигнута у 91,9% (95%-ный доверительный интервал 90,5–93,6) пациентов (рис. 10).

Согласно результатам настоящего исследования, наиболее эффективным оказался десятидневный курс: эрадикация была достигнута в 94,1% случаев (табл. 5).

Врачи оценили переносимость эрадикационной терапии как хорошую у 78,9%, удовлетворительную у 20,7% и неудовлетворительную у 0,4% пациентов.

Суммарно во время лечения зарегистрировано 130 (4,9%) случаев нежелательных явлений (табл. 6), семь (0,3%) из них признаны серьезными (табл. 7). Причинами преждевременного прекращения лече-

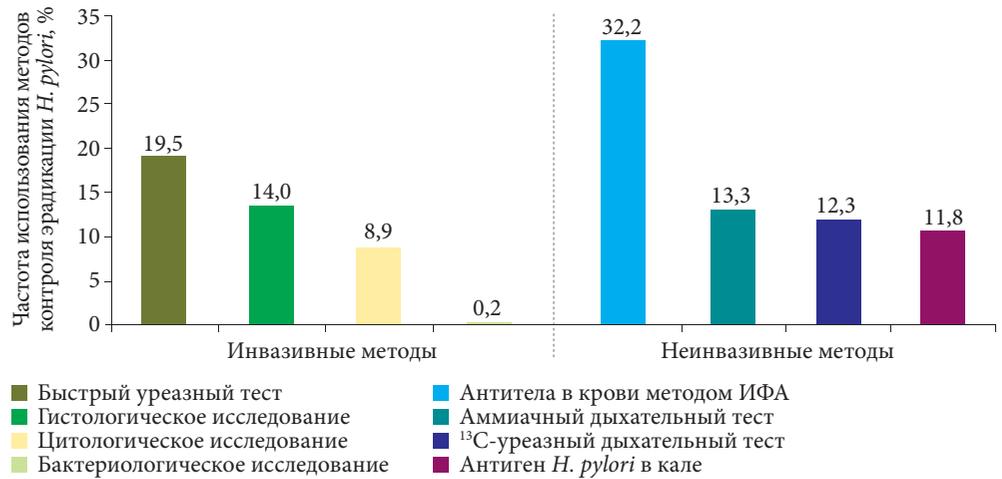


Рис. 8. Методы контроля эффективности эрадикационной терапии (некоторые исследователи использовали более одного метода контроля эффективности эрадикации инфекции *H. pylori*)

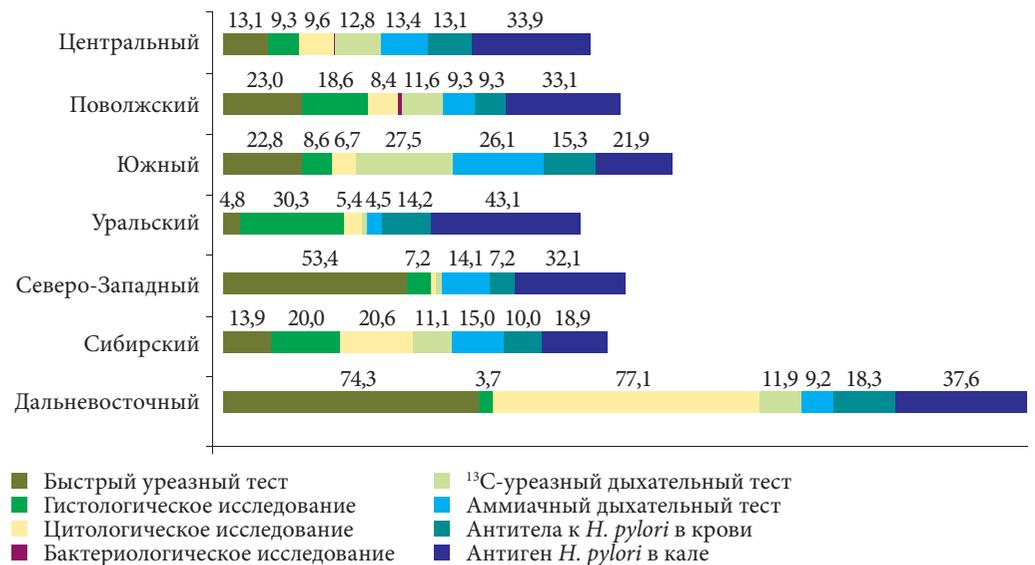


Рис. 9. Методы контроля эффективности эрадикационной терапии в разных регионах России (%)

ния у троих больных стали тошнота, диарея и гиперчувствительность.

### Обсуждение

Результаты наблюдательной программы «КАЙДЗЕН» показали, что во всех регионах России 99,7% гастроэнтерологов определяют показания для проведения антихеликобактерной терапии в соответствии с имеющимися рекомендациями.

Более чем в половине случаев показанием к проведению эрадикационной терапии стал подтвержденный хронический хеликобактерный гастрит. 45% пациентов имели язвенную бо-



Рис. 10. Процент излеченных от *H. pylori* больных после проведения четырехкомпонентной схемы антихеликобактерной терапии по данным наблюдательной программы «КАЙДЗЕН» (n = 1209)



Таблица 5. Эффективность антихеликобактерной терапии в зависимости от длительности терапии\*

Длительность терапии, дни	Всего пациентов, абс.	Эффективность эрадикационной терапии
7	86	86,0% (95% ДИ 78,6–93,5)
10	683	94,1% (95% ДИ 92,4–95,9)
14	380	89,7% (95% ДИ 86,7–92,8)

\* Без учета данных о меньших или больших сроках проведения лечения у 59 пациентов.

Таблица 6. Частота нежелательных явлений при проведении четырехкомпонентной схемы антихеликобактерной терапии

Нежелательные явления	Количество пациентов, абс. (%)
<i>Нарушения со стороны ЖКТ</i>	
Диарея	41 (1,54)
Тошнота	21 (0,79)
Вздутие живота	7 (0,26)
Запор	3 (0,11)
Метеоризм	3 (0,11)
Сухость во рту	3 (0,11)
Псевдомембранозный колит	1 (0,04)
Дискомфорт в эпигастрии	1 (0,04)
Глоссодиния	1 (0,04)
Желудочно-кишечные боли	1 (0,04)
Боль в верхних отделах ЖКТ	1 (0,04)
Дискомфорт во рту	1 (0,04)
Диспепсия	1 (0,04)
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Нарушение вкуса	28 (1,05)
Головная боль	2 (0,08)
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Крапивница	4 (0,15)
Зуд	2 (0,08)
Сыпь	2 (0,08)
Токсическая кожная сыпь	1 (0,04)
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Кандидоз	2 (0,08)
Вульвовагинальный кандидоз	1 (0,04)
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Гиперчувствительность	1 (0,04)
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Астения	1 (0,04)
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	
Артралгия	1 (0,04)
<b>Всего</b>	<b>130 (4,89)</b>

Таблица 7. Частота серьезных нежелательных явлений при проведении четырехкомпонентной схемы антихеликобактерной терапии

Серьезные нежелательные явления	Количество пациентов, абс. (%)
<i>Нарушения со стороны ЖКТ</i>	
Диарея	2 (0,08)
Псевдомембранозный колит	1 (0,04)
Боль в верхних отделах	1 (0,04)
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Крапивница	1 (0,04)
Токсическая кожная сыпь	1 (0,04)
Сыпь	1 (0,04)
<b>Всего</b>	<b>7 (0,26)</b>

лезнь желудка или двенадцатиперстной кишки.

Диагноз «функциональная диспепсия» в нашей стране практически не используется.

ЭГДС, предшествующая проведению терапии, была выполнена 98,2% больных. Предлагаемая зарубежными коллегами стратегия «test and treat» практически не используется как противоречащая культивируемой в России онкологической настороженности.

Помимо хеликобактериоза у 55,1% пациентов отмечалось наличие до пяти факторов риска рака желудка. Их частота во всех регионах оказалась сопоставимой. Эти данные соотносятся с достаточно равномерными показателями заболеваемости раком желудка по стране [14].

Так, атрофический гастрит зарегистрирован у 17,5% пациентов, что в целом соответствует отечественным данным [34]. Гистологическое подтверждение атрофии проведено 60,9% больных, исследование уровня пепсиногена крови – 3,9%. В остальных случаях врачи ограничивались описательной картиной без морфологической верификации.

У 13,9% больных имела место наследственная отягощенность по раку желудка, 0,6% ранее были подвергнуты резекции желудка по поводу рака.

Длительный прием антисекреторных препаратов выявлен у 610 пациентов, 21,3% принимали их свыше шести месяцев,

21% – свыше двенадцати, остальные более месяца.

Как известно, на фоне интенсивного подавления секреции соляной кислоты при наличии *H. pylori* атрофический гастрит может сформироваться в течение года, а признаки воспаления в слизистой оболочке тела желудка возникают в течение месяца [35–37]. Следует также иметь в виду снижение чувствительности большинства тестов на инфекцию *H. pylori* на фоне терапии ИПП [31].

Количество курильщиков составило 27,4%, у 53,6% из них индекс курения «пачка/лет» превысил 10,0. Табакокурение также включено в перечень риска рака желудка [1, 38].

Обращает на себя внимание несоответствие количества выявленных курильщиков высоким цифрам официальных источников (до 65%!) [11].

Согласно результатам проводимого в течение ряда лет скрининга населения г. Москвы, в 2004 г. доля курильщиков составляла 26,5%, а в 2008 г. – 24,9% [39].

Таким образом, результаты программы «КАЙДЗЕН» подтверждают, что в России постоянно курит около четверти взрослого населения.

ЭГДС традиционно в нашей стране относится к методам исследования первой линии. В большинстве случаев при обследовании пациентов с заболеваниями верхних отделов ЖКТ она проводится уже на начальных этапах



диагностического поиска до назначения лечения (98,2% в рамках программы «КАЙДЗЕН»).

Неудивительно, что наиболее востребованными и доступными в рутинной практике остаются инвазивные методы первичной диагностики инфекции *H. pylori*: гистологическое и цитологическое исследование, быстрый уреазный тест. Широкая доступность и низкая стоимость обуславливают частое применение теста на антитела к *H. pylori* в крови. К преимуществам метода относится возможность его использования у больных, принимающих ИПП. В то же время существенным недостатком считается низкая диагностическая ценность для контроля эрадикации.

Важный момент: при контроле эффективности лечения преимущественно используются неинвазивные методы. В трети случаев применяется анализ на антиген *H. pylori* в кале. Этот тест появился в России сравнительно недавно, однако его применяют уже более половины опрошенных гастроэнтерологов.  $^{13}\text{C}$ -уреазный дыхательный тест используется значительно реже, вероятно, вследствие меньшей доступности. Наибольшее количество отклонений от существующих отечественных и международных рекомендаций отмечалось при контроле эффективности эрадикации. Примерно в половине случаев не соблюдались рекомендованные сроки его проведения. Нередко назначался тест на определение антител к *H. pylori* в крови, который для контроля эрадикации использоваться не должен. Следствием подобных ошибок является высокая вероятность получения ложноотрицательных и ложноположительных результатов, что может предопределить неверный выбор тактики дальнейшего ведения пациента и, как следствие, ухудшение отдаленного прогноза заболевания. Отсутствие должного контроля эффективности терапии в рутинной практике врача не позволяет избежать использования неэффективных схем терапии.

Причин таких ошибок несколько. Как правило, в ходе образовательных мероприятий, научных конференций и конгрессов особое внимание уделяют вопросам лечения *H. pylori*. Диагностике же отводится значительно меньше времени. Не последнюю роль играет и недостаточная доступность основных неинвазивных методов контроля эффективности, которая отчасти может быть преодолена за счет широкого внедрения теста на антиген *H. pylori* в кале и  $^{13}\text{C}$ -уреазного дыхательного теста. Кроме того, не стоит сбрасывать со счетов низкую приверженность пациентов лечению и невозможность по разным причинам в условиях повседневной практики и большого потока больных выдержать необходимый временной промежуток перед проведением контроля. Результаты отечественных и зарубежных исследований продемонстрировали, что низкий комплаенс пациентов остается одной из основных причин неудач эрадикационной терапии. В исследовании М.Ф. Осипенко и соавт. в группе пациентов с высоким комплаенсом уровень успешной эрадикации составил 86%, тогда как при недостаточной приверженности лечению антихеликобактерная терапия была успешной только в 74,9% случаев ( $p < 0,02$ ) [40].

Эффективность квадротерапии в составе ИПП, висмута трикалия дицитрата, джозамицина и амоксициллина составила 91,9%, что позволяет использовать ее в лечении инфекции *H. pylori*. Эти результаты подтверждают данные о существенном повышении эффективности тройной терапии первой линии при добавлении к ней висмута трикалия дицитрата.

### Выводы

Итоговые результаты наблюдательной программы «КАЙДЗЕН» позволяют сделать следующие выводы.

Квадротерапия в составе ИПП, висмута трикалия дицитрата, амоксициллина и джозамици-

на обеспечивает эрадикацию *H. pylori* в 91,9% случаев.

К моменту начала лечения боль/дискомфорт и симптомы диспепсии отмечались у 83,3 и 69,6% пациентов. При проведении четырехкомпонентной эрадикационной терапии через одну-две недели после начала лечения они сохранялись у 10,7 и 12,5% пациентов, а к окончанию лечения (через четыре – шесть недель) – у 2,1 и 4,1% пациентов соответственно.

Переносимость исследуемой терапии врачи-гастроэнтерологи оценили как хорошую в 78,9% случаев. Нежелательные явления зарегистрированы у 4,9% пациентов, 0,3% являлись серьезными.

Гастроэнтерологам хорошо известны показания к назначению антихеликобактерной терапии. В повседневной практике она наиболее часто назначается при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также при хроническом гастрите.

Первичная диагностика хеликобактериоза чаще проводится инвазивными методами (74,5%). Неинвазивные тесты проведены 38,7% больных (чаще определение антител к *H. pylori* в крови). Для контроля эффективности эрадикации *H. pylori* обычно используются неинвазивные тесты, во всех регионах широко применяется метод определения антигена *H. pylori* в кале.

Отступления от клинических рекомендаций наиболее часто отмечались у 50,8% пациентов.

Несоблюдение сроков проведения контрольного исследования выявлено в 43,8% случаев.

Наиболее доступными остаются быстрый уреазный тест, гистологическое исследование биоптатов и серологическое определение антител к *H. pylori*. При этом отмечается повсеместное внедрение теста на выявление антигена *H. pylori* в кале.

Более половины больных с хеликобактериозом имели один или несколько дополнительных факторов риска рака желудка: атрофический гастрит – 17,5% па-

гастроэнтерология



циентов, отягощенный наследственный анамнез по раку желудка – 13,9%, длительный прием антисекреторных препаратов – 22,9%, резекция желудка по поводу рака – 0,6%, курение – 27,4%. При этом один дополнительный

фактор риска зафиксирован у 32,9% пациентов, два – у 16,7%, три – у 4,4%, четыре – у 0,6%, пять – у 0,4% обследованных. Наблюдалось сходное регионарное распространение факторов риска рака желудка.

Полученные результаты подтверждают актуальность и необходимость продолжения комплексного мониторингования повседневной клинической практики ведения пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями. ☉

### Литература

1. *Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C.A. et al.* Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // *Gut*. 2012. Vol. 61. № 5. P. 646–664.
2. *Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J.* Pathogenesis of Helicobacter pylori infection // *Clin. Microbiol. Rev.* 2006. Vol. 19. № 3. P. 449–490.
3. *Conteduca V., Sansonno D., Lauletta G. et al.* H. pylori infection and gastric cancer: state of the art (review) // *Int. J. Oncol.* 2013. Vol. 42. № 1. P. 5–18.
4. *IARC Helicobacter pylori Working Group.* Helicobacter pylori eradication as a strategy for preventing gastric cancer. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2014.
5. *Bornschein J., Malfertheiner P.* Helicobacter pylori and gastric cancer // *Dig. Dis.* 2014. Vol. 32. № 3. P. 249–264.
6. *Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al.* Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis // *Gut*. 2015. Vol. 64. № 9. P. 1353–1367.
7. *Fuccio L., Zagari R.M., Eusebi L.H. et al.* Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? // *Ann. Intern. Med.* 2009. Vol. 151. № 2. P. 121–128.
8. *Lee Y.C., Chen T.H., Chiu H.M. et al.* The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: a community-based study of gastric cancer prevention // *Gut*. 2013. Vol. 62. № 5. P. 676–682.
9. *Wroblewski L.E., Peek R.M.Jr., Wilson K.T.* Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk // *Clin. Microbiol. Rev.* 2010. Vol. 23. № 4. P. 713–739.
10. *Курилович С.А., Реуцетников О.В.* Эпидемиологические исследования в гастроэнтерологии: многолетний сибирский опыт изучения Helicobacter pylori и ассоциированных заболеваний // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015. № 3 (115). С. 4–10.
11. Табачная эпидемия в России: причины, последствия, пути преодоления. Доклад комиссии Общественной палаты Российской Федерации по социальной и демографической политике и Общественного совета Центрального федерального округа. М., 2009.
12. *Global Status Report on Alcohol and Health, World Health Organization*, 2014.
13. *Бордин Д.С., Бяхов М.Ю., Федуленкова Л.В.* «Серологическая биопсия» и скрининг рака желудка // *Злокачественные опухоли*. 2014. № 2(9). С. 30–36.
14. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М., 2015.
15. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. М., 2014.
16. *Graham D.Y., Fischbach L.* Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance // *Gut*. 2010. Vol. 59. № 8. P. 1143–1153.
17. *Маев И.В., Кучерявый А.Ю., Андреев Д.Н.* Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии // *Лечащий врач*. 2014. № 4. С. 73–79.
18. *Sun Q., Liang X., Zheng Q. et al.* High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial Helicobacter pylori eradication // *Helicobacter*. 2010. Vol. 15. № 3. P. 233–238.
19. *Malfertheiner P.* Infection: Bismuth improves PPI-based triple therapy for H. pylori eradication // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 7. № 10. P. 538–539.
20. *Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И. и др.* Висмута трикалия дицитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012. № 8. С. 92–97.
21. *Ciccaglione A.F., Cellini L., Grossi L., Marzio L.* Quadruple therapy with moxifloxacin and bismuth for first-line treatment of Helicobacter pylori // *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 18. № 32. P. 4386–4390.
22. *Бордин Д.С., Машарова А.А., Хомерики С.Г.* Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012. № 5. С. 99–106.
23. *Liu W.Z., Xiao S.D., Hu P.J. et al.* A new quadruple therapy for Helicobacter pylori using tripotassium dicitrate bismuthate, furazolidone, josamycin and famotidine // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000. Vol. 14. № 11. P. 1519–1522.
24. *Минушкин О.Н., Иванова Е.В.* Влияние эрадикации Helicobacter pylori на рецидивы язвенных кровотечений // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008. № 4. С. 12–16.
25. *Lazebnik L.B., Bordin D.S., Masharova A.A.* Bismuth improves the effectiveness of H. pylori eradication // *Helicobacter*. 2009. Vol. 14. № 4. P. 401.
26. *Корниенко Е.А., Паролова Н.И.* Проблема диагностики и лечения инфекции Helicobacter pylori у детей в свете рекомендаций международного консенсуса Маастрихт-IV // *Вопросы детской диетологии*. 2013. Т. 11. № 5.
27. *Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. и др.* Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013. № 5. С. 3–11.
28. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шентулин А.А.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012. Т. 22. № 1. С. 87–89.



29. Гуляев П.В. Оптимизация внебольничной медицинской помощи больным кислотозависимыми заболеваниями: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2011.
30. Гзубина Р.И., Литвиненко М.М., Сорокиных И.В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2011. Т. 4. № 4. С. 3–7.
31. Бордин Д.С., Янова О.Б., Абдулхаков Р.А. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (протокол Hp-EuReg): первые результаты российских центров // Терапевтический архив. 2016. Т. 88. № 2. С. 33–38.
32. McNicholl A.G., Tepes B., Gasbarrini A. et al. Pan-European Registry on *H. pylori* Management: interim analysis // Gastroenterology. 2014. Vol. 146. № 5. S-395.
33. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С. Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, в условиях реальной клинической практики: результаты наблюдательной программы «ПАРАД» // Вестник практического врача. 2014. Т. 3. № 3. С. 31–41.
34. Цуканов В.В., Третьякова О.В., Амельчугова О.С. и др. Распространенность атрофического гастрита тела желудка у населения г. Красноярска старше 45 лет // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012. Т. 22. № 4. С. 27–31.
35. Moayyedi P., Wason C., Peacock R. et al. Changing patterns of *Helicobacter pylori* gastritis in long-standing acid suppression // *Helicobacter*. 2000. Vol. 5. № 4. P. 206–214.
36. Pounder R.E., Williams M.P. The treatment of *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997. Vol. 11. Suppl. 1. P. 35–41.
37. Graham D.Y., Opekun A.R., Yamaoka Y. et al. Early events in proton pump inhibitor-associated exacerbation of corpus gastritis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 17. № 2. P. 193–200.
38. Sjødahl K., Lu Y., Nilsen T.I. et al. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study // *Int. J. Cancer*. 2007. Vol. 120. № 1. P. 128–132.
39. Лазебник Л.Б. Терапевтическая служба и состояние здоровья москвичей. Доклад на заседании Московского городского научного общества терапевтов, 2009.
40. Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Бикбулатова Е.А. Эффективность эрадикационной терапии и комплаентность пациента // *Consilium Medicum*. 2013. Т. 15. № 8. С. 14–16.

### Diagnosics and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Russia: Results of Prospective Observational Program

L.B. Lazebnik<sup>1</sup>, D.S. Bordin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Russian Scientific Gastroenterology Society

<sup>2</sup> Moscow Clinical Scientific Center Department of Moscow Healthcare

Contact person: Leonid Borisovich Lazebnik, leonid.borisl@gmail.com

The data from 'Prospective observational program (registry) for adult patients with *H. pylori*-associated diseases treated with anti-helicobacter therapy including tri-potassium bismuth dicitrate (De-Nol), josamicyn (Wilprafen Soljutab), amoxicillin (Flemoxin Soljutab) and proton pump inhibitor in routine clinical practice' are presented in the paper.

**Objective** – to analyze regional specific features for practical use of Recommendations on diagnostics and treatment of diseases associated with *H. pylori*, prepare medical information on patients (diagnosis, risk factors of stomach cancer etc.) obtaining a four-component *H. pylori* eradication protocol consisting of tri-potassium bismuth dicitrate (De-Nol), josamicyn (Wilprafen Soljutab), amoxicillin (Flemoxin Soljutab) and proton pump inhibitor as well as assess efficacy of *H. pylori* eradication protocol and rate of adverse events developing during a four-component anti-*Helicobacter pylori* therapy.

**Materials and Methods.** Patients with *H. pylori*-associated diseases administered with a four-component anti-*H. pylori* protocol were enrolled to the study. Examination plan, diagnostics tools and control for therapeutic efficacy were determined by a ward physician during an every-day clinical practice, with non-fixed visiting intervals. The data obtained were assessed by using descriptive statistical methods.

**Results.** Individual record sheets from 2661 patients were analyzed during the study. It was found that 98.4% patients undergoing eradication protocol suffered from peptic ulcer disease or chronic gastritis. Apart from that, 55% patients had one or more risk factors of developing stomach cancer. In Russia, a rapid urease assay, histologic biopsy test and detection of anti-*H. pylori* antibodies are among the most common methods for diagnosing *H. pylori*. A coprological assay for detecting *H. pylori* antigens has becoming increasingly used. Invasive assays were used in 74.5% cases during primary diagnostics of *H. pylori* infection, whereas non-invasive methods including coprological assay for *H. pylori* antigen were used to assess efficacy of eradication therapy. In 50% cases, deviations from the current recommendations on controlling efficacy of eradication therapy were allowed by physician. It was found that *H. pylori* eradication was achieved in 91.9% of patients treated with a therapeutic protocol consisting of proton pump inhibitor, tri-potassium bismuth dicitrate (De-Nol), amoxicillin, and josamicyn. In 78.9% patients was considered to have a good tolerability reaching. Adverse events were recorded in 4.9% patients.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, eradication therapy, tri-potassium bismuth dicitrate, josamicyn, amoxicillin

гастроэнтерология

# Восстановление слизистой желудочно-кишечного тракта или снижение кислотности желудка? Приоритеты в лечении

С.С. Вялов

Адрес для переписки: Сергей Сергеевич Вялов, svialov@mail.ru

*Повреждение и воспаление слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки возникают при различной патологии. Распространенность этих состояний возрастает, равно как и риск развития осложнений. В статье приведены последние данные об использовании различных групп препаратов, в частности ингибиторов протонной помпы. Проанализированы возможности применения гастропротекторов, их механизм действия и эффективность. Представлены результаты исследований новых препаратов и ребамипида.*

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, хронический гастрит, атрофический гастрит, гастропатия, энтеропатия, тактика лечения, восстановление слизистой оболочки, гастропротектор, ребамипид

**В**оспалительные заболевания желудка подразделяют на гастриты и гастропатии. Термин «гастрит» используют в основном для обозначения воспалительного процесса, связанного с повреждением слизистой оболочки. Гастропатия не подразумевает воспаления. Однако повреждение и регенерация эпителиальных клеток не всегда сопровождаются воспалением слизистой оболочки. При этом минимальное повреждение и регенерация эпителиальных клеток или отсутствие признаков воспаления соответствуют понятию «гастропатия». Из-за расхождения

в понимании термина заблуждения возникают чаще при эндоскопической характеристике гастрита. Последнее же слово остается за гистологическими признаками. Причины, естественное течение заболевания и терапевтические подходы различны для гастрита и гастропатии. Так, гастрит может быть аутоиммунной этиологии, может стать следствием инфекции, результатом медикаментозного воздействия, реакций гиперчувствительности или стресса. Гастропатия провоцируется эндогенными или экзогенными раздражителями, такими как билиарный рефлюкс, алкоголь, аспирин

или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а также может быть результатом ишемии, стресса или хронического процесса.

В реальной клинической практике термин «гастрит» эндоскописты часто используют для описания состояния слизистой оболочки желудка, а именно визуальной гиперемии и отечности. Поэтому для верификации диагноза необходима биопсия.

## Классификация

На сегодняшний день универсальной классификации поражений желудка не существует, хотя предложено множество вариантов, например Сиднейская классификация или классификация OLGA. Основными критериями служат гистологическая картина, длительность развития процесса, этиология и патогенез [1–3].

Пробелы в понимании причин развития заболевания, различия в номенклатуре и терминологии предполагают сосуществование различных типов гастрита и гастропатии у одного пациента (рис. 1). Большинство классификаций выделяют острый, кратковременный и долговременный хронический процесс. Различие между острым и хроническим вариантом

заключается в типе воспалительного процесса. Острый гастрит характеризуется нейтрофильной инфильтрацией, хронический – смешанной мононуклеарной инфильтрацией с преобладанием лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов [4, 5].

### Диагностика

Биопсия слизистой оболочки позволяет различить острый гастрит, хронический гастрит и гастропатию (рис. 2). Гистологические находки различны. В частности, они могут как подтверждать, так и опровергать полученную ранее информацию. Результаты исследований описательной части эндоскопии и данных биопсии демонстрируют несоответствие визуальной и гистологической картины более чем в 57% случаев. Это лишний раз доказывает, что визуальные изменения – гиперемия, эритема, отек, атрофия могут быть не подтверждены гистологически, а ряд заболеваний протекает без визуальных изменений слизистой оболочки [6–11].

К сожалению, в современной клинической практике доступность биопсии и гистологического исследования крайне низкая. Посильный вклад в диагностику вносят лабораторные исследования (рис. 3). Так, при определении гастрина и пепсиногена, а также их соотношений можно заподозрить атрофию, которую впоследствии подтвердит гистологическое исследование. Низкий уровень пепсиногена I напрямую связан с кишечной метаплазией у 88% пациентов. Соотношение пепсиногенов I/II четко коррелирует с метаплазией и атрофическим гастритом. Современные методы выявления инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*, антигенов бактерии в кале более достоверны по сравнению с экспресс-диагностикой и уреазными тестами. Все чаще встречается аутоиммунное поражение желудка, предварительно подтверждаемое наличием антител к париетальным клеткам желудка и окончательно верифицируемое гистологически [12–17].



Рис. 1. Классификация гастритов



Рис. 2. Биопсия при гастроскопии: локализация и цели проведения

### Подходы к лечению

За последние 20 лет лечение эрозивных и воспалительных процессов, пептических язв желудка изменилось. Это связано с новым толкованием этиологии повреждения слизистой оболочки желудка. Лечение предполагает применение:

- **антибактериальных препаратов:** амоксициллина, кларитромицина, метронидазола, тетрациклина, ципрофлоксацина, левофлоксацина. Показаны при язвах, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией;
- **антисекреторных препаратов:**  $H_2$ -блокаторов, ингибиторов протонной помпы (ИПП). Являются основой подавления секреции желудка для заживления язвенного дефекта. Проведение основной терапии не показано после выполнения эрадикации *H. pylori* [18];

- **препаратов других групп и гастропротекторов:** антацидов, препаратов висмута, сукральфата. Продemonстрировали эффективность в период, когда роль хеликобактерной инфекции еще не была установлена. Оказывали положительное действие у большинства *H. pylori*-положительных пациентов с язвенной болезнью. Эффективность этих препаратов при повреждениях, индуцированных НПВП, а также при поражениях желудка, не связанных с НПВП и *H. pylori*, не изучена, поэтому они не включены в стандарты лечения. Исключение составляют препараты висмута, являющиеся частью терапии инфекции, вызванной *H. pylori*;
- **аналоги простагландинов** (мизопростол). Эффективны в целях профилактики НПВП-индуцированных язв. В качестве

Пепсиноген I Маркер атрофии слизистой тела желудка	Норма 30–165 мкг/л	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Высокая кислотность желудочного сока</li> <li>■ Риск развития рака двенадцатиперстной кишки и пищевода Барретта</li> </ul>
		↓	Степень тяжести атрофических изменений тела желудка <ul style="list-style-type: none"> <li>■ менее 30–50 мкг/л – атрофия средней степени</li> <li>■ менее 30 мкг/л – атрофия тяжелой степени</li> </ul>
Пепсиноген II Маркер воспаления и атрофии слизистой оболочки всего желудка	Норма 3–15 мкг/л	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Острый или хронический гастрит</li> <li>■ Воспалительные процессы в стенке желудка</li> <li>■ Высокий риск развития язвы желудка</li> <li>■ Синдром Золлингера – Эллисона</li> </ul>
		↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Атрофия слизистой оболочки желудка</li> <li>■ Гастрэктомия</li> <li>■ Болезнь Аддисона</li> <li>■ Микседема</li> </ul>
Соотношение пепсиногенов I/II	Норма 2,5–6,0	↕	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Атрофические изменения в теле желудка</li> <li>■ Высокий риск развития рака желудка</li> </ul>
Гастрин-17 базальный (G-17B) Маркер повышенной кислотности желудка	Норма 1–10 пмоль/л	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Повышенная кислотность желудочного сока</li> <li>■ Высокий риск развития язвы желудка</li> <li>■ Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь</li> <li>■ Пищевод Барретта</li> </ul>
		↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Атрофия антрального отдела (+G-17S)</li> <li>■ Требуется уточнение G-17S (определение G-17B после белковой нагрузки: увеличение показателя в 4–5 раз через 20 минут)</li> </ul>
Гастрин-17 стимулированный (G-17S) Маркер антральной атрофии желудка	Норма 5–30 пмоль/л	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Атрофия антрального отдела желудка (+G-17B)</li> </ul>
		↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Фактор риска развития рака антрального отдела желудка</li> </ul>
Антитела к <i>Helicobacter pylori</i> Маркер инфекции, вызванной <i>H. pylori</i>	Норма менее 30 ИФЕ	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Наличие инфекции, вызванной <i>H. pylori</i></li> </ul>
		↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Снижение количества возбудителя</li> <li>■ Контроль эрадикационной терапии</li> </ul>

Рис. 3. Интерпретация результатов гастропанели

средств, способствующих заживлению, не изучены;

- стимуляторы синтеза простагландинов (ребамипид). Эффективны в заживлении эрозивных и язвенных дефектов, при поражении НПВП слизистой оболочки желудка и кишечника, а также в комплексе с другими препаратами при антихеликобактерной терапии. Ряд исследований посвящен эффективности ребамипида при функциональных нарушениях.

### H<sub>2</sub>-блокаторы

Блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов ингибируют секрецию соляной кислоты в желудке путем блокирования в париетальных клетках рецепторов гистамина. Такие препараты, как ранитидин и фамотидин, до сих пор используются в качестве

основной терапии пептических язв желудка, в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и диспепсии. Однако достижение необходимого уровня подавления секреции соляной кислоты у H<sub>2</sub>-блокаторов менее выражено, чем у ИПП.

H<sub>2</sub>-блокаторы в адекватных дозах эффективны в ингибировании желудочной секреции, профилактике НПВП-индуцированных язв, заживлении пептических язв. Ранее их преимуществом считалось наличие инъекционных форм. Однако современные ИПП выпускаются в такой же форме. При этом ИПП показывают лучшие результаты в заживлении слизистой оболочки как дуоденальной зоны, так и желудка. У пациентов с НПВП-индуцированным поражением ИПП

также эффективнее H<sub>2</sub>-блокаторов [19–21].

Побочные эффекты H<sub>2</sub>-блокаторов включают редкие тяжелые нарушения, такие как почечная и печеночная токсичность. Наиболее известные гинекомастия и эректильная дисфункция были связаны в основном с приемом циметидина. С появлением ранитидина данная проблема была решена. Однако H<sub>2</sub>-блокаторы остаются востребованными в силу низкой стоимости и хорошего профиля безопасности. Кроме того, в ряде случаев меньшее подавление секреции кислоты считается преимуществом. В начале лечения наблюдается выраженный клинический эффект, который со временем утрачивается. Уменьшение эффективности блокирования связано с компенсаторным усилением других путей синтеза соляной кислоты. Появляется необходимость в увеличении дозы, что сопровождается ростом числа побочных эффектов. Отмена препарата приводит к развитию синдрома отмены и кислотного рикошета. Как следствие – болезнь возвращается в стадию обострения.

### Ингибиторы протонной помпы

Ингибиторы протонной помпы (омепразол, эзомепразол, лансопразол, декслансопразол, рабепразол, пантопразол) эффективно блокируют секрецию соляной кислоты посредством необратимого связывания и ингибирования H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> АТФазного насоса на поверхностной мембране париетальных клеток (рис. 4).

Все ИПП имеют сходный уровень клинической эффективности в достижении ингибирования секреции при наличии небольших различий, демонстрируемых разными препаратами в стандартных клинических дозах. Например, эзомепразол более эффективен при лечении эзофагитов. Небольшое различие имеется между омепразолом быстрого высвобождения и лансопразолом и пантопразолом. Двойная доза рекомендуется при язвах большого размера, но не требуется при дуоденальных

язвах. Изучена эффективность фиксированной дозы комбинации эзомепразола и ибупрофена в целях профилактики НПВП-индуцированных гастродуоденальных повреждений [22, 23].

Напротив, различия в частоте заживления между разными ИПП рассматривались в клинических исследованиях при эзофагитах, но не изучались при язвенных поражениях. В итоге используется подход, основанный на клиническом опыте. Если стандартная доза ИПП не приводит к улучшению, ее увеличивают в два раза. Если и это не дает желаемого результата, пациента переводят на другой ИПП. Данные особенности связывают с индивидуальными свойствами ферментов системы цитохрома P450 в печени, через которые осуществляется метаболизм большинства ИПП. Эзомепразол или омепразол быстрого высвобождения может быть более эффективным по сравнению с другим ИПП. Омепразол назначают перед сном или ужином. Подобный режим приема часто используется при рефрактерных язвах [24].

### Сравнение эффективности антисекреторных препаратов

По сравнению с  $H_2$ -блокаторами ИПП наиболее эффективны и характеризуются более продолжительным ингибированием секреции. ИПП эффективнее в заживлении желудочных и дуоденальных язв, а также слизистой оболочки желудка.  $H_2$ -блокаторы обладают меньшим потенциалом ингибирования секреции, требуют более продолжительного периода лечения. Частота заживления язв на фоне их применения сопоставима с таковой при использовании ИПП для неосложненных язв. Преимуществом ИПП перед  $H_2$ -блокаторами является возможность использования в эрадикационной терапии *H. pylori* и лечении гиперсекреторных состояний, например гастриномы и рефрактерных язв [25, 26].

В каждом случае лечение должно быть адаптировано. Снижение секреции с помощью  $H_2$ -блокаторов связано с формированием то-

лерантности, часто наблюдаемой у лиц с низкой клинической эффективностью лечения. Толерантность не характерна для ИПП, но их эффективность зависит от метаболизма.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) и Европейское медицинское агентство предупреждают о риске развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне одновременного применения омепразола и ИПП с клопидогрелом и другими препаратами кардиологического профиля.

### Новое об ингибиторах протонной помпы

О значимости проблемы ИПП напомнил Питер Малфертейнер (Peter Malfertheiner) (заведующий отделением гастроэнтерологии, гепатологии и инфекционных заболеваний Университета имени Отто фон Герике в Магдебурге, Германия), представивший доклад на Европейской гастро неделе в октябре 2015 г. Профессор является одним из основателей и разработчиков стратегии терапии ИПП и антихеликобактерной терапии. По его словам, при длительном применении ИПП высока частота побочных эффектов.

На сегодняшний день представлено 18 067 публикаций по проблематике ИПП, отражающих стоимость лечения, эффективность препаратов и озабоченность по поводу их безопасности. Кандидатами для длительной терапии являются больные ГЭРБ, пациенты, принимающие НПВП или аспирин, а также пациенты с функциональной диспепсией. Среди больных ГЭРБ до 97% получают ИПП как первый этап терапии. Тем не менее ИПП не влияют на моторику и тонус верхних отделов желудочно-кишечного тракта, равно как и на уменьшение воспаления слизистой оболочки. По мнению П. Малфертейнера, крайне важно проводить точную диагностику наличия воспаления, рефлюкса и функциональной диспепсии. Серьезную угрозу в отношении развития побочного действия от длительного приема представляет безрецептурный отпуск ИПП.

Отдельного внимания заслуживает синдром отмены ИПП. Действительно, отмена  $H_2$ -блокаторов (ранитидин, фамотидин) приводила к синдрому рикошета и резкому возрастанию секреции соляной кислоты. При терапии ИПП присутствует отсроченный синдром рикошета, то есть секреция соляной кислоты в желудке возрастает через 15 дней после

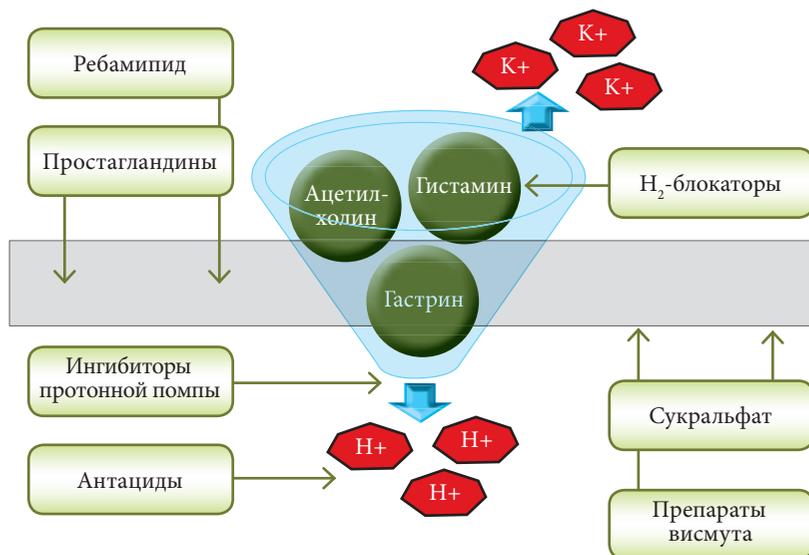


Рис. 4. Механизм действия препаратов, применяемых при воспалении слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта

В комплексной терапии воспалительных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта целесообразно использовать индукторы синтеза простагландинов с протективными и репаративными свойствами. Препаратом выбора является ребамипид

прекращения приема препаратов. Симптомы диспепсии развиваются после прекращения приема ИПП даже у здоровых добровольцев. Механизм развития данного явления объясняется просто. Блокирование секреции соляной кислоты на уровне париетальных клеток приводит к компенсаторному увеличению их количества. Общая масса париетальных клеток возрастает, но блокируются они полностью и необратимо. Постепенное обновление париетальных клеток происходит отсроченно [27–29].

В числе побочных эффектов длительной терапии ИПП П. Малфертейнер назвал развитие синдрома избыточного бактериального роста, фундальных полипов желудка, железодефицитной анемии, нарушение всасывания кальция и резорбцию костной ткани, развитие дефицита витамина В<sub>12</sub>, магния, увеличение риска развития пневмонии и клостридиального колита, а также снижение эффективности клопидогрела [30].

### Антациды

О способности антацидов, содержащих гидроксиды алюминия и магния, связывать соляную кислоту желудочного сока известно давно. Еще в античные времена использовали богатые карбонатом кальция измельченные части кораллов.

Назначение антацидов с высокой буферной емкостью способствует заживлению язв. Это заживление связано не только с нейтрализацией соляной кислоты же-

лудка, но и с другими факторами. Кроме того, опыты на животных показали защитный эффект антацидов на слизистую оболочку желудка при химических повреждениях независимо от их буферных свойств в отношении кислоты.

Существует несколько гипотез о механизме кислото-независимого действия антацидов [31–33]:

- ✓ гидроксид алюминия связывает факторы роста и усиливает их действие на язву, возможно улучшая доставку факторов роста в поврежденной слизистой;
- ✓ антациды стимулируют ангиогенез в поврежденной слизистой оболочке;
- ✓ антациды связывают желчные кислоты, а также уменьшают пептическую активность;
- ✓ тяжелые металлы подавляют *H. pylori*, но не приводят к эрадикации.

Остается неясным, какие из этих факторов являются ключевыми и приводят к заживлению язвы.

Побочные эффекты антацидов зависят от качественного состава и длительности применения. Магнийсодержащие антациды могут обуславливать диарею и гипермагниемии; они значимы только у пациентов с почечной недостаточностью. Антациды могут также содержать натрий и приводить к перегрузке у ряда пациентов. Потребление большого количества кальция и абсорбируемых щелочей, частично карбоната кальция, провоцирует гиперкальциемию, алкалоз и почечные нарушения, известные как молочнокислотный синдром. Часть побочных эффектов нередко связана с абсорбцией и токсичностью алюминия [34].

### Сукральфат

Сукральфат по своей структуре является сульфатом полисахарида в комплексе с хлоридом алюминия. Он предотвращает острые химические повреждения слизистой оболочки и способствует заживлению хронических язвенных дефектов без ее повреждения кислотой или пепсином либо значимым кислотным буфером.

Как и алюминийсодержащие антациды, сукральфат стимулирует ангиогенез и формирование грануляционной ткани, скорее всего за счет связывания факторов роста. Сукральфат также связывается с поврежденной тканью и тем самым способствует улучшению доставки факторов роста и уменьшению доступа кислоты и пепсина [35].

Гидроксид алюминия опосредует часть эффектов сукральфата. Полисахарид за счет распределения сульфгидрильных групп способствует снижению оксидантного повреждения эпителиальных клеток. Связывание действующего вещества с основанием язвенного дефекта способствует поддержанию уровня pH выше 3,5. Сукральфат подавляет *H. pylori* и ингибирует желудочную секрецию у пациентов с дуоденальными язвами. Однако данных об оценке этого действия у *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных пациентов нет [36].

Сукральфат имеет минимальное количество побочных эффектов, за исключением тех, которые связаны с токсичностью алюминия. Он может связывать другие лекарственные средства, однако это действие минимально.

На фоне приема сукральфата или жидких антацидов в дозе 120 ммоль в течение четырех недель значительно повышается уровень алюминия в сыворотке и моче. Терапевтическая доза сукральфата содержит 0,8 г алюминия. Он выводится почками и может приводить к развитию нефротоксичности и анемии. Гидроксид алюминия блокирует всасывание фосфатов в кишечнике, и на фоне двухнедельной терапии может развиваться значимая гипофосфатемия. Сукральфат также связывает фосфаты, и его сочетание с антацидами усиливает этот нежелательный эффект.

### Препараты висмута

Некоторые формы висмута использовались в лечении язвенной болезни задолго до того, как стало известно о роли *H. pylori*. Коллоидный висмута субцитрат, извест-

ный также как висмута трикалия дицитрат, и висмута субсалицилат используются в лечении инфекции, вызванной *H. pylori* [37].

Наиболее интересным представляется действие солей висмута в подавлении *H. pylori*. Висмут неэффективен при *H. pylori*-негативных язвах. Однако результаты ряда исследований, проведенных до открытия *H. pylori*, демонстрируют и другие эффекты препаратов висмута, способствующих заживлению язвенных дефектов [38, 39].

Висмут не блокирует и не нейтрализует соляную кислоту, блокирует пептическую активность, но не секрецию пепсина. В краях язвы обнаруживаются макрофаги, которые вероятнее всего и вызывают заживление язв [40].

В толстом кишечнике соли висмута взаимодействуют с сульфидами, образуя сульфид висмута, который окрашивает стул [41].

Эффект препаратов висмута обусловлен формированием защитной слизистой пленки на поверхности тканей в комплексе с поврежденными белками. Препараты коллоидного висмута по механизму действия близки к сукральфату. Они оказывают местное влияние, образуя пленку, которая покрывает язву и предохраняет ее от воздействия желудочного сока. Препараты висмута абсорбируют пепсин, повышают уровень эндогенных простагландинов, стимулируют образование слизи.

Применение препаратов висмута в составе эрадикационной терапии позволяет преодолевать резистентность *H. pylori* к метронидазолу и кларитромицину. Эффективность эрадикации значительно повышается. В ряде случаев (по разным данным – до 30%) эрадикация может осуществляться только за счет препаратов висмута. Важным моментом является полное отсутствие штаммов *H. pylori*, резистентных к солям висмута [42].

Препараты висмута опасны собственн интоксикацией висмутом, первоначально связанной с субгаллатом висмута, используемым в высокой дозе длительно. Адсор-

бция висмута зависит от соли: коллоидный висмута субцитрат всасывается лучше, чем субсалицилат или субнитрат. При длительном приеме возможно развитие энцефалопатии вследствие накопления висмута в центральной нервной системе. Кроме того, из-за накопления солей салициловой кислоты салицилаты следует принимать с осторожностью.

### Простагландины

Простагландины, особенно группы E и I, ингибируют секрецию соляной кислоты за счет селективного снижения способности париетальных клеток к продукции цАМФ в ответ на гистамин. Они также усиливают защитные свойства слизистой оболочки [43]. Возможности восстановления язвенных дефектов множества простагландинов изучаются. Только мизопропрост зарегистрирован FDA не для восстановления слизистой оболочки, а для профилактики НПВП-индуцированных поражений. Пероральный мизопропрост оказывает значительный антисекреторный эффект, при длительном применении регистрируется минимум побочных эффектов [44].

Наиболее частыми побочными эффектами являются схваткообразные боли в животе и диарея. Решить проблему не представляется возможным, поэтому применение простагландинов ограничивается приверженностью лечению. Рекомендации предлагают отказ от применения слабительных на фоне приема мизопростола, постепенное увеличение дозы по мере переносимости. Немаловажно и то, что простагландин E утеротопичен, вместе или отдельно от мифепристона мизопропрост способен индуцировать аборт. Мизопропрост не рекомендован беременным и кормящим женщинам [45].

### Индукторы синтеза простагландинов

Ребамипид был разработан в Японии в 1989 г. для лечения пептических язв. Механизм его действия отличается от такового

антисекреторных препаратов. Ребамипид оказывает заживляющее действие на язвы.

Индукторы синтеза – это вещества, оказывающие стимулирующее влияние на синтез простагландинов и гликопротеинов в слизистой оболочке желудка и кишечника, ингибирующие воспалительные цитокины и хемокины, а также активацию нейтрофилов в слизистых оболочках.

В научных работах показано действие ребамипида на циклооксигеназу-2, рецепторы простагландина E, факторы роста, белки теплового шока, оксид азота, молекулы адгезии, нейтрофилы. Ребамипид способствует улучшению кровоснабжения слизистой оболочки желудка, активизирует ее барьерную функцию, усиливает пролиферацию и обмен эпителиальных клеток желудка, оказывает гастропротективный эффект при воздействии на слизистую оболочку НПВП.

Ребамипид изучается достаточно давно. Особый интерес вызывает юбилейная публикация, посвященная 15-летию препарата и обобщающая результаты исследований за этот период. При введении в PubMed ключевого слова *rebamipide* определяются 183 статьи за последние десять лет и 72 статьи за последние три года. В новых работах показаны влияние ребамипида на циклооксигеназу-2, стимулирование синтеза простагландина E<sub>2</sub> и GI E<sub>2</sub>, факторов роста, адгезию молекул, *H. pylori* [46].

Ребамипид имеет хорошую доказательную базу (более 15 рандомизированных исследований с участием 965 пациентов), подтверждающую его преимущества перед плацебо. Важно, что ребамипид дает достоверный прирост эффективности в комбинации с ИПП [47].

В рамках одной публикации невозможно рассказать обо всех особенностях этого уникального препарата, поэтому остановимся на наиболее важном, на наш взгляд, его свойстве – восстановлении слизистой оболочки желудка.



### Ребамипид, сукральфат и мизопростол

В китайском сравнительном исследовании ребамипида и сукральфата 453 пациента с эндоскопически подтвержденным эрозивным гастритом получали лечение в течение восьми недель. Ребамипид продемонстрировал более сильное подавляющее воздействие на воспаление слизистой оболочки при хроническом эрозивном гастрите по сравнению с сукральфатом [48].

Интересны результаты корейского исследования, в ходе которого сравнивали эффективность ребамипида с таковой мизопростола при НПВП-повреждениях слизистой оболочки в течение 12 недель. Повреждение слизистой оболочки желудка оценивали по результатам гастроскопии. Частота распространенности язвенных дефектов после лечения в группе ребамипида составила 4,5%, в группе мизопростола – 4,4%. То есть эффективность ребамипида при НПВП-индуцированных язвах была эквивалентна таковой мизопростола, но побочные явления отсутствовали [49].

### Ребамипид и эрадикационная терапия

В японском исследовании изучали эффективность ребамипида при заживлении язв желудка после эрадикации *H. pylori* у 309 пациентов. Частота заживле-

ния язв в группе ребамипида была выше [50].

Ребамипид также препятствует адгезии *H. pylori*, что статистически достоверно повышает процент эрадикации. От использования двойной и тройной терапии отказались из-за низкой эффективности. Добавление же ребамипида значительно повышает процент эрадикации инфекции. При выделении штаммов с феноменом полирезистентности, устойчивых и к метронидазолу, и к кларитромицину, сочетание ребамипида и двойной терапии может стать приоритетным [51].

### Ребамипид и эндоскопическая подслизистая резекция

Наиболее наглядно потенциал ребамипида в восстановлении слизистой оболочки демонстрируют результаты корейского исследования, проведенного в пяти клиниках. В исследовании участвовали 290 пациентов, которым выполняли эндоскопическую подслизистую резекцию по поводу аденомы желудка или раннего рака желудка. Пациенты получали лечение в течение четырех недель после резекции. Комбинированная терапия ребамипидом и ИПП служила независимым прогностическим фактором для высокой частоты заживления язв [52].

В японском исследовании пациенты получали лечение в течение восьми недель после эндоскопи-

ческой подслизистой резекции. В исследовании оценивали долю пациентов, у которых язвы заживали в рубцовой стадии. Полное излечение отмечалось у 54,8% пациентов группы ИПП и у 86,7% больных группы комбинированной терапии с ребамипидом. Среди пациентов с тяжелым атрофическим гастритом излечение зафиксировано у 30,0% в группе ИПП и 92,9% в группе комбинированной терапии с ребамипидом [53].

Значительный интерес представляют результаты прямого сравнительного исследования ребамипида и ИПП. 90 пациентов, перенесших эндоскопическую подслизистую резекцию, были рандомизированы на две группы – ИПП и ребамипида. В обеих группах заживление язв было сходным: через две недели в группе ИПП соответствующий показатель составил 27,2%, в группе ребамипида – 33,3%, через восемь недель – 90,9 и 93,3% соответственно. Авторы отметили, что лечение ребамипидом более экономично и предотвращает образование грануляций. Так, через восемь недель частота грануляционных поражений после заживления язв была значительно выше в группе ИПП – 13,6%. В группе ребамипида этот показатель составил 0% (p=0,01) [54].

### Ребамипид и НПВП-энтеропатия

Что касается предотвращения повреждений слизистой оболочки подвздошной кишки, ребамипид характеризуется более высоким эффектом по сравнению с плацебо [55].

В исследовании влияния ребамипида на интенсивность НПВП-повреждений тонкого кишечника 80 здоровых добровольцев получали НПВП. На фоне применения ребамипида отмечалась тенденция к снижению среднего числа повреждений слизистой оболочки – с 25 в контрольной группе до 8,9 в группе ребамипида [56].

Показано, что ребамипид более эффективно ингибировал повреждения слизистой оболочки желудка, индуцированные аспирином



Рис. 5. Патологические состояния, при которых патогенетически оправдано и подтверждено результатами исследований использование индукторов синтеза простагландинов

и клопидогрелом, по сравнению с плацебо у здоровых лиц [57].

Согласно результатам ряда исследований, проведенных в последние годы, одним из препаратов, наиболее эффективных в восстановлении слизистой оболочки желудка, верхних отделов пищеварительной системы и тонкого кишечника, является ребамипид. Его действие доказано при дефектах слизистой оболочки различного генеза – эрозивных гастритах, язвенной болезни, патологии, вызванной приемом НПВП (рис. 5). С клинической точки зрения важны сравнительные исследования с уже имеющимися в арсенале врача препаратами, такими как сукральфат, препараты висмута, мизопростол. От других гастропротекторов ребамипид отличается явным клиническим преимуществом и лучшими показателями безопасности и переносимости, его побочные эффекты практически отсутствуют или сравнимы с плацебо. Сказанное дает основания считать ребамипид препаратом выбора для восстановления слизистой оболочки желудка.

При лечении воспалительных процессов, локализованных в верхних отделах пищеварительной системы, а также кислотозависимых заболеваний крайне важно помнить о балансе между факторами повреждения и факторами восстановления (рис. 6). Их соотношение на данный момент определяет исход и прогноз заболевания у конкретного пациента. Зачастую, концентрируясь на подавлении секреции соляной кислоты, мы забываем о восстановлении слизистой оболочки. Между тем одной из

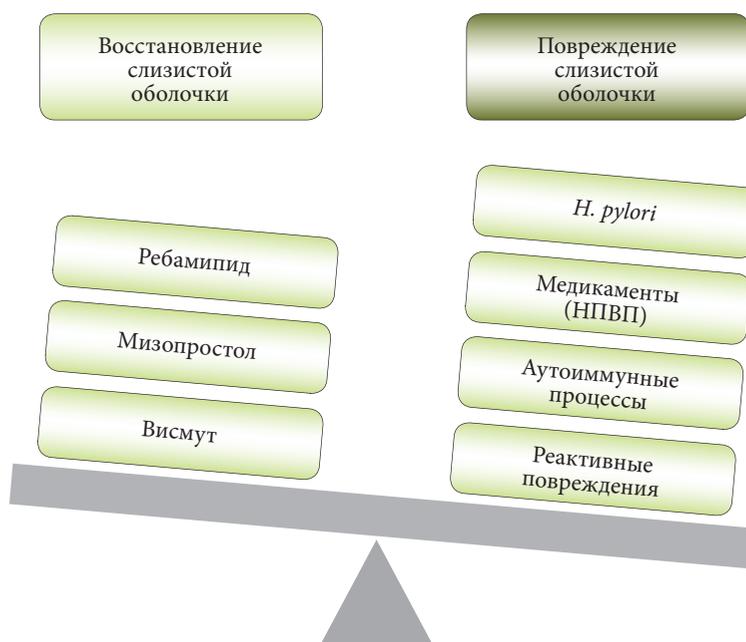


Рис. 6. Баланс в восстановлении слизистой оболочки желудка

основных терапевтических задач должно стать именно уменьшение воспаления в собственно слизистой оболочке и восстановление ее поврежденных элементов [58].

### Выводы

Воспалительные процессы в желудке могут быть классифицированы как гастрит и гастропатия. Гастрит, как правило, полиэтиологичен и сопровождается выраженными признаками воспаления. Биопсия слизистой оболочки необходима для дифференцирования острого и хронического гастрита, хронического гастрита и гастропатии, а также для подбора адекватной терапии. Биопсию с гистологическим исследованием необходимо выполнять всем па-

циентам, которым показано проведение эндоскопического исследования.

С точки зрения эффективности и скорости наступления эффекта целесообразно применение ИПП, более безопасных по сравнению с  $H_2$ -блокаторами. Однако антисекреторная терапия в свете новых данных не должна быть длительной. Ее следует назначать короткими курсами в соответствии с показаниями.

В комплексной терапии воспалительных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта целесообразно использовать индукторы синтеза простагландинов с протективными и репаративными свойствами. Препаратом выбора является ребамипид. ☉

### Литература

1. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994 // Am. J. Surg. Pathol. 1996. Vol. 20. № 10. P. 1161–1181.
2. Carpenter H.A., Talley N.J. Gastroscopy is incomplete without biopsy: clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis // Gastroenterology. 1995. Vol. 108. № 3. P. 917–924.
3. Ruge M., Meggio A., Pennelli G. et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system // Gut. 2007. Vol. 56. № 5. P. 631–636.
4. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Histological classification of gastritis and Helicobacter pylori infection: an agreement at last? The International Workshop on the Histopathology of Gastritis // Helicobacter. 1997. Vol. 2. Suppl. 1. P. S17–24.
5. Sepulveda A.R., Patil M. Practical approach to the pathologic diagnosis of gastritis // Arch. Pathol. Lab. Med. 2008. Vol. 132. № 10. P. 1586–1593.
6. Khakoo S.I., Lobo A.J., Shepherd N.A., Wilkinson S.P. Histological assessment of the Sydney classification of endoscopic gastritis // Gut. 1994. Vol. 35. № 9. P. 1172–1175.
7. Elta G.H., Appelman H.D., Behler E.M. et al. A study of the correlation between endoscopic and histological diagnoses



- in gastroduodenitis // *Am. J. Gastroenterol.* 1987. Vol. 82. № 8. P. 749–753.
8. Kaur G., Raj S.M. A study of the concordance between endoscopic gastritis and histological gastritis in an area with a low background prevalence of *Helicobacter pylori* infection // *Singapore Med. J.* 2002. Vol. 43. № 2. P. 90–92.
  9. Cronstedt J.L., Simson I.W. Correlation between gastroscopic and direct vision biopsy findings // *Gastrointest. Endosc.* 1973. Vol. 19. № 4. P. 174–175.
  10. Redéen S., Petersson F., Jönsson K.A., Borch K. Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and *Helicobacter pylori* infection in a general population sample // *Endoscopy.* 2003. Vol. 35. № 11. P. 946–950.
  11. Owen D.A. Gastritis and carditis // *Mod. Pathol.* 2003. Vol. 16. № 4. P. 325–341.
  12. Miki K., Urita Y. Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice // *J. Dig. Dis.* 2007. Vol. 8. № 1. P. 8–14.
  13. Urita Y., Hike K., Torii N. et al. Serum pepsinogens as a predictor of the topography of intestinal metaplasia in patients with atrophic gastritis // *Dig. Dis. Sci.* 2004. Vol. 49. № 5. P. 795–801.
  14. Graham D.Y., Nurgalieva Z.Z., El-Zimaity H.M. et al. Non-invasive versus histologic detection of gastric atrophy in a Hispanic population in North America // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 4. № 3. P. 306–314.
  15. Oishi Y., Kiyohara Y., Kubo M. et al. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study // *Am. J. Epidemiol.* 2006. Vol. 163. № 7. P. 629–637.
  16. Ricci C., Vakil N., Rugge M. et al. Serological markers for gastric atrophy in asymptomatic patients infected with *Helicobacter pylori* // *Am. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 99. № 10. P. 1910–1915.
  17. Haj-Sheykholeslami A., Rakhshani N., Amirzargar A. et al. Serum pepsinogen I, pepsinogen II, and gastrin 17 in relatives of gastric cancer patients: comparative study with type and severity of gastritis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 6. № 2. P. 174–179.
  18. Liu C.C., Lee C.L., Chan C.C. et al. Maintenance treatment is not necessary after *Helicobacter pylori* eradication and healing of bleeding peptic ulcer: a 5-year prospective, randomized, controlled study // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 163. № 17. P. 2020–2024.
  19. Laine L., Kivitz A.J., Bello A.E. et al. Double-blind randomized trials of single-tablet ibuprofen/high-dose famotidine vs. ibuprofen alone for reduction of gastric and duodenal ulcers // *Am. J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 107. № 3. P. 379–386.
  20. Walan A., Bader J.P., Classen M. et al. Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer // *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 320. № 2. P. 69–75.
  21. Agrawal N.M., Campbell D.R., Safdi M.A. et al. Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers: results of a double-blind, randomized, multicenter study. NSAID-Associated Gastric Ulcer Study Group // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160. № 10. P. 1455–1461.
  22. Howden C.W., Ballard E.D., Koch F.K. et al. Control of 24-hour intragastric acidity with morning dosing of immediate-release and delayed-release proton pump inhibitors in patients with GERD // *J. Clin. Gastroenterol.* 2009. Vol. 43. № 4. P. 323–326.
  23. Goldstein J.L., Hochberg M.C., Fort J.G. et al. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 32. № 3. P. 401–413.
  24. Katz P.O., Koch F.K., Ballard E.D. et al. Comparison of the effects of immediate-release omeprazole oral suspension, delayed-release lansoprazole capsules and delayed-release esomeprazole capsules on nocturnal gastric acidity after bedtime dosing in patients with night-time GERD symptoms // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 25. № 2. P. 197–205.
  25. Burget D.W., Chiverton S.G., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // *Gastroenterology.* 1990. Vol. 99. № 2. P. 345–351.
  26. Howden C.W., Hunt R.H. The relationship between suppression of acidity and gastric ulcer healing rates // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1990. Vol. 4. № 1. P. 25–33.
  27. McColl K.E., Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat // *Gastroenterology.* 2009. Vol. 137. № 1. P. 20–22.
  28. Kuipers E.J. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia // *Gut.* 2006. Vol. 55. № 9. P. 1217–1221.
  29. Reimer C., Søndergaard B., Hilsted L., Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy // *Gastroenterology.* 2009. Vol. 137. № 1. P. 80–87.
  30. Gillen D., McColl K.E. Problems associated with the clinical use of proton pump inhibitors // *Pharmacol. Toxicol.* 2001. Vol. 89. № 6. P. 281–286.
  31. Tarnawski A., Tanoue K., Santos A.M., Sarfeh I.J. Cellular and molecular mechanisms of gastric ulcer healing. Is the quality of mucosal scar affected by treatment? // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1995. Vol. 210. P. 9–14.
  32. Konturek S.J. New aspects of clinical pharmacology of antacids // *J. Physiol. Pharmacol.* 1993. Vol. 44. № 3. Suppl. 1. P. 5–21.
  33. Weberg R., Berstad K., Berstad A. Acute effects of antacids on gastric juice components in duodenal ulcer patients // *Eur. J. Clin. Invest.* 1990. Vol. 20. № 5. P. 511–515.
  34. Orwoll E.S. The milk-alkali syndrome: current concepts // *Ann. Intern. Med.* 1982. Vol. 97. № 2. P. 242–248.
  35. Soll A.H., Weinstein W.M., Kurata J., McCarthy D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease // *Ann. Intern. Med.* 1991. Vol. 114. № 4. P. 307–319.
  36. Banerjee S., El-Omar E., Mowat A. et al. Sucralfate suppresses *Helicobacter pylori* infection and reduces gastric acid secretion by 50% in patients with duodenal ulcer // *Gastroenterology.* 1996. Vol. 110. № 3. P. 717–724.
  37. Malfertheiner P., Bazzoli F., Delchier J.C. et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial // *Lancet.* 2011. Vol. 377. № 9769. P. 905–913.

38. Gorbach S.L. Bismuth therapy in gastrointestinal diseases // Gastroenterology. 1990. Vol. 99. № 3. P. 863–875.
39. Koo J., Ho J., Lam S.K. *et al.* Selective coating of gastric ulcer by tripotassium dicitrato bismuthate in the rat // Gastroenterology. 1982. Vol. 82. № 5. Pt. 1. P. 864–870.
40. Baron J.H., Barr J., Batten J. *et al.* Acid, pepsin, and mucus secretion in patients with gastric and duodenal ulcer before and after colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) // Gut. 1986. Vol. 27. № 5. P. 486–490.
41. Elder J.B. Recent experimental and clinical studies on the pharmacology of colloidal bismuth subcitrate // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. 1986. Vol. 122. P. 14–16.
42. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М., 2003.
43. Chen M.C., Amirian D.A., Toomey M. *et al.* Prostanoid inhibition of canine parietal cells: mediation by the inhibitory guanosine triphosphate-binding protein of adenylate cyclase // Gastroenterology. 1988. Vol. 94. № 5. Pt. 1. P. 1121–1129.
44. Feldman M. Prostaglandins and gastric ulcers: from seminal vesicle to misoprostol (Cytotec) // Am. J. Med. Sci. 1990. Vol. 300. № 2. P. 116–132.
45. Bianchi Porro G., Parente F. Side effects of anti-ulcer prostaglandins: an overview of the worldwide clinical experience // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. 1989. Vol. 164. P. 224–229.
46. Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y. *et al.* 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications // Dig. Dis. Sci. 2005. Vol. 50. Suppl. 1. P. S3–S11.
47. Zhang S., Qing Q., Bai Y. *et al.* Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis // Dig. Dis. Sci. 2013. Vol. 58. № 7. P. 1991–2000.
48. Du Y., Li Z., Zhan X. *et al.* Anti-inflammatory effects of rebamipide according to Helicobacter pylori status in patients with chronic erosive gastritis: a randomized sucralfate-controlled multicenter trial in China-STARs study // Dig. Dis. Sci. 2008. Vol. 53. № 11. P. 2886–2895.
49. Park S.H., Cho C.S., Lee O.Y. *et al.* Comparison of Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Complications by Rebamipide and Misoprostol: A Randomized, Multicenter, Controlled Trial-STORM STUDY // J. Clin. Biochem. Nutr. 2007. Vol. 40. № 2. P. 148–155.
50. Terano A., Arakawa T., Sugiyama T. *et al.* Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for Helicobacter pylori in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Gastroenterol. 2007. Vol. 42. № 8. P. 690–693.
51. Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Современные подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Болезни органов пищеварения. 2001. Т. 3. № 1. С. 10–15.
52. Shin W.G., Kim S.J., Choi M.H. Can rebamipide and proton pump inhibitor combination therapy promote the healing of endoscopic submucosal dissection-induced ulcers? A randomized, prospective, multicenter study // Gastrointest. Endosc. 2012. Vol. 75. № 4. P. 739–747.
53. Fujiwara S., Morita Y., Toyonaga T. A randomized controlled trial of rebamipide plus rabeprazole for the healing of artificial ulcers after endoscopic submucosal dissection // J. Gastroenterol. 2011. Vol. 46. № 5. P. 595–602.
54. Takayama M., Matsui S., Kawasaki M. *et al.* Efficacy of treatment with rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers // World. J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19. № 34. P. 5706–5712.
55. Mizukami K., Murakami K., Abe T. *et al.* Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide // World. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 17. № 46. P. 5117–5122.
56. Fujimori S., Takahashi Y., Gudis K. Rebamipide has the potential to reduce the intensity of NSAID-induced small intestinal injury: a double-blind, randomized, controlled trial evaluated by capsule endoscopy // J. Gastroenterol. 2011. Vol. 46. № 1. P. 57–64.
57. Tozawa K., Oshima T., Okugawa T. *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipide for gastric mucosal injury taking aspirin with or without clopidogrel // Dig. Dis. Sci. 2014. Vol. 59. № 8. P. 1885–1890.
58. Вялов С.С. Этиология гастритов и восстановление слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Доктор.Ру. 2014. № 3 (91). С. 70–77.

### Recovery of GI-Tract Mucosa or Decreased Gastric Acidity? Priorities in Treatment

S.S. Vyalov

Russian University of Peoples' Friendship

GMS Clinic

Contact person: Sergey Sergeevich Vyalov, svialov@mail.ru

*Damage and recovery of mucosa in esophagus, stomach and duodenum occur during various diseases. Spread of these diseases increases along with risk of developing complications. Here, recent data regarding usage of various pharmaceutical agents including proton pump inhibitors are presented in the paper. Opportunities if applying gastroprotectors as well as mode of their action and efficacy were analyzed. The results obtained after applying new drugs as well as Rebamipide are presented.*

**Key words:** peptic ulcer disease, chronic gastritis, atrophic gastritis, gastropathy, enteropathy, treatment strategy, mucosal recovery, gastroprotector, Rebamipide



# Внежелудочные проявления инфекции *Helicobacter pylori*

*Helicobacter pylori* – одна из самых распространенных инфекций в мире. В настоящее время доказана клиническая значимость инфекции *H. pylori* в развитии заболеваний гастроудоденальной зоны, таких как хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфома и рак желудка. Появились доказательства, что инфекция *H. pylori* ассоциирована с развитием ряда экстрагастроудоденальных заболеваний. Проблеме диагностики и лечения экстрагастроудоденальных заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, был посвящен симпозиум, состоявшийся в рамках 93-й Международной весенней сессии Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА).

## Инфекция *Helicobacter pylori* и патология крови

Доцент кафедры факультетской терапии, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории Института гематологии ФБГУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, к.м.н. Елена Александровна СТАДНИК рассмотрела аспекты экстрагастроудоденальных заболеваний, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*, с точки зрения врача-гематолога. Она отметила, что распространенность инфекции *H. pylori* представляет собой проблему мирового масштаба. Наиболее широ-

ко данная инфекция распространена в развивающихся странах, поскольку находится в прямой зависимости от санитарно-гигиенических условий проживания людей. Сегодня известно, что вследствие инфицирования желудка бактериями *H. pylori* развиваются MALT-лимфома (mucosa-associated lymphoid tissue), дефицит железа и витамина B<sub>12</sub>, иммунная тромбоцитопения.

Самое распространенное последствие инфицирования *H. pylori* – дефицит железа. Он возникает прежде всего из-за хронической кровопотери при эрозивном гастрите, язвенных дефектах, раке, дефектах слизистой оболочки желудка при MALT-лимфоме. Другой механизм развития дефицита железа схож с механизмом развития анемии при хроническом заболевании. Повышается синтез гепсидина (пептида, регулирующего всасывание железа), в результате чего на уровне энтероцитов блокируются всасывание железа и его повышенное депонирование в макрофагах. Причиной развития дефицита железа может

быть снижение всасывания негемового железа (железа из растительных продуктов) на уровне энтероцитов – ахлоргидрия.

Железо – жизненно необходимый микроэлемент для организма человека. Железо является основным компонентом гемоглобина и миоглобина – белка миоцитов (клеток мышечной ткани). Железосодержащие белки участвуют в процессе метаболизма коллагена, тирозина и катехоламинов. Железо как компонент некоторых ферментов (в митохондриальной дыхательной цепи, цитратном цикле, синтезе ДНК) способствует реализации основных метаболических процессов.

Метаболизм железа в организме представляет один из самых высокоорганизованных процессов. Сбалансированная ежедневная диета взрослого человека содержит около 20 мг железа, но всасывается лишь 1–2 мг в сутки. Основное место всасывания – верхние отделы тонкого кишечника. Обмен железа в организме состоит из нескольких этапов: всасывание в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), транспорт, внутриклеточный метаболизм, утилизация и реутилизация, экскреция из организма.

Если причиной развития железodefицитных состояний является хеликобактерная инфекция, то только после ее успешной эрадикации у инфицированных лиц симптомы дефицита железа купируются

## «Большая академическая гастроэнтерология – 3»

Железо входит в состав многих ферментов (цитохромы, пероксидазы, сукцинатдегидрогеназа и др.). Дефицит указанных ферментов при недостатке железа у больных, инфицированных *H. pylori*, способствует развитию не только анемии, но и тканевой сидеропении (дефициту железа в тканях).

Органами-мишенями при сидеропеническом синдроме являются кожа, ЖКТ, нервная система, сердечно-сосудистая система, мышечная ткань. Пациенты с сидеропеническим синдромом жалуются на расстройство глотания, чувство жжения в языке, спазм пищевода, что является следствием атрофии слизистой оболочки рта, глотки, пищевода с дисфагией. Симптомами сидеропенического синдрома также являются извращение вкуса, выражающееся в непреодолимом желании употребить в пищу что-либо необычное и малосъедобное (мел, зубной порошок, глину, сырое тесто, мясной фарш), страсти к острой, соленой, кислой, пряной пище, извращение обоняния (пристрастие к острым, неприятным запахам, например, бензина, ацетона, лака, нафталина).

При проведении лабораторных исследований крови пациентов с сидеропеническим синдромом выявляются изменения, характерные для гипохромной микроцитарной анемии.

Лицам с железодефицитной анемией показана терапия препаратами железа. Оценивая эффективность терапии железодефицитной анемии препаратами железа, следует помнить, что это длительный процесс. На 7–10-й день терапии увеличивается количество ретикулоцитов в крови. На 3–4-й неделе наблюдается прирост гемоглобина и числа эритроцитов. На 4–8-й неделе терапии у больных исчезают гипохромия и микро-

цитоз, показатели красной крови приходят в норму. Только после 4–6 месяцев лечения железодефицитной анемии у пациентов нормализуются показатели качества жизни.

Еще одной интересной темой для рассмотрения является развитие  $B_{12}$ -дефицитной анемии. Это заболевание обусловлено нарушением кроветворения (образования клеток крови) вследствие дефицита в организме витамина  $B_{12}$ . При  $B_{12}$ -дефицитной анемии характерно поражение кроветворной и нервной систем, ЖКТ.

Длительно существующий поверхностный хеликобактерный гастрит без соответствующего лечения трансформируется в атрофический. По данным исследований, антисекреторные препараты могут ускорять прогрессирование гастрита, ассоциированного с *H. pylori*. Эрадикация *H. pylori* у пациентов, длительно получающих ингибиторы протонной помпы (ИПП), способствует устранению воспаления и предотвращает прогрессирование гастрита до атрофической формы<sup>1</sup>.

Атрофический гастрит, связанный с инфекцией *H. pylori*, – первая причина  $B_{12}$ -дефицитной анемии (пернициозная анемия). Для пернициозной анемии характерно появление антител к париетальным клеткам желудка и антител к внутреннему фактору. При  $B_{12}$ -дефицитной анемии поражается система кроветворения, развиваются анемический синдром, связанный с основным заболеванием, а также компонент гемолиза, тромбоцитопения, лейкопения, гиперсегментация ядер нейтрофилов, ретикулоцитопения.

При прогрессирующей  $B_{12}$ -дефицитной анемии возможно поражение нервной системы. Развивается фуникулярный миелоз, который сначала проявляется демиелинизацией, а затем дегене-

С 1998 по 2008 г. было описано более 2074 пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Из них 68% больных были инфицированы *H. pylori*. Эрадикационную терапию получили 1062 (88%) пациента, после чего у 604 (57%) из них восстановился нормальный уровень тромбоцитов без специфического лечения

рацией нервных волокон в спинном мозге и спинномозговых нервах. Клиническими симптомами поражения нервной системы при пернициозной анемии могут быть слабость в ногах, ощущение мурашек, снижение сухожильных рефлексов, парализация, нарушения функций тазовых органов. Для лечения  $B_{12}$ -дефицитной анемии больным назначают препараты витамина  $B_{12}$  (цианокобаламин). Непременным условием лечения  $B_{12}$ -дефицитной анемии при обнаружении инфекции *H. pylori* является эрадикация возбудителя.

В последние годы исследователи доказали, что *H. pylori* играет роль в развитии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичная иммунная тромбоцитопения) – аутоиммунном заболевании, характеризующемся низким количеством тромбоцитов в периферической крови (менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ). Заболевание клинически проявляется петехиально-пятнистым (синячковым) типом, может быть острым и хроническим, первичным и вторичным. Иммунная тромбоцитопения чревата грозными

<sup>1</sup> Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // Gut. 2012. Vol. 61. № 5. P. 646–664.



геморрагическими осложнениями, которые проявляются кровоточивостью, кожными изменениями, кровоизлияниями во внутренние органы с серьезными кровотечениями<sup>2</sup>.

Как правило, диагноз идиопатической тромбоцитопенической пурпуры ставится методом исключения. При этом заболевании все показатели клинического анализа крови, кроме уровня тромбоцитов, остаются в пределах нормы. Для диагностики необходимо исключить заболевания, сопровождающиеся вторичной иммунной тромбоцитопенией (системные заболевания соединительной ткани, дебют хронического лимфо-пролиферативного заболевания, антифосфолипидный синдром,

вирусные инфекции и инфицирование *H. pylori*).

Результаты исследований показали, что аминокислоты вирулентных факторов VacA, CagA и уреазы B, содержащиеся на поверхностной мембране *H. pylori*, схожи по антигенному составу с гликопротеином IIIA и другими антигенами, представленными на поверхности тромбоцитов. Бактерии рода *Helicobacter* воздействуют на Fc-рецепторы моноцитов/макрофагов, что приводит к их активации и срыву иммунологической толерантности в отношении антигенов тромбоцитов<sup>3</sup>.

Таким образом, в скрининг на наличие первичной иммунной тромбоцитопении обязательно входит тест на определение *H. pylori*.

Еще одно заболевание, связанное с контаминацией *H. pylori*, – MALT-лимфома – опухоль, развивающаяся из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками. Чаще при MALT-лимфоме поражается желудок, реже – кишечник, легкие, кожа и орбита глаз. Сегодня известно, что *H. pylori* играет особую роль в развитии подгруппы лимфом желудка MALT-типа. Использование эрадикационной антихеликобактерной антибиотикотерапии на ранних стадиях MALT-лимфом желудка приводит к регрессии лимфомы и длительной ремиссии болезни у большинства пациентов.

Для предотвращения развития тяжелых осложнений, в том числе гематологических, при заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori*, надо своевременно начать лечение одной из принятых схем эрадикации. При хроническом атрофическом гастрите после курса эрадикационной терапии целесообразно продолжить терапию препаратами висмута трикалия дицитрата (Де-Нол®) в течение 4–8 недель для обеспечения защиты слизистой оболочки желудка. Следует отметить, что висмута трикалия дицитрат обладает выраженными антибактериальными свойствами в отношении инфекции *H. pylori*, блокирует синтез аденозинтрифосфата в бактериальной клетке<sup>4,5</sup>. В заключение Е.А. Стадник отметила, что правильно подобранные антибиотики – залог успеха эрадикационной терапии. Препарат Флемоксин Солютаб® содержит амоксициллин в форме, обеспечивающей практически полное его всасывание при минимальном неблагоприятном воздействии на кишечник.

**NB**

### Антибактериальные свойства висмута трикалия дицитрата (Де-Нол®)

- ✓ Препятствование адгезии *H. pylori* на эпителиоцитах
- ✓ Нарушение целостности клеточной оболочки *H. pylori* – прямое бактерицидное действие
- ✓ Воздействие на вегетативные и кокковые формы *H. pylori*
- ✓ Блокирование подвижности *H. pylori*
- ✓ Подавление активности ферментов (уреазы, каталазы и фосфолипаз) *H. pylori*
- ✓ Блокирование синтеза аденозинтрифосфата в бактериальной клетке
- ✓ Отсутствие всех форм резистентности *H. pylori*
- ✓ Растворимость в желудочной слизи в 20–100 раз выше по сравнению с другими препаратами висмута
- ✓ Антибактериальная активность в отношении патогенной и условно патогенной микрофлоры кишечника: кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, кампилобактеров и йерсиний

Повышение эффективности схем эрадикации *H. pylori* на 15–20%\*

Эрадикация *H. pylori* в монотерапии – 33%\*\*

Улучшение переносимости эрадикационных схем

\* Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербаков П.Л. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 2. С. 3–5.

\*\* Savarino V., Zentilin P., Pivari M. et al. The impact of antibiotic resistance on the efficacy of three 7-day regimens against *Helicobacter pylori* // Aliment. Pharmacol. Ther. 2000. Vol. 14. № 7. P. 893–900.

<sup>2</sup> Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T. et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group // Blood. 2009. Vol. 113. № 11. P. 2386–2393.

<sup>3</sup> Campuzano-Maya G. Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 36. P. 12818–12838.

<sup>4</sup> Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М.: Медпрактика-М, 2003. С. 342–356.

<sup>5</sup> Wagner S., Beil W., Mai U.E. et al. Interaction between *Helicobacter pylori* and human gastric epithelial cells in culture: effect of antiulcer drugs // Pharmacology. 1994. Vol. 49. № 4. P. 226–237.

**Наиболее частые внежелудочные патологии, ассоциированные с инфекцией *Helicobacter pylori***

В начале выступления к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Юрий Александрович КУЧЕРЯВЫЙ акцентировал внимание аудитории на превалировании инфекции *H. pylori* в структуре гастродуоденальной патологии. В развитых странах до 50% взрослого населения инфицировано данным микроорганизмом. В настоящее время активно исследуется патогенетическая роль инфекции *H. pylori* в развитии экстрагастроуденальных заболеваний и состояний (рис. 1 и 2). В ряде исследований показано, что бактерии *H. pylori* могут колонизировать не только желудок. С использованием различных методов диагностики микроорганизм был обнаружен в тканях печени, желчном пузыре, толстой кишке, коже, артериях, носовой, ротовой полостях и даже в глазах. Однако исследования в этой области продолжаются. Окончательные выводы пока делать рано<sup>6</sup>. Вопрос об истинной роли *H. pylori* в развитии патологических изменений в организме человека остается открытым. Последнее время проведено большое количество исследований связи инфекции *H. pylori* с различными экстрагастроуденальными заболеваниями. В ряде исследований оценивали роль *H. pylori* в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Метаанализ данных 26 исследований, посвященных роли *H. pylori* в развитии острого коронарного синдрома и нарушении

ритма сердца, продемонстрировал, что у *H. pylori*-инфицированных лиц статистически достоверно выше риск развития инфаркта миокарда, особенно в молодой популяции<sup>7</sup>. Изучены механизмы развития аденомы толстой кишки и колоректального рака при сочетании с *H. pylori*. Результаты метаанализа 27 исследований показали, что инфекция *H. pylori* ассоциирована с повышенным риском развития этих заболеваний<sup>8</sup>. В другом метаанализе выявлен риск развития колоректального рака при инфицировании высокопатогенными штаммами *H. pylori*<sup>9</sup>. В ряде исследований установлена взаимосвязь между детекцией *H. pylori* и повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы и рака поджелудочной железы.

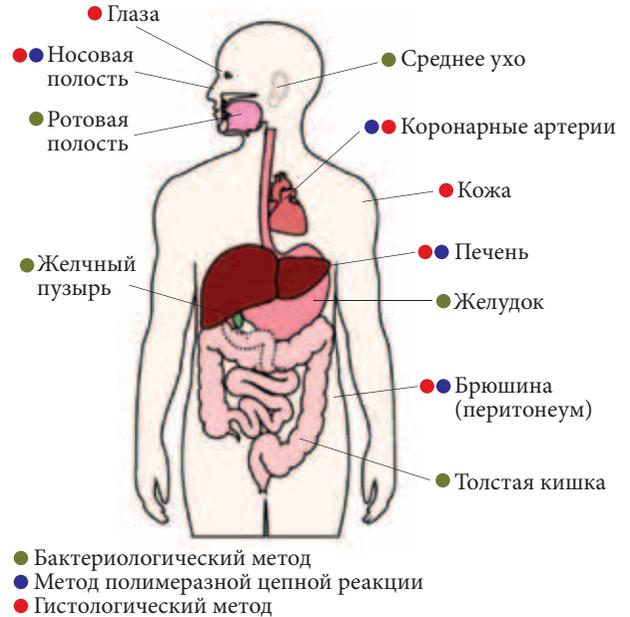


Рис. 1. *Helicobacter pylori* и экстрагастроуденальные заболевания и состояния, при которых патогенетическая роль инфекции исследуется



Рис. 2. *Helicobacter pylori* и экстрагастроуденальные заболевания: гипотеза развития

<sup>6</sup> Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Инфекция *Helicobacter pylori* и экстрагастроуденальные заболевания // Терапевтический архив. 2015. № 8. С. 103–110.

<sup>7</sup> Liu J., Wang F., Shi S. *Helicobacter pylori* infection increase the risk of myocardial infarction: a meta-analysis of 26 studies involving more than 20,000 participants // *Helicobacter*. 2015. Vol. 20. № 3. P. 176–183.

<sup>8</sup> Wu Q., Yang Z.P., Xu P. et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and the risk of colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis // *Colorectal. Dis.* 2013. Vol. 15. № 7. P. e352–e364.

<sup>9</sup> Wang F., Sun M.Y., Shi S.L., Lv Z.S. *Helicobacter pylori* infection and normal colorectal mucosa-adenomatous polyp-adenocarcinoma sequence: a meta-analysis of 27 case-control studies // *Colorectal. Dis.* 2014. Vol. 16. № 4. P. 246–252.



В настоящее время изучается взаимосвязь аутоиммунных и инфекционных факторов при развитии аутоиммунного панкреатита. По данным исследований, у 95% пациентов с аутоиммунным панкреатитом обнаружены антитела к белкам *H. pylori*.

В экспериментальных исследованиях подтверждена гомология между бактериальным белком альфа-карбоангидразой и человеческой карбоангидразой II типа эпителия протоков поджелудочной железы. Это позволяет предположить потенциальное участие возбудителя инфекции *H. pylori* в патогенезе аутоиммунного панкреатита<sup>10</sup>.

Доказана роль бактерий *H. pylori* в качестве фактора развития дерматологических заболеваний. В литературе описаны хронические формы спонтанной крапивницы, обусловленной инфекцией *H. pylori*.

Результаты исследования с участием 300 пациентов с псориазом продемонстрировали, что 100% пациентов с умеренной и тяжелой степенью псо-

риаза были инфицированы *H. pylori*, тогда как в группе больных с легкой степенью псориаза этот показатель составил 37%. Эрадикация возбудителя приводила к более быстрому регрессу симптоматики псориаза, хотя и не у всех пациентов<sup>11</sup>.

Существует еще ряд заболеваний и состояний, которые, по мнению некоторых авторов, связаны с *H. pylori*. В их числе сахарный диабет, инсулинорезистентность и метаболический синдром.

Систематический обзор, опубликованный в 2011 г., показал наличие корреляционной взаимосвязи между инфекцией *H. pylori* и инсулинорезистентностью. Оказалось, что распространенность инфекции у пациентов с сахарным диабетом на 15% выше, чем в контрольных группах. Связь между инфицированием *H. pylori* и развитием метаболического синдрома подтверждается в ряде работ. Отмечается высокая частота выявления инфекции *H. pylori* у пациентов с метаболическим синдромом<sup>12</sup>.

Инфекция *H. pylori* способна повышать риск развития патологии беременности. Так, в исследовании, проведенном с участием 62 беременных, установлена корреляция между серопозитивностью к *H. pylori* и развитием преэклампсии. Наличие инфекции *H. pylori* может служить независимым фактором риска ограничений внутриутробного развития, а также стать причиной замедленного развития плода. При этом наиболее высокий риск развития осложнений имели лица, инфицированные CagA+ штаммами *H. pylori*<sup>13</sup>.

На сегодняшний день антибактериальные препараты признаны основными компонентами схем эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. Как известно, основная причина низкой эффективности эрадикационных схем связана с ростом антибиотикорезистентных штаммов *H. pylori*, обусловленным применением нерациональных методов терапии, в том числе некачественных препаратов.

Амоксициллин (Флемоксин Солютаб®) – один из наиболее эффективных антибактериальных препаратов, применяемых при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях. Благодаря особой технологии Флемоксин Солютаб® быстро всасывается и создает в крови концентрацию амоксициллина, сопоставимую с концентрацией при парентеральном введении препарата<sup>14</sup>. Механизм воздействия амоксициллина на *H. pylori* заключается в ингибировании процессов синтеза в мембране бактериальной клетке пенициллин-связывающих белков.

Еще одним эффективным методом терапии пациентов, инфицированных *H. pylori*, является применение



Рис. 3. Способы повышения эффективности антихеликобактерной терапии

<sup>10</sup> Guarneri F, Guarneri C, Benavenga S. Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? // J. Cell. Mol. Med. 2005. Vol. 9. № 3. P. 741–744.

<sup>11</sup> Onsun N, Arda Ulusal H, Su O. et al. Impact of Helicobacter pylori infection on severity of psoriasis and response to treatment // Eur. J. Dermatol. 2012. Vol. 22. № 1. P. 117–120.

<sup>12</sup> Vafaieamaneh J, Parham M, Bagherzadeh M. Helicobacter pylori infection prevalence: Is it different in diabetics and nondiabetics? // Indian. J. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 19. № 3. P. 364–368.

<sup>13</sup> Cardaropoli S, Rolfo A, Piazzese A. et al. Helicobacter pylori's virulence and infection persistence define pre-eclampsia complicated by fetal growth retardation // World J. Gastroenterol. 2011. Vol. 17. № 47. P. 5156–5165.

<sup>14</sup> Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков // Справочник поликлинического врача. 2014. № 6. С. 4–6.



## «Большая академическая гастроэнтерология – 3»

висмута трикалия дицитрата. Согласно рекомендациям РГА, в целях оптимизации эффективности эрадикационного протокола показано добавление висмута трикалия дицитрата к стандартной тройной терапии первой линии. Эффективность добавления висмута трикалия дицитрата (Де-Нол®) в разные

схемы терапии больных с *H. pylori*-инфекцией показана в многочисленных исследованиях (рис. 3)<sup>15-18</sup>. Таким образом, в настоящее время имеются доказательства потенциальной ассоциации инфекции *H. pylori* с развитием ряда экстрагастроуденальных заболеваний. Результаты исследований, посвя-

щенных внежелудочным проявлениям инфекции *H. pylori*, подтвердили предположение о ее патогенетической роли при многих распространенных заболеваниях. Изучение возможной связи инфекции *H. pylori* с генезом различных экстрагастроуденальных заболеваний продолжается.

### Клинические разборы пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированными внежелудочными заболеваниями

Доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова, сотрудник Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, к.м.н. Татьяна Львовна ЛАПИНА представила результаты наблюдения за пациентами с *H. pylori*-ассоциированными внежелудочными заболеваниями.

**Клинический случай 1.** Пациентка 58 лет. С 13 лет страдает носовыми кровотечениями. Были жалобы на петехиальные кровоизлияния на коже и носовые кровотечения. Отмечался пониженный уровень тромбоцитов. В Центре гематологии ей был установлен диагноз «болезнь Верльгофа», проведено лечение преднизолоном. В возрасте 16 лет после очередного сильного носового кровотечения пациентку госпитализировали в стационар, где провели спленэктомию. После операции отмечалось резкое повышение уровня тромбоцитов с его дальнейшей нормализацией. На протяжении 15 лет пациентка чувствовала се-

бя удовлетворительно. В 1977 г. ее экстренно госпитализировали в одну из центральных районных больниц Подмоскovie в связи с желудочно-кишечным кровотечением. Рентгенологическое контрастное исследование желудка не выявило источник кровотечения. С 1980 г. периодически, около одного раза в год-два, у пациентки возникают серьезные носовые кровотечения, требующие тампонады с андроксоном. Больной был назначен курс преднизолона 180 мг/сут струйно с постепенным снижением дозы в течение 18 дней. С 1990 по 1993 г. у нее ежегодно возникали желудочно-кишечные кровотечения. В 1990 г. больной впервые провели эзофагогастроуденоскопию (ЭГДС) желудка и диагностировали язву луковицы двенадцатиперстной кишки как причину кровотечения. Впоследствии кровотечения возникали с интервалом в пять лет.

В 2005 г. пациентка поступила в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко. Клинический диагноз: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки вне обострения, рецидивирующие желудочно-кишечные

кровотечения, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, состояние после спленэктомии в 1963 г. Больной проведен тест на инфекцию *H. pylori* с биоптатом антрального отдела желудка. Результат положительный.

Пациентке назначили стандартную десятидневную эрадикационную терапию: омепразол 40 мг/сут, кларитромицин 1 г/сут, амоксициллин (Флемоксин Солютаб®) 2 г/сут. Терапию пациентка перенесла удовлетворительно, без субъективных неприятных ощущений, но при лабораторных исследованиях отмечалось снижение уровня тромбоцитов в крови. Через шесть недель после проведения эрадикационной терапии *H. pylori* у пациентки с осложненным течением язвенной болезни и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой нормализовался уровень тромбоцитов, наблюдались ремиссия язвенной болезни и отсутствие желудочно-кишечных кровотечений. Состояние больной в течение пяти лет после эрадикационной терапии стабильное.

**Клинический случай 2.** Пациент 65 лет. Предъявлял жалобы на боли в эпигастрии без четкой связи с приемом пищи, боли тупого характера в правом подреберье, отрыжку воздухом, вздутие живота. В январе 2010 г. ему проведе-

<sup>15</sup> Sun Q, Liang X, Zheng Q et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication // *Helicobacter*. 2010. Vol. 15. № 3. P. 233–238.

<sup>16</sup> Ghadir M.R., Shafaghi A., Iranikhah A. et al. Furazolidone, amoxicillin and omeprazole with or without bismuth for eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease // *Turk. J. Gastroenterol*. 2011. Vol. 22. № 1. P. 1–5.

<sup>17</sup> Ergül B., Doğan Z., Sarıkaya M., Filik L. The efficacy of two-week quadruple first-line therapy with bismuth, lansoprazole, amoxicillin, clarithromycin on *Helicobacter pylori* eradication: a prospective study // *Helicobacter*. 2013. Vol. 18. № 6. P. 454–458.

<sup>18</sup> М.Б. Щербинина. Де-Нол: уникальные составляющие эффективности в лечении гастроэнтерологической патологии // *Здоров'я України*. 2013. № 4 (305). С. 61–62.

гастроэнтерология



на ЭГДС, по результатам которой сделано заключение о гастродуодените. В ноябре 2010 г. при проведении повторной ЭГДС выявлен гастрит с лимфоидной гиперплазией, ассоциированный с *H. pylori*. В Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко пациенту проведена десятидневная стандартная тройная эрадикационная терапия (рабепразол, амоксициллин (Флемоксин Соллютаб®), кларитромицин), усиленная препаратом висмута трикалия дицитрата (Де-Нол®). По окончании терапии больному провели контрольный дыхательный тест на определение эффективности эрадикационной терапии. Результат теста в январе 2011 г. отрицательный. В связи с отягощенным семейным анамнезом (отец умер от рака желудка) и наличием атрофического гастрита пациент остался под наблюдением врача и приглашался на контрольные госпитализации. В 2013 г. при клиническом исследовании крови пациента при нормальном уровне эритроцитов и гемоглобина наблю-

дались повышенный цветовой показатель (1,03) и достаточно большой средний объем эритроцитов. После изучения анамнеза больного было установлено, что цветовой показатель, средний объем эритроцитов повышены на протяжении трехлетнего наблюдения за пациентом. Как правило, в такой ситуации подозревают в первую очередь аутоиммунный гастрит как причину  $V_{12}$ -дефицита. Уровень фолиевой кислоты у пациента в норме, сывороточного витамина  $V_{12}$  снижен до 128 пмоль/л. Антитела к париетальным клеткам желудка в норме, антитела к внутреннему фактору отсутствуют. Короткий курс инъекций витамина  $V_{12}$  позволил нормализовать показатели красной крови и уровень витамина  $V_{12}$ . Пациенту проведена ЭГДС без особых эндоскопических находок. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружен билиарный сладж. При колоноскопическом исследовании у пациента выявлены единичные дивертикулы сигмовидной кишки без признаков дивертикулита. Проведен водород-

ный дыхательный тест – синдром избыточного бактериального роста исключен. Результаты эндоскопических и морфологических исследований на протяжении четырех лет продемонстрировали, что у пациента выраженная атрофия и кишечная метаплазия антрального отдела желудка.

В последние годы для стратификации риска развития рака желудка применяют систему прогноза атрофического гастрита OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment). Согласно оценке гистологических признаков выраженности воспаления и атрофии в антральном отделе и теле желудка у пациента степень и стадия хронического гастрита соответствуют 3-й стадии атрофии. Пациенты с 3–4-й стадией атрофии относятся к группе высокого риска развития рака желудка. Таким образом, пациента необходимо наблюдать после успешной эрадикационной терапии, а дефицит витамина  $V_{12}$  трактовать как проявление хронического атрофического гастрита, индуцированного инфекцией *H. pylori*.

### Заключение

Трудно переоценить роль своевременной диагностики инфекции *H. pylori* в предотвращении развития атрофического гастрита, метапластических изменений и, как следствие, рака желудка. Для снижения распространенности инфицирования населения *H. pylori* необходимо массовое тестирование и лечение больных с подозрением на носительство инфекции. При этом можно использовать опыт стран, в которых с помощью системы диагностических и терапевтических мер удалось успешно снизить уровень инфицированности *H. pylori* и уменьшить заболеваемость раком желудка.

В эрадикационных терапевтических схемах для лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, входят различные лекарственные

средства. Основными из них являются антибактериальные препараты и гастропротекторы (висмута трикалия дицитрат).

Препарат Де-Нол® (компания-производитель «Астеллас») содержит висмута трикалия дицитрат. Он оказывает защитное действие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки.

Де-Нол® обладает бактерицидной активностью в отношении *H. pylori*, противовоспалительным и гастропротективным действием. Даже при длительном применении препарата Де-Нол® *H. pylori* не вырабатывает устойчивость к нему. Именно на оригинальном препарате Де-Нол® были проведены исследования, результаты которых подтвердили эффективность и безопасность лечения различных заболеваний ЖКТ.

Флемоксин Соллютаб® (амоксициллин) (компания-производитель «Астеллас») является антибактериальным средством с широким спектром действия. Это один из наиболее эффективных антибиотиков, применяемых при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях. Флемоксин Соллютаб® относится к группе бета-лактамов антибиотиков, подгруппе аминопенициллинов. При низких значениях pH амоксициллин сохраняет высокую активность. Таблетка препарата состоит из отдельных микрогранул, заключенных в наполнитель. Под воздействием жидкости действующее вещество высвобождается в зоне максимального всасывания в кишечнике, что обеспечивает более равномерное и максимально полное всасывание активных компонентов препаратов при меньшем количестве побочных эффектов со стороны ЖКТ. ●



# КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

## 18–19 НОЯБРЯ 2016 ГОДА



*Ассоциация детских аллергологов  
и иммунологов России приглашает:*

- педиатров и аллергологов-иммунологов;
- детских дерматологов;
- детских пульмонологов;
- детских оториноларингологов;
- а также всех специалистов, работающих в смежных областях

*принять участие в работе V конференции по детской  
аллергологии и иммунологии для практикующих врачей*

г. Москва

По вопросам участия в программе и выставке конгресса  
обращаться в оргкомитет: тел. (495) 518-31-09

Информация о конгрессе в интернете на сайте [www.adair.ru](http://www.adair.ru)

Электронная почта: [adair@adair.ru](mailto:adair@adair.ru)



# Урсосан: лечебные эффекты и новые возможности применения

Рассмотрению механизмов действия урсодезоксихолевой кислоты, ее лечебных эффектов и новых возможностей применения был посвящен симпозиум компании PRO.MED.CS Praha a.s. (Москва, 19 марта 2016 г.). Эксперты обсудили вопросы, касающиеся эффективности и безопасности препарата урсодезоксихолевой кислоты Урсосана у пациентов с заболеваниями печени и желчевыводящих путей, а также аспекты применения Урсосана у коморбидных пациентов с ожирением, метаболическим синдромом, неалкогольным стеатогепатитом и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.



Профессор  
П. Хулек

В начале своего выступления президент Чешской ассоциации гастроэнтерологов, профессор Петр ХУЛЕК (Petr HŮLEK) (Университетский госпиталь в чешском городе Градец-Кралове) отметил, что урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – наиболее оптимальный препарат для патогенетической терапии широкого спектра заболеваний печени и желчевыводящих путей. «В этом меня убеждают не только результаты многочисленных исследований, но и собственный более чем 40-летний опыт», – пояснил докладчик.

В 1976 г. после второй беременности у жены профессора стали появляться классические колики. Данные пероральной холецистографии показали наличие в желчном пузыре камня диаметром менее 1 см. От

## Урсодезоксихолевая кислота: история применения, механизмы действия, безопасность

предложенной открытой холецистэктомии пациентка отказалась. Тогда профессор П. Хулек назначил жене терапевтическое лечение, предполагавшее одновременное использование хенодесоксихолевой и урсодезоксихолевой кислот в течение года. По истечении этого срока исчезли и боли, и камень. Впоследствии требовались малые дозы препарата в течение короткого промежутка времени. Сейчас жене профессора 70 лет, у нее нормально функционирует желчный пузырь. Камни в нем отсутствуют.

УДХК составляет небольшую часть пула желчных кислот. В норме ее содержание не превышает 2%. Желчные кислоты являются «чистящими средствами» и необходимы для абсорбции и липидной эмульгации. УДХК была обнаружена в желчи бурого медведя и на протяжении многих веков применялась в китайской и японской медицине для лечения болезней желудка, кишечника и печени. В 1902 г. немецкий исследователь О. Hammersten ввел понятие УДХК, в 1954 г. Т. Kanasawa представил метод синтеза УДХК. В 1957 г. был зарегистрирован и стал производиться первый оригиналь-

ный препарат УДХК URSO 100, выпущенный японской компанией «Токио Танабе» (Tokyo Tanabe), и с этого началось широкое изучение эффективности УДХК. О первых терапевтических эффектах УДХК стало известно в 1972 г. У больных желчнокаменной болезнью, принимавших УДХК, наблюдалось не только растворение мелких камней, но и снижение активности печеночных аминотрансфераз и уровня билирубина.

Спектр применения УДХК ежегодно расширялся. В 1987 г. в исследовании R. Poupon и соавт. была продемонстрирована эффективность УДХК при лечении первичного билиарного цирроза<sup>1</sup>. В начале 1990-х гг. исследователи положительно оценили применение препаратов УДХК при фиброзном кистозе, холестазах<sup>2</sup>. Позже, на основании результатов исследований, УДХК стали успешно использовать при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ). По мнению докладчика, на сегодняшний день НАСГ является наиболее важным показанием к применению УДХК.

УДХК оказывает гепатопротективный, гипохолестериновый, антихолестатический и антиоксидантный

<sup>1</sup> Poupon R., Chrétien Y., Poupon R.E. et al. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? // Lancet. 1987. Vol. 1. № 8537. P. 834–836.

<sup>2</sup> Colombo C., Setchell K.D., Podda M. et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy for liver disease associated with cystic fibrosis // J. Pediatr. 1990. Vol. 117. № 3. P. 482–489.

## Сателлитный симпозиум компании PRO.MED.CS Praha a.s.

эффекты. УДХК стимулирует гепатобилиарный секрет, обеспечивает цитопротекцию против цитокин-индуцированных повреждений, уменьшает инсулинорезистентность и, будучи антиоксидантом, снижает выработку фактора некроза опухоли альфа и трансформирующего ростового фактора бета.

В 1992 г. компания PRO.MED.CS Praha a.s. начала производство препарата Урсосан под торговым названием Урсосан, который быстро завоевал популярность у специалистов и пациентов не только в Чехии, но также в России и других странах.

Доказательная база эффективности препаратов УДХК постоянно расширяется. В ходе исследований доказана эффективность и безопасность УДХК при использовании у пациентов с первичным билиарным циррозом, первичным склерозирующим холангитом, внутрипеченочным холестазом на фоне беременности, при фиброзном кистозе.

УДХК улучшает ферменты печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и при наличии ассоциированных с ней метаболических факторов

риска. В связи с этим Урсосан может назначаться пациентам с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа.

Уже опубликованы научные работы, характеризующие Урсосан как безопасный препарат, не вызывающий серьезных побочных эффектов. «Урсосан хорошо переносится и успешно применяется у взрослых и детей с холестатическими болезнями печени в течение длительного периода и демонстрирует хороший профиль безопасности», – подчеркнул профессор П. Хуллек, завершая выступление.

### Коморбидный пациент с ожирением

**О**снованность выбора тактики ведения коморбидного больного с ожирением профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Марина Викторовна МАЕВСКАЯ продемонстрировала на конкретном примере.

Пациент Х. 52 лет обратился с жалобами на периодически возникающую изжогу. В анамнезе появление изжоги с 2011 г. Результаты лабораторных исследований: уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 384 Ед/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) – 156 Ед/л, холестерина – 6,29 ммоль/л, глюкозы – 5,0 ммоль/л. При повторных исследованиях повышение сывороточных трансаминаз сохранялось.

Пациент употребляет алкоголь в умеренных количествах, курит в среднем 20 сигарет в день на протяжении 15 лет, никаких лекарственных препаратов не принимает. Тест AUDIT – 7 баллов, то есть употребление алкоголя не наносит пациенту потенциального вреда.

Объективные данные: состояние удовлетворительное, рост – 175 см, вес – 98 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 32 кг/м<sup>2</sup>, частота сердечных сокращений – 72 уд/мин, артериальное давление (АД) – 140/100 мм рт. ст. Предварительный диагноз: сочетанные заболевания – гипертоническая болезнь 1-й стадии, артериальная гипертония 1-й степени, НАЖБП с подозрением на стеатогепатит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ); фоновое заболевание – ожирение 1-й степени.

Как известно, ожирение относится к многофакторным заболеваниям и сопряжено прежде всего с риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, согласно результатам обследования, у пациента очень высокий уровень сывороточных трансаминаз (АЛТ – 384 Ед/л, АСТ – 156 Ед/л), повышенное содержание общего холестерина (6,29 ммоль/л), триглицеридов (2,2 ммоль/л), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (3,7 ммоль/л) и ферритина (562 мкг/л).

Поскольку у пациента Х. комбинированное основное заболевание, для оценки риска всех компонентов в плане жизненного прогноза использовалась шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation – оценка риска смертельного сердечно-сосу-



Профессор  
М.В. Маевская

дистого заболевания в течение десяти лет). Эта шкала включает такие параметры, как курение, пол, уровни систолического АД и холестерина. Согласно оценке по шкале SCORE, пациент входит в группу высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений в течение ближайших десяти лет. В связи с этим ему провели обследование сердечно-сосудистой системы, которое, исходя из рекомендаций Всероссийского общества кардиологов, предполагает проведение электрокардиографии, эхокардиографии, холтеровского мониторирования. Полученные данные показали наличие умеренно выраженной гипертрофии левого желудочка.

Поскольку у больного имели место изжога и ГЭРБ, при неблагоприятном прогнозе у него могла развиваться аденокарцинома пищевода на фоне пищевода Барретта<sup>3</sup>.

<sup>3</sup> Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации. М., 2014.



Результаты гастроскопии показали наличие желчно-кислотного рефлюкса, но отсутствие эрозии. Риск развития пищевода Барретта и аденокарциномы можно рассматривать как низкий.

Таким образом, ближайший жизненный прогноз пациента был оценен как благоприятный, поскольку отсутствовали признаки нарушения функции печени и серьезные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Но долгосрочный прогноз был напрямую связан с риском прогрессирования заболевания сердца и фиброза.

По словам профессора М.В. Мавевской, при оценке стадии заболевания печени все чаще неинвазивная диагностика превалирует над биопсией печени. Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени, среди неинвазивных методов обследования фиброза печени у больных НАЖБП предпочтение отдается шкале фиброза НАЖБП (NAFLD Fibrosis Scale) и шкале BARD. Обе шкалы включают простые параметры, которые можно рассчитать, используя online-калькуляторы. Результаты неинвазивной диагностики продемонстрировали отсутствие у пациента X. выраженного фиброза.

Чтобы жизненный прогноз был максимально точен с учетом предполагаемого НАСГ на фоне высоких сывороточных трансаминаз, больному провели биопсию печени. Гистологическое исследование ткани печени показало наличие признаков баллонной дистрофии, сетчатого фиброза. Это послужило основанием для дополнения предварительного диагноза более точной стадией фиброза – НАСГ. Окончательный диагноз пациента X.: сочетанные заболевания – гипертоническая болезнь 1-й стадии, артериальная гипертензия 1-й степени, дислипидемия,

НАЖБП, НАСГ с умеренным фиброзом, признаки метаболического синдрома, неэрозивная ГЭРБ, кислотно-желчный рефлюкс; фоновое заболевание – ожирение 2-й степени (ИМТ > 32 кг/м<sup>2</sup>).

Прогноз: высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений и умеренный риск прогрессирования фиброза (развития цирроза) печени.

Была проанализирована связь компонентов заболевания в аспекте взаимного отягощения. В настоящее время НАЖБП рассматривается как заболевание, ассоциированное в плане риска преждевременной заболеваемости и смерти с болезнями сердечно-сосудистой системы. Стадия НАЖБП коррелирует с риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти, что делает особенно актуальным необходимость выявления больных на ранних стадиях НАЖБП.

На основании изложенного больному было назначено лечение с целью уменьшения риска для жизни, который заложен в самом факте ожирения и ассоциированных с ним состояний. Тактика ведения пациента была направлена на снижение риска прогрессирования фиброза/цирроза печени и ССЗ и предусматривала модификацию образа жизни (нормализацию массы тела, отказ от курения, достижение целевого уровня ЛПНП) и медикаментозную терапию с использованием УДХК.

Применение УДХК при холестазах обусловлено ее противовоспалительным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим, холеретическим и гиполипидемическим эффектами. Обсуждаются разные аспекты использования этого препарата, в частности в высоких дозах.

В рандомизированном двойном слепом исследовании сравнива-

ли эффективность УДХК в дозе 30 мг/кг/сут у больных НАСГ с таковой плацебо<sup>4</sup>. Результаты продемонстрировали достоверное ( $p < 0,001$ ) преимущество УДХК в дозе 30 мг/кг/сут перед плацебо в снижении уровней сывороточных трансаминаз и уменьшении инсулинорезистентности в отсутствие побочных явлений.

В метаанализ 12 рандомизированных исследований по оценке эффективности УДХК при НАЖБП были включены 1160 пациентов с этим заболеванием<sup>5</sup>. Установлено, что УДХК эффективна как в виде монотерапии, так и в комбинации с витамином Е, силимарином, глицирризиновой кислотой. На фоне применения УДХК улучшаются показатели печеночных функциональных тестов, в ряде случаев уменьшаются стеатоз и фиброз. У пациентов, принимавших УДХК в высоких дозах (28–35 мг/кг/день), зафиксировано значительное снижение уровней глюкозы крови и гликированного гемоглобина.

У пациентов с НАСГ также эффективна комбинация УДХК с витамином Е. Подобная комбинация способствует снижению уровней сывороточных трансаминаз, уменьшению гепатоцеллюлярного апоптоза, восстановлению уровня адипонектина.

Были проведены исследования влияния УДХК на толщину слоя «интима – медиа» сонных артерий, что очень важно для коморбидных пациентов с НАЖБП и метаболическим синдромом. Результаты исследования, опубликованные в 2015 г., показали, что терапия УДХК у пациентов с НАСГ приводит к статистически значимому уменьшению толщины слоя «интима – медиа» сонных артерий, что реализуется через уменьшение инсулинорезистентности и повышение уровней ли-

<sup>4</sup> Ratziu V. Presentation title: a multicentric, double-blind, randomized placebo-controlled trial of high dose ursodeoxycholic acid in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Abstr. T1013.

<sup>5</sup> Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review // BMC Gastroenterol. 2013. Vol. 13. № 140.



## Сателлитный симпозиум компании PRO.MED.CS Praha a.s.

попротеинов высокой плотности и аполипопротеина А1<sup>6</sup>.

В российском многоцентровом наблюдательном исследовании РАКУРС оценивали влияние УДХК (с применением препарата Урсосан) на эффективность и безопасность терапии статинами у пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и нарушенной функцией печени<sup>7</sup>. Большинство пациентов страдали сахарным диабетом 2-го типа, перенесли инсульт, инфаркт миокарда. Среди сопутствующей гастроэнтерологической патологии более чем у 60% пациентов отмечалась НАЖБП.

Согласно результатам, применение УДХК (Урсосана) со статинами у больных НАСГ приводило к снижению уровня сывороточных трансаминаз. Разница в снижении уровня холестерина на фоне применения комбинации Урсосана и статинов была больше, чем при

использовании статинов. Оценка комбинированной терапии Урсосаном и статинами у пациентов со стеатозом и стеатогепатитом выявила статистически значимое снижение уровней общего холестерина и ЛПНП. У больных стеатогепатитом наблюдалась нормализация показателей АЛТ. Важно, что исследование продемонстрировало высокий профиль безопасности комбинированной терапии Урсосаном и статинами.

Возвращаясь к клиническому наблюдению, профессор М.В. Маевская акцентировала внимание на наличии у пациента X. симптомов изжоги, неэрозивной ГЭРБ и кислотно-желчного рефлюкса. В связи с этим в качестве медикаментозной терапии больному была назначена комбинация ингибитора протонной помпы и УДХК (Урсосан).

На фоне терапии удалось достичь следующих целевых показателей:

ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>, АД < 140/90 мм рт. ст., ЛПНП < 2,5 ммоль/л, АЛТ/АСТ < 90 Ед/л. Медикаментозная терапия включала препарат Урсосан в дозе 15 мг/кг массы тела или 1500 мг/сут, витамин Е 800 мг/сут, рабепразол 40 мг/сут.

Эффективность лечения оценивали в динамике на протяжении нескольких лет. Больной был мотивирован на достижение цели и привержен лечению. Вес тела снизился до 73 кг, уровень АЛТ – до 26 Ед/л, АСТ – до 15 Ед/л, АД < 140/90 мм рт. ст. Таким образом, цель лечения была достигнута.

В заключение профессор М.В. Маевская констатировала, что ведение коморбидных пациентов с ожирением должно быть основано на оценке прогноза каждого компонента заболевания. Многоплановый механизм действия УДХК делает обоснованным ее применение у данной категории больных.

### Участие микробиома и желчных кислот в процессах повреждения и регенерации печени

Своеобразным итогом многолетнего применения УДХК в клинической практике стало осознание того, что молекула УДХК обладает плейотропным эффектом. По мнению заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, директора Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессора, академика РАН Владимира Трофимовича ИВАШКИНА, приблизиться к пониманию механизма действия УДХК позволило открытие ядерных рецепторов, в частности фарнезоидного ядерно-

го X-рецептора. Чтобы полностью раскрыть механизмы УДХК, необходимо продолжать исследования в этом направлении.

Первичные желчные кислоты (ЖК) синтезируются в печени из холестерина. Вторичные ЖК образуются из первичных ЖК под влиянием кишечных бактерий.

Количество бактерий в организме человека составляет около 100 трлн. Это так называемый микробиом. Его важнейшим продуктом являются липополисахариды (ЛПС) – гликолипиды наружной мембраны грамотрицательных бактерий. Макромолекула ЛПС состоит из полисахаридной части – O-специфической цепи (O-антиген), олигосахарида кора, ковален-



Профессор  
В.Т. Ивашкин

тно связанного с липидной частью, и липида А – рецептора ЛПС.

ЛПС и ЖК необходимы для регенерации печени. ЛПС индуцируют продукцию гепатоцитарного фактора роста и синтез ДНК в печени после парциальной гепатэктомии. Нейтрализация ЛПС антителами, стерилизация кишечника

<sup>6</sup> Ozel Coskun B.D., Yucesoy M., Gursoy S. et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 27. № 2. P. 142–149.

<sup>7</sup> Марцевич С.Ю., Кутышенко Н.П., Дроздова Л.Ю. и др. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10. № 2. С. 147–152.



(назначение антибиотиков) или снижение содержания ЖК за счет введения холестирамина приводит к ингибированию синтеза ДНК в гепатоцитах и блокаде регенерации печени после резекции 60–70% ее объема.

Как известно, ЖК – гидрокислоты из класса стероидов, производных холестерина, подразделяются на первичные (холевая и хенодзоксиколевая) и вторичные (дзоксихолевая и литохолевая), которые образуются из первичных при участии кишечной микрофлоры. Трансформация ЖК из первичных во вторичные и есть та первая точка взаимодействия ЖК и микрофлоры.

В эксперименте показано, что при одновременном введении животным ЛПС и гепатотарного фактора роста наблюдаются повышение ряда промежуточных молекул, главным образом протеинкиназ, и активация определенных генов в ядре гепатоцитов, что приводит к пролиферации последних.

При ортотопической трансплантации печени возможны два исхода. В трансплантате вследствие тех или иных воздействий развивается вирусное либо бактериальное воспаление. В результате возрастает циркуляция эндотоксинов в портальном кровотоке, повреждается трансплантат и начинается реакция отторжения.

Если пациентам до трансплантации назначают пробиотики, концентрация ЛПС в портальном кровотоке снижается, равно как и активность клеток Купфера, и трансплантат не повреждается.

Таким образом, разный состав пробиотических сред обеспечивает дифференцированные эффекты бактерий в отношении регенерации печени.

У пациентов с циррозом печени в далеко зашедших стадиях, когда имеет место избыточный бактериальный рост, патологическая бактериальная транслокация приводит к повышению циркуляции ЛПС, активности клеток Купфера, продукции ими интерлейкина (ИЛ) 12. Как следствие – увеличе-

ние пула природных киллерных Т-лимфоцитов. Они продуцируют интерферон (ИФН) гамма, что способствует репликации ДНК в гепатоцитах и регенерации печени. Конечно, при условии, что уровень ЛПС не высок.

При введении антибиотиков снижаются уровни ЛПС, ИЛ-12, ИФН-гамма, повышается репликация ДНК в гепатоцитах и активируется процесс регенерации печени.

Приведенные данные позволяют говорить о разных исходах у пациентов с бактериальной транслокацией. В частности, мягкая бактериальная транслокация специфических бактерий, продуцирующих профильные эндотоксины, служит стимулом к регенерации печени. В то же время длительный избыточный бактериальный рост с массивной бактериальной транслокацией негативно влияет на регенерацию печени. Следовательно, диверсифицированная кишечная микробиота участвует в поддержании метаболического и регенераторного гомеостаза печени.

В настоящее время накапливается все больше данных о влиянии различных пробиотических сред на отдельные функциональные составляющие печени. В частности, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* способствуют снижению повреждения и усилению регенерации печени, *Bifidobacterium animalis* – расширению микробного спектра кишечника, повышению уровня ИЛ-10 и функции печени, *Lactobacillus rhamnosus* у пациентов с алкогольным поражением печени – снижению воспаления печени и повышению ее функции.

Одни и те же ЖК в зависимости от состава и концентрации способны оказывать либо цитотоксический, либо пролиферативный эффект. Гидрофобные ЖК, будучи абсорбентами липидов, могут быть и детергентами, повреждающими клеточные мембраны. Сигнал ЖК передается либо через мембранный рецептор, сопряженный с G-протеином (TGR5), либо через ядерный фарнезоидный X-рецептор.

Согласно экспериментальным данным, перегрузка ЖК тормозит регенерацию печени. В обычных стандартных физиологических условиях существует баланс между ЖК и объемом печени. Если баланс смещается в сторону ЖК, не исключен цитотоксический эффект. При смещении баланса в сторону объема печени возможны активация пролиферации гепатоцитов и регенерация печени.

При парциальной резекции печени, если объем функционирующей паренхимы уменьшается, а концентрация ЖК увеличивается, наблюдается перегрузка печени ЖК. Это может стать причиной развития цитотоксичности, окислительного стресса и повышения проницаемости мембран с нарушением трансмембранного переноса метаболитов и ионов.

Установлено, что печень защищает себя от избытка ЖК. Один из механизмов защиты – повышение экспрессии рецепторов и транспортеров, когда увеличивается концентрация TGR5 мембранного рецептора и фарнезоидного ядерного X-рецептора, а также число транспортеров на каналикулярной мембране, направленных на избавление клетки от избыточного содержания липидов и ЖК. Другой механизм заключается в ингибировании синтеза ЖК, когда происходит угнетение ряда ростовых факторов, снижается продукция фактора роста гепатоцитов, метаболических систем.

Взаимодействие между ЖК и кишечными бактериями необходимо для регенерации печени. Нередко такое взаимодействие приводит к угнетению регенерации. В эксперименте, например, показано, что при введении холестирамина уменьшается пул циркулирующих ЖК. Подавление регенерации печени отмечается на фоне хирургического или генетического нарушения портальной кишечнo-печеночной циркуляции ЖК, а также резекции терминальной части подвздошной кишки и прекращения реабсорбции ЖК. Сказанное

# УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

**NEW! ТЕПЕРЬ И В ВИДЕ ТАБЛЕТОК В ДОЗЕ 500 МГ**



**БОЛЬШАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА  
БЕЗУПРЕЧНАЯ РЕПУТАЦИЯ**



**Препарат со множественными регуляторными эффектами для лечения проявлений метаболического синдрома, заболеваний печени и ЖКТ**

- Препарат с многолетним опытом применения, имеющий большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований
- Гиполипидемический эффект Урсосана доказан в мультицентровом исследовании РАКУРС
- Наиболее часто назначаемый гастроэнтерологами препарат для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей\*
- УДХК в 2016 г. включена в «Клинические рекомендации по ведению пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени Европейского общества по изучению печени (EASL), Европейского общества по изучению диабета (EASD) и Европейского общества по изучению ожирения (EASO)\*\*»

\* Исследование Prindex 2015 компании Синовейт Комкон

\*\* EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol (2016) <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>

PRO.MED.CS  
Praha a.s.

[www.ursosan.ru](http://www.ursosan.ru)

Тел./факс (495) 665-61-03

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



подтверждает, что кишечно-печеночная циркуляция ЖК – существенный регуляторный фактор программы регенерации печени. Гепатоцитарный фактор роста купирует воспаление, ускоряет эпителизацию поврежденной кишки, предупреждает патологическую транслокацию бактерий. Из этого можно сделать вывод, что цитокины и факторы роста служат важными факторами регуляции регенерации печени.

Очевидно, что кишечная микробиота регулирует продукцию и метаболизм ЖК. Вначале образуются первичные ЖК из холестерина, в частности холевая и хенодесоксихолевая. Далее имеют место их конъюгирование в гепатоцитах и выход в кишку. Здесь уже трансформация ЖК осуществляется не клеточным энзиматическим путем, а микробным. В кишке происходят деконъюгирование первичных конъюгированных ЖК, их эпимеризация и оксидация.

Следующий этап, связанный с энзиматической активностью кишечной микробиоты, приводит к дегидроксилированию деконъюгированных ЖК при участии 7-альфа-дегидроксилазы. В результате образуются вторичные гидрофобные ЖК – дезоксихолевая и метахолевая. При определенных концентрациях они способны оказывать локальное или системное отрицательное воздействие на желудочно-кишечный тракт и печень.

Каким образом кишечная микробиота регулирует продукцию и метаболизм ЖК, показано в экспериментальных исследованиях на примере введения антибиотиков (стрептомицина, неомицина). Введение антибиотиков приводит к увеличению концентрации таурохолевой кислоты и уменьшению содержания вторичных ЖК. Причиной тому служит уменьшение кишечных бактерий, осуществляющих 7-альфа-дегидроксилирование ЖК.

Вводимые антибиотики в ряде ситуаций блокируют образова-

ние фактора роста фибробластов и активность некоторых внутрипеченочных эффектов. Это приводит к ингибированию превращения холестерина в ЖК. Таким образом микробиота регулирует синтез ЖК.

Согласно экспериментальным данным по применению антибиотиков у пациентов с циррозом печени, в организме накапливаются определенные штаммы бактерий, вследствие чего увеличивается концентрация первичных ЖК, уменьшается содержание суммарных и фекальных ЖК и наблюдается положительный эффект в целом. Кроме того, вторичные гидрофобные ЖК нарушают кишечный барьер, индуцируют избыточный бактериальный рост и патологическую бактериальную транслокацию. В экспериментальных исследованиях на моделях животных продемонстрировано увеличение содержания гидрофобных ЖК на разных стадиях цирроза.

ЖК в свою очередь оказывают регулирующее влияние на кишечную микробиоту. В частности, конъюгированные первичные ЖК повышают активность фарнезоидного ядерного X-рецептора и через последующие реакции демонстрируют антимикробные эффекты в желудочно-кишечном тракте. Выключение фарнезоидного рецептора увеличивает плотность бактериальной популяции в подвздошной кишке, что приводит к нарушению барьерной функции кишки и появлению патологической бактериальной транслокации. Гидрофобные ЖК увеличивают сульфат-редуцирующие кишечные бактерии, проницаемость кишечного барьера, повышают бактериальную транслокацию, холелитиаз и т.д.

По мнению академика В.Т. Ивашкина, в данной ситуации ЖК вносят весомый вклад в развитие системного воспаления. Следовательно, необходимо элиминировать этот пул гидрофобных ЖК, возможно, за счет назначения пациентам гидрофильного препарата УДХК.

Если посмотреть на ось или циркуляторный контур «кишка – печень», то можно заметить, что нарушенный метаболизм ЖК и нарушенный бактериальный рост взаимно поддерживают друг друга. Во всех патологических процессах, связанных с заболеваниями печени и желудочно-кишечного тракта, в той или иной мере задействованы ЖК и кишечная микробиота.

Таким образом, микробиота и ЖК в рамках печеночно-кишечной оси являются ключевыми факторами регуляции метаболизма и воспаления. Ось «кишка – печень» обеспечивает двунаправленное взаимодействие между кишечными микробами и метаболизмом ЖК: кишечная микробиота играет существенную роль в регуляции гомеостаза ЖК, а ЖК влияют на состав кишечной микробиоты.

### Заключение

Результаты многочисленных исследований и многолетний клинический опыт применения гепатопротективного препарата Урсосан демонстрируют его эффективность и безопасность в лечении заболеваний печени и желчевыводящих путей, а также дислипидемии и ожирения, сопутствующих НАСГ/НАЖБП.

Комбинация Урсосана и статинов может использоваться в качестве патогенетической терапии у больных НАЖБП и в качестве гиполлипидемической терапии у коморбидных пациентов с метаболическим синдромом и высоким риском ССЗ.

Широкий спектр применения УДХК основан на ее плейотропном эффекте. Урсосан оказывает желчегонное, антихолестатическое, гиполлипидемическое, гипохолестериновое, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие. Урсосан хорошо переносится и успешно применяется у взрослых и детей в течение длительного периода, демонстрируя высокий профиль безопасности. ●



# **XV РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС "ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ"**

с международным участием

**25–27 октября 2016 года, Москва,**

гостиничный комплекс "КОСМОС"  
проспект Мира, 150

**[www.congress2016.pedklin.ru](http://www.congress2016.pedklin.ru)**

## **ОРГАНИЗАТОРЫ:**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА**

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ  
им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА**

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ХИРУРГИИ ДЕТСКОГО  
ВОЗРАСТА**

**РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ**

**АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ**

**ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ**

**НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ**

**РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ**

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ**

**ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ**

**СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ**

**РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ**

**РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ**

**МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН**

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

им. академика Ю.Е. Вельтищева

Оргкомитет конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии"

Тел.: +7 (499) 487-05-69, моб. +7 (926) 525-16-82

Факс: +7 (495) 484-58-02

E-mail: [congress@pedklin.ru](mailto:congress@pedklin.ru)



# МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ

8–10 ноября 2016 года

## ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ В ПЕДИАТРИИ Преодолевая барьеры. Мультидисциплинарный подход

### Организаторы:

- правительство г. Москвы
- департамент здравоохранения г. Москвы
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»

### В рамках съезда пройдет представление педиатрических лечебно-профилактических учреждений:

- детских больниц (стационаров)
- детских поликлиник
- диспансеров
- детских отделений родильных домов
- детских санаториев

### Основные темы научной программы:

Модернизация здравоохранения 2011–2014 гг. – достижения и перспективы. Новые возможности специализированной медицинской помощи детям и подросткам Москвы

Персонализированная помощь детям с хроническими, орфанными и другими редкими заболеваниями:

- ревматологические заболевания
- нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей
- метаболические заболевания у детей
- орфанные и другие редкие заболевания в педиатрии
- задержка физического развития у детей
- заболевания легких у детей и подростков
- клиническое значение пропедевтических основ детской кардиологии в работе педиатра
- медико-социальная экспертиза при хронических заболеваниях у детей
- трудный диагноз в педиатрии
- перинатальная специализированная помощь
- репродуктивное здоровье детей и подростков
- патология желудочно-кишечного тракта у детей
- паллиативная медицинская помощь детям и подросткам

Место проведения: конгресс-парк гостиницы «Украина», Москва, Кутузовский проспект, 2/1, стр. 1

Подробности на сайте: [www.pediatr-mos.ru](http://www.pediatr-mos.ru)

#### Технический организатор

Организационно-технические вопросы,  
участие в выставочной экспозиции

**KST** ООО «КСТ Интерфорум»  
Москва, ул. Профсоюзная, 57  
Тел./факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70,  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)

#### Научный комитет

По вопросам участия в научной программе –  
Петрайкина Елена Ефимовна  
Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9,  
административный корпус, кабинет 3  
Тел. +7 (903) 170-23-69,  
электронная почта: [lepet\\_morozko@mail.ru](mailto:lepet_morozko@mail.ru)

**14-15 ИЮНЯ** В ПЕРИОД БЕЛЫХ НОЧЕЙ



**Уважаемые дамы и господа,**

от имени организационного комитета приглашаем вас принять участие в работе очередного ежегодного V Всероссийского межрегионального конгресса «Балтийский медицинский форум», посвящённого 240-летию со дня рождения выдающегося клинициста-терапевта Матвея Яковлевича Мудрова, который состоится 14-15 июня 2016 года в Санкт-Петербурге в конгресс-центре гостиницы «Парк Инн Пулковская», пл. Победы, д. 1 (станция метро «Московская»).

Организатор конгресса – АНО «Медицинские науки и технологии» ([baltmedforum.ru](http://baltmedforum.ru)).

**Целевая аудитория конгресса** – врачи различных терапевтических специальностей, радиологи, рентгенхирурги, клинические фармакологи, заведующие аптек, администраторы, работающие в стационарах и поликлиниках Санкт-Петербурга и регионов России. Количество участников конгресса – более 1000 специалистов здравоохранения.

**Тематика конгресса:** актуальные проблемы кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, нефрологии, эндокринологии, ревматологии, радиологии.

Проблема коморбидности в клинике внутренних болезней.

Психосоматические аспекты в реальной клинической практике; актуальные юридические аспекты медицинской деятельности; фармакологическая безопасность ЛС; стандартизация медицинской помощи.

Подробную программу конгресса и условия участия вы можете найти на сайте [baltmedforum.ru](http://baltmedforum.ru) в разделе «Участникам» или отправив запрос на электронный адрес: [admin@baltmedforum.ru](mailto:admin@baltmedforum.ru).

Организационный комитет конгресса принимает к публикации тезисы (не более 1 стр.), оформленные согласно требованиям, размещенным на сайте [baltmedforum.ru](http://baltmedforum.ru).

С уважением,  
президент Всероссийского межрегионального конгресса  
«Балтийский медицинский форум»,  
д.м.н. профессор, заслуженный деятель науки РФ,  
академик РАН, президент СЗГМУ им. И.И. Мечникова,  
главный терапевт Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга,  
главный терапевт-пульмонолог  
Северо-Западного федерального округа

**Мазуров Вадим Иванович**

**Место проведения:**

конгресс-центр «Московский» гостиницы Holiday Inn  
г. Санкт-Петербург, Московский проспект, 97А

**Контакты:** тел. +7 (812) 313 92 90, e-mail: [admin@baltmedforum.ru](mailto:admin@baltmedforum.ru)



# Де-Нол®

Висмута трикалия дицитрат, 120 мг



П N012626/01 от 23.08.2010

## НА ЗАЩИТЕ КЛЕТКИ

- Компонент эрадикационной терапии *H. pylori* первой линии<sup>1, 2, 6</sup>
- Патогенетическое лечение хронического гастрита и язвенной болезни<sup>3, 4, 6</sup>
- Терапия синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи<sup>5, 6</sup>

1. Коллектив авторов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2013; 5: 113–118.  
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. A., et al. Gut 2012; 61 (5): 646–664.  
3. Арун Л. И. Эксперимент и клин гастроэнтерол 2006; 5: 40–49.  
4. Маев И. В. РМЖ, болезни органов пищеварения 2010; 18 (28): 1702–1706.  
5. Парфенов А. И., Ручкина И. Н., Осипов Г. А. РМЖ, Болезни органов пищеварения 2006; 8 (2): 78–81.  
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Де-Нол® (П N 012626/01-201112).

АО «Астеллас Фарма». 109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7 (495) 737-07-56. Факс +7 (495) 737-07-50.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

 **astellas**  
Свет, ведущий к жизни

реклама

RUS/DEN 04.2016/-/Khaafhan/1277

Для специалистов здравоохранения