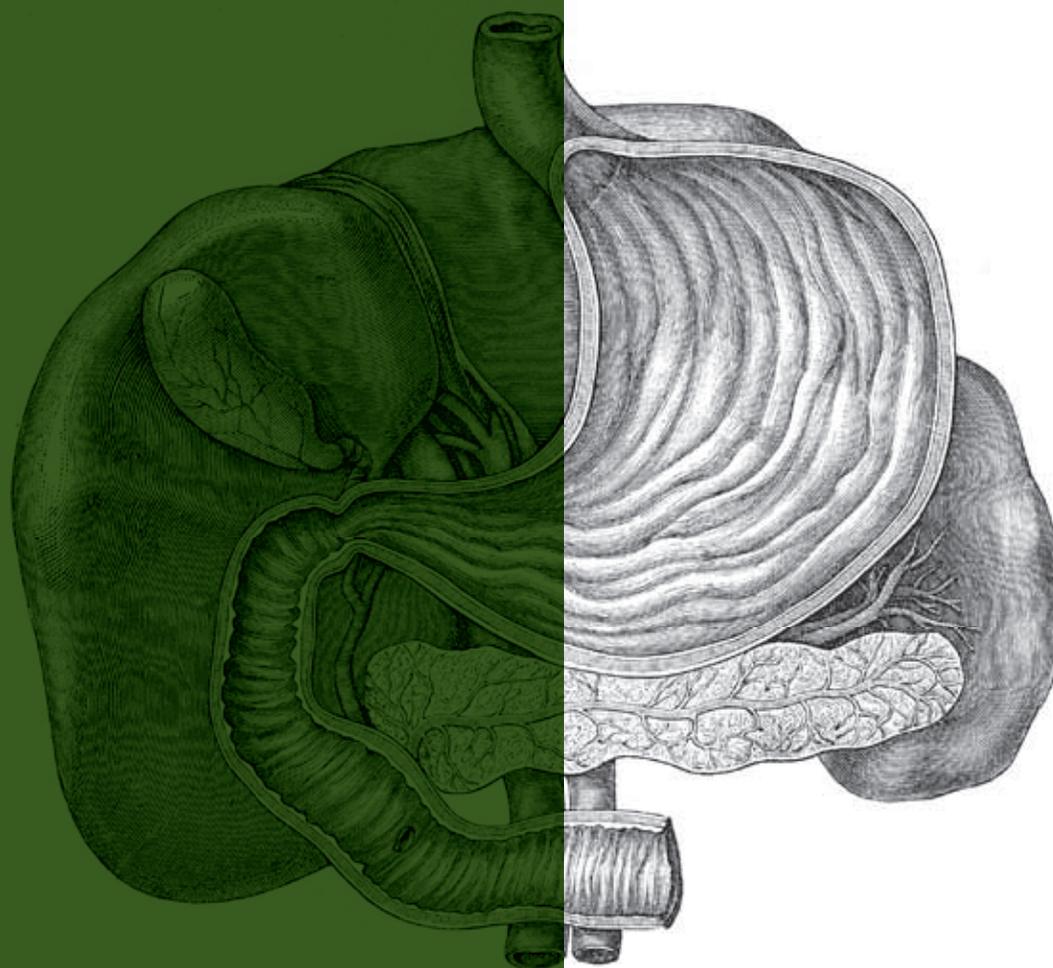


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

гастроэнтерология №2, 2017



№

18

Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей: диагностика, лечение и профилактика

4

Эффективность инновационных форм месалазина при воспалительных заболеваниях кишечника

32

Как использовать антагонизм пробиотиков и *Helicobacter pylori* на пользу больного

46



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



ДВАДЦАТЬ ТРЕТЬЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать третьей объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве с 9 по 11 октября 2017 года в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. м. «Юго-Западная»).

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

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

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

Перед неделей **с 6 по 8 октября 2017 года** будет проведена 104 Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания гастронедели свободный

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, rga-org@yandex.ru

Сайты: www.gastro.ru, www.liver.ru

Эффективная
фармакотерапия. 18/2017.
Гастроэнтерология. № 2

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, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

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. СИНИЧКИН

Руководитель отдела рекламы

В. ВОЙЛАКОВ (v.voylakov@medforum-agency.ru)

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 20 000 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.umedf.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.umedf.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в перечень рецензируемых научных изданий ВАК

и индексируется в системе РИНЦ

Содержание

Медицинский форум

Сложности диагностики и тактики ведения детей с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии	4
Панорама язвенной болезни	16
Как преодолеть трудности в лечении воспалительных заболеваний кишечника	32
ВЗК в свете новых российских клинических рекомендаций	40
Хелинорм – актуальные возможности в профилактике и терапии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>	46

Effective Pharmacotherapy. 2017.
Issue 18. Gastroenterology. Issue 2

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAEV, 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.

A.I. SINOPALNIKOV, 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

Head of Advertising Department

V. VOYLAKOV

v.voylakov@medforum-agency.ru

Contents

Medical Forum

Difficulties of Diagnosis and Treatment Tactics of Children with the Gastrointestinal Form of Food Allergy	4
Peptic Ulcer Disease Panorama	16
How to Overcome Difficulties in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases	32
Inflammatory Intestinal Disease in the Light of New Russian Clinical Recommendations	40
Helinorm – Relevant Opportunities in the Prevention and Therapy of Helicobacter pylori Infection	46



Международный образовательный эндоскопический видеофорум

International Educational Endoscopy video Forum

IEEF-2017

**5-6 октября
Россия, г. Сочи**

Руководитель

оргкомитета IEEF-2017

Иванова Екатерина Викторовна

E-mail: katendo@yandex.ru

www.IEEF2017.ru



Главное медицинское управление
УД Президента РФ

ФГБУ ДПО «Центральная
государственная медицинская
академия» УД Президента РФ



Российское
эндоскопическое общество



Всемирная
эндоскопическая организация



ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ ФОРУМА:

- Скрининг колоректального рака
- Воспалительные заболевания кишечника
- Диагностическая эндоскопия
- Перспективы диагностической эндоскопии
- Лечебная эндоскопия

ТЕМЫ СИМПОЗИУМОВ:

- Гастроэнтерология, терапия
- Колоноскопия
- Внутрисветовые кровотечения
- Капсульная эндоскопия
- Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
- Стентирование

Регистрация - 4 октября, 14.00

Пре-открытие форума - 4 октября, 18.30

Основная программа - 5 октября, 9.00

Реклама

Одобрено
Европейским комитетом по этике
 EthicalMedTech

Главные спонсоры:

IPSEN
Innovation for patient care

Medtronic
Further Together

Pfizer

Dafalk

Taewoong
SMM

Генеральный спонсор:
 OLYMPUS
Your Vision, Our Future



Сложности диагностики и тактики ведения детей с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии

Гастроинтестинальная форма пищевой аллергии характеризуется многообразием клинических симптомов, широким спектром причинно-значимых аллергенов, ограничением диагностических возможностей и недостаточной эффективностью существующих методов лечения. Высокая распространенность гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии, особенно у детей раннего возраста, требует поиска новых эффективных методов диагностики, лечения и профилактики.



Профессор, д.м.н.
В.А. Ревякина

Открывая симпозиум, ведущая отделением аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», д.м.н., профессор Вера Афанасьевна РЕВЯКИНА отметила, что число больных, страдающих аллергическими заболеваниями, неуклонно растет. Пусковым фактором многих аллергических заболеваний служит пищевая аллергия. По данным статистики, в Европе пищевой аллергией страдают 11–26 млн человек. В большинстве своем это дети от рождения до пяти лет. Отмечается тенденция к увеличению

Многообразие клинических проявлений гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей. Дифференциальная диагностика

числа детей старшего и подросткового возраста с проявлениями пищевой аллергии.

Пищевая аллергия влияет на формирование и последующее развитие ряда заболеваний у детей: атопического дерматита, крапивницы, ангиоотеков, аллергического ринита, бронхиальной астмы, анафилаксии и гастроинтестинальных проявлений. Проблема пищевой аллергии в XXI в. приобретает особую значимость из-за внедрения в пищевую индустрию новых технологий и появления скрытых пищевых аллергенов.

Пищевая аллергия – реакция повышенной чувствительности организма к пищевым продуктам, в основе которой лежат иммунные механизмы развития. Она отличается полиморфизмом клинических проявлений, поражает различные органы и системы и может быть IgE- и не-IgE-опосредованной. Моноаллергия чаще встречается у детей первых месяцев жизни, а с возрастом мо-

жет развиваться поливалентная сенсibilизация.

На данный момент официальной унифицированной классификации пищевых аллергенов не существует, поскольку практически любой пищевой продукт способен вызвать аллергическую реакцию. Выделяют пищевые аллергены растительного и животного происхождения. К наиболее распространенным аллергенам животного происхождения относят коровье молоко, яйцо, рыбу, морепродукты. Основными пищевыми аллергенами растительного происхождения считаются пищевые злаки, бобовые (арахис, соя), зонтичные (морковь, сельдерей, петрушка, укроп), пасленовые (томат, картофель, перец, кофе) культуры, фрукты (цитрусовые, банан, персик), орехи и др. Пищевую аллергию могут вызвать генетически модифицированные или комбинированные пищевые продукты, а также продукты с перекрестной реактивностью. В этой связи у детей с пищевой аллергией может



Сателлитный симпозиум компании «Фармамед»

определяться сенсibilизация не только к пищевым, но и другим аллергенам. Не случайно в последнее время особое значение придается изучению перекрестных реакций между пищевыми и непищевыми (пыльцевыми, эпидермальными) аллергенами. Перекрестные реакции необходимо учитывать при составлении диетических рационов. Основными механизмами развития пищевой аллергии считаются воздействие причинно-значимых пищевых аллергенов, нарушение баланса Th_1/Th_2 -лимфоцитов, функциональная недостаточность Т-регуляторных лимфоцитов, гиперпродукция IgE, активация иммунокомпетентных клеток (макрофагов, дендритных клеток, Th_2 -лимфоцитов, В-лимфоцитов, нейтрофилов), тучных клеток, эозинофилов, базофилов. В патологический процесс прямо или косвенно вовлекаются практически все органы и системы: кожный покров, глаза, верхние и нижние дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и др.

По мнению докладчика, в настоящее время приоритетным направлением в изучении пищевой аллергии являются выделение фенотипов, факторов риска и биомаркеров пищевой аллергии, а также персонализированная диетотерапия. Последняя подразумевает индивидуальный подход и базируется на результатах клинико-аллергологического и иммунологического и генетического обследований.

Клиническая картина гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии неспецифична: колики, метеоризм, боль в животе, рвота, частые и обильные срыгивания, отказ от материнского молока, тошнота у детей старшего возраста, запор, диарея, наличие слизи и крови в стуле, нарушение сна, снижение массы тела. В большинстве случаев эти симптомы вызываются коровье молоко, арахис, яйцо, рыба, морепродукты, пшеница, соя.

В основе развития гастроинтестинальных проявлений пищевой ал-

лергии лежат IgE-опосредованные и не-IgE-опосредованные аллергические механизмы. К IgE-опосредованным гастроинтестинальным проявлениям пищевой аллергии относят оральный аллергический синдром, гастроинтестинальную анафилаксию, клеточно-опосредованным – аллергическую энтеропатию, пищевую энтероколит, проктит. Смешанные IgE- и не-IgE-опосредованные реакции лежат в основе развития аллергических эозинофильных эзофагитов, гастроэнтеритов.

Такая IgE-опосредованная реакция, как гастроинтестинальная анафилаксия, развивается в течение нескольких минут или двух часов после воздействия аллергена, клинически проявляется тошнотой, рвотой, болью в животе, диареей и, как правило, ассоциирована с аллергенами белка коровьего молока, куриного яйца, рыбы, орехов, бобовых.

Оральный аллергический синдром у детей старшего возраста обычно развивается после употребления сырых свежих фруктов и овощей. Проявляется зудом, покалыванием и отеком губ, языка, неба, ротоглотки. Нередко встречается перекрестная реакция с пыльцой растений. Например, у лиц с повышенной чувствительностью к пыльце березы развитие орального аллергического синдрома может быть связано с употреблением в пищу яблок, моркови, лесного ореха, а у детей с аллергией на пыльцу амброзии – с употреблением бананов и дыни.

Аллергический эозинофильный эзофагит отмечается во всех возрастных группах. Его типичные проявления – тошнота, дисфагия, рвота, боль в эпигастральной области, раздражительность. При этом уровень общего IgE в сыворотке крови в норме или слегка повышен, а специфические IgE могут и вовсе отсутствовать.

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) и рефлюкс-эзофагит, как правило, выявляются у детей

старшего возраста, страдающих пищевой аллергией, и по клинической картине практически не отличаются от классического ГЭР. У детей младшего возраста ГЭР обычно вызывается аллергией к белкам коровьего молока. Характерные симптомы: повторяющаяся рвота, затяжной кашель, нередко бронхообструктивный синдром, повторяющиеся пневмонии, в осложненных случаях задержка физического развития. *Важным фактором риска возникновения аллергического ГЭР является наследственный отягощенный анамнез по атопии.*

Аллергическая энтеропатия протекает по клеточно-опосредованному механизму и чаще манифестирует у детей старше четырех месяцев. Проявляется типичным синдромом мальабсорбции: хроническая диарея, рвота, дистрофия, большой живот. При морфологическом исследовании обнаруживаются атрофический энтерит с атрофией ворсин, гиперплазией крипт, в слизистом и подслизистом слоях повышен уровень эозинофилов.

Эозинофильный энтероколит может встречаться во всех возрастных группах, чаще у детей раннего возраста. Его клиническими признаками являются диарея, слизь в стуле с примесью крови, задержка физического развития. Кожные пробы могут быть отрицательными, а уровень IgE в норме. Дифференциальная диагностика затруднительна, в ряде случаев приходится исключать воспалительные заболевания кишечника, целиакию, кишечные инфекции. Эозинофильный проктит встречается у детей первых месяцев жизни и может сопровождаться жидким стулом с примесью крови, развитием анемии. Эндоскопически у детей выявляются линейные эрозии, отек слизистой оболочки дистальных отделов кишечника. Результаты гистологического исследования демонстрируют признаки эозинофильной инфильтрации. Эти виды гастроинтести-

гастроэнтерология



нальной аллергии рефрактерны к традиционной терапии, положительная динамика отмечается на фоне элиминационной диеты. При морфологическом исследовании выявляются лимфоцитарная инфильтрация, лимфоидные узлы, интерстициальный отек, эозинофильная инфильтрация собственной пластинки.

Диагностика пищевой аллергии обеспечивается комплексным использованием анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. В диагностике пищевой аллергии (особенно гастроинтестинальных проявлений) ведущую роль играет анамнез, который позволяет заподозрить развитие аллергической реакции на пищевой продукт и обосновать последующие этапы аллергологического обследования. Особое внимание следует уделять наследственному анамнезу и оценке клинических симптомов, наличию стекловидной слизи в кале, эффективности диетотерапии и антигистаминных препаратов у данной категории пациентов. Среди лабораторных методов обследования наиболее информативны общий анализ крови, исследование аллергенспецифических IgE, IgG-антител к пищевым аллергенам в сыворотке крови, определение уровня общего IgE, сывороточного и секреторного IgA. Для диагностики пищевой аллергии европейские гастроэнтерологи используют пищевые провокационные пробы, что не разрешено к применению в нашей стране. Одним из методов диагностики является проведение тестов, оценивающих повреждение слизистой оболочки ЖКТ. Например, оценка кишечной проницаемости (тест с ксилозой, маннитолом, рамнозой), определение экскреции с калом эозинофильного катионного протеина.

Для диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии широко используется эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС)

с электронно-микроскопическим исследованием биоптатов слизистой оболочки пищевода, желудка и тонкой кишки.

Профессор В.А. Ревякина отметила, что запоздалая диагностика пищевой аллергии приводит к назначению неадекватной терапии, неправильному применению смесей для вскармливания детей первых месяцев жизни, назначению голодных диет и развитию белково-энергетической недостаточности, анемии и низкому качеству жизни.

Наиболее частыми диагнозами, с которыми в клинической практике приходится дифференцировать признаки гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей, являются лактазная недостаточность, целиакия, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит и ферментопатия.

Алгоритм современной терапии гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии у детей должен учитывать этиологические факторы, особенности клинических симптомов и патогенетических механизмов.

С давних пор для лечения пищевой аллергии у детей используется диетотерапия. В зависимости от механизма развития гастроинтестинальных проявлений применяют элиминационную или ротационную диетотерапию. Основным методом лечения пищевой аллергии остается элиминационная диета с исключением причинно-значимого аллергена с адекватной заменой специализированными продуктами. В основе диетотерапии пищевой аллергии лежит индивидуальный подход к назначению лечебного питания у детей с учетом возраста, аппетита, характера сенсibilизации, степени нарушения пищевого статуса, толерантности к пищевым нагрузкам. При этом важную роль в диетотерапии играют щадящая кулинарная обработка продуктов и постепенное расширение рациона за счет переносимых продуктов в период ремиссии.

Из медикаментозных методов терапии гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии у детей младшего возраста активно применяют антигистаминные препараты, пероральные формы кромогликата натрия, кетотифен. Системные глюкокортикостероиды (ГКС) могут назначаться при тяжелых гастроинтестинальных проявлениях пищевой аллергии. Среди приоритетных направлений в терапии гастроинтестинальной пищевой аллергии рассматривается возможность применения биологической терапии – анти-интерлейкин-5-антителами (меполизумаб), а также анти-IgE-терапии (омализумаб).

Для коррекции дисбиотических изменений у детей с аллергией используют пробиотики. Определенные пробиотические штаммы продемонстрировали эффективность в профилактике аллергических проявлений, уменьшении риска развития антибиотик-ассоциированной диареи, ротавирусной инфекции и др. По данным наблюдений за детьми, рожденными от матерей, придерживавшихся рекомендованных рационов питания во время беременности, кумулятивная частота развития атопического дерматита к шести месяцам была достоверно ниже в группе детей, матери которых в период беременности получали гипоаллергенную диету и пробиотик с содержанием *Lactobacillus reuteri* (по сравнению с контрольной группой).

В этой связи целесообразно использование мультиштаммового пробиотика нового поколения Бак-Сет (Великобритания), содержащего несколько видов лактобацилл, бифидобактерий и термофильного стрептококка. Пробиотик Бак-Сет (Бак-Сет Беби, Бак-Сет Форте) используется для профилактики аллергии у детей с высоким риском развития атопии с целью индукции оральной толерантности, а также коррекции гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии.

Сателлитный симпозиум компании «Фармамед»

Современные подходы к ведению и лечению больных с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии

Симпозиум продолжила врач-аллерголог, старший научный сотрудник отделения аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», к.м.н. Инна Анатольевна ЛАРЬКОВА. Ее доклад был посвящен тактике ведения детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии. По словам докладчика, *пищевая аллергия – это междисциплинарная проблема, требующая совместных усилий таких специалистов, как педиатр, гастроэнтеролог, аллерголог, диетолог, терапевт, семейный врач. Ведение больных с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии в клинической практике связано с трудностями точной верификации диагноза и установления причинно-значимого фактора. Не случайно сегодня применяется не только гипердиагностика клинически незначимых реакций, зачастую не имеющих отношения к пищевой аллергии, но и гиподиагностика истинной пищевой аллергии, даже с развитием тяжелых реакций.* В ряде случаев гастроинтестинальные проявления не распознаются или оцениваются неправильно в течение длительного периода. В практике педиатра часто встречаются такие диагнозы, как дисбиоз и лактазная недостаточность. Кроме того, существует терминологическая путаница, когда объединяются понятия пищевой аллергии и пищевой непереносимости (вместо термина «непереносимость» в настоящее время предложен термин «интолерантность»). Нужно понимать, что пищевая интолерантность – это неаллергическая гиперчувствительность к пищевым ингредиентам, тогда как основа пищевой аллергии всегда иммунный ответ на контакт с аллергеном.

Сегодня нет единого общепризнанного диагностического теста пищевой аллергии. Двойная слепая плацебоконтролируемая провокационная проба, являющаяся золотым стандартом диагностики пищевой аллергии, в России не проводится. Поэтому в диагностический алгоритм пищевой аллергии входят сбор аллергологического анамнеза, оценка жалоб и клинического статуса, назначение элиминационной диеты, проведение провокационных проб (попытка введения в рацион подозреваемого продукта), лабораторные исследования (клинический анализ крови, определение уровня общего и специфического IgE, копрология), постановка кожных проб (в период ремиссии заболевания), эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и колоноскопия с биопсией.

Врач должен обращать внимание на такие симптомы, как колики, метеоризм, срыгивание, рвота, отрыжка воздухом, диарея, запор, характер стула (непереваренный, наличие слизи, крови, стеаторея), беспокойство, плач, плохой сон, отказ от еды, плохая прибавка массы тела, отставание в росте. При этом у каждого больного с пищевой аллергией перечисленные симптомы могут быть разной степени интенсивности.

При сборе анамнеза детей с подозрением на пищевую аллергию особое значение придается семейному и личному аллергологическому анамнезу. Необходимо уточнить причинно-значимую связь развития симптомов с тем или иным продуктом, первые проявления, время от приема до начала развития реакции, частоту и постоянство симптомов при употреблении в чистом виде или в составе других продуктов, длительность симптомов, ре-



К.м.н.
И.А. Ларькова

зультаты элиминационных диет, а также наличие предшествующих инфекционных состояний и характер лечения (особенно антибактериальные препараты и бактериофаги).

При диагностике IgE-опосредованной пищевой аллергии данные анамнеза считаются первоочередными. Кроме того, аллерголог использует кожные пробы (кожные скарификационные пробы, прик-тесты), которые служат важным инструментом диагностики пищевой аллергии для выявления причинно-значимого аллергена (как и сенсibilизации в целом) и степени сенсibilизации к нему. Однако результаты кожного тестирования зависят от качества выполнения процедуры, качества аллергенов и наличия предшествующей или текущей терапии (антигистаминные препараты, системные или местные ГКС, антидепрессанты) и могут быть как ложноположительными, так и ложноотрицательными. То же можно сказать и о диагностике *in vitro*: уровень специфических IgE отражает уровень сенсibilизации. Докладчик подчеркнула, что отсутствие специфических IgE-антител не исключает диагноз пищевой аллергии. Поэтому анализ всех результатов аллергологического обследования, как кожных проб, так и лабораторных обследований, возможен только в контексте



Врач должен обращать внимание на такие симптомы, как колики, метеоризм, срыгивание, рвота, отрыжка воздухом, диарея, запор, характер стула (непереваренный, наличие слизи, крови, стеаторея), беспокойство, плач, плохой сон, отказ от еды, плохая прибавка массы тела, отставание в росте. При этом у каждого больного с пищевой аллергией перечисленные симптомы могут быть разной степени интенсивности

те анализа врачом анамнестических и клинических данных.

При диагностике не-IgE-опосредованной пищевой аллергии сохраняют актуальность данные анамнеза, диетологические методы диагностики, такие как элиминационная диета и провокационная проба, а также результаты эндоскопических и гистологических исследований. Традиционное аллергологическое обследование (кожные пробы, уровень специфических IgE), как правило, в данной ситуации неинформативно. Наличие сходных по клиническим проявлениям IgE-опосредованных и не-IgE-опосредованных реакций гиперчувствительности к различным пищевым белкам, а также отсутствие доступных в повседневной практике методов диагностики не-IgE-опосредованной пищевой аллергии затрудняют диагностический поиск. Таким образом, диагностика пищевой аллергии остается трудной задачей из-за отсутствия методов, позволяющих выявлять многообразие всех механизмов аллергических реакций, лежащих в основе пищевой аллергии.

Основным терапевтическим мероприятием при пищевой аллергии является диетотерапия, включающая элиминацию причинно-значимого продукта, адекватную замену исключенного продукта, коррекцию рациона по микронутриентам при индивидуальных сроках соблюдения диеты. Можно сказать, что проблема пищевой аллергии уникальна, ведь речь идет, наверное, о единственном аллергическом заболевании, при котором диета является как основной (а иногда и единственной) диагностической, так и лечебной стратегией. При этом диетотерапия включает несколько этапов. Диагностическая элиминационная диета при положительной динамике клинических симптомов на фоне исключения из пищевого рациона подозреваемого продукта позволяет подтвердить наличие аллергии к нему (продолжительность от двух до шести недель). Лечебная элиминационная диета с исключением всех выявленных причинно-значимых пищевых аллергенов и триггерных факторов проводится в течение шести месяцев и более (в случае тяжелых аллергических реакций). Особую роль в этом могут сыграть результаты молекулярной аллергодиагностики, которая хотя и не является активным диагностическим инструментом в руках аллерголога, но может помочь в выявлении маркеров тяжелых реакций у пациента, а значит, и необходимости удлинения сроков лечебной элиминационной диеты. На заключительном этапе диетотерапии (в период ремиссии) врач принимает попытки расширить пищевой рацион. Важно понимать, что из рациона исключаются только причинно-значимые продукты, а не все потенциально опасные.

Как известно, основным триггером пищевой аллергии в раннем возрасте являются белки коровьего молока. Если ребе-

нок находится на естественном вскармливании, необходимо максимально долго сохранять грудное вскармливание при соблюдении матерью строгой безмолочной диеты. При искусственном вскармливании ребенку назначают смеси на основе полного гидролиза белка или аминокислотные смеси (в зависимости от тяжести клинических проявлений). *Не назначаются гипоаллергенные смеси, смеси на основе козьего молока, кисломолочные, соевые смеси.* Памятуя о белке коровьего молока как основном аллергене, врач не должен забывать о других распространенных аллергенах, прежде всего таких, как глютен, яйцо, соя, дрожжи.

Фармакотерапия заболевания предусматривает применение антигистаминных препаратов, системных и топических ГКС, мембраностабилизаторов (кетотифен, кромогликат натрия), энтеросорбентов, пробиотиков, пребиотиков, симбиотиков. В современной клинической практике для лечения гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии (в частности, эзофагита) применяют также монтелукаст, омализумаб, реслизумаб.

И.А. Ларькова подробно рассмотрела вопрос применения про- и пребиотиков в целях профилактики и лечения аллергических заболеваний.

Пробиотики представляют собой активные бастерияльные штаммы. Пребиотики – «еда» для полезных бактерий, они метаболизируются только бактериями кишечника и способствуют повышению активности пробиотиков. Симбиотики – комбинации пре- и пробиотиков. Классификации пробиотиков основаны на количестве микроорганизмов, входящих в препарат, их родовой принадлежности или наличии дополнительных компонентов в составе препарата.

Эксперты Всемирной организации по аллергии рекомендуют

Сателлитный симпозиум компании «Фармамед»

употребление пробиотиков беременным, кормящим матерям с высоким риском развития аллергии, а также младенцам с высоким риском развития аллергии для профилактики атопического дерматита.

По данным многочисленных исследований, сбалансированная комбинация пробиотических микроорганизмов (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus lactis* и *Streptococcus thermophilus*) способствует модуляции иммунного ответа.

На отечественном фармацевтическом рынке представлен мультиштаммовый пробиотик Бак-Сет Беби, в состав которого входят семь пробиотических штаммов в титре 10^9 (*L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *S. thermophilus*), а также фруктоолигосахариды в качестве пребиотиков. Все штаммы, входящие в состав препарата, имеют оригинальное происхождение, включены в перечень европейского качества, что доказывает высокий уровень безопасности. Щадящая технология производства препарата позволяет сохранить невредимой клеточную стенку бактерий и таким образом повысить их жизнеспособность и устойчивость в кислой среде.

Большой интерес вызывают работы по изучению эффективности пробиотиков в профилактических и терапевтических схемах лечения аллергических заболеваний. На базе клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» проводится рандомизированное открытое сравнительное клинико-иммунологическое исследование эффективности и безопасности препарата Бак-Сет Беби при пищевой аллергии (гастроинтестинальные и кожные проявления) у детей раннего возраста. Целями исследования являются оценка клинической эффективности и безопасности применения

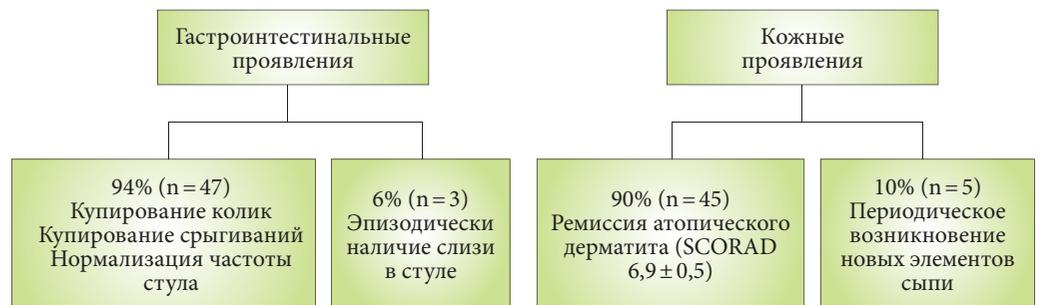


Рис. 1. Динамика гастроинтестинальных и кожных проявлений пищевой аллергии на фоне применения мультиштаммового пробиотика Бак-Сет Беби у 50 детей основной группы

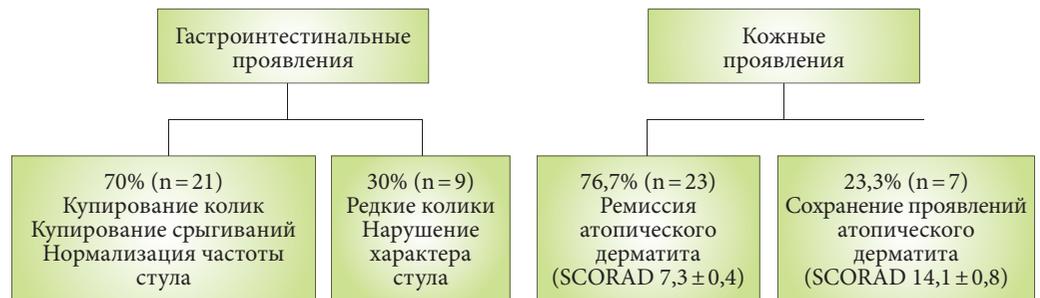


Рис. 2. Динамика гастроинтестинальных и кожных проявлений пищевой аллергии у 30 пациентов контрольной группы, не получавших пробиотик

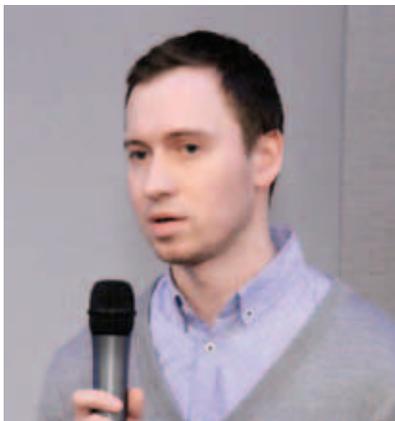
указанного пробиотика, а также возможности контроля аллергического воспаления и индукции пищевой толерантности у детей с пищевой аллергией. В исследовании участвуют 80 пациентов от шести месяцев до трех лет с пищевой аллергией. 50 детей составляют основную группу (препарат Бак-Сет Беби на фоне диетотерапии и стандартной фармакотерапии), 30 – группу сравнения (диетотерапия и стандартная фармакотерапия). В вводном периоде наблюдения в течение одного месяца всем детям назначалась диета, далее в течение 20 дней дети основной группы получали препарат Бак-Сет Беби.

Изучив динамику гастроинтестинальных и кожных проявлений пищевой аллергии, исследователи пришли к выводу, что включение в комплексное лечение детей с гастроинтестинальными и кожными проявлениями пищевой аллергии мульти-

штаммового пробиотика Бак-Сет Беби обеспечило повышение эффективности диетотерапии и общепринятой фармакотерапии.

На рисунке 1 представлена динамика гастроинтестинальных и кожных проявлений пищевой аллергии у 50 детей основной группы на фоне применения пробиотика. Как видно, у 94% детей отмечалось купирование гастроинтестинальных симптомов, у 90% – ремиссия кожных проявлений. В то же время в контрольной группе (рис. 2) лишь 70% детей отмечали улучшение гастроинтестинальных проявлений. У 76,7% детей наблюдалась ремиссия атопического дерматита.

В ходе исследования зафиксирована высокая эффективность и безопасность мультиштаммового пробиотика Бак-Сет Беби у детей с пищевой аллергией. Клиническое исследование в настоящий момент продолжается.



В.А. Мухортых

Сотрудник отделения аллергологии клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» Валерий Алексеевич МУХОРТЫХ продемонстрировал клинические примеры дифференцированной диагностики и лечения детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии. В повседневной клинической практике родители, как правило, обращаются с такими жалобами, как метеоризм, беспокойный сон, замедление прибавки массы тела и роста, запоры, диарея, высыпания на коже, боль в животе, срыгивание, колики, неустойчивый характер стула у детей. *Зачастую педиатры не распознают гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии, ставят диагнозы дисбактериоза кишечника, лактазной недостаточности, функциональных нарушений ЖКТ. В связи с этим необоснованно отменяется грудное вскармливание, назначаются безлактозные, кисломолочные, соевые смеси.*

Клинический случай 1. Девочка, пять месяцев. Жалобы на срыгивания после каждого кормления, вздутие живота, запоры до трех-четырёх дней, стул с примесью слизи. Из анамнеза жизни: ребенок от первой физиологически протекавшей беременности, роды путем кесарева сечения (тазовое предлежание). Наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена – у матери атопический дерматит, у отца – поллиноз. Из

Гастроинтестинальная пищевая аллергия: трудный диагноз. Клинический разбор больных

анамнеза заболевания: с первого месяца жизни ребенок находился на смешанном вскармливании – грудное молоко и смесь на основе цельных белков коровьего молока. На фоне данного рациона у ребенка наблюдались обильные срыгивания после каждого кормления. Мать не соблюдала диету. Со второго месяца жизни ребенка родители стали отмечать повышенное газообразование, запоры до трех-четырёх дней, слизь в стуле. Замена смеси на антирефлюксную, по рекомендации педиатра, результата не дала.

Девочка была госпитализирована в отделение аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». При обследовании: в общем анализе крови – эозинофилия (8%), общий анализ мочи, биохимический анализ крови – в норме, иммунологический анализ крови – уровни IgA, G, M в норме, IgE повышен (122 МЕ/мл). Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости показало вторичные изменения поджелудочной железы, повышенное газообразование в кишечнике. Копрология: умеренная стеаторея, умеренное количество слизи, единичные лейкоциты. Специфические IgE-антитела к белкам коровьего молока – 12,5 МЕ/мл (3-й класс аллергии). С учетом результатов анализов ребенку заменили смесь лечебной смесью на основе глубокогидролизованного молочного белка. Кроме того, назначен пробиотик Бак-Сет Беби с положительным эффектом – срыгивания купировались, стул стал ежедневным без патологических примесей.

Диагноз: пищевая аллергия (аллергия к белкам коровьего молока).

Клинический случай 2. Девочка, четыре года. Жалобы на метеоризм, постоянное вздутие живота, плохой аппетит, колики, отрыжку, неприятный запах изо рта, отсутствие прибавки в весе. Из анамне-

за жизни: ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне анемии в первых двух триместрах, маловодия в третьем триместре, первых срочных самостоятельных родов. При введении кисломолочных продуктов у ребенка в девять месяцев наблюдались явления периорального дерматита. Наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена – у матери поллиноз. При обследовании в отделении аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» в общем анализе крови наблюдалась эозинофилия; общий анализ мочи, биохимия, протеинограмма – в норме, иммунологический анализ крови в пределах нормы, уровень общего IgE значительно повышен (623 МЕ/мл – при норме до 100). По данным УЗИ органов брюшной полости – признаки дискинезии желчевыводящих путей, вторичных изменений поджелудочной железы. Антитела к трансаминазам в норме, анализ крови на гельминты, простейшие – отрицательный, углеводы в кале в норме, панкреатическая эластаза в кале – в норме. Результаты копрологии: стеаторея, умеренное количество слизи, мыла, обнаружен крахмал. При исследовании в крови уровня IgE к пищевым аллергенам выявлена максимальная степень сенсибилизации к глютену (+4), сенсибилизация к белкам коровьего молока не установлена. Исходя из результатов лабораторных и инструментальных исследований, ребенку назначили диагностическую безглютеновую диету в течение месяца с возвращением к молочным продуктам и пробиотик Бак-Сет Беби. Во время контрольного осмотра через месяц отмечалась положительная динамика: ребенок стал прибавлять в весе, боль в животе не беспокоила, вздутие существенно уменьшилось. Было решено продолжить данную диету еще шесть



Сателлитный симпозиум компании «Фармамед»

месяцев. Курс пробиотиков также был продлен.

Диагноз: пищевая аллергия (аллергия к глютену).

Клинический случай 3. Мальчик, девять месяцев. Жалобы на срыгивание, метеоризм, неустойчивый стул, эпизодически раздраженный, высыпания на коже, сопровождающиеся зудом. На следствия по аллергическим заболеваниям отягощена – у отца реакция на пыль и лекарственная непереносимость, у сестры отца – атопический дерматит. Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне слабости родовой деятельности. Роды первые, путем кесарева сечения. К груди был приложен в первые сутки, грудное вскармливание в течение двух недель, до четырех с половиной месяцев – смешанное вскармливание. Далее ребенок переведен на искусственное вскармливание различными смесями (Семпер, Нутрилон Комфорт, Симилак Премиум, Хумана ГА и др.). Прикорм введен с шести месяцев. Отмечалась удовлетворительная переносимость кабачков. При использовании остальных продуктов прикорма даже в малых количествах наблюдались высыпания. С рождения частые срыгивания, колики, метеоризм, сохранявшиеся до шести месяцев. С первого месяца жизни отмечались распространенные высыпания без зуда, что было расценено педиатром как аллергическая реакция на питание матери. Была рекомендована строгая безмолочная диета кормящей матери, однако ребенку назначались молочные смеси, которые из-за отсутствия положительной динамики как со стороны кожи, так и со стороны гастроинтестинальных проявлений постоянно менялись. При переходе на гипоаллергенную смесь состояние ребенка ухудшалось. В шесть месяцев ввели смесь на основе полного гидролиза молочного белка (Фрисопеп АС), на фоне применения которой отмечалось улучшение состояния кожи,

уменьшение гастроинтестинальных проявлений. Через месяц было зафиксировано незначительное ухудшение состояния кожных покровов, в связи с чем педиатр рекомендовал замену смеси на аминокислотную смесь, которую ребенок получает по настоящее время. На фоне применения аминокислотной смеси отмечались полное купирование кожных проявлений и улучшение гастроинтестинальных проявлений. При этом расширить питание не представлялось возможным. При попытках введения каш (гречневой, рисовой, кукурузной), мяса обострялся кожный процесс. В качестве прикорма получал только кабачок в малых количествах.

В семь с половиной месяцев мальчик обследован на дисбактериоз. Получал терапию бактериофагами, курс ферментотерапии (Креон) без положительного эффекта. При обследовании в отделении аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» в общем анализе крови – эозинофилия, протеинограмма – снижена глобулиновая фракция 11,1 г/л (норма 20–35). В иммунологическом анализе крови снижены уровни IgA, G и M, уровень общего IgE повышен (232 МЕ/мл при норме до 100). По данным УЗИ органов брюшной полости – признаки вторичных изменений поджелудочной железы, S-образная деформация желчного пузыря. Копрология: умеренная стеаторея, умеренное количество слизи, крахмал, единичные лейкоциты. При исследовании специфических IgE-антител к белкам коровьего молока, глютену, капусте белокочанной, кабачку, баранине, кролику, индейке, кукурузе, гречихе и рису – нулевой класс аллергии.

В период госпитализации ребенка предпринимались попытки расширить рацион за счет введения индейки, кролика, гречневой каши. Но даже на малую дозу продуктов (5–10 г) появлялась мгновенная реакция в виде усиления

кожных и гастроинтестинальных проявлений. После консультации врача-иммунолога в НИИ иммунологии был заподозрен первичный иммунодефицит, что потребовало дообследования – контроль уровней IgA, G, M через три месяца с последующим решением вопроса о дальнейшей тактике лечения. Из-за подозрения на иммунодефицит ребенок должен наблюдаться в специализированном отделении. Расширение рациона возможно на фоне проведения патогенетической терапии.

Диагноз: первичный иммунодефицит.

Клинический случай 4. Мальчик, один год четыре месяца. Жалобы на боль и вздутие живота, слабость, плохой стул с неперевавшими остатками пищи и слизи, высыпания, не сопровождающиеся зудом. Наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена – у матери и ее родной сестры поллиноз. Ребенок от первой беременности, протекавшей физиологически, самостоятельных родов. Грудное вскармливание до одного месяца, далее – искусственное вскармливание (Симилак) до одного года двух месяцев. Прикорм с шести месяцев – реакций не отмечалось.

В год два месяца появились жалобы на сильное вздутие живота. После обращения родителей ребенка в больницу г. Ростова последовала госпитализация в инфекционное отделение с диагнозом «острый неуточненный энтероколит, тяжелая форма с токсико-эксикозом, дисферментоз». После трех курсов антибактериальных препаратов состояние ухудшилось: усилилось вздутие живота, появился жидкий стул со слизью и неперевавшими остатками пищи до 15 раз в сутки. На фоне обезвоживания мальчик находился в отделении реанимации, где была продолжена антибиотикотерапия и проведена коррекция питания. Смесь Симилак отменили. После отмены смеси стул нормализовался, вздутие живота уменьшилось,

гастроэнтерология



однако сохранились примеси слизи и непереваренных остатков пищи в кале. Была рекомендована коррекция питания: безмолочные каши, фрукты. Вздутие живота сохранялось.

Ребенку провели ЭГДС, по результатам которой был установлен умеренно выраженный дуоденит, а при гистологическом исследовании фрагментов тощей кишки – хронический выраженный еунит. Такая клиническая картина характерна для синдрома мальабсорбции.

На фоне лечения (безглютеновая безмолочная диета, инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами с включением новокаина, Но-шпа, преднизолон, дексаметазон, Макмирор, Креон, Эспумизан, Мотилиум) отмечалась положительная динамика – вздутие живота уменьшилось, ребенок стал спокойнее, прибавил в весе 500 г. Стул кашицеобразный со слизью, небольшим количеством непереваренной пищи. Из-за сохранения жалоб на гастроинтестинальные нарушения ребенок был госпитализирован в отделение аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

При комплексном обследовании были выявлены положительные антитела IgA к трансглутаминазе (высокие уровни). Уровень общего IgE – 13 МЕ/мл. При исследовании уровня специфических IgE-антител к пищевым аллергенам сенсibilизация к белкам коровьего молока, глютену не была выявлена. Содержание углеводов, кальпротектина в кале в норме. Кoproлогия: стеаторея, мыла, крахмал, умеренное количество клетчатки. По данным УЗИ – признаки дискинезии желчевыводящих путей, вторичных изменений поджелудочной железы. Данные ЭГДС с биопсией тонкой кишки (повторно) – структура слизистой оболочки тощей кишки характерна для нелеченой целиакии. Ребенку была назначена пожизненная безглютеновая диета с возвращением в рацион молочных продуктов. Через месяц при конт-

рольном осмотре на фоне строгой безглютеновой диеты родители отметили существенное улучшение состояния: колики не беспокоили, стул стал ежедневным без патологических примесей.

Диагноз: целиакия.

Клинический случай 5. Мальчик, семь лет. Жалобы на периодическую боль в животе, отрыжку, эпизодически рвоту, метеоризм, неприятный запах изо рта, изменения в копрограмме (стеаторея). Наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена: у отца – пищевая аллергия, лактазная недостаточность, до настоящего времени непереносимость молока, у бабушки по материнской линии – бронхиальная астма. У ребенка с года отмечались колики, неоформленный стул со слизью и непереваренными частичками пищи, выраженная стеаторея, метеоризм, что расценивалось педиатром как синдром мальабсорбции. Неоднократно заменяли одну молочную смесь другой без положительного эффекта. Был переведен на вскармливание гидролизатами, на фоне чего симптомы со стороны ЖКТ сохранялись. В девять месяцев на фоне гастроинтестинальных проявлений, стеатореи, снижения уровня эластазы в кале ребенок был обследован на муковисцидоз. Потовая проба – отрицательная. Был исключен также диагноз целиакии. До пяти лет неоднократно обследовался на предмет исключения муковисцидоза, синдрома Швахмана – Даймонда, что, однако, не подтверждалось. Со слов матери, улучшение состояния наблюдалось на фоне приема ферментов, при их отмене состояние резко ухудшилось. Неоднократно госпитализировался в разные стационары с синдромом мальабсорбции, исключались неспецифический язвенный колит, болезнь Крона. Диагноз пищевой аллергии не установлен. В пять лет ребенок впервые попал к аллергологу. Проведено аллергологическое обследование: спе-

цифические IgE-антитела к белку коровьего молока, гречке, свинине, картофелю, груше, кролику, желтку, капусте – не обнаружены. Тем не менее аллерголог принял решение о назначении безмолочной диеты, на фоне чего жалобы разной интенсивности сохранялись. Ребенок был направлен на консультацию в отделение аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

При обследовании выявлен повышенный уровень IgE – 303 МЕ/мл. По данным УЗИ органов брюшной полости – признаки дискинезии желчевыводящих путей, вторичных изменений поджелудочной железы. Экспресс-тест на целиакию отрицательный. Данные копрологии: стеаторея, мыла, крахмал, умеренное количество клетчатки. При исследовании сыворотки крови на уровень специфических IgE-антител к пищевым аллергенам установлена высокая степень сенсibilизации к глютену. Сенсibilизация к коровьему молоку, гречке, рису, индейке, баранине, свинине, кролику не обнаружена.

С учетом результатов анализов ребенку назначили диагностическую безглютеновую диету в течение месяца, в рацион постепенно возвращали молочные продукты. Через месяц при контрольном осмотре на фоне строгой безглютеновой диеты родители отмечали существенное улучшение: боли в животе не беспокоили, стул стал ежедневным без патологических примесей. Было рекомендовано продолжить диетотерапию до шести месяцев. Следует отметить, что в этой семье у младшего брата в возрасте одного года шести месяцев с выраженными проявлениями атопического дерматита и небольшими гастроинтестинальными проявлениями в виде неустойчивого стула мать самостоятельно (до консультации аллерголога) исключила глютен из питания ребенка и получила выраженный положительный эффект. Диагноз: пищевая аллергия (аллергия к глютену).

Сателлитный симпозиум компании «Фармамед»

Эозинофильный эзофагит. Реалии сегодняшнего дня

По мнению профессора кафедры аллергологии и клинической иммунологии Российского университета дружбы народов, д.м.н. Дали Шотаевны МАЧАРАДЗЕ, вопросам диагностики и лечения эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний уделяется незаслуженно мало внимания в специальной литературе. Кроме того, имеет место гиподиагностика эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний. Эти заболевания характеризуются эозинофильной инфильтрацией ткани ЖКТ в отсутствие другой очевидной причины эозинофилии. Сегодня классификация пищевой аллергии включает гастроинтестинальные заболевания эозинофильной этиологии.

Эозинофильный эзофагит – самая распространенная патология из эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний. Реже встречаются эозинофильный гастрит и эозинофильный энтерит и колит. Эозинофильный эзофагит – хроническое, иммунное/антигенопосредованное заболевание пищевода, характеризующееся симптомами пищевой дисфункции, а гистологически – преимущественно эозинофильным воспалением.

В западных странах распространенность эозинофильного эзофагита оценивается примерно в 4,4–9,5 случая на 100 000 человек. В отечественной литературе таких данных очень мало. Среди городского населения заболевание регистрируется чаще, чем среди сельских жителей. Среди больных с установленным диагнозом эозинофильного эзофагита преобладают лица мужского пола (76% взрослых и 66% детей). Описаны семейные кластеры, хотя точное расположение локусов неизвестно. Недавно появилось сообщение о высокой распространенности эозинофильного эзофагита среди детей с нарушениями соединительной ткани. При наблюдении 425 детей с пищевой аллергией на молоко, яйцо, пшеницу и сою в об-

щей сложности у 17 из них в дальнейшем развился эозинофильный эзофагит. Продукт считался причиной эозинофильного эзофагита, если при его исключении из рациона симптомы заболевания купировались, а повторное введение приводило к их возобновлению. Наиболее распространенными триггерами эозинофильного эзофагита в данной подгруппе детей были молоко, яйцо, пшеница, соя. Кроме того, 94% из них страдали различными аллергическими заболеваниями. Спустя три-четыре года у ряда пациентов, которые «переросли» пищевую аллергию, может развиваться эозинофильный эзофагит как реакция на те же самые аллергенные продукты. Симптомы эозинофильного эзофагита и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) во многом совпадают, поэтому дифференциальная диагностика этих заболеваний весьма затруднительна. Как известно, при ГЭРБ доказана эффективность ингибиторов протонной помпы (ИПП). Золотой стандарт диагностики эозинофильного эзофагита подразумевает наличие не менее 15 эозинофилов в поле зрения в образцах биопсии пищевода, взятой из нескольких мест при ЭГДС через восемь недель терапии максимальной дозой ИПП.

В патогенезе эозинофильного эзофагита ведущая роль принадлежит Th_2 -иммунному ответу. Дополнительный ответ регулируется провоспалительными цитокинами. В крови больных обнаруживаются повышенные уровни интерлейкина (ИЛ) 1-альфа, 6 и 8, но более низкие уровни ИЛ-12, 17 и CD40L (по сравнению со здоровыми лицами). Доказана тесная связь между эозинофильным эзофагитом и атопическими заболеваниями (бронхиальная астма, аллергический ринит и атопический дерматит).

Симптомы эозинофильного эзофагита зависят от возраста. Для новорожденных и детей первых трех лет жизни характерно разнообразие неспецифических жалоб: частый от-



Профессор, д.м.н.
Д.Ш. Мачарадзе

каз от еды, срыгивание, рвота, боль в животе. Дети более старшего возраста указывают на снижение аппетита, ощущение инородного тела в горле, зуд, першение в горле, боль в животе. У подростков и взрослых преобладают дисфагия и затрудненное глотание, загрудинные боли. Пациенты описывают дисфагию как ощущение затруднения глотания твердой и/или жидкой пищи. Ротолоточная дисфагия наблюдается при нервно-мышечных расстройствах (инсульт, паркинсонизм), а также сухости слизистой оболочки, вызванной воздействием препаратов или лучевой терапии. Кроме эозинофильного эзофагита пищеводная дисфагия обычно связана с анатомическими дефектами пищевода (в том числе ГЭРБ) и расстройствами моторики. У больных дисфагией наиболее распространенной причиной является эозинофильный эзофагит. Для диагностики эозинофильного эзофагита нужно учитывать наличие симптомов дисфункции пищевода, гистологически подтвержденный уровень эозинофилов свыше 15 в поле зрения. Поскольку типичные клинические симптомы эозинофильного эзофагита, такие как дисфагия, изжога и боль в груди, очень схожи с таковыми ряда других заболеваний, прежде всего ГЭРБ, необходимо учитывать и критерии исключения. По рекомендации экспертов для подтверждения диагноза эозинофильного эзофагита больным следует назначить повторную морфологическую оценку биоптатов пи-



щевода после двухнедельного курса лечения ИПП.

Дифференциальная диагностика усложняется тем, что клинические признаки эозинофильного эзофагита – дисфагия и эозинофилия пищевода могут сопровождать ГЭРБ, болезнь Крона, заболевания сосудов, инфекционный и медикаментозный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит и злокачественные новообразования пищевода. Поэтому диагностика эозинофильного эзофагита одновременно требует подтверждения исследованием биоптатов слизистой оболочки пищевода и обязательного исключения других заболеваний, прежде всего ГЭРБ. Осмотр врача и стандартные лабораторные анализы, как правило, не выявляют каких-либо выраженных нарушений, за исключением легкой эозинофилии периферической крови и повышения уровня общего IgE.

Верхняя эндоскопия является первым диагностическим шагом при исследовании всех пациентов с дисфагией. При подозрении на эозинофильный эзофагит проведение биопсии обязательно, даже если слизистая оболочка нормальная или у больного имеются другие потенциальные причины дисфагии. Эксперты рекомендуют от двух до четырех биопсий из проксимального и дистального отделов пищевода. В одном из исследований получение трех биоптатов из разных мест пищевода позволило правильно диагностировать эозинофильный эзофагит почти в 97% случаев. 100%-ной диагностической чувствительности у взрослых позволяет достичь исследование не менее пяти биоптатов: из дистальной части (5 см выше желудочно-пищеводного перехода), середины пищевода (10 см выше желудочно-пищеводного перехода) и проксимальной части (5 см ниже верхнего сфинктера пищевода).

Классификация эозинофильного эзофагита включает такие основные параметры, как кольца, борозды, эксудат, отек, а также дополнительные эндоскопические параметры пищевода (сужение его калибра, подвижные кольца, стриктура и ра-

нимость слизистой оболочки пищевода). Таким образом, наиболее характерные признаки заболевания разделены на две категории – протекающие с воспалением и фиброзными изменениями. Отличительной эндоскопической особенностью фиброзного воспаления при эозинофильном эзофагите считаются кольца, стриктуры и слизистая оболочка типа папиросной бумаги.

В настоящее время обнаружен новый фенотип эозинофильного эзофагита. Речь идет о пациентах, которые имеют пищеводную эозинофилию и позитивно реагируют на лечение ИПП снижением количества эозинофилов в ткани пищевода. Такие больные, как правило, имеют типичные симптомы эозинофильного эзофагита, а при исключении ГЭРБ – положительный клинико-морфологический ответ на восьминедельный курс лечения ИПП в высоких дозах (20–40 мг, аналогично схеме лечения эрозивного эзофагита). Патогенез нового фенотипа заболевания связывают с нарушением эпителиального барьера и дальнейшей активацией иммунных механизмов.

Профессор Д.Ш. Мачарадзе отметил, что лечение эозинофильного эзофагита представляет собой непростую задачу, особенно в педиатрической практике. Согласно современным представлениям, первым терапевтическим шагом является элиминационная диета с исключением из рациона больного эозинофильным эзофагитом шести наиболее распространенных продуктов: молока, яйца, пшеницы, сои, арахиса, моллюсков и ракообразных. Из медикаментозных средств терапии для лечения эозинофильного эзофагита применяют топические ГКС, которые значительно снижают синтез факторов роста эозинофилов и индуцируют апоптоз эозинофилов. Топические ГКС, иммунодепрессанты и биологические агенты назначают детям и взрослым для индукции ремиссии и в качестве поддерживающей терапии. При необходимости больным эозинофильным эзофагитом проводят хирургическое лечение – дилатацию пищевода.

Правильная клиническая диагностика в сочетании с исследованием биоптата ткани пищевода и других лабораторных методов (в том числе аллергологического обследования) обеспечивает эффективность терапии эозинофильного эзофагита.

Заключение

Мультштаммовые пробиотики Бак-Сет Беби и Бак-Сет Форте (Probiotics Int., Великобритания) зарекомендовали себя как эффективное и безопасное средство для коррекции нарушений кишечной микробиоты у детей разного возраста.

Бак-Сет Беби разрешен к применению у детей с первых дней жизни. В его состав входят *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *S. thermophilus*, а также фруктоолигосахариды в качестве пребиотиков. На фоне применения Бак-Сет Беби наблюдается тенденция к восстановлению активности облигатной толстокишечной микрофлоры в отсутствие нежелательных явлений. Входящие в состав пробиотического комплекса бактерии нормализуют баланс микрофлоры кишечника, положительно влияют на иммунитет и способствуют формированию оральной толерантности.

Бак-Сет Форте предназначен для коррекции нарушений стула и подавления атопических и воспалительных реакций у детей старше трех лет. В его состав входят 14 штаммов пробиотических бактерий, которые благодаря высоким концентрациям достигают толстого кишечника без потери активности и жизнеспособности.

Применение мультиштаммовых пробиотических препаратов Бак-Сет Форте и Бак-Сет Беби помогает эффективно восстановить баланс микрофлоры кишечника, нормализовать пищеварение у детей при запорах, приеме антибиотиков, кишечных инфекциях, аллергических состояниях. ●



120 лет со дня рождения В.Х. Василенко

XII Национальный конгресс терапевтов

22–24 ноября 2017 года

Москва  Крокус Экспо

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru



Панорама язвенной болезни

В рамках 100-й Весенней сессии Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии Российской гастроэнтерологической ассоциации «Гастроэнтерология: достижения, спорные вопросы, противоречия» (Москва, 3 марта 2017 г.) состоялся симпозиум под председательством д.м.н., профессора, академика РАН, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, директора Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, главного специалиста гастроэнтеролога Минздрава России, президента Российской гастроэнтерологической ассоциации Владимира Трофимовича ИВАШКИНА. Ведущие гастроэнтерологи страны обсудили широкий круг вопросов, касающихся эпидемиологии, патогенеза, современных методов диагностики и лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Часть 1. Язвенная болезнь более не выступает как важная клиническая проблема?

Инфекция *Helicobacter pylori*: новое в патогенезе. Параллели с клиническими аспектами

Симпозиум открыл профессор, член-корреспондент РАН, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н., директор Департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Минздрава России, главный терапевт Росздравнадзора, вице-президент Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) Игорь Вениаминович МАЕВ. Он отметил, что активное изучение в течение нескольких десятилетий факторов вирулентности *Helicobacter pylori* позволило выявить взаимосвязь между бактерией, желудочным эпителием и индукцией различных заболеваний. В настоящее время

инфекция, вызванная *H. pylori*, считается важнейшим этиопатогенетическим звеном в развитии гастродуоденальной патологии.

Заболевания, ассоциированные с *H. pylori*, являются результатом сложного взаимодействия между окружающей средой, бактериальными факторами и факторами хозяина. Генетическая изменчивость бактериальных факторов вирулентности влияет не только на способность микроорганизма колонизировать слизистую оболочку желудка и вызывать болезнь, но также на выраженность воспаления и секрецию соляной кислоты.

H. pylori обладает способностью к колонизации и персистенции в слизистой оболочке желудка. При этом фермент, выделяемый *H. pylori*, разрушает белок муцина, содержащийся в желудочной слизи. В дальнейшем *H. pylori* по-

давляет и процесс синтеза муцина в желудке.

Результаты метаанализа исследований продемонстрировали взаимосвязь между *H. pylori* и экспрессией секретируемых муцинов MUC5AC и MUC6. Установлено, что экспрессия муцина MUC6 у *H. pylori*-позитивных пациентов выше, чем у *H. pylori*-негативных. В то же время экспрессия MUC5AC у *H. pylori*-позитивных пациентов достоверно ниже. Исследователи пришли к заключению об ингибирующей роли *H. pylori* в отношении экспрессии MUC5AC в эпителии желудка, что облегчает его колонизацию. Между тем увеличение экспрессии MUC6 может способствовать подавлению колонизации *H. pylori* за счет антибактериальных свойств данного муцина. Таким образом, вследствие воздействия на экспрессию указанных муцинов повышается эффективность эрадикационной терапии¹.

К настоящему моменту накоплено достаточно научных данных

¹ Niv Y. Mucin gene expression in the intestine of ulcerative colitis patients: a systematic review and meta-analysis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2016. Vol. 28. № 11. P. 1241–1245.



Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

о влиянии *H. pylori*, соляной кислоты и пепсина на уменьшение выработки слизи и резистентность слизисто-бикарбонатного барьера желудка. Согласно данным исследования, после семидневного курса терапии препаратом Париет® секреция муцинов в желудке увеличивается в 2,6 раза². Вследствие этого наиболее действенным способом повышения эффективности эрадикационной терапии считается адекватный подход к выбору те-

рапевтической схемы. Использование для лечения больных, инфицированных *H. pylori*, препаратов с гастропротективными свойствами значительно повышает клиническую эффективность терапии. Париет® (оригинальный рабепразол) характеризуется двойным механизмом действия, является высокоэффективным и безопасным базовым компонентом схемы эрадикации *H. pylori* и обладает дополнительным гастропротективным

эффектом за счет стимуляции секреции муцинов.

Таким образом, эрадикационная терапия при инфекции *H. pylori* рассматривается как основной метод лечения и профилактики заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. Медикаментозное влияние препарата Париет® на длительный контроль pH > 5 с первых часов приема и секрецию муцина слизистой оболочки желудка может способствовать повышению эффективности антихеликобактерной терапии.

Неосложненная язвенная болезнь: диагностика и лечение

Доцент кафедры семейной медицины факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова, к.м.н. Татьяна Львовна ЛАПИНА отметила, что эрадикационное лечение *H. pylori* благоприятно влияет на дальнейшее течение язвенной болезни, способствует уменьшению выраженности болевой симптоматики и количества осложнений. Что касается предотвращения рецидива дуоденальной язвы и язвы желудка, статистической разницы в эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* и поддерживающего приема противоязвенных препаратов не установлено, но эрадикационная терапия эффективнее, чем ее отсутствие³. Результаты российских исследований также продемонстрировали положительное влияние эрадикации *H. pylori* на предотвращение

рецидивирования язвенной болезни. Установлена прямая связь между внедрением эрадикационной терапии *H. pylori* и снижением количества плановых операций по поводу язвенной болезни в ряде регионов РФ⁴.

Анализ эпидемиологических данных о заболеваемости и смертности от язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в России показал тенденцию к снижению распространенности заболевания среди населения. Сибирский федеральный округ остается территорией с самыми высокими в стране показателями заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки⁵.

Рост смертности в значительной степени обусловлен широким применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), вызывающих осложнение язвенной болезни – желудочно-кишечное кровотечение.

Экспертами РГА разработаны современные критерии оказания медицинской помощи при язвенной болезни. Наиболее типичной ошибкой при проведении эрадикационной терапии считается отсутствие тестирования на наличие *H. pylori*, в результате чего пациенты получают только антисекреторную терапию. Еще одна ошибка – неправильное признание язвенной болезни *H. pylori*-негативной. Признанию язвенной болезни *H. pylori*-негативной должно предшествовать проведение как минимум двух-трех различных диагностических мероприятий⁶.

Основное значение в диагностике язвенной болезни имеют рентгенологический и эндоскопический методы исследования. При локализации язвы в желудке при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) проводятся биопсия с последующим гистологическим исследованием, позволяющим исключить злокачественный характер язвенного поражения, и диагностика инфекции *H. pylori*.

гастроэнтерология

² Skoczylas T., Sarosiek I., Sostarich S. et al. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders // Dig. Dis. Sci. 2003. Vol. 48. № 2. P. 322–328.

³ Ford A.C., Gurusamy K.S., Delaney B. et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori-positive people // Cochrane Database Syst. Rev. 2016. Vol. 4. CD003840.

⁴ Ткачев А.В. Опыт главного гастроэнтеролога региона в организации помощи больным с заболеваниями органов пищеварения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2004. № 6. С. 56–58.

⁵ Ширинская Н.В. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в РФ. Заболеваемость и смертность // Дальневосточный медицинский журнал. 2016. № 3. С. 105.

⁶ Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26. № 6. С. 40–54.



Согласно клиническим рекомендациям РГА, больные с неосложненным течением язвенной болезни подлежат консервативной терапии. Алгоритм лечения включает эрадикацию хеликобактерной инфекции.

Прогресс в диагностике и лечении *H. pylori* нашел отражение в новой, пятой, редакции доклада Маастрихтского консенсуса⁷.

По мнению экспертов, эрадикационная терапия при язвенной болезни остается необходимым лечебным мероприятием. При этом назначение высоких доз ингибиторов протонной помпы (ИПП) дважды в день увеличивает эффективность тройной терапии. В Европе и Северной Америке (в этих регионах высока частота быстрых метаболитов ИПП) в качестве ИПП, наименее подверженного влиянию генотипа CYP2C19, предложен Париет® (оригинальный рабепразол).

Факторами, влияющими на эффективность эрадикационной терапии, являются наличие резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам и генети-

ческого полиморфизма цитохрома 2C19. Так, у больных с выявленным генетическим полиморфизмом CYP2C19 и резистентностью к кларитромицину эффективность эрадикации инфекции *H. pylori* снижается на фоне применения ИПП (омепразол, лансопризол, пантопризол)⁸.

Доказано, что применение оригинального рабепразола (Париет®) в схемах эрадикационной терапии характеризуется более быстрым наступлением антисекреторного действия и более выраженной прямой антихеликобактерной активностью по сравнению с другими ИПП. Париет® (оригинальный рабепразол) в четыре раза снижает минимальную подавляющую концентрацию антибиотиков для *H. pylori* с множественной лекарственной устойчивостью⁹. Кроме того, оригинальный рабепразол обладает собственной высокой антихеликобактерной активностью. Так, препарат Париет® продемонстрировал максимальную способность подавлять рост бактерии *H. pylori*, резистентной к кларитромицину¹⁰.

Наряду с основным действием Париета (оригинального рабепразола) активно изучаются его плейотропные эффекты. В ряде исследований показано гастропротективное действие препарата. На фоне терапии препаратом Париет® увеличивается содержание слизи и муцина более чем в два раза².

Итак, Париет® – препарат с двойным механизмом действия для надежного контроля лечения кислотозависимых заболеваний.

В заключение Т.Л. Лапина отметила, что заболеваемость язвенной болезнью уменьшается, но число больных остается высоким. К сожалению, увеличиваются пропорция и клиническое значение лекарственных язв, особенно НПВП-индуцированных. Возникла проблема идиопатической (*H. pylori*-, НПВП-негативной) язвенной болезни.

Схема лечения пациентов с язвенной болезнью, включающая адекватную эрадикацию *H. pylori*, позволит существенно снизить частоту рецидивов и риск развития осложнений заболевания.

Осложненная язвенная болезнь

Руководитель гастроэнтерологического центра Краевой клинической больницы № 2, профессор кафедры хирургии № 1 с курсами абдоминальной хирургии и гастроэнтерологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов Кубанского государственного медицинского университета (Краснодар), главный гастроэнтеролог Краснодарского края

и Южного федерального округа, д.м.н. Наталья Всеволодовна КОРОЧАНСКАЯ в начале своего выступления сделала акцент на клинической и социальной значимости осложненной язвенной болезни.

Докладчик отметила, что язвенная болезнь остается третьей причиной в структуре смертности от болезней органов пищеварения, уступая только заболеваниям печени. При этом язвенная бо-

лезнь – потенциально предотвратимая причина смертности, что обуславливает необходимость оптимизации терапевтического подхода к больным.

Профессор Н.В. Корочанская продемонстрировала клинический случай осложненной язвенной болезни, индуцированной приемом лекарственных препаратов.

Больной 65 лет страдает ишемической болезнью сердца. Несколько месяцев назад перенес острый инфаркт миокарда. Систематически употребляет алкоголь, курит. С целью профилактики

⁷ Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. 2017. Vol. 66. № 1. P. 6–30.

⁸ Furuta T, Shirai N., Takashima M. et al. Effect of genotypic differences in CYP2C19 on cure rates for Helicobacter pylori infection by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin // Clin. Pharmacol. Ther. 2001. Vol. 69. № 3. P. 158–168.

⁹ Zhang Z., Liu Z.Q., Zheng P.Y. et al. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of Helicobacter pylori // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16. № 10. P. 1279–1284.

¹⁰ Ohara T., Goshi S., Taneike I. et al. Inhibitory action of a novel proton pump inhibitor, rabeprazole, and its thioether derivative against the growth and motility of clarithromycin-resistant Helicobacter pylori // Helicobacter. 2001. Vol. 6. № 2. P. 125–129.



Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

повторных инфарктов пациенту был назначен ежедневный прием аспирина (0,125 г/сут). Из-за боли в тазобедренном суставе пациент начал принимать индометацин. Через четыре дня отметил появление жидкого дегтеобразного стула (мелена). При проведении ЭГДС выявлены три язвы в антральном отделе желудка.

Морфологическими особенностями симптомагических гастродуоденальных язв, связанных с приемом лекарственных препаратов, являются множественный характер, локализация в антральном отделе, малосимптомное течение и высокий риск манифестации желудочно-кишечного кровотечения, быстрое заживление после отмены препарата, отсутствие воспалительного вала вокруг язвы. В ряде случаев первой манифестацией клинических проявлений может быть рвота кровью или дегтеобразный кал.

В настоящее время основная тактика ведения пациентов с осложненной язвенной болезнью (гастродуоденальными язвенными кровотечениями) предполагает малоинвазивное лечение. При постановке диагноза больному выполняют эндоскопический гемостаз, назначают антисекреторные препараты внутривенно (ИПП). При неэффективности терапии проводят неотложное оперативное вмешательство. В случае положительного ответа на терапию назначают пероральные ИПП и решают вопрос о плановом оперативном вмешательстве. Тем не менее на стационарном этапе нередко допускаются системные ошибки в тактике ведения больных осложненной язвенной болезнью. Так, по результатам анализа 620 историй болезни, в Краснодарском крае

не во всех районах применяются методы эндоскопического гемостаза. Заключение ЭГДС и ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости неадекватны и неинформативны. Нередко сами пациенты поздно обращаются за медицинской помощью и поступают в хирургический стационар в состоянии геморрагического шока.

Не меньше ошибок и на амбулаторном этапе. Главная из них – формальный характер диспансерного наблюдения за пациентами с язвенной болезнью. Отсутствуют тестирование на наличие инфекции *H. pylori*, адекватная эрадикационная терапия.

Еще одна важная проблема: в реальной клинической практике отсутствует должная преемственность по ведению пациентов с язвенной болезнью между гастроэнтерологической и терапевтической службами.

Согласно рекомендациям РГА, для лечения пациентов с осложненной язвенной болезнью применяют ИПП¹¹. Наиболее выраженным антисекреторным действием обладает оригинальный рабепразол. Рабепразол (Парие[®]) повышает защитные свойства слизистой оболочки желудка, укрепляет слизисто-бикарбонатный барьер.

Согласно данным независимого метаанализа 57 исследований (класс доказательности А), Парие[®] характеризуется наибольшим потенциалом кислотосупрессии в классе ИПП¹².

Основной вид метаболизма оригинального рабепразола осуществляется вне печени, что позволяет сочетать этот препарат с дезагрегантами у пациентов с язвенной болезнью и тяжелой сопутствующей патологией¹³.

Докладчик подчеркнула, что важную роль в диагностике язвенной болезни играет комплексный подход, включающий проведение УЗИ, эндоскопического исследования с взятием множественных биопсий, и привела еще один пример.

Больной 44 лет поступил в гастроэнтерологический центр в 2007 г. с жалобами на периодические боли и дискомфорт в эпигастрии. В 1997 г. впервые поставлен диагноз язвенной болезни желудка, *H. pylori*-ассоциированной, осложненной рецидивирующими кровотечениями. Пациент получал эрадикационные курсы терапии, постоянно находился под наблюдением гастроэнтеролога амбулаторно и в стационаре. Больному проведен ряд ЭГДС с повторными биопсиями, подтверждающими доброкачественный характер язв в желудке. Последнее обострение заболевания – в марте 2007 г. При ЭГДС обнаружены выраженные множественные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Консервативное лечение результата не дало, и пациент был направлен к специалистам для решения вопроса об оперативном лечении.

После эндоскопической резекции слизистой оболочки с диссекцией подслизистого слоя и проведения иммунофенотипирования изъятых макропрепарата пациенту поставлен окончательный клинический диагноз: В-клеточная CD20-позитивная лимфома желудка (MALT-лимфома), инфильтративно-язвенная форма, *H. pylori*-ассоциированная, осложненная кровотечением. Больному был назначен курс эрадикационной терапии в течение двух недель. Впоследствии для

гастроэнтерология

¹¹ Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Баранская Е.К. и др. Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни (пособие для врачей). М., 2004.

¹² Kirchheimer J., Glatt S., Fuhr U. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2009. Vol. 65. № 1. P. 19–31.

¹³ Sung J.J., Lau J.Y., Ching J.Y. et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial // Ann. Intern. Med. 2010. Vol. 152. № 1. P. 1–9.



100-я Весенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии

гастроэнтерология

проведения специфического лечения пациента перевели в гематологическое отделение краевого онкологического диспансера. Данный клинический пример наглядно демонстрирует эффективность углубленного диагностического исследования и назначения адекватной специфической терапии для предотвращения развития осложнений язвенной болезни. Наиболее эффективным базовым компонентом схемы эрадикации, выгодно отличающимся от других препаратов, относящихся к классу ИПП, является препарат Париет®. Он характе-

ризуется быстрым достижением оптимального уровня рН внутри желудка в первый день лечения¹⁴, минимальным числом межлекарственных взаимодействий и низким риском развития нежелательных явлений. Благодаря быстрому и продолжительному эффекту препарат Париет® способствует снижению экономических затрат на лечение и повышению приверженности лечению пациентов с язвенной болезнью. Как показали результаты исследования¹⁵, высокая комплаентность больных обеспечивает стойкую ремиссию осложненной язвенной болезни двенад-

цатиперстной кишки и является одним из основных факторов, влияющих на эффективность хирургического и медикаментозного лечения.

Подводя итог, профессор Н.В. Корочанская подчеркнула, что при выборе тактики ведения пациентов с осложненной язвенной болезнью нужно учитывать особенности клинического течения заболевания, наличие сопутствующей патологии. Выбор медикаментозной терапии и методов воздействия на комплаентность больных основан на индивидуальном подходе к каждому пациенту с язвенной болезнью.

Язвенная болезнь и гастродуоденальные язвы сегодня: какую роль играют НПВП

Тему язвенной болезни продолжил д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, член президиума РГА Аркадий Александрович ШЕПТУЛИН. Он отметил, что НПВП-ассоциированная гастропатия является актуальной проблемой современной медицины. Прежде всего это обусловлено активным использованием НПВП: 70% лиц старше 65 лет в США принимают НПВП хотя бы раз в неделю, 34% – ежедневно¹⁶. Кроме того, поскольку НПВП относятся к препаратам группы ОТС (over the counter), безрецептурным лекарственным средствам, многие больные убеждены в их безопасности и не изучают инструкции по их применению. Благодаря аналь-

гетическому эффекту НПВП у пациентов нередко отсутствуют боли и диспепсические симптомы, которые могли бы свидетельствовать о потенциальном неблагоприятном побочном действии препаратов. Многие больные вынуждены одновременно принимать другие препараты, например ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, которые в комбинации с НПВП значительно повышают риск развития НПВП-гастропатии.

Согласно результатам исследования, риск развития гастродуоденальных язв и эрозий при приеме НПВП увеличивается в пять раз. Эрозия желудка и двенадцатиперстной кишки развивается примерно у 50% пациентов, принимающих НПВП, гастродуоденальные язвы – у 25%. До 40–50% всех слу-

чаев желудочно-кишечных кровотечений из язвы и отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) обусловлены приемом НПВП¹⁷.

Механизмы развития НПВП-ассоциированных эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки многообразны. НПВП ингибируют активность фермента циклооксигеназы (ЦОГ), имеющего два изомера – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Угнетение активности ЦОГ-1 приводит к нарушению синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка, в то время как подавление активности изомера ЦОГ-2 определяет противовоспалительный эффект данных препаратов. Большинство НПВП – слабые кислоты, способные оказывать прямое раздражающее действие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. Прием НПВП способствует снижению кровотока в слизистой оболочке желудка,

¹⁴ Pantoflickova D., Dorta G., Jornod P. et al. Identification of the characteristics influencing the degree of antisecretory activity of PPIs [abstract] // Gastroenterology. 2000.

¹⁵ Маев И.В., Трухманов А.С., Кучерявый Ю.Л. Фармакоэкономика кислотозависимых заболеваний // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. № 3. С. 68–76.

¹⁶ Deepak L.B., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008. Expert Consensus Document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use // Circulation. 2008. Vol. 118. P. 1894–1909.

¹⁷ Дроздов В.Н. Гастропатии, вызванные нестероидными противовоспалительными препаратами: патогенез, профилактика и лечение // Consilium Medicum. 2005. Т. 7. № 1. С. 3–6.



Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

уменьшению выработки желудочной слизи и бикарбонатов, стимуляции секреции соляной кислоты и пепсина, активации апоптоза, а также повышению выделения медиаторов воспаления.

Основные факторы риска развития НПВП-ассоциированных язв – наличие в анамнезе осложненной язвенной болезни, одновременный прием нескольких НПВП, высокие дозы НПВП, одновременный прием антикоагулянтов, наличие в анамнезе неосложненной язвенной болезни, возраст старше 70 лет и одновременный прием глюкокортикостероидов (ГКС). Дополнительными факторами риска являются продолжительность лечения, курение, злоупотребление алкоголем, применение данных препаратов перед едой, а не после, наличие предшествующих и сопутствующих заболеваний, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), стриктуры пищевода, системная склеродермия с поражением пищевода и желудка, цирроз печени (особенно осложненный портальной гастропатией), заболевания сердечно-сосудистой системы, хроническая почечная недостаточность¹⁸.

Риск возникновения НПВП-гастропатии зависит от дозы лекарственного препарата и продолжительности лечения. Так, у больных при назначении доз, превышающих стандартные в полтора раза, риск развития НПВП-гастропатии увеличивается в 2,8 раза, а при тройном превышении стандартных доз – в восемь раз. В то же время эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной

кишки могут возникать и при использовании небольших доз НПВП¹⁶.

В соответствии с пятым Маастрихтским соглашением, инфекция *H. pylori* рассматривается как независимый фактор риска развития гастродуоденальных язв и их осложнений при приеме НПВП⁷.

Сегодня в клинической практике используют НПВП с неодинаковой ulcerогенностью. Следуя современным подходам к выбору НПВП, с целью уменьшения отрицательного воздействия на слизистую оболочку желудка необходимо избегать назначения коксибов лицам пожилого возраста с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений¹⁹. Больным с высоким риском НПВП-гастропатии следует одновременно назначать ИПП²⁰.

Применение новых синтезированных НПВП, обладающих слабым ингибирующим действием в отношении активности ЦОГ-1 или селективно подавляющих активность ЦОГ-2, несколько снижает частоту возникновения НПВП-гастропатии, однако риск развития гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений сохраняется.

Алгоритм профилактики НПВП-ассоциированной гастропатии зависит от риска эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у конкретного пациента. При низком риске НПВП-гастропатии профилактические мероприятия сводятся к назначению наименее ulcerогенных неселективных НПВП, например ибупрофена. При наличии одного-двух факто-

ров риск НПВП-гастропатии можно трактовать как средний (умеренный). В этой ситуации к перечисленным выше мерам добавляют антисекреторные препараты или мизопростол либо назначают селективные ЦОГ-2. При этом ИПП наиболее предпочтительны, чем H₂-блокаторы.

При наличии комбинации таких факторов риска, как пожилой возраст, терапия высокими дозами НПВП, одновременный прием ацетилсалициловой кислоты, ГКС или антикоагулянтов, риск эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки расценивается как высокий. В таком случае назначают ингибиторы ЦОГ-2 в комбинации с ИПП или мизопростолом.

При очень высоком риске НПВП-ассоциированной гастропатии у больных с множеством факторов риска и анамнестических осложнений язвенной болезни следует избегать назначения НПВП или применять селективные ингибиторы ЦОГ-2 в комбинации с ИПП.

Завершая выступление, профессор А.А. Шептулин отметил, что рост частоты НПВП-ассоциированных гастропатий обусловлен массовым применением этих лекарственных средств, нередко в комбинации с другими препаратами, оказывающими неблагоприятное влияние на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. Правильная оценка факторов риска развития НПВП-гастропатии, назначение в необходимых случаях современных ИПП позволяют снизить риск развития подобных осложнений.

гастродуоденальная

¹⁸ Lanza F.L., Chan F.K., Quigley E.M. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications // Am. J. Gastroenterol. 2009. Vol. 104. № 3. P. 728–738.

¹⁹ Карпов Ю.А., Куликова Т.Ю. Нестероидные противовоспалительные препараты – оптимизация применения с учетом факторов риска сердечно-сосудистых осложнений // Атмосфера. Новости кардиологии. 2011. № 2. С. 2–7.

²⁰ Dajani E.Z., Islam K. Cardiovascular and gastrointestinal toxicity of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in man // J. Physiol. Pharmacol. 2008. Vol. 59. Suppl. 2. P. 117–133.

**Язвенная болезнь, эрадикация *Helicobacter pylori* и ГЭРБ**

Дискуссию продолжил д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, руководитель лаборатории исследований двигательной функции желудочно-кишечного тракта Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, главный ученый секретарь РГА Александр Сергеевич ТРУХМАНОВ.

В настоящее время отмечается рост частоты гастроэнтерологических заболеваний, среди которых особое место занимают ГЭРБ и язвенная болезнь. В ряде случаев ГЭРБ сочетается с язвенной болезнью. Эти заболевания характеризуются рядом сходных характеристик. Оба патологических процесса поражают верхние отделы пищеварительного тракта и относятся к группе кислотозависимых заболеваний. Изжога является ведущим симптомом ГЭРБ и одной из наиболее частых диспепсических жалоб при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. В качестве основного фактора патогенеза ГЭРБ рассматриваются нарушения двигательной функции пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера. В патогенезе язвенной болезни важную роль играют моторные нарушения желудка и двенадцатиперстной кишки, дисфункция пилорического сфинктера. Кроме того, при язвенной болезни и ГЭРБ определяют нарушения в психоэмоциональной и вегетативной сферах больных, а при специальном обследовании нередко выявляют признаки тревожно-депрессивного синдрома.

В то же время между язвенной болезнью и ГЭРБ существует ряд

важных различий. Так, в клинической картине рецидива язвенной болезни доминирует болевой синдром, а при ГЭРБ – мучительная изжога. В патогенезе язвенной болезни в 50–70% случаев принимает участие инфекция *H. pylori*. При ГЭРБ роль этой инфекции не доказана.

Известный постулат гласит: «Нет кислоты – нет язвы». Между тем ГЭРБ, рефлюкс-эзофагит и их грозные осложнения могут развиваться как при кислотом, так и при щелочном гастроэзофагеальном рефлюксе. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки практически никогда не подвергается малигнизации, а ГЭРБ в 10% случаев осложняется пищеводом Барретта и в 0,5% – аденокарциномой пищевода.

На сегодняшний день *H. pylori* является одной из наиболее распространенных инфекций. Спиралевидная форма грамотрицательной бактерии, наличие жгутиков и ряд дополнительных условий позволяют микроорганизму успешно колонизировать слизистую оболочку ЖКТ человека. Штаммы *H. pylori* подразделяют на серотипы в зависимости от выработки микроорганизмами цитотоксин-ассоциированного белка CagA.

Штаммы *H. pylori* CagA+ снижают кислотность желудка и повышают уровень pH рефлюктата²¹.

Особое значение в развитии ГЭРБ имеют защитные факторы слизистой оболочки пищевода. Как известно, муцины – основные компоненты слизи пищевода, определяющие ее физико-химические свойства и обеспечивающие барьерные функции. При заживлении слизистой оболочки секреция муцинов при тяжелом эзофагите не восстанавливается, что может служить предраспола-

гающим фактором развития тяжелой ГЭРБ в условиях продолжающегося рефлюкса. В связи с этим современная тактика лечения ГЭРБ предполагает использование адекватных доз ИПП, способных увеличивать скорость секреции муцина. Париет® быстрее других ИПП купирует изжогу. Ее полное купирование на фоне применения препарата наблюдается уже в первый день лечения²².

Проблема эрадикации инфекции *H. pylori* у пациентов с рефлюксной болезнью известна давно. По заключению экспертов согласительной конференции «Маастрихт», инфекция *H. pylori* не оказывает влияния на тяжесть и рецидивирование симптомов, а также эффективность лечения ГЭРБ. Эрадикация *H. pylori* не приводит к утяжелению симптомов предшествующей ГЭРБ и не влияет на эффективность проводимого лечения. Однако в ряде эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах, установлена негативная связь между распространенностью *H. pylori*, тяжестью ГЭРБ и заболеваемостью аденокарциномой пищевода. Между тем говорить о наличии протективной роли инфекции в этом случае преждевременно.

Изучены различные исходы инфекции *H. pylori* и влияние ее эрадикации на возникновение аденокарциномы пищевода. Например, существует гипотеза, согласно которой эрадикация *H. pylori* приводит к снижению pH и усилению изжоги. Это в конечном счете способствует возникновению ГЭРБ и раку пищевода.

«Тем не менее, – подчеркнул профессор А.С. Трухманов, – в настоящее время нет достоверных данных, подтверждающих связь эрадикации *H. pylori* и последующего возникновения рака пищевода».

В то же время активно изучается влияние штаммов CagA+ и Cag-

²¹ Ahmed N., Sechi L.A. Helicobacter pylori and gastroduodenal pathology: new threats of the old friend // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2005. Vol. 4. ID1.

²² Barnett J.L., Robinson M. Optimizing acid-suppression therapy // Manag. Care. 2001. Vol. 10. Suppl. 10. P. 17–21.

Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

H. pylori на развитие рака желудка и пищевода. Показана обратная связь между *H. pylori* (CagA+) и развитием ГЭРБ, пищевода Барретта, аденокарциномы пищевода. По данным некоторых авторов, наличие *H. pylori* (Cag-) увеличивает риск развития метаплазии и дисплазии пищевода. Инфицированность *H. pylori* (CagA+) ассоциирована с более высокой вероятностью развития рака желудка²³. Для подтверждения этих гипотез был проведен ряд исследований, посвященных влиянию *H. pylori* и эрадикации на клинические проявления ГЭРБ. Существенной разницы в возникновении симптомов

изжоги, регургитации, боли в грудной клетке, кашля, эпигастральной болезненности, охриплости, ощущения кома в горле у пациентов после эрадикации по сравнению с *H. pylori*-негативными и инфицированными *H. pylori* не было. Результаты исследований продемонстрировали, что эрадикационная терапия *H. pylori* не вызывает существенных изменений давления нижнего пищеводного сфинктера. После эрадикации изменений перистальтики пищевода не зафиксировано²⁴.

По мнению других авторов, эрадикация инфекции *H. pylori* не влияет на частоту рецидивов ГЭРБ²⁵.

Анализ данных, проведенный японскими учеными, показал, что вероятность эзофагита после эрадикации при язвенной болезни желудка выше, чем при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы является фактором риска возникновения рефлюкс-эзофагита после эрадикации *H. pylori*²⁶.

Таким образом, вопросы расщирки механизма развития инфекционного процесса, роли фенотипа *H. pylori* и влияния на развитие ГЭРБ, пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода остаются дискутабельными.

Язвенная болезнь: *Helicobacter pylori* и микробиом

Врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, к.м.н. Юлия Викторовна ЕВСЮТИНА рассказала о микробиоме ЖКТ и влиянии его состава на течение язвенной болезни. Она отметила, что в последние несколько десятилетий изучению микробиома было посвящено множество исследований. Показано, что количество микроорганизмов микробиома в десять раз превышает число клеток человеческого тела, а число генов микроорганизмов в 150 раз превышает число человеческих генов. Многообразие и мощный генетический аппарат микроорганизмов позволяют рассматривать

микробиом как особый орган. Значительный вклад в изучение микробиологии человека внесли современные технологии, новейшие методы молекулярно-генетического анализа, позволяющие идентифицировать различные микроорганизмы. В настоящее время идентифицировано большинство микроорганизмов кожи, ЖКТ, урогенитальной системы и ротовой полости.

Известны виды микроорганизмов, представляющие нормальную микрофлору желудка: стрептококки, стафилококки, лактобактерии, протеобактерии, бактероиды, ацидобактерии и др. По мнению одних исследователей, *H. pylori* вносит весомый вклад в бактериальное разнообразие желудка, по мнению других, микробный состав желудка не зависит от присутствия или отсутствия инфекции *H. pylori*.

Таким образом, данные о взаимодействии *H. pylori* с различными микроорганизмами и его влиянии на состав и структуру желудочной микробиоты достаточно противоречивы.

Состав микроорганизмов в желудке зависит от ряда факторов – образа жизни, диеты, количества витамина D₃, наличия воспаления слизистой оболочки, а также медикаментозного лечения, особенно приема антибиотиков, и колонизации *H. pylori*²⁷.

Одним из основных факторов нарушения микробиома является инфекция *H. pylori*. Доказано, что длительная колонизация *H. pylori* ассоциирована с желудочной атрофией и повышением уровня pH. Аммиак и бикарбонат, продуцируемые бактерией, служат субстратом для других бактерий, что может повышать количество факультативных условно патогенных микроорганизмов. *H. pylori* воздействует

²³ Blaser M.J., Theodore E. Woodward Award: Global warming and the human stomach: microecology follows macroecology // Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. 2005. Vol. 116. P. 65–75.

²⁴ Kim N., Lee S.W., Kim J.I. et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on the development of reflux esophagitis and gastroesophageal reflux symptoms: a nationwide multi-center prospective study // Gut Liver. 2011. Vol. 5. № 4. P. 437–446.

²⁵ Sharma P., Vakil N. Review article: Helicobacter pylori and reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2003. Vol. 17. № 3. P. 297–305.

²⁶ Iijima K., Koike T., Shimosegawa T. Reflux esophagitis triggered after Helicobacter pylori eradication: a noteworthy demerit of eradication therapy among the Japanese? // Front. Microbiol. 2015. Vol. 6. ID566.

²⁷ Bashir M., Prietl B., Tauschmann M. et al. Effects of high doses of vitamin D3 on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract // Eur. J. Nutr. 2016. Vol. 55. № 4. P. 1479–1489.



100-я Весенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии

гастроэнтерология

на слизистый барьер, снижая продукцию муцинов^{28, 29}.

H. pylori играет ключевую роль в патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. При *H. pylori*-индуцированной атрофии, кишечной метаплазии и кишечном типе рака желудка спектр бактерий менее разнообразен, чем при хронических гастритах. При этом показано, что при переходе от хронического гастрита к раку желудка соотношение микроорганизмов изменяется, в том числе снижается количество стрептококков, бифидобактерий, повышается число патогенных лактобактерий³⁰.

Далее докладчик затронула тему патофизиологии язвенной болезни. Основной причиной развития язвенной болезни является дисбаланс между защитными и агрессивными факторами. Защитную функцию слизистой оболочки выполняют поверхностные сли-

зистые клетки, синтезирующие слизь и бикарбонаты в ответ на раздражение слизистой оболочки. Слизь находится в двух состояниях: в растворимом виде входит в состав желудочного сока и в виде геля образует защитный барьер толщиной 0,2 мм на стенке желудка. Уровень внутриклеточного pH регулируется за счет удаления избытка ионов водорода (ионные насосы в базолатеральной клеточной мембране), здоровые клетки мигрируют к месту повреждения, усиливается кровоток в слизистой оболочке, увеличивается доставка бикарбоната к поверхности эпителиальных клеток.

Присутствие *H. pylori* в очагах желудочной метаплазии индуцирует дуоденит и повышает чувствительность слизистой оболочки к повреждению HCl, предрасполагая к формированию язвы.

Адекватная терапия язвенной болезни подразумевает применение

препаратов не только с мощным кислотосупрессивным действием, что особенно важно в лечении язвы двенадцатиперстной кишки, но и гастропротективным эффектом. Препарат Париет® (рабепразол) продемонстрировал эффективность в лечении язвенной болезни и в составе эрадикационной терапии. Препарат стимулирует продукцию слизи и муцинов, восстанавливает слизистую оболочку желудка у пациентов, принимающих НПВП³¹.

Следует отметить, что данных о пользе добавления пробиотиков к эрадикационной терапии *H. pylori* недостаточно.

Подводя итог, Ю.В. Евсютина отметила, что внедрение новых технологий позволило обогатить наши знания о микробиоме ЖКТ. Изменения микробиома вносят весомый вклад в развитие язвенной болезни и могут предопределять ее прогноз.

Часть 2. Язвенная болезнь по-прежнему актуальна

Эндоскопическая дифференциальная диагностика язвенной формы рака желудка. Клинические наблюдения

Вторую часть симпозиума открыл к.м.н., старший научный сотрудник отделения эндоскопии Московского научно-исследовательского онкологического института (МНИОИ) им. П.А. Герцена Сергей Сергеевич ПИРОГОВ. Он рассказал о современных подходах к эндоскопической диагностике осложнений язвенной болезни.

Дифференциальная диагностика язвенной формы рака желудка с доброкачественными полипами и язвами, лимфомой и другими патологиями – задача непростая.

Адекватная и своевременная диагностика требует применения дополнительных эндоскопических методик. Сказанное докладчик проиллюстрировал на конкретных примерах.

Пациентка 63 лет обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена в ноябре 2016 г. с неуточненным диагнозом (язва желудка или опухоль). Первичные данные биопсии неизвестны. Пациентка страдает хроническим гастритом и дискинезией желчевыводящих путей в течение 25 лет. В 2011 г. получила тройную схему эрадикационной

терапии. В 2016 г. дыхательный тест подтвердил выраженную степень контаминации *H. pylori*.

На первом этапе больной провели эрадикационную терапию в течение 14 дней, выполнили контрольное эндоскопическое исследование. В ходе исследования обнаружены изъязвления в антральном отделе желудка. После эрадикационной терапии эндоскопическая картина кардинально изменилась: признаки наличия *H. pylori*, инфильтрации отсутствовали. При осмотре в узкоспектральном режиме вокруг язвенного дефекта выявлены воспалительные изменения, выраженная гиперплазия слизистой оболочки. Пациентке поставлен

²⁸ Sheh A., Fox J.G. The role of the gastrointestinal microbiome in Helicobacter pylori pathogenesis // Gut Microbes. 2013. Vol. 4. № 6. P. 505–531.

²⁹ Nardone G., Compare D. The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? // Un. Eur. Gastroenterol. J. 2015. Vol. 3. № 3. P. 255–260.

³⁰ Mattarelli P., Brandi G., Calabrese C. et al. Occurrence of Bifidobacteriaceae in human hypochlorhydria stomach // Microb. Ecol. Health. Dis. 2014. Vol. 9. ID25.

³¹ Jaworski T., Sarosiek I., Sostarich S. et al. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical significance // Dig. Dis. Sci. 2005. Vol. 50. № 2. P. 357–365.



Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

диагноз язвенно-инфильтративного рака желудка.

К основным патогенетическим факторам риска развития рака желудка относятся инфекция *H. pylori* и наследственная предрасположенность³².

Различают полипозную, или грибовидную, язвенную, инфильтративную и смешанную формы рака желудка. Рак желудка имеет четкие динамические и эндоскопические признаки: инфильтрированные стенки, утолщенные плотные складки, даже на значительном расстоянии от изъязвлений, существенное ослабление или полное отсутствие перистальтики, неравномерно бугристое дно, «подрытые» края опуховатого изъязвления. Современные эндоскопические методы, такие как узкоспектральная эндоскопия, позволяют увидеть в краях язвенного дефекта нерегулярную архитектуру ямок и внутрисосочковых капиллярных петель слизистой оболочки. Помощь в дифференциальной диагностике рака желудка оказывает эндосонография. Метод помогает оценить глубину инвазии опухоли и поражения регионарных лимфатических узлов.

В 1994 г. Всемирная организация здравоохранения³³⁻³⁵ признала инфекцию *H. pylori* канцерогеном первого порядка в развитии рака желудка. Согласно Киотскому консенсусу, эрадикационная терапия должна быть предложена в обязательном порядке всем *H. pylori*-положительным пациентам³⁶. Эффективность эрадикационной терапии обеспечивается длительным поддержанием необходимого уровня рН в желудке. Использование

в этих целях препарата Париет® позволяет повысить эффективность эрадикации инфекции *H. pylori*.

Пациентка 45 лет обратилась в октябре 2016 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена с неуточненным диагнозом (язва или рак желудка). Известно, что на протяжении десяти лет она страдает хроническим эрозивным гастритом с частыми обострениями. Больная нерегулярно принимает ИПП омепразол. В частности, она принимала препарат в дозе 20 мг в течение десяти дней перед эндоскопическим исследованием. За пять дней до исследования принимала аспирин – четыре таблетки по 500 мг. При эндоскопическом исследовании в области угла желудка выявлены небольшие изъязвления, множественные геморрагические эрозии в теле желудка, белесые узелки слизистой оболочки в зоне эрозий, а также свежие и старые рубцы в теле желудка. При эндосонографии обнаружено утолщение в слизистой оболочке.

Пациентке провели эрадикационную терапию: Париет®, кларитромицин, амоксициллин, висмута трикалия дицитрат. Контрольное эндоскопическое исследование выполнено через два месяца. На месте язвы – старый рубец в области угла желудка. Эрозии не зафиксированы, атрофия на месте белесых узелков слизистой оболочки, множественные сливающиеся рубцы в нижней трети тела желудка. На основании результатов эндоскопического исследования поставлен диагноз лимфомы желудка.

Лимфомы желудка – злокачественные образования лимфоидной ткани. С каждым годом количество заболевших злокачественными лимфомами увеличивается. С учетом происхождения и особенностей клинического течения различают:

- ✓ MALT-лимфому (mucosa-associated lymphoid tissue), развивающуюся из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой желудка;
- ✓ В-клеточную лимфому, образующуюся из низкодифференцированных В-клеток;
- ✓ псевдолимфому, характеризующуюся лимфоидной инфильтрацией слизистой оболочки и подслизистого слоя желудка.

По макроскопическому строению лимфомы желудка подразделяются на бляшковидные, инфильтративно-язвенные, язвенные и смешанные. Бляшковидная форма лимфомы желудка характеризуется наличием единичных или множественных опухолевых бляшек, исходящих из подслизистого слоя. При этом основание бляшки широкое, эластичной или мягко-эластичной консистенции. Изъязвление возникает вследствие разрыва слизистой оболочки над опухолевым узлом. При инфильтративно-язвенных формах имеют место неравномерно утолщенные инфильтрированные складки на фоне одного или нескольких язвенных дефектов неправильной формы. Стенки желудка сохраняют умеренную эластичность, неравномерно расширенные ямки слизистой оболочки. Язвенная форма лимфомы желудка также характеризуется множественными, реже

гастроэнтерология

³² Hu B., El Hajj N., Sittler S. et al. Gastric cancer: classification, histology and application of molecular pathology // J. Gastrointest. Oncol. 2012. Vol. 3. № 3. P. 251–261.

³³ Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts // Gut. 2001. Vol. 49. № 3. P. 347–353.

³⁴ Brenner H., Arndt V., Stegmaier C. et al. Is Helicobacter pylori infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? // Am. J. Epidemiol. 2004. Vol. 159. № 3. P. 252–258.

³⁵ 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.

³⁶ 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.



одиночными язвенными дефектами. Края изъязвлений неправильной формы, но ровные и мягко-эластичные. При этом инфильтрация других отделов желудка, где язв нет, отсутствует (в отличие от рака). При биопсии отмечается фрагментация тканей.

Лимфома Беркитта с поражением желудка – редкая форма лимфомы. Чаще наблюдается у ВИЧ-инфицированных пациентов. Признана крайне агрессивной формой неходжкинской лимфомы, часто ассоциирована с инфекцией Эпштейна – Барр. Не исключается роль *H. pylori* в развитии лимфомы Беркетта с поражением желудка.

В-клеточные формы желудка отличаются полиморфизмом макроскопической картины, мультицентричностью поражений, сохранением функциональных способностей перистальтики, выраженностью полиморфизма ямок слизистой оболочки в краях изъязвлений. При эндоскопии видно, что опухоль исходит из подслизистого слоя стенки желудка и имеет диффузный инфильтративный рост. Часто поражаются парагастральные лимфатические узлы.

MALT-лимфома – отдельный вид В-клеточных лимфом, связанных с длительным воспалением. Инфекционным агентом, вызывающим аккумуляцию экстранодальной лимфоидной ткани, предшествующей развитию MALT-лимфомы, является *H. pylori*. Для MALT-лимфомы характерно наличие множественных эрозий, гиперплазированных участков, узелковых утолщений. Повышается контактная кровоточивость слизистой оболочки. О наличии такой формы лимфомы свидетельствует утолщение слизистой оболочки при сохранности подслизистого слоя.

Лечебная тактика при В-крупноклеточной лимфоме желудка заключается в проведении химиотерапии. При MALT-лимфоме I стадии первая линия терапии предполагает эрадикацию *H. pylori*: ИПП, кларитромицин, амоксициллин, висмута трикалия дицитрат. При неэффективности первой линии проводят вторую терапию препаратами химиотерапии.

Докладчик отметил, что в последние годы в клинической практике часто встречаются пациенты с гастроинтестинальной стромальной опухолью желудка, которая характеризуется бессимптомным течением до появления изъязвлений. Первый клинический симптом – кровотечение из изъязвления в опухоли. Эндоскопическими признаками гастроинтестинальной стромальной опухоли желудка являются крупный размер (средний размер 4,5 см), обнаружение во всех отделах желудка, втяжение и изъязвление в центре опухоли, повышенный риск кровотечения при биопсии. По периметру опухоли покрыта неизменной слизистой оболочкой, но обычно ближе к центру отмечается ее фиксация. При развитии из мышечного слоя опухоль плотная, неподвижная. Эндоскопия демонстрирует гетерогенную гипэзогенную структуру опухоли с гиперэзогенными включениями и фокусами некроза. Морфологическое подтверждение диагноза проводят методом тонкоигльной пункции под контролем эндоскопии и рассечением слизистой оболочки над опухолью и выполнением щипцовой биопсии.

С.С. Пирогов подчеркнул важность дифференцированной диагностики между различными видами злокачественных заболеваний желудка и язвенной болезнью желудка. Язва же-

лудка – глубокое повреждение слизистой оболочки и подслизистого слоя размерами более 5 мм, измеренное с помощью биопсийных щипцов. Различают острые и хронические формы. Характерными эндоскопическими признаками острой язвы желудка являются регулярная архитектура ямок слизистой оболочки в краях изъязвления, отсутствие значительной глубины и валикообразного утолщения краев. При хронической форме возникает не только воспалительная инфильтрация, но и фиброз. Края изъязвлений ровные, плотные при длительной персистенции. При этом дно язвы обычно ровное. Инфильтрация окружающих тканей отсутствует уже на расстоянии 0,5 см от края язвы. При эндоскопии выявляются гиперэзогенность за счет фиброза и отсутствие темной гипэзогенной опухолевой ткани.

Для оценки эффективности терапии язву желудка классифицируют на стадии: активную (A1, A2), заживления (H1, H2) и рубцевания (S1, S2).

Для быстрого достижения стадии рубцевания язвы, снижения риска осложнений необходимо проведение комбинированной терапии, в состав которой входят препараты с доказанным антисекреторным и гастропротективным эффектом. По данным исследований, при лечении язвы желудка наиболее эффективным ИПП признан препарат Париет®. В разовых дозах он эффективнее пантопразола блокирует желудочное кислотообразование как в первые, так и на третьи сутки лечения³⁷.

Основным преимуществом препарата Париет® считается его двойной эффект: помимо прямой кислотосупрессии он обладает гастропротективным эффектом².

³⁷ Armstrong D., James C., Camacho F. et al. Oral rabeprazole vs. intravenous pantoprazole: a comparison of the effect on intragastric pH in healthy subjects // Aliment. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 25. № 2. P. 185–196.



Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

Язвенная болезнь и сопутствующая патология. Проблемы полиморбидности и полипрагмазии. Клиническое наблюдение

В своем следующем докладе профессор А.С. Трухманов осветил вопросы влияния полиморбидности и полипрагмазии на течение язвенной болезни. В 1970 г. американский врач Alvan Feinstein предложил понятие «коморбидности» (от лат. *co* – вместе, *morbus* – болезнь). Он вкладывал в этот термин представление о наличии дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно помимо текущего заболевания. Явление коморбидности он продемонстрировал на примере соматических больных острой ревматической лихорадкой, обнаружив худший прогноз у пациентов, страдавших одновременно несколькими заболеваниями. Позднее понятие коморбидности, или полиморбидности, стало звучать как сочетание у одного больного нескольких, именно хронических, заболеваний. В конце 1990-х гг. Н.С. Краемер и М. van den Akker выделили:

- ✓ причинную коморбидность, характеризующуюся одновременным поражением различных органов и систем, обусловленным единым патогенетическим механизмом;
- ✓ осложненную коморбидность, которая бывает результатом основного заболевания и проявляется через некоторое время в виде поражения органов-мишеней;
- ✓ ятрогенную коморбидность, проявляющуюся при вынужденном негативном воздействии врача на пациента при условии заранее установленной опасности той или иной медицинской процедуры;
- ✓ неуточненную коморбидность, подразумевающую наличие еди-

ных патогенетических механизмов развития заболеваний, составляющих данную комбинацию, однако требующую проведения ряда исследований, подтверждающих гипотезу исследователя или клинициста;

✓ «случайную» коморбидность, предполагающую сочетание несвязанных заболеваний у одного больного.

Существуют общеизвестные методы измерения степени полиморбидности, такие как оценка с помощью индексов Charlson, Kaplas – Feinstein, системы CIRS. Лечение нескольких заболеваний у пациента обуславливает одновременное применение нескольких лекарственных препаратов. Понятие полипрагмазии ранее означало назначение больному более одного препарата. С течением времени это понятие расширилось. В настоящее время полипрагмазией рекомендуется называть одновременное назначение более семи-восьми препаратов для лечения одного заболевания.

Анализ факторов, влияющих на риск рецидива, осложнений и смертности от осложненной язвенной болезни, показал, что полиморбидность вносит вклад в развитие самого заболевания, а также увеличивает риск рецидивирования и смертности от язвенной болезни. Были проанализированы факторы риска внутригоспитальной смертности, операций и повторных госпитализаций среди пациентов с желудочным кровотечением. Полиморбидность, то есть наличие одного-двух сочетанных заболеваний, связанных с язвенной болезнью, повышает риск смертности в три раза. Наличие более трех сочетанных заболеваний повышает риск

смерти почти в десять раз. Среди всех факторов, проанализированных в данной работе, именно полиморбидность оказалась наиболее грозной составляющей. Естественно, анализ этой проблемы является наиболее перспективным направлением в снижении смертности пациентов с язвенной болезнью³⁸.

Результаты исследования влияния полиморбидности на смертность пациентов с язвенной болезнью продемонстрировали, что риск смертности значительно повышается среди пациентов с язвенной болезнью и злокачественными новообразованиями. Однако в большинстве случаев с язвенной болезнью сочетается сердечно-сосудистая патология. Не случайно именно такая группа пациентов считается наиболее важной для анализа исходов и улучшения результатов лечения.

В современной медицинской аудитории полиморбидности уделяется особое внимание. Получены данные о связи между язвенной болезнью, инфекцией *H. pylori* и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Высказывается предположение, что микроаспирация *H. pylori* усиливает обострение и ускоряет снижение функции легких, а системное воспаление при ХОБЛ способно приводить к образованию язв. Терапия ГКС при некоторых заболеваниях легких может замедлять заживление поражений слизистой оболочки желудка. При язвенной болезни целесообразно снижать дозу ГКС, что в свою очередь может привести к обострению ХОБЛ³⁹.

Безусловно, существует множество факторов, которые являются риском развития кровотечения у конкретного больного. Однако основными независимыми факторами риска осложнений язвенной болезни и кровотечений являются инфекция *H. pylori* и прием НПВП. Поэтому первоочередная задача

гастроэнтерология

³⁸ Quan S., Frolkis A., Milne K. et al. Upper-gastrointestinal bleeding secondary to peptic ulcer disease: incidence and outcomes // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 46. P. 17568–17577.

³⁹ Smith M.C., Wrobel J.P. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014. № 9. P. 871–888.



по снижению смертности от желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с язвенной болезнью – внедрение стандартов диагностики и лечения инфекции *H. pylori*.

Наличие *H. pylori* повышает риск кровотечения при язвенной болезни в 1,79 раза, а прием НПВП – в 4,85 раза. Соответственно прием НПВП увеличивает риск кровотечения при *H. pylori*-позитивной язвенной болезни в 6,13 раза^{40–42}.

Распространенность сочетания язвенной болезни с сердечно-сосудистой патологией увеличивает риск осложнения язвенной болезни из-за активного использования аспирина. Даже небольшие дозы ацетилсалициловой кислоты могут стать причиной развития осложнений. Особенно риск развития осложненной язвенной болезни повышает двойная тромбоцитарная терапия, когда прием аспирина пациенты вынуждены сочетать с клопидогрелом при остром коронарном синдроме, состоянии после стентирования коронарных артерий. В тщательном наблюдении нуждаются пациенты с протезами клапанов сердца, аритмией, венозными тромбозами, получающие непрямые антикоагулянты (варфарин).

Профессор представил клиническое наблюдение полиморбидного пациента.

Пациентка 58 лет поступила в стационар с жалобами гастроэнтерологического характера: выраженная боль в эпигастральной области после еды, тошнота, изжога после еды, боль за грудиной при физических нагрузках, сухость во рту. У пациентки диагностированы ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, проявляющаяся болью за грудиной при физических нагрузках умеренного характера, гипертоническая

болезнь 2-й степени, атеросклероз аорты, коронарных и мозговых артерий, хроническая сердечная недостаточность. Кроме того, имела место аллергическая реакция на прием ацетилсалициловой кислоты. При объективном осмотре никаких существенных изменений не выявлено. Индекс массы тела 31,1 кг/м², в клиническом анализе крови отклонений от нормы нет. Среди биохимических показателей выявлены гипергликемия и повышение содержания общего холестерина. По данным эндоскопического исследования – недостаточность кардии, катаральный рефлюкс-эзофагит, плоские язвы тела желудка на фоне умеренной ригидности стенок желудка, бульбит, дуоденогастральный рефлюкс. Быстрый уреазный тест положительный. У пациентки наблюдалось сочетание заболеваний с разными причинными факторами (полиморбидность). Больной поставлен клинический диагноз. Сочетанные заболевания: язвенная болезнь желудка, ассоциированная с *H. pylori*, обострение; ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II функционального класса (ФК), сахарный диабет 2-го типа, легкого течения. Фоновое заболевание: гипертоническая болезнь 2-й степени, средний риск, атеросклероз аорты, коронарных и мозговых артерий. Осложнение: хроническая сердечная недостаточность IIА, II ФК по NYHA. Сопутствующие заболевания: ГЭРБ – катаральный рефлюкс-эзофагит. Наличие полиморбидности определяет выбор при назначении терапии. Причиной госпитализации и формирования клинической картины у пациентки было наличие язвенной болезни в стадии обострения, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*. Поэтому первоочередная

задача в данном клиническом случае – эрадикация инфекции. В то же время наличие серьезных сочетанных заболеваний (ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2-го типа, гипертонической болезни) требует назначения нескольких препаратов. Это диктует необходимость взвешенного подхода к назначению медикаментозной терапии с учетом взаимодействия лекарственных препаратов.

Эффективность применения в терапии полиморбидных больных с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки препарата Париет® обусловлена его оптимальными фармакологическими характеристиками. Париет® повышает эффективность эрадикации *H. pylori* и не зависит от полиморфизма CYP2C19⁴³.

По данным метаанализа⁴⁴, тройная схема с Париетом эффективнее, чем с первой генерацией ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол). Эффективность эрадикации при назначении ИПП первого поколения в отличие от препарата Париет® (рабепразол) зависит от полиморфизма CYP2C19 и ниже у быстрых метаболизаторов.

Париет® – единственный ИПП с преимущественно неферментным путем метаболизма, показывающий высокую предсказуемость антисекреторного эффекта как у быстрых, так и у медленных метаболизаторов. Такой путь метаболизма менее опасен в отношении потенциальных побочных реакций при сочетании рабепразола с другими препаратами, конкурентно метаболизирующимися системой цитохрома P450. В данном клиническом случае была назначена комбинированная терапия: Париет® в дозе 20 мг два раза в сутки, амоксициллин 1000 мг два

⁴⁰ Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни. М., 2013.

⁴¹ Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *H. pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.

⁴² Huang J.Q., Sridhar S., Hunt R.H. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis // Lancet. 2002. Vol. 359. № 9300. P. 14–22.

⁴³ Hokari K., Sugiyama T., Kato M. et al. Efficacy of triple therapy with rabeprazole for Helicobacter pylori infection and CYP2C19 genetic polymorphism // Aliment. Pharmacol. Ther. 2001. Vol. 15. № 9. P. 1479–1484.

⁴⁴ McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P. et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection // Aliment. Pharmacol. Ther. 2012. Vol. 36. № 5. P. 414–425.

Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

два раза в сутки, кларитромицин 500 мг два раза в сутки, висмута трикалия дицитрат 120 мг четыре раза в сутки, клопидогрел 75 мг/сут, периндоприл 4 мг два раза в сутки, симвастатин 20 мг на ночь с перерывом на время приема кларитромицина,

метформин 500 мг два раза в сутки (утром и днем). Назначение препаратов первой линии привело к купированию симптомов, заживлению язвенного дефекта. Контрольное исследование статуса инфекции *H. pylori* через три месяца показало

положительный результат (негативный статус). В настоящее время за пациенткой продолжается наблюдение, чтобы идентифицировать некоторые дополнительные факторы, которые могут влиять на рецидивирование заболевания.

Механизмы формирования слизистого барьера желудка и их регуляция в норме и при патологии

С заключительным сообщением о механизмах формирования слизистого барьера желудка выступила Ю.В. Евсютина. Слизистую оболочку желудка покрывает однослойный железистый эпителий, вырабатывающий муцин (слизь) и бикарбонат. Поверхностный эпителий слизистой оболочки желудка выполняет защитную функцию, в том числе за счет формирования слизисто-бикарбонатного барьера.

Таким образом, первая линия защиты слизистой желудка – слизисто-бикарбонатный барьер. Вторая линия – эпителиальные поверхностные клетки, которые синтезируют слизь, бикарбонат, антимикробные пептиды и белки теплового шока. Стволовые клетки, участвующие в обновлении клеток под действием ростовых факторов, обеспечивают регенерацию эпителия. Еще одним механизмом формирования слизистого барьера желудка является так называемая щелочная волна, которая связана с повышенной секрецией бикарбоната в ответ на повышение продукции соляной кислоты. Следующий механизм – микроциркуляция, поддерживаемая активной продукцией простагландинов, защита эпителиальных клеток от повреждения, а также предупреждение агрегации тромбоцитов и лейкоцитов. Чувствительные нервы также относятся к механизмам защиты слизистой оболочки желудка. Они осуществляют иннервацию слизистой оболочки и подслизистых сосудов.

Одной из важных функций желудка является синтез эндокринными клетками его слизистой оболочки ряда гормонов, участвующих в регуляции деятельности ЖКТ. В клетках слизистой оболочки желудка синтезируются простагландины. Многообразный спектр их эффектов включает в себя интенсивное торможение секреции соляной кислоты, стимуляцию желудочного слизиобразования и продукции щелочного компонента желудочной секреции, увеличение кровотока в слизистой оболочке желудка.

Слизистый бикарбонатный фосфолипидный барьер состоит из слизистого геля, бикарбоната и фосфолипидного сурфактанта. Бикарбонат поддерживает нейтральный уровень pH на поверхности эпителиальных клеток, препятствует пенетрации пепсина и его протеолитической активации в эпителии. На синтез бикарбоната оказывают стимулирующее влияние такие гормоны, как мелатонин, простагландины, кортикотропин-рилизинг гормон.

Важным компонентом слизистого фосфолипидного бикарбонатного липидного барьера является желудочный фосфолипидный сурфактант, который синтезируется париетальными клетками и поверхностными слизистыми клетками. Его основным компонентом являются ненасыщенные фосфатидилхолины. В отличие от легочного сурфактанта фосфолипидный сурфактант состоит из множества слоев и имеет гидрофобную структуру. Желудочная слизь существует в виде двух

форм – нерастворимого слизистого геля и растворимой слизи, входящей в состав желудочного сока.

Функции слизистого геля определяются его структурой, толщиной и уровнем pH. Верхняя (лабильная) фаза геля определяется секретом слюнных и кардиальных желез. Нижняя (стабильная) представляет собой секрет поверхностного эпителия желудочных ямок. В составе слизистого геля содержится 95% воды, 3% гликопротеинов муцина, 1% соли, 1% свободных белков, липидов, нуклеиновых кислот. Одним из компонентов являются пептиды (TFFs), играющие важную роль в формировании слизи. На функционирование слизистого геля влияет множество факторов, как положительных, так и отрицательных. К последним относятся НПВП, инфекция *H. pylori*, желчные кислоты. Стимулирующее действие оказывают гастрин, секретин и простагландины.

Муцины – основные компоненты слизистого барьера. Постоянный синтез муцина поддерживает защитный барьер. Регулируемый синтез муцина активируется при появлении повреждающего фактора, например приема НПВП или наличия инфекции *H. pylori*⁴⁵.

В условиях покоя толщина геля составляет 180 мкм (0,2 мм). Изменение толщины слизи в разных отделах желудка связано в основном с лабильной фазой геля. Уровень pH слизистого геля определяет его реологию: чем ниже pH, тем ниже вязкость.

Слизисто-бикарбонатный барьер способен к саморегулированию. В ответ на повышение обратного потока ионов водорода увеличивается ток бикарбонатных ионов

⁴⁵ Navabi N., Johansson M.E., Raghavan S., Lindén S.K. Helicobacter pylori infection impairs the mucin production rate and turnover in the murine gastric mucosa // Infect. Immun. 2013. Vol. 81. № 3. P. 829–837.



через слизистый слой. В ответ на повышение синтеза соляной кислоты происходит доставка бикарбонатных ионов на поверхность. Помимо механизма саморегуляции на слизистый барьер оказывают влияние эндогенные гормоны (гастрин, гистамин), а также холинергическая стимуляция⁴⁶.

Одним из самых распространенных факторов, негативно влияющих на слизистый барьер, являются НПВП. Повреждающее действие неселективных НПВП на слизистый барьер носит изначально локальный характер. Будучи неионизированными и липофильными молекулами, они проникают через плазматическую мембрану вглубь клетки. Нейтральный pH внутри клеток приводит к превращению неионизированной формы в ионизированную, что сопровождается накоплением молекул внутри клеток и клеточным повреждением. Помимо этого на фоне приема аспирина, одного из основных НПВП, может исчезать pH-градиент. Прием НПВП приводит к снижению числа фосфолипидов, то есть препараты влияют на желудочный сурфактант, нарушая слизистый бикарбонатный фосфолипидный барьер⁴⁷.

Кроме того, аспирин повреждает как поверхностные эпителиальные, так и париетальные клетки. Как следствие – повышается поток натрия и водорода, что потенцирует повреждение клеток.

Еще один повреждающий фактор – желчные кислоты. Под их воздействием увеличивается поток натрия и водорода, соответственно уменьшается внеклеточное сопротивление тканей и происходит разрыв слизистого барьера. При этом ультраструктурные изменения характеризуются отеком внутриклеточных органелл, разрывом апикальной мембраны. Длительная

экспозиция приводит к полной потере поверхностных эпителиальных клеток.

Другими известными повреждающими агентами слизистой оболочки желудка являются алкоголь и кофе. Повреждающее действие алкоголя обусловлено повышением потока ионов натрия и водорода и снижением слизистого градиента. Алкоголь стимулирует продукцию соляной кислоты и повышает чувствительность слизистой оболочки к будущим повреждениям. Употребление кофе ассоциировано со стимуляцией синтеза пепсина и соляной кислоты. При этом синтез соляной кислоты увеличивается при использовании не только кофе с содержанием кофеина, но и кофе без кофеина⁴⁸.

Доказано, что инфекция *H. pylori* разрушает защитный слизистый барьер желудка. Аммиак, получаемый в результате разложения мочевины уреазой, вырабатываемой бактериями *H. pylori*, способствует локальному повышению уровня pH. В результате гель превращается в золь, снижается вязкость, и бактерии могут свободно проникнуть через муциновый слой. *H. pylori* нарушает секрецию муцинов, в первую очередь MUC5AC, который защищает поверхностный эпителий желудка, за счет ингибирования активности галактозилтрансферазы.

Таким образом, применение препаратов, повышающих продукцию муцинов, признано терапией выбора при гастродуоденальных заболеваниях, сопровождающихся нарушением слизистого барьера желудка. Одним из таких препаратов является Париет® (рабепразол) с двойным действием: выраженным супрессивным эффектом для лечения язвенной болезни и способностью к повышению продукции слизи. Париет® восстанавливает выра-

ботку желудочной слизи и муцина, подавляемой приемом НПВП, обеспечивая гастропротективный эффект⁴⁹, в том числе при язвенной болезни.

В заключение Ю.В. Евсютина отметила, что своевременное включение эффективного ИПП, способного усиливать синтез слизи и муцинов, в алгоритм лечения пациентов с язвой желудка способствует быстрому восстановлению слизистого барьера желудка и предотвращает риск развития дальнейших осложнений.

Основные выводы

Париет® (компания «Янссен») – препарат с двойным механизмом действия для контроля действия кислотозависимых заболеваний.

Особенностями молекулы препарата являются высокая скорость наступления эффекта, отсутствие зависимости от печеночного метаболизма в связи с преобладанием неферментного пути, начало действия при высоких значениях pH. Несомненное преимущество препарата Париет® заключается в быстром наступлении стойкого антисекреторного действия.

Кроме того, применение препарата Париет® в схемах эрадикации инфекции *H. pylori* не только повышает антихеликобактерную эффективность при сочетании с антибиотиками, но и ускоряет рубцевание язвы, позволяет быстрее устранить симптомы язвенной диспепсии, а также повышает эффективность действия многих антибактериальных препаратов.

Париет® отличается высоким уровнем безопасности, улучшает качество жизни больных и может применяться при заболеваниях ЖКТ в течение длительного периода. ●

⁴⁶ McColl K.E. The elegance of the gastric mucosal barrier: designed by nature for nature // Gut. 2012. Vol. 61. № 6. P. 787–788.

⁴⁷ Laine L., Takeuchi K., Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside // Gastroenterology. 2008. Vol. 135. № 1. P. 41–60.

⁴⁸ Niv Y., Banić M. Gastric barrier function and toxic damage // Dig. Dis. Sci. 2014. Vol. 32. № 3. P. 235–242.

⁴⁹ Sarosiek I., Olyae M., Majewski M. et al. Significant increase of esophageal mucin secretion in patients with reflux esophagitis after healing with rabeprazole: its esophagoprotective potential // Dig. Dis. Sci. 2009. Vol. 54. № 10. P. 2137–2142.

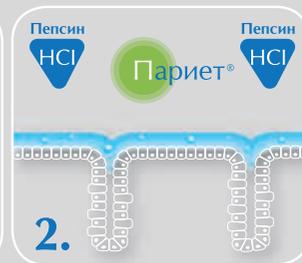
x2 ДЕЙСТВИЕ:

-  быстрый контроль секреции
-  защита СЛИЗИСТОЙ



ПАРИЕТ® — ПРЕПАРАТ С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ НАДЕЖНОГО КОНТРОЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Выраженные кислотосупрессивные свойства Париета¹ наряду с гастропротективным эффектом, таким как восстановление защитной функции желудка и пищевода посредством увеличения секреции муцина и объема слизи, демонстрируют высокую эффективность Париета в лечении кислотозависимых заболеваний. При исследовании на животных действия омепразола, лансопразола и рабепразола (Париет®) протективный эффект был подтвержден только у Париета².



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПАРИЕТ® 20 мг.

Торговое название: Париет®. **Международное непатентованное название:** рабепразол. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа:** средство, понижающее секрецию желез желудка, протонного насоса ингибитор. **Показания к применению:** язвенная болезнь желудка в стадии обострения и язва анатомоза; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; эрозивная и язвенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или рефлюкс-эзофагит; поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; синдром Золлингера-Эллисона и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией; в комбинации с соответствующей антибактериальной терапией для эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с язвенной болезнью.

Противопоказания: гиперчувствительность к рабепразолу, замещенным бензимидазолам или к вспомогательным компонентам препарата; беременность; период лактации; детский возраст до 12 лет. **Способ применения и дозы:** таблетки препарата Париет® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Установлено, что ни время суток, ни прием пищи не влияют на активность рабепразола натрия. При язвенной болезни желудка в стадии обострения и язве анатомоза рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Обычно излечение наступает после 6 недель терапии, однако в некоторых случаях длительность лечения может быть увеличена еще на 6 недель. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в стадии обострения рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Длительность лечения составляет от 2 до 4 недель. В случае необходимости длительность лечения может быть увеличена еще на 4 недели. При лечении эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ЭРБ) или рефлюкс-эзофагита рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Длительность лечения составляет от 4 до 8 недель. В случае необходимости длительность лечения может быть увеличена еще на 8 недель. При поддерживающей терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Длительность лечения зависит от состояния пациента. При неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ) без эзофагита рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Если после четырех недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное исследование пациента. После купирования симптомов для предупреждения их последующего возникновения следует принимать препарат внутрь один раз в день по требованию. Для лечения синдрома Золлингера-Эллисона и других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией, дозу подбирают индивидуально. Начальная доза — 60 мг в день, затем дозу повышают и назначают препарат в дозе до 100 мг в день при однократном приеме или по 60 мг два раза в день. Для эрадикации *Helicobacter pylori* рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 2 раза в день по определенной схеме с соответствующей комбинацией антибиотиков. Длительность лечения составляет 7 дней. Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью: коррекции дозы пациентам с почечной недостаточностью не требуется. Пожилые пациенты: коррекции дозы не требуется. Дети: рекомендуемая доза для детей в возрасте 12 лет и более составляет 20 мг 1 раз в день продолжительностью до 8 недель. **Побочные действия:** исходя из опыта клинических испытаний, можно сделать вывод, что Париет® обычно хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты в целом слабо выражены или умеренные и носят преходящий характер. При приеме препарата Париет® в ходе клинических исследований отмечались следующие побочные действия: головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, запор, сухость во рту, головокружение, сыпь, периферический отек, повышение уровня печеночных ферментов, гепатит, желтуха, печеночная энцефалопатия, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, буллезные высыпания, крапивница, острые системные аллергические реакции, миалгия, артралгия, гипомагнемия, интерстициальный нефрит, гинекомастия, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона. **Регистрационный номер:** П N011880/01.

PHRU/PAR/0517/0015

¹ Kirchner J. et al. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2009; 65: 19–31. ² Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, под редакцией акад. РАН В. Т. Ивашкина, Москва, 2016 г., с. 76–80.



Как преодолеть трудности в лечении воспалительных заболеваний кишечника

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит, по тяжести течения, частоте осложнений и инвалидизации занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваний органов пищеварения. Актуальность проблемы ВЗК обусловлена трудностями ранней диагностики, отсутствием специфического лечения, рецидивирующим течением, развитием угрожающих жизни осложнений. Результаты масштабных эпидемиологических исследований свидетельствуют о постоянном росте заболеваемости данной патологией, в том числе в России. В рамках 100-й Весенней сессии Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) «Гастроэнтерология: достижения, спорные вопросы, противоречия» (Москва, 5 марта 2017 г.) под председательством президента РГА, академика РАН, лауреата премии Правительства РФ в области науки и техники, директора Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, главного внештатного гастроэнтеролога Минздрава России, профессора Владимира Трофимовича ИВАШКИНА состоялась научно-практическая сессия, посвященная проблемам ВЗК. Ведущие специалисты в данной области поделились собственным опытом лечения и диагностики язвенного колита, проанализировав основные трудности, с которыми сталкиваются практические врачи, на примере клинических наблюдений за пациентами.

Важные практические вопросы, пока не нашедшие отражения в Клинических рекомендациях РГА по диагностике и лечению больных с ВЗК. Три клинических наблюдения



К.м.н. О.Б. Шукина



А.М. Харитидис

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки. При ЯК поражается толстая кишка с обязатель-

ным вовлечением прямой кишки. При этом воспаление, как правило, ограничивается слизистой оболочкой (за исключением фульминантного колита) и носит диффузный характер.

Научный руководитель Городского центра диагностики и лечения ВЗК на базе городской клинической больницы № 31 (Санкт-Петербург), к.м.н. Оксана Борисовна ШУКИНА и специалист центра гастроэнтеролог Александра Михайловна ХАРИТИДИС (Городской центр диагностики и лечения ВЗК, городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург) затронули вопросы ведения пациентов с ЯК. Они рассмотрели наиболее распространенные истории больных ЯК, наблюдаемых в центре ВЗК.

Согласно рекомендациям РГА и Ассоциации колопроктологов России (АКР) по диагностике и лечению ЯК (2017 г.), лечебные мероприятия включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургические вмешательства, психосоциальную поддержку и диетические рекоменда-

100-я Весенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии

гастроэнтерология

ции. Лечебные подходы определяются тяжестью обострения (атаки) ЯК, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, а также тяжестью течения заболевания, эффективностью и безопасностью предыдущей терапии, риском развития осложнений.

Клинические проявления ЯК варьируются от умеренных в период ремиссии до резко выраженных в период обострения. Тяжесть обострения заболевания (легкую, среднетяжелую и тяжелую) определяют по критериям Truelove – Witts. К основным клиническим симптомам обострения ЯК высокой степени активности относят кровавый стул свыше шести раз в сутки, частоту пульса более 90 уд/мин и/или температуру тела выше 37,8 °С, и/или уровень гемоглобина ниже 10,5 г/дл, и/или скорость оседания эритроцитов (СОЭ) более 30 мм/ч. Как правило, индекс активности ЯК (индекс Мейо), включающий клиническую и эндоскопическую оценку, применяют в клинических исследованиях. Используемая в индексе Мейо шкала оценки состояния слизистой оболочки позволяет определить эндоскопическую активность ЯК:

- 0 – норма или неактивное заболевание;
- 1 (минимальная активность) – гиперемия, смазанный сосудистый рисунок, контактная ранимость отсутствует;
- 2 (умеренная активность) – выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, наличие контактной ранимости, эрозий;
- 3 (выраженная активность) – спонтанная ранимость, изъязвления.

Обострение высокой степени активности (тяжелая атака) ЯК диктует необходимость экстренной госпитализации для проведения интенсивной терапии, в том числе назначения внутривенных глюкокортикостероидов (ГКС).

Выбор терапии ЯК также определяется локализацией и протяженностью поражения, устанавливаемыми макроскопически согласно Монреальской классификации в ходе эндоскопического исследования. По распространенности поражения ЯК подразделяют на проктит (поражение ограничено прямой кишкой, его границей является ректосигмоидный угол), левосторонний колит (поражение ограничено левым изгибом ободочной кишки) и распространенный колит (поражение распространяется проксимальнее левого изгиба ободочной кишки), включая панколит. Приоритетным направлением лечения ЯК остается консервативная терапия, которая в последние годы кардинально изменилась благодаря появлению новых препаратов с инновационным способом доставки действующего вещества в пораженную область.

При выборе метода диагностики и лечения ЯК необходимо не только руководствоваться клиническими рекомендациями, которые базируются на доказательной медицине, но также учитывать индивидуальные особенности каждого больного.

Клинический случай 1. Пациентка Е., 41 год. Курила в течение двух лет. С 1999 г. не курит. Анамнез по ВЗК не отягощен. Дебют заболевания – в апреле 2012 г. Периодически пациентка замечала примесь крови в оформленном стуле. В августе 2013 г. жалобы на учащение жидкого стула до трех раз в сутки с примесью крови, ложные позывы. Повышение уровня кальпротектина до 1115 мкг/г. Показатели клинического анализа крови С-реактивного белка (СРБ) в пределах нормы. На основании результатов фиброколоноскопии (ФКС) установлен диагноз: язвенный колит, проктит, легкое течение. Согласно рекомендациям, с целью индукции ремиссии был назначен препарат 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) месалазин (свечи) 1 г/сут. Через шесть недель достигнута

клиническая ремиссия – стул оформленный, без крови и патологических примесей. Уровень кальпротектина снизился до 98 мкг/г. Назначена поддерживающая терапия – свечи месалазина 3 г в неделю.

Всем пациентам по достижении ремиссии рекомендовано поддерживающее лечение. Согласно Европейским рекомендациям, в настоящее время целью поддерживающей терапии ЯК является достижение не только длительной клинической, но и эндоскопической ремиссии без ГКС. Выбор стратегии поддерживающей терапии обусловлен локализацией заболевания, частотой обострений, неэффективностью предшествующей поддерживающей терапии, тяжестью последнего обострения и лечением, применявшимся для индукции ремиссии, а также безопасностью и профилактикой колоректального рака.

Препараты 5-АСК широко применяются на всех этапах терапии: при обострениях легкой и средней степени тяжести, для поддержания ремиссии, профилактики обострений у пациентов с ЯК. Препараты 5-АСК считаются терапией первой линии для поддержания ремиссии ЯК.

Согласно Европейским рекомендациям (ЕССО), эффективная доза пероральных форм 5-АСК для поддержания ремиссии – 1,2 г/сут и более¹. Для поддержания ремиссии ректальными формами 5-АСК (свечи, пена, клизмы) достаточно 3 г в неделю. При этом в ряде случаев требуются более высокие дозы 5-АСК.

В свою очередь эксперты РГА и АКР для поддерживающей терапии ЯК рекомендуют применение месалазина перорально 1,2–2,4 г/сут. Допустимым считается назначение сульфасалазина 2 г/сут и ректальное введение месалазина (свечи или ректальная пена) 1–2 г три раза в неделю в течение не менее двух лет².

Важным фактором, связанным с риском рецидива, является низкая при-

¹ Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management // J. Crohns Colitis. 2012. Vol. 6. № 10. P. 991–1030.

² Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита // Колопроктология. 2017. № 1 (59). С. 6–30.



верженность пациента терапии. Решить эту проблему может максимальная информированность пациента о его болезни, а также оптимальный режим дозирования лекарственного средства. В связи с этим применение препаратов 5-АСК однократно в сутки является предпочтительным и увеличивает комплаентность пациента. В рассмотренном клиническом случае пациентка соблюдала приверженность терапии. После пяти месяцев лечения у нее наблюдался учащенный стул с примесью крови. В ходе илеоколоноскопии было установлено левостороннее поражение легкой степени тяжести, но с прогрессирующим течением – увеличение протяженности поражения.

Язвенный колит – прогрессирующее заболевание. У части пациентов с течением времени отмечается увеличение протяженности поражения толстой кишки (проктит переходит в левосторонний колит, а левостороннее поражение прогрессирует в тотальное). Такое течение заболевания требует оптимизации терапии. Больной было назначено комбинированное лечение ЯК. К ректальной форме 5-АСК месалазина 1 г/сут (свечи) были добавлены две таблетки Мезаванта (2,4 г/сут однократно утром). После четырех недель терапии достигнута клиническая ремиссия: нормализация кратности стула, отсутствие в нем примеси крови. В качестве поддерживающей терапии оставлен пероральный прием двух таблеток мультиматричной формы месалазина (ММХ) – Мезавант 2,4 г/сут, на фоне которого в течение шести месяцев наблюдалась ремиссия заболевания.

В сентябре 2014 г. у пациентки вновь отмечался учащенный жидкий стул с примесью крови, концентрация кальпротектина увеличилась до 372 мкг/г. В целях индукции ремиссии к препарату Мезавант добавлена ректальная форма месалазина в свечах 1 г/сут. Через две недели достигнута клиническая ремиссия, концентрация кальпротектина снизилась до 82 мкг/г. С учетом предшествующего обострения было принято решение усилить поддерживающую терапию

свечами месалазина 1,5 г в неделю. На фоне комбинированной терапии в течение полутора лет сохраняется клиническая ремиссия. Уровень кальпротектина – 5,3 мкг/г. Достигнута эндоскопическая и гистологическая ремиссия.

В ряде исследований показано преимущество комбинированной терапии (ректальных и пероральных форм) препаратами 5-АСК перед монотерапией пероральными формами 5-АСК. Согласно рекомендациям РГА и АКР, дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г два раза в неделю увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии.

На сегодняшний день доказано, что для поддержания ремиссии левостороннего и тотального ЯК легкой и средней степени тяжести в качестве монотерапии можно применять таблетки ММХ с доступностью 5-АСК в слизистой оболочке на всем протяжении толстой кишки, включая прямую (препарат Мезавант). В отсутствие ответа на монотерапию, при условии соблюдения приверженности лечению следует добавить ректальные формы месалазина, чтобы достичь клинического улучшения и избежать необоснованного назначения ГКС.

По мнению экспертов РГА и АКР, терапевтический ответ оценивается через две недели индукционной терапии, после чего она продолжается от шести до восьми недель. При достижении ремиссии заболевания следует переходить на поддерживающую терапию в течение не менее двух лет. Обратите внимание: переход на поддерживающую терапию возможен только при условии достижения как клинической, так и эндоскопической ремиссии.

Важными аспектами остаются контроль эндоскопической ремиссии ЯК, в ближайшей перспективе – контроль отсутствия микроскопических признаков воспаления, то есть гистологическая ремиссия.

В исследованиях показано, что наличие активного воспаления в материале биопсий служит предиктором клинического обострения в будущем. Между тем кратность контроля

эндоскопической и гистологической ремиссии в настоящее время не установлена.

В качестве неинвазивного теста, наиболее тесно коррелирующего с эндоскопической картиной заживления слизистой оболочки и позволяющего оценить адекватность терапии, можно использовать определение уровня фекального кальпротектина. Однако на данный момент общепринятое значение концентрации кальпротектина, соответствующее клинически значимой эндоскопической и гистологической ремиссии ЯК, не установлено.

Клинический случай 2. Пациентка Н., 38 лет. Стаж курения – девять лет, бросила курить с наступлением беременности. Семейный анамнез по ВЗК отягощен: у дочери диагностирован ЯК. Очередной дебют заболевания на сроке беременности 13 недель: жидкий стул до десяти раз в сутки с примесью крови, ложные позывы. Весь период беременности пациентка наблюдалась у терапевта в женской консультации, неоднократно был исключен инфекционный генез диареи, принимала сорбенты, пробиотики – без эффекта. Плохо прибавляла в весе, сохранялась железодефицитная анемия средней степени тяжести. Скрининг ВЗК с помощью биомаркеров продемонстрировал рANCA – 1:40, ANCA IgA – 1:160. Состояние ухудшилось на третьи сутки после родов: температура 39,0 °С, снижение массы тела на 6 кг, боль в животе перед дефекацией, жидкий стул до десяти раз в сутки с примесью крови, частые ложные позывы с выделением крови.

Пациентка была госпитализирована в дежурный стационар. При проведении лабораторных исследований выявлены снижение уровня гемоглобина (91 г/л), тромбоцитоз ($466 \times 10^9/л$), СОЭ 37 мм/ч, СРБ 126 г/л. Больной выполнена ректороманоскопия на протяжении 30 см: слизистая оболочка гиперемирована, изъязвлена, покрыта фибрином, контактно и спонтанно кровоточива. Диагноз: язвенный колит, без уточнения распространенности, тяжелая атака, высокая активность, впервые выявленный.

100-я Весенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии

В стационаре терапия проводилась внутривенными ГКС (преднизолон) 180 мг/сут в течение трех дней с клиническим ответом и переводом на пероральный прием 40 мг/сут. Проводилась инфузионная терапия. Назначен пероральный месалазин 4,0 г/сут. На фоне лечения достигнут клинический ответ – нормализация температуры тела, частоты стула. При выписке сохранялся повышенный уровень СРБ 33,7 мг/л. Несмотря на это, пациентке было рекомендовано дальнейшее снижение дозы преднизолона, применение месалазина перорально 3 г/сут и свечи месалазина 3 г в неделю. После отмены преднизолона наблюдалось обострение, что было расценено как гормонозависимость. С жалобами на жидкий стул шесть раз в сутки с примесью крови, боль перед дефекацией пациентка вновь была госпитализирована. От проведения ФКС отказалась. Результаты лабораторных исследований показали, что у больной сохранялась анемия, СОЭ 28 мм/ч, СРБ 38,9 мг/л. Повторно назначен преднизолон внутрь в комбинации с 6-меркаптопурином (6-МП) 1,5 мг/кг. В течение шести месяцев пациентка принимала в качестве поддерживающей терапии 6-МП, месалазин в таблетках 3 г/сут и свечи месалазина 3 г в неделю. Из-за развития лекарственного панкреатита 6-МП был отменен. В дальнейшем наблюдалось хорошее самочувствие, но из-за постоянного дискомфорта в прямой кишке после введения свечей пациентка самостоятельно их отменила. В 2012 г. в центре ВЗК больной в качестве альтернативы комбинированной терапии был назначен препарат Мезавант 2,4 г/сут. На фоне терапии у пациентки наблюдается клиническая ремиссия в течение пяти лет, стул оформленный, однократный, без крови. Уровень кальпротектина в пределах референсных значений. По данным ФКС с биопсией – эндоскопическая и гистологическая ремиссия. Перевод пациентки на поддерживающую терапию месалазином на основе мультиматричной системы (Мезавант) способствовал эффективному купированию симптомов ЯК, достижению ремиссии и повыше-

нию приверженности терапии за счет уменьшения кратности приема (один раз в сутки). Препарат обеспечивает равномерное распределение месалазина на всем протяжении возможного очага поражения ЯК: от слепой кишки до прямой. Как следствие – высокая концентрация месалазина даже в дистальных отделах толстой кишки.

Итак, когда же применяют иммуносупрессоры при назначении системных ГКС больным ЯК? В российских рекомендациях и ЕССО сказано, что больные ЯК со стероидозависимостью или потребностью во внутривенных ГКС должны получать иммуносупрессоры – тиопурины (азатиоприн/меркаптопурин). После индукции клинико-эндоскопической ремиссии пероральными системными ГКС (в комбинации с препаратами 5-АСК) поддерживающая терапия может осуществляться препаратами 5-АСК, если обострение ЯК возникло на фоне отсутствия поддерживающей терапии данными препаратами.

Клинический случай 3. Пациентка М., 33 года. Ранее курила в течение года, анамнез по ВЗК не отягощен. Дебют заболевания в 2009 г.: в течение трех месяцев жидкий стул до трех-четырёх раз в сутки с примесью крови. Выполнена ФКС: от ануса и на протяжении 40 см слизистая оболочка отечна, гиперемирована, с множественными эрозиями. Диагноз: язвенный колит, левосторонний, впервые выявленный. Пациентка обращалась в поликлинику по месту жительства за однократной консультацией. Ей был рекомендован курс лечения: месалазин 2 г/сут в таблетированной форме и свечи месалазина 1 г/сут в течение месяца. В период 2012–2015 гг. пациентка за медицинской помощью не обращалась, самостоятельно применяла поддерживающую терапию месалазином в таблетках 1 г/сут без ректальных форм, добавляя ректальную форму и увеличивая дозу перорального месалазина до 2–3 г/сут при обнаружении в стуле примеси крови.

На фоне неадекватной поддерживающей терапии в январе 2015 г. обострение ЯК тяжелой степени: жидкий стул с кровью до 20 раз в сутки, субфебрильная температура тела, императив-

ность позывов. Пациентка госпитализирована в дежурный стационар. Результаты лабораторных исследований: гемоглобин 99 мг/л, СОЭ 35 мм/ч. При проведении ФКС выявлен ЯК, распространенный, тяжелое течение, индекс Мейо 9. Назначен перорально преднизолон 40 мг/сут, месалазин 3 г/сут (таблетки) и свечи месалазина 1 г/сут. Уже к концу первой недели зафиксирована клиническая ремиссия: нормализация температуры тела, стула. Преднизолон отменен через 16 недель. Пациентка наблюдается в центре ВЗК с момента индукции клинической ремиссии. Для поддержания ремиссии назначен препарат Мезавант в дозе 3,6 г/сут (три таблетки однократно утром). Пациентка привержена терапии. По данным ФКС с биопсией – эндоскопическая и гистологическая ремиссия ЯК. На сегодняшний день пациентка беременна, поэтому доза Мезаванта снижена до 2,4 г/сут. Противопоказания для применения у беременных Мезаванта отсутствуют, но следует соблюдать осторожность при определении доз.

Нередко рецидивы ВЗК возникают в результате отказа женщин от приема лекарственных средств при наступлении беременности. Сегодня доказаны эффективность и безопасность применения месалазина во время беременности у женщин с ВЗК в дозе, не превышающей 3 г/сут. При этом препараты используются как для лечения обострения ЯК у беременных, так и для поддерживающей терапии.

Согласно существующим европейским и отечественным рекомендациям по лечению ЯК, поддерживающая терапия показана всем больным ЯК, поскольку полное излечение возможно только после колопроктэктомии. Пациенты с ЯК должны получать поддерживающую терапию в течение всей жизни в качестве альтернативы хирургическому лечению.

В заключение докладчики еще раз подчеркнули необходимость оптимизации лечения ЯК с применением новых форм месалазина, созданных на основе мультиматричной технологии, с оптимальным режимом дозирования. Препарат Мезавант содержит месалазин ММХ, высвобождающий

гастроэнтерология



100-я Весенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии

5-АСК на всем протяжении толстой кишки. Максимальное содержание месалазина в одной таблетке (1,2 г 5-АСК) позволяет принимать мини-

мальное количество таблеток один раз в сутки, что удобно для больного. В исследовании приверженности терапии 5-АСК в реальной практике

у 1681 пациента с ЯК легкой и средней степени тяжести наиболее удобным и комфортным препаратом для лечения признан Мезавант³.



Профессор, д.м.н.
О.С. Шифрин

Профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, д.м.н. Олег Самуилович ШИФРИН посвятил свой доклад особенностям клинической картины и оптимальным методам лечения ЯК. При составлении программы лечения больного ЯК необходимо оценивать прогноз заболевания и риск развития осложнений. Тяжесть заболевания в целом определяется наличием внекишечных проявлений и осложнений, рефрактерностью к лечению, в частности развитием гормональной зависимости и резистентности. Больные ЯК характеризуются повышенным риском возникновения

Препараты месалазина и канцеропревенция у пациентов с длительным течением язвенного колита

колоректального рака. Предрасполагающим фактором развития колоректального рака является прежде всего длительность анамнеза ЯК. Так, при 30-летнем «стаже» заболевания почти у каждого пятого больного (18%) ЯК возникает колоректальный рак. К факторам риска развития колоректального рака относятся также начало заболевания в детском и подростковом возрасте, протяженность поражения, наличие первичного склерозирующего холангита, семейный анамнез колоректального рака, непрерывно рецидивирующее течение ЯК, воспалительный полипоз. Колоректальный рак – основная причина смерти пациентов с осложнениями ЯК в настоящее время. В связи с этим следует комплексно оценивать риск развития этого серьезного жизнеугрожающего осложнения.

Адекватная поддерживающая терапия выступает как фактор, не только обеспечивающий более высокое качество жизни, но и уменьшающий вероятность развития колоректального рака у пациентов с ВЗК. Роль препаратов 5-АСК в аспекте канцеропревенции переоценить сложно. Подтверждение тому – результаты последних исследований.

В ряде исследований сравнивали частоту развития колоректального рака у пациентов, получавших месалазин, в том числе длительное время, и у пациентов, не принимавших его. Уста-

новлено, что частота шансов развития колоректального рака у лиц, получавших месалазин в течение 6–10 лет, уменьшается почти в два раза^{4,5}.

Данные метаанализов последних лет демонстрируют значимое снижение риска развития колоректального рака у больных ВЗК, получающих месалазин. Так, метаанализ девяти клинических исследований показал, что на фоне применения месалазина снижается риск возникновения колоректального рака и дисплазии⁶.

Исследователи проанализировали 1508 случаев колоректальной неоплазии и данные 20 193 пациентов, опубликованные в 1994–2012 гг. Оказалось, что использование 5-АСК было связано со снижением риска развития колоректальной неоплазии у пациентов с ЯК⁷.

Месалазин увеличивает апоптоз в культуре клеток колоректального рака, уменьшает клеточную пролиферацию. Препараты 5-АСК уменьшают активность воспалительного процесса при ВЗК, ингибируя синтез метаболитов арахидоновой кислоты, активность нейтрофильной липоксигеназы. Они также тормозят миграцию, дегрануляцию и фагоцитоз нейтрофилов. 5-АСК уменьшает выраженность окислительного стресса, который вызывает изменение ДНК и нарушает геном клеток.

Профессор О.С. Шифрин привел клинический пример.

³ Lachaine J., Yen L., Beauchemin C., Hodgkins P. Medication adherence and persistence in the treatment of Canadian ulcerative colitis patients: analyses with the RAMQ database // BMC Gastroenterol. 2013. Vol. 13. ID23.

⁴ Beaugerie L., Sokol H., Seksik P. Noncolorectal malignancies in inflammatory bowel disease: more than meets the eye // Dig. Dis. 2009. Vol. 27. № 3. P. 375–381.

⁵ Beaugerie L., Pardi D.S. Patients with drug-induced microscopic colitis should not be included in controlled trials assessing the efficacy of anti-inflammatory drugs in microscopic colitis // Gastroenterology. 2009. Vol. 137. № 4. P. 1535–1536.

⁶ Velayos F.S., Terdiman J.P., Walsh J.M. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies // Am. J. Gastroenterol. 2005. Vol. 100. № 6. P. 1345–1353.

⁷ Zhao L.N., Li J.Y., Yu T. et al. 5-Aminosalicylates reduce the risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: an updated meta-analysis // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 4. P. e94208.

Месалазин пролонгированного высвобождения для пациентов с язвенным колитом лёгкой и средней степени тяжести^{1,2}



ОДИН РАЗ В СУТКИ

МЕЗАВАНТ

месалазин ММХ® 1200мг

таблетки пролонгированного действия

✓ ММХ® СИСТЕМА ДОСТАВКИ МЕСАЛАЗИНА
АДГЕЗИЯ МЕСАЛАЗИНА НА ВСЕМ ПРОТЯЖЕНИИ ТОЛСТОЙ КИШКИ^{2,5}

✓ ДЛИТЕЛЬНАЯ РЕМИССИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА
9 ИЗ 10 ПАЦИЕНТОВ В РЕМИССИИ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА^{3,4}

✓ УДОБНЫЙ ПРИЕМ
2-4 ТАБЛЕТКИ 1 РАЗ В СУТКИ¹



Мезавант (Mezavant®)

Регистрационный номер: ЛП-001297. Международное непатентованное наименование: месалазин. Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Состав: 1 таблетка содержит: Действующее вещество: месалазин 1200,0 мг. Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительное кишечное средство. Код АТХ: А07ЕС02. Фармакологические свойства. Месалазин – это производное 5-аминосалициловой кислоты. Показания к применению. Индукция ремиссии по клиническим и эндоскопическим показателям у пациентов со слабой или умеренно выраженным язвенным колитом; поддержание ремиссии у пациентов с язвенным колитом; поддержание ремиссии у пациентов с язвенным колитом. Противопоказания. Гиперчувствительность к салicyлатам (включая месалазин) или любую вспомогательному компоненту препарата. Тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <math>< 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2</math>). Тяжелая печеночная недостаточность. Детский возраст до 18 лет (из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности препарата у данной категории пациентов). С осторожностью. Почечная недостаточность легкой или средней степени тяжести. Печеночная недостаточность легкой или средней степени тяжести. Хроническое нарушение функции легких (бронхиальная астма). Заболевания, предрасполагающие к развитию мио- или перикардита. Препарат с осторожностью назначают пациентам, имеющим аллергию на сульфасалазин, из-за возможной перекрестной гиперчувствительности к месалазину. Органическая или функциональная

обструкция верхних отделов желудочно-кишечного тракта может замедлить начало действия препарата. Беременность; период грудного вскармливания. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Беременность. Месалазин следует применять во время беременности, только если возможная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Следует проявлять осторожность при назначении высоких доз препарата. Период грудного вскармливания. В период грудного вскармливания месалазин следует применять с осторожностью и только в том случае, если возможная польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка. У детей, получающих грудное вскармливание, были описаны случаи спорадической диареи. Фертильность. Имеющиеся данные не свидетельствуют о стойком влиянии месалазина на фертильность мужчин. Способ применения и дозы. Препарат Мезавант предназначен для приема внутрь 1 раз в день во время еды. Таблетки нельзя разламывать или разжевывать, их следует глотать целиком. Индукция ремиссии: 2,4–4,8 г (2–4 таблетки) 1 раз в день. Максимальная суточная доза 4,8 г рекомендуется пациентам, у которых минимальная доза оказалась неэффективной. Поддержание ремиссии: 2,4 г (2 таблетки) 1 раз в день. Побочное действие. Нарушения со стороны нервной системы: частое: головная боль. Нарушения со стороны сосудов: частое: артериальная гипертензия. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: частое: вздутие живота, боль в животе, колит, диарея, диспепсия, рвота, метеоризм, тошнота. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частое:

изменения показателей функциональных проб печени (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубин). Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частое: зуд, сыпь. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частое: артралгия, боль в спине. Общие расстройства и нарушения в месте введения: частое: астения, слабость, повышение температуры тела. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка. Препарат Мезавант – это аминосалицилат; признаки интоксикации салicyлатами включают шум в ушах, вертиго, головную боль, спутанность сознания, сонливость, отек легких, обезвоживание на фоне повышенного потоотделения, диареи и рвоты, гипогликемию, гипервентиляцию, нарушение электролитного баланса и pH крови, гипертермию. При острой передозировке необходимо применять стандартные методы лечения интоксикации салicyлатами. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Рекомендуется с осторожностью применять месалазин одновременно с препаратами, оказывающими нефротоксическое действие, в том числе с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и азатиоприном, так как при этом может повышаться риск развития неблагоприятных явлений со стороны почек. Рекомендуется с осторожностью применять месалазин одновременно с азатиоприном или меркаптопурином, так как это может повысить риск нарушения клеточного состава крови. Применение месалазина вместе с антикоагулянтами группы кумарина, например, варфарином,

может сопровождаться снижением активности последних. Особые указания. При появлении у пациента необъяснимого кровотечения, кровоподтеков, геморрагической сыпи, анемии, боли в груди или повышения температуры тела следует сделать анализ крови. При подозрении на нарушение клеточного состава крови лечение следует прекратить. При нарушении функции почек в период лечения пациентов препаратом Мезавант следует учитывать вызываемую месалазином нефротоксичность. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Пациенты должны быть предупреждены о возможности развития головокружения и сонливости на фоне применения препарата. Условия отпуска. По рецепту.

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: Шайер Фармасьютикал Контрактс Лимитед, Великобритания 121099, Москва, Смоленская пл., д. 3, Смоленский Пассаж, Ренс Тел: +7 495 981 34 91, факс: +7 495 937 82 00.

Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению препарата («ИМП»). Настоящая сокращенная инструкция по применению («СИП») представлена исключительно в информационных целях и не может служить в качестве исчерпывающего руководства при назначении и применении препарата.

СИП (V.2) от 03.03.2017 на основании ИМП от 25.01.2017

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мезавант РУ ЛП-001297 http://www.grfs.rosmznzdrav.ru/Gfs_View_v2.aspx?idReg=26606&L=.., Brunner M, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:395-402. 3. Tenjarla S, et al. Adv Ther. 2007;24:826-840. 4. Kamm MA, et al. Gut. 2008;57:893-902. 5. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. \Фарматека. - № 2 — 2013. ММХ® (мультиметричная кислота) – зарегистрированная торговая марка Cosmo Technologies Limited, 5-АСК - 5-аминосалициловая кислота
ООО «Шайер Рус» 121099, Москва, Смоленская пл. д.3, Бизнес-центр "Ренс", Телефон +7 495 981 34 91, Факс +7 495 937 82 00, www.shire.com
Материал предназначен только для медицинских работников. Реклама. RUS/C-APROMMEZ17/0036, дата разработки март 2017



100-я Весенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии

гастроэнтерология

В клинику обратилась пациентка М. 35 лет с жалобами на дефекацию до десяти раз в сутки, преимущественно в ночное время, выраженную гематохезию, снижение веса на 3 кг за последний месяц заболевания. Семейный анамнез отягощен: у отца пациентки в возрасте 48 лет диагностирован колоректальный рак, проведена своевременная хирургическая операция. Длительность заболевания пациентки превышает десять лет. Ранее ей был поставлен диагноз ЯК и назначен сульфасалазин в небольших дозах (1–1,5 г/сут). Из-за низкой комплаентности пациентка принимала препарат нерегулярно, поэтому два раза в год наступало невыраженное обострение заболевания. За два года до поступления в клинику была предпринята попытка проведения ФКС, но из-за плохой переносимости (тошнота, рвота, повышение уровня артериального давления) и недостаточной подготовки проведен неполный осмотр. Предварительный диагноз: ЯК, активность по Trutlove – Witts – 3, хроническое рецидивирующее течение. Проведены лабораторные методы исследования: умеренное снижение уровня гемоглобина, повышенная СОЭ (58 мм/ч) и уровень СРБ 5,08 мг/дл. Анализ кала: гематохезия. Анализ на токсины *Clostridium difficile* А и В – результат отрицательный. Ультразвуковое исследование (УЗИ) кишечника показало повреждение в поперечно-ободочном отделе, выявлен распространенный воспалительный процесс.

После подготовительных процедур пациентке проведена ФКС: слизистая оболочка выражено изменена на всем протяжении. Диагноз: ЯК, активность по Truelove – Witts – 3, тотальная форма, хроническое рецидивирующее течение. Воспалительные полипы отсутствуют. Но с учетом длительного течения заболевания, выраженных воспалительных изменений, семейного анамнеза колоректального рака пациентка относится к группе высокого риска развития колоректального рака.

Согласно российским рекомендациям 2017 г., первая линия терапии

в данном случае включает преднизолон внутривенно, который можно комбинировать с гидрокортизоном или месалазином в виде клизм. Пациентке назначили преднизолон 75 мг/сут внутривенно в сочетании с клизмами месалазина (2–4 г/сут). Зафиксирован положительный эффект. Спустя семь дней больной назначили перорально преднизолон 75 мг/сут и месалазин в таблетированной форме (Мезавант). На фоне проведения комбинированной терапии исчезла гематохезия, нормализовался стул, улучшились лабораторные показатели, уровень кальпротектина в норме. Из-за высокого риска развития колоректального рака через 12 недель после начала терапии Мезавантом для оценки состояния слизистой оболочки кишечника пациентке провели повторную ФКС. Исследование показало отсутствие выраженных воспалительных изменений. Пациентка получает поддерживающую терапию препаратом Мезавант в дозе 2,4 г/сут.

Таким образом, после достижения клинко-эндоскопической ремиссии больным ЯК следует назначать эффективную схему поддерживающей терапии для длительного поддержания ремиссии. Препаратом выбора для поддерживающей терапии пациентов с ЯК является мультиматричная форма месалазина ММХ Мезавант. Система доставки месалазина ММХ обеспечивает высокую концентрацию 5-АСК в слизистой оболочке толстой кишки. Устойчивая к среде желудка, полимерная оболочка разработана так, чтобы выделение месалазина началось только при достижении pH выше 6,8 в терминальных отделах подвздошной кишки. Гидрофильная матрица при взаимодействии с кишечным содержимым формирует вязкую гелеобразную массу, обеспечивающую равномерное распределение месалазина на всем протяжении толстой кишки. Кроме того, липофильная матрица обеспечивает адгезию месалазина к слизистой оболочке кишечника, поддерживая высокую концентрацию 5-АСК на

всем протяжении толстой кишки, включая прямую.

Как показало изучение сравнительной стоимости поддерживающей терапии месалазином в течение месяца, экономическая выгода от применения Мезаванта превышает таковую от применения препаратов Пентаса и Салофальк.

Подводя итог, профессор О.С. Шифрин подчеркнул, что основными целями лечения ВЗК являются контроль над течением заболевания, достижение и поддержание ремиссии, профилактика осложнений и повышение качества жизни пациентов.

Заключение

Препарат Мезавант содержит 5-АСК месалазин, оказывающий местное противовоспалительное действие на эпителий кишечника. У пациентов с язвенным колитом в слизистой оболочке усиливается синтез метаболитов арахидоновой кислоты по циклооксигеназному и липоксигеназному путям. Месалазин проявляет биологическую активность при непосредственном контакте со слизистой оболочкой кишечника. Именно поэтому его терапевтическая активность связана с адекватной концентрацией в просвете толстой кишки. Уникальная лекарственная форма препарата Мезавант, изготовленная по специализированным фармакологическим технологиям, обеспечивает прицельную доставку месалазина к пораженному участку, поддерживая его высокую концентрацию на всем протяжении толстой кишки.

Препарат показан для индукции клинической и эндоскопической ремиссии у больных язвенным колитом легкой и средней степени тяжести, а также для поддержания ремиссии заболевания. Применение Мезаванта в рамках поддерживающей терапии язвенного колита способствует сохранению стабильной длительной клинко-эндоскопической ремиссии и повышению приверженности пациентов лечению. ●

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Аллергология и иммунология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология и нефрология
 - Эндокринология



Журнал для провизоров и фармацевтов



Журнал для организаторов здравоохранения



ВЗК в свете новых российских клинических рекомендаций

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит, по тяжести течения, частоте осложнений и летальности занимают одну из лидирующих позиций в структуре болезней пищеварительной системы. На симпозиуме, организованном компанией «НоваМедика» в рамках 43-й научной сессии ЦНИИГ, эксперты рассмотрели наиболее оптимальные подходы к диагностике и фармакотерапии ВЗК с позиции новых российских клинических рекомендаций.



Профессор, д.м.н.
И.Л. Халиф

Лечение язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) должно основываться на принципах доказательной медицины. Руководитель отдела по изучению воспалительных заболеваний кишечника Государственного научного центра колопроктологии, д.м.н., профессор Игорь Львович ХАЛИФ в своем выступлении отметил, насколько важно своевременно оценивать ответ на базисную терапию и не забывать, что основная цель лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) – достижение бесстероидной ремиссии. Это подразумевает прекращение приема глюкокортикостероидов (ГКС) в течение 12 недель от начала терапии.

Место салицилатов в лечении ВЗК

Поскольку полное излечение пациентов с ЯК возможно только после удаления субстрата заболевания, при достижении ремиссии неоперированные больные должны оставаться на постоянной поддерживающей (безрецидивной) терапии. К сожалению, при БК своевременное назначение хирургического лечения не приводит к полному излечению. Поэтому даже при радикальном удалении всех пораженных сегментов кишечника требуется проведение безрецидивной терапии, назначаемой не позднее двух недель после оперативного вмешательства. Профессор И.Л. Халиф подчеркнул, что ГКС не должны применяться в качестве поддерживающей терапии.

Как известно, для лечения ВЗК используются препараты нескольких классов, среди которых особое место занимает 5-АСК (5-аминосалициловая кислота). Именно 5-АСК в сочетании с сульфипиридином стала основным действующим веществом препарата сульфасалазина, впервые успешно примененного в 1942 г. у больных с сочетанным поражением кишечника и суставов. Так началась эра консерва-

тивного лечения ЯК сульфасалазином, который используется до сих пор.

Развитие побочных эффектов на фоне применения препарата связывают с входящим в его состав сульфипиридином, обеспечивающим доставку месалазина в толстую кишку. Не случайно период с 1980 по 1990 г. ознаменовался появлением препаратов месалазина без сульфипиридина с разными покрытиями, обеспечивающими рН-зависимое высвобождение месалазина в дистальных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Салофальк). Другой технологией доставки 5-АСК в толстую кишку является использование рН-независимых платформ с замедленным или отсроченным высвобождением. Например, в препарате Пентаса месалазин заключен в микрогранулы, устойчивые к кислой среде желудка. Пентаса высвобождается постепенно. Это единственный зарегистрированный в России месалазин, имеющий высокодозные формы: суппозитории (1 г месалазина) и саше (2 г месалазина).

Исследование PODIUM было посвящено сравнительной оцен-



Сателлитный симпозиум компании «НоваМедика»

ке эффективности применения препарата Пентаса¹ при двух режимах дозирования – однократном и двукратном приеме. В исследование было включено 362 пациента с ЯК в состоянии клинической ремиссии. Пациенты были методом рандомизации распределены на две группы. Пациенты первой группы получали Пентасу в форме саше по 2 г однократно, пациенты второй – 1 г дважды в день. Через 12 месяцев отмечалась сопоставимая эффективность однократного и двукратного приема препарата Пентаса как у пациентов с тотальным и левосторонним колитом (71 и 69% соответственно), так и у пациентов только с левосторонним колитом (59 и 61% соответственно).

Результаты скинтиграфического исследования распределения микрогранул месалазина в ЖКТ показали, что месалазин из таблеток Пентасы высвобождается как в толстой, так и в подвздошной кишке, что позволяет использовать препарат в терапии ЯК и БК.

Почему при лечении пациентов с ЯК важно замедленное высвобождение 5-АСК? Дело в том, что достижение ремиссии ЯК напрямую зависит от концентрации 5-АСК в слизистой оболочке кишечника². Специализированные фармакологические технологии изготовления лекарственных средств предусматривают целенаправленную доставку месалазина к пораженному участку. Это характерно для системы доставки месалазина ММХ (мультиматричная система доставки): полимерная оболочка разрушается в терминальном отделе подвздошной кишки при pH ≥ 6,8. Гидрофильная матрица при вза-

имодействии с кишечным содержимым формирует вязкую гелеобразную массу, за счет чего достигается медленное и равномерное высвобождение месалазина. Липофильная матрица обеспечивает адгезию месалазина к слизистой оболочке. Тем не менее рассчитывать на немедленный эффект от фармакотерапии препаратами 5-АСК не следует. По оценкам, при среднетяжелом колите время от первого приема препарата до появления клинического эффекта – 43–44 дня. В период обострения ЯК можно применять разные формы перорального месалазина – таблетки Пентаса 500 мг (по две таблетки четыре раза в сутки) либо гранулы Пентаса 1 г (по два пакетика два раза в сутки) или 2 г (по одному пакетика два раза в сутки). Пентаса и Салофальк используются при местной терапии в виде свечей и микроклизм. Доказано, что свечи Пентаса – эффективное средство терапии дистального ЯК. Ежедневное применение суппозитория Пентаса 1 г приводит к ремиссии при проктите и проктосигмоидите.

Метаанализ 12 рандомизированных клинических исследований показал, что при одновременном использовании местной и пероральной терапии месалазином при легком и среднетяжелом ЯК на 35% увеличивается вероятность достижения ремиссии по сравнению с монотерапией пероральным месалазином³.

Сегодня на отечественном фармацевтическом рынке представлено несколько препаратов месалазина (сульфасалазин, месалазин, Асакол, Пентаса, Салофальк, Мезавант). У каждого из них свои преимущества и недостатки. Эффективный препарат

Кортимент – таблетированный мультиматричный (ММХ) будесонид, предназначенный для лечения пациентов с ЯК. Технология ММХ обеспечивает таргетированную доставку лекарственного вещества по всей длине толстой кишки, позволяет задерживать препарат в кишечнике и пролонгировать высвобождение лекарственного средства. Благодаря технологии ММХ препарат Кортимент высвобождается в кишечнике с контролируемой скоростью по мере прохождения по толстой кишке

сульфасалазин характеризуется токсичностью и может вызывать олигоспермию. Поэтому его не рекомендуют лицам активного репродуктивного возраста. Асакол – единственный препарат месалазина, который нельзя применять при беременности.

Отсутствие ответа на терапию пероральной 5-АСК в сочетании с местным лечением, как правило, является показанием к назначению ГКС. По мнению профессора И.Л. Халифа, целесообразно назначать традиционный пероральный будесонид пациентам с ЯК, поскольку его действие локализуется в терминальном отделе подвздошной, части слепой кишки и ограничено проксимальным отделом восходящей ободочной кишки, но не покрывает всю толстую

¹ Vermeire S., Befrits R. Efficacy of once-daily versus twice-daily mesalazine (Pentasa®): sub-analysis of the left-sided colitis population in the randomized Podium trail. DDW, New Orleans, 2010. Poster T1254.

² D'Incà R., Paccagnella M., Cardin R. et al. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19. № 34. P. 5665–5670.

³ Ford A.C., Khan K.J., Achkar J.P., Moayyedi P. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. 2012. Vol. 107. № 2. P. 167–176.



кишку. «Сравнительно недавно на российском фармацевтическом рынке появился препарат Кортимент, который работает и в толстой кишке», – уточнил докладчик.

Кортимент – таблетированный мультиматричный (ММХ) будесонид, предназначенный для лечения пациентов с ЯК. Технология ММХ обеспечивает таргетированную доставку лекарственного вещества по всей длине толстой кишки, позволяет задерживать препарат в кишечнике и пролонгировать высвобождение лекарственного средства⁴. Благодаря технологии ММХ препарат Кортимент высвобождается в кишечнике с контролируемой скоростью по мере прохождения по толстой

кишке. Ретроспективный анализ объединенных данных показал, что прием Кортимента 9 мг один раз в сутки в течение восьми недель способствует полной нормализации стула, устранению ректального кровотечения, нормализации состояния слизистой оболочки. При этом профиль безопасности Кортимента сравним с профилем безопасности плацебо.

Завершая выступление, профессор И.Л. Халиф кратко описал схему лечения среднетяжелой атаки ЯК (тотального или левостороннего) с позиции новых клинических рекомендаций. При первой атаке назначают месалазин 3,4–8 г/сут перорально в комбинации с месалазином в клизмах 2–4 г/сут с оценкой тера-

певтического эффекта через две недели. При ответе терапию продолжают до шести – восьми недель. При достижении ремиссии проводится противорецидивная терапия *per os* 1,2–2,4 г/сут плюс месалазин в клизмах 2 г два раза в неделю в течение двух лет.

В отсутствие терапевтического ответа от 5-АСК через две недели назначают Кортимент 9 г в течение месяца. В отсутствие эффекта от терапии Кортиментом применяется преднизолон 60 мг в сочетании с азатиоприном 2 мг/л или 6-меркаптопурином 1,5 мг/кг. При достижении ремиссии дальнейшая противорецидивная терапия проводится азатиоприном 2 мг/л или 6-меркаптопурином 1,5 мг/кг не менее двух лет.



Д.м.н.
Е.В. Быстровская

Эндоскопическая диагностика ВЗК: трудности в дифференциации

Воспалительные заболевания кишечника относятся к болезням, своевременное выявление которых нередко вызывает трудности у практических врачей. Как отметила заведующая отделением диагностической эндоскопии Московского клинического научного центра, д.м.н. Елена Владимировна БЫСТРОВСКАЯ, решающую роль в диагностике и дифференциальной диагностике ВЗК играет эндоскопический метод.

При выявлении воспалительных изменений кишечной стен-

ки врач-эндоскопист обязан предварительно оценить нозологическую форму колита, определить активность воспалительного процесса, обозначить локализацию и протяженность процесса. Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации колопроктологов России (АКР), Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению взрослых больных ЯК (2013 г.), для постановки диагноза ЯК, оценки эффективности консервативной терапии и решения вопроса о колэктомии в случае гормональной зависимости и резистентности обязательно выполняется тотальная колоноскопия. Биопсия слизистой оболочки толстой кишки проводится при первичной постановке диагноза, а также в случае, если ранее поставленный диагноз вызывает сомнения. При длительном анамнезе ЯК (от семи до десяти

лет) показана ступенчатая биопсия. Стандартом биопсии признано взятие биоптатов слизистой оболочки из прямой кишки и не менее чем в четырех других участках толстой кишки, а также слизистой оболочки подвздошной кишки.

Наиболее характерным признаком ЯК является непрерывное воспаление, ограниченное слизистой оболочкой, начинающееся в прямой кишке и распространяющееся проксимальнее, с четкой границей воспаления. Обычно степень воспаления уменьшается по мере удаления от прямой кишки. К характерным признакам заболевания также относятся контактная ранимость (выделение крови при контакте с эндоскопом), отсутствие сосудистого рисунка, эрозии, сливающиеся язвы и скопление фибрина. Обнаружение стойкого сужения кишки требует обязательного исключения колоректального рака.

⁴ Brunner M., Ziegler S., Di Stefano A.F. et al. Gastrointestinal transit, release and plasma pharmacokinetics of a new oral budesonide formulation // Br. J. Clin. Pharmacol. 2006. Vol. 61. № 1. P. 31–38.



Сателлитный симпозиум компании «НоваМедика»

Типичная картина при минимальной активности ЯК (первая степень) представляет собой диффузную гиперемию, отек, размытый сосудистый рисунок, кровоточивость, единичные эрозии в отсутствие единичных язв, фибрина, гноя. При умеренной активности (вторая степень) наблюдаются диффузная гиперемия, зернистость, умеренная кровоточивость, отсутствие сосудистого рисунка, наличие множественных эрозий, единичных язв, фибрина и незначительного количества гноя. Для высокой активности ЯК (третья степень) характерны полное отсутствие сосудистого рисунка, наличие диффузной гиперемии, выраженной зернистости, кровоточивости, множественных эрозий с изъязвлениями, фибрина и гноя в просвете и на стенках.

Согласно рекомендациям АКР и РГА по диагностике и лечению взрослых пациентов с БК, диагноз «болезнь Крона» должен быть подтвержден методом тотальной колоноскопии и биопсии слизистой оболочки в зоне поражения. Только на основании результатов этих исследований можно поставить объективный диагноз. Основные критерии диагностики:

- неравномерность и асимметрия поражения;
- дискретные, продольно ориентированные язвы;
- феномен «бульжной мостовой»;
- преимущественно правосторонняя локализация;
- отсутствие в большинстве случаев изменений в прямой кишке;
- частое формирование абсцессов и свищей при трансмуральном воспалении;
- частое утолщение кишечной стенки с образованием стриктур;
- одновременное наличие всех фаз воспалительного процесса.

Эндоскопическая классификация БК включает три фазы: фазу инфильтрации, фазу трещин и фазу рубцевания. При фазе инфи-

трации наблюдается отек подслизистой основы, циркулярные складки уплощены, слизистая оболочка бледная с желтоватым оттенком, сосудистый рисунок обеднен, определяются небольшие поверхностные дефекты слизистой – афты, контактная кровоточивость отсутствует, просвет кишки может быть незначительно равномерно сужен, при взятии биопсии эластичность слизистой оболочки сохраняется.

Фаза трещин (деструктивная фаза) характеризуется наличием глубоких язвенных дефектов вдоль оси кишки, продольными язвами-трещинами, которые дают боковые ответвления и картину «бульжной мостовой», в щелях можно увидеть некротические пленки, сливкообразный гной. При этом просвет резко сужен, контактная кровоточивость выражена слабо.

В фазе рубцевания формируются рубцовые стенозы. Заживление слизистой оболочки может быть полным, но рельеф «бульжной мостовой» сохраняется. При частых рецидивах или обширных дефектах слизистой оболочки истощение репаративных процессов нередко приводит к нарушению их заживления, в связи с чем полного восстановления эпителиального слоя не происходит.

ВЗК являются основой развития различных новообразований, которые могут быть связаны с проводимой терапией иммуносупрессорами, хроническим воспалением слизистой оболочки кишечника. Лидирующие позиции в структуре новообразований занимает колоректальный рак. Основным критерием злокачественной трансформации поражений при ВЗК служит дисплазия железистого эпителия.

В России колоректальный рак занимает четвертое место среди всех злокачественных опухолей как по показателю заболеваемости, так и по показателю смертности. Именно толстая кишка – основное место локализации

Пикопреп оказывает двойной эффект: входящий в его состав пикосульфат натрия усиливает перистальтику кишечника, а цитрат магния способствует размягчению стула за счет удержания воды в толстом кишечнике, что создает мощный вымывающий эффект и обеспечивает необходимую степень очистки кишечника

новообразований у пациентов с ВЗК. Частота развития колоректального рака у пациентов с ЯК в 7–10 раз, а при БК – в 1,5–2 раза выше, чем в общей популяции. От спорадического колоректального рака колоректальный рак при ВЗК отличают молодой возраст пациентов, увеличение риска развития во время обострения, локализация в правых отделах кишки, более низкая пятилетняя выживаемость, что определяется различием в этапах канцерогенеза.

Пациенты с ВЗК и факторами риска должны проходить колоноскопическое обследование:

- ✓ пациенты с высоким риском, имеющие стриктуры и морфологически подтвержденные дисплазии уже в течение пяти лет в сочетании с первичным склерозирующим холангитом и отягощенным анамнезом, тотальным колитом с тяжелым воспалением, – ежегодно;
- ✓ пациенты с умеренным риском, у которых в ходе эндоскопического исследования выявлены поствоспалительные полипы и которые имеют в анамнезе родственников с колоректальным раком в возрасте 50 лет, тотальный колит с умеренным воспалением, – каждые три года;
- ✓ пациенты с низким риском, у которых ЯК затрагивает ми-



Препарат с формой замедленного высвобождения Пентаса в виде гранул способствует высвобождению месалазина как в подвздошной, так и в толстой кишке, что позволяет использовать его в лечении ЯК и БК

нимум 50% поверхности кишки в отсутствие активного воспаления, – каждые пять лет.

Сочетание факторов риска увеличивает частоту развития колоректального рака.

Между тем существуют определенные трудности в проведении колоноскопического осмотра при ВЗК. И связаны они прежде всего с уклонением больных от данной процедуры. Был проведен ряд исследований для выявления причин, препятствующих проведению скрининговой колоноскопии. Согласно полученным данным, одна из главных причин, удерживающих пациентов от колоноскопии, – нежелание принимать препараты для очистки кишечника – 41–66% случаев^{5,6}.

Существует четыре основные группы слабительных средств для подготовки кишечника к колоноскопическому исследованию: объемобразующие, осмотические, стимуляторы и смазки. Е.В. Быстровская акцентировала внимание участников симпозиума на преимуществах препарата для очистки кишечника Пикопреп.

Пикопреп оказывает двойной эффект: входящий в его состав пикосульфат натрия усиливает перистальтику кишечника, а цитрат магния способствует размягчению стула за счет удержания воды в толстом кишечнике, что создает мощный вымывающий эффект

и обеспечивает необходимую степень очистки кишечника. Препарат обладает приятным апельсиновым вкусом, что немаловажно для пациента.

Пикопреп выпускается в виде шипучего порошка для приготовления раствора. Содержимое одного пакетика растворяют в 150 мл воды. Возможен поэтапный прием препарата. Например, если процедура назначена на первую половину дня, содержимое первого пакета принимают после обеда, запивая пятью стаканами (по 250 мл) прозрачной жидкости, а содержимое второго пакета принимают на ночь, запивая тремя стаканами жидкости. Последний стакан необходимо выпить не позднее чем за час до процедуры.

Как показывают результаты исследований и собственный опыт докладчика, при приеме Пикопрепа в режиме отдельных доз более чем в 90% случаев достигается хорошая и отличная визуализация на всем протяжении толстого кишечника⁷. Пикопреп гарантирует эффективную и безопасную подготовку кишечника у пациентов пожилого возраста. Это очень важное преимущество препарата. «Пикопреп достаточно хорошо переносится больными старшей возрастной группы и не связан с риском развития сердечно-сосудистых событий», – констатировала Е.В. Быстровская.

Заключение

Трехкратное преобладание тяжелых осложненных форм ВЗК с высокой летальностью в нашей стране связано с поздней диагностикой. Согласно клиническим рекомендациям АКР и РГА, пациенты с ВЗК и факторами риска развития колоректального рака должны проходить колоноскопическое обследование. Препарат Пикопреп, сочетающий комбинацию эффектов стимулирующего и осмотического лекарственного средства, обеспечивает оптимальную степень очистки кишечника перед колоноскопией. При приеме Пикопрепа в режиме отдельных доз достигается хорошая и отличная визуализация на всем протяжении толстого кишечника, в том числе у пожилых пациентов.

Салицилаты считаются базисной терапией ВЗК. Препарат с формой замедленного высвобождения Пентаса в виде гранул способствует высвобождению месалазина как в подвздошной, так и в толстой кишке, что позволяет использовать его в лечении ЯК и БК.

При недостаточной эффективности препаратов 5-АСК в купировании атаки среднетяжелого ЯК рекомендуется назначать препарат Кортимент – таблетированный мультиматричный будесонид в дозе 9 г один раз в сутки в течение месяца. Благодаря технологии ММХ препарат Кортимент высвобождается в кишечнике с контролируемой скоростью по мере продвижения по толстой кишке, способствуя устранению ректального кровотечения, нормализации стула и состояния слизистой оболочки. Препарат хорошо переносится пациентами. ☉

⁵ Denberg T.D., Melhado T.V., Coombes J.M. et al. Predictors of nonadherence to screening colonoscopy // J. Gen. Intern. Med. 2005. Vol. 20. № 11. P. 989–995.

⁶ Harewood G.C., Wiersema M.J., Melton L.J. A prospective, controlled assessment of factors influencing acceptance of screening colonoscopy // Am. J. Gastroenterol. 2002. Vol. 97. № 12. P. 3186–3194.

⁷ Rex D.K., Katz P.O., Bertiger G. et al. Split-dose administration of a dual-action, low-volume bowel cleanser for colonoscopy: the SEE CLEAR I study // Gastrointest. Endosc. 2013. Vol. 78. № 1. P. 132–141.

ПОДАРИТЕ ПАЦИЕНТУ **УВЕРЕННОСТЬ**
В ДОСТИЖЕНИИ **РЕМИССИИ**

ГРАНУЛЫ (саше)

1 г и 2 г

Удобная в применении,
высокодозная форма месалазина

Возможность приёма
1 РАЗ В СУТКИ
обеспечивает приверженность
пациентов к терапии¹

ТАБЛЕТКИ

500 мг

Единственные в России
таблетки месалазина,
разрешенные к приёму
у детей **с 2-х лет**²

СУППОЗИТОРИИ

1 г

Единственные в России
высокодозные суппозитории
месалазина

Возможность приёма
ВСЕГО 1 РАЗ В СУТКИ
в период обострения и
ВСЕГО 3 РАЗА В НЕДЕЛЮ
для поддержания ремиссии²

РММ 44



НоваМедика

1. Дигнас А.У. (Dignass A.U.), терапевтическое отделение I, больница Markus-Krankenhaus (Франкфурт-на-Майне); Бокемейер Б. (Bokemeier B.), гастроэнтерологическая практика (Минден); Штийнен Т. (Stijnen T.), Университет Лейдена (Нидерланды); Клюгманн Т. (Klugmann T.), практика медицины внутренних болезней (Лейпциг, Германия); Оудкерк Поль М. (Oudkerk Pool M.), Больница Gelre (Апелдорн); Ферман Х. (Veerman H.), медицинский отдел Ferring Pharmaceuticals (Хофддорп, Нидерланды).
2. Инструкция по медицинскому применению препарата.

ООО «НоваМедика», 125047, Москва, ул. 1-ая Брестская, д. 29, Телефон: +7(495)2300290, www.novamedica.com

FERRING
PHARMACEUTICALS

GP 015/010/2014

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



Хелинорм – актуальные возможности в профилактике и терапии инфекции *Helicobacter pylori*

На симпозиуме, организованном компанией «Штада» в рамках 43-й научной сессии ЦНИИГ «От традиций к инновациям» (Москва, 3 марта 2017 г.), эксперты рассмотрели новые возможности профилактики болезней желудка и оптимизации эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* с помощью инновационного средства Хелинорм.



Профессор М. Лея

По мнению члена Европейской группы по изучению *Helicobacter pylori* и микробиоты (Corresponding Fellow, European Helicobacter and Microbiota Study Group – EHMSG), профессора медицинского факультета Латвийского университета Марциса ЛЕЯ (Marcis LEJA), *H. pylori* – один

Helicobacter pylori и микробиота: что мы знаем

из самых обсуждаемых среди гастроэнтерологов микроорганизмов, отношение к которому до сих пор неоднозначное. Тем не менее высказывание профессора Дэвида Грэма о том, что хороший хеликобактер только мертвый хеликобактер, вполне обоснованно¹.

Необходимость проведения эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* нашла отражение в Киотском консенсусе и Маастрихтском соглашении V. В них впервые постулировано, что гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, – инфекционное заболевание и самостоятельная нозологическая единица^{2,3}.

Поскольку эрадикация *H. pylori* снижает риск развития рака желудка, пациентам, инфицированным *H. pylori*, следует предлагать эрадикационную терапию, но

только в отсутствие противопоказаний.

Тем не менее в Маастрихтском консенсусе V приведен ряд исследований, в которых показано, что *H. pylori* может представлять основной, но не единственный микробный триггер заболеваний желудка и другие микроорганизмы могут сыграть существенную роль в развитии осложнений, связанных с гастритом, ассоциированным с *H. pylori*⁴.

Как известно, микрофлора желудка представляет собой хорошо адаптированное нише-специфическое сообщество, представленное различными бактериями (*Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*)⁵. Эрадикационная терапия *H. pylori* на основе антибактериальных средств может способствовать селекции антиби-

¹ Graham D.Y. The only good *Helicobacter pylori* is a dead *Helicobacter pylori* // Lancet. 1997. Vol. 350. № 9070. P. 70–71.

² 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.

³ Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. 2017. Vol. 66. № 1. P. 6–30.

⁴ Malhotra-Kumar S., Lammens C., Coenen S. et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // Lancet. 2007. Vol. 369. № 9560. P. 482–490.

⁵ Hunt R.H., Yaghoobi M. The esophageal and gastric microbiome in health and disease // Gastroenterol. Clin. North Am. 2017. Vol. 46. № 1. P. 121–141.

Сателлитный симпозиум компании Stada

отикорезистентных штаммов нормальной микробиоты.

Изменения в структуре желудочной микрофлоры также зависят от наличия *H. pylori*⁶. Результаты ряда экспериментальных исследований на модели животных и с участием людей (L.E. Wroblewski и R.M. Peek) четко продемонстрировали разницу в микробном пейзаже желудка у *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-отрицательных пациентов⁷.

Таким образом, и присутствие *H. pylori*, и эрадикационная терапия

способны отрицательно повлиять на нормальную микрофлору желудочно-кишечного тракта и привести к краткосрочным и долгосрочным клиническим последствиям.

Снижение эффективности схем эрадикации *H. pylori*, а также побочные эффекты на фоне лечения вызывают озабоченность специалистов и требуют усовершенствования терапии. В Маастрихтском консенсусе IV сообщалось о многообещающем эффекте ряда пробиотиков в снижении частоты побочных эффектов, однако рекомендации по

применению таких пробиотиков отсутствовали.

В Маастрихтском консенсусе V появилась более обнадеживающая информация. Так, некоторые пробиотики эффективны в снижении частоты побочных эффектов, связанных с эрадикационной терапией *H. pylori*. Специфические штаммы подбираются с учетом доказанной клинической эффективности. В Маастрихтском консенсусе V также указано, что применение некоторых пробиотиков позволяет повысить эффективность эрадикации *H. pylori*.

Как использовать антагонизм пробиотиков и *Helicobacter pylori* на пользу больного

По данным заведующей кафедрой факультетской терапии Омского государственного медицинского университета, д.м.н., профессора Марии Анатольевны ЛИВЗАН, Россия относится к странам с высокой распространенностью *H. pylori* – около 90%⁸. Инфицированность *H. pylori* чревата каскадом неблагоприятных реакций, которые впоследствии приводят к хронической воспалительной инфильтрации.

Клинически значимыми исходами инфекции *H. pylori* являются язвенная болезнь, атрофический гастрит и рак желудка.

Безусловно, только инфицирование *H. pylori* для развития заболевания недостаточно. Необходимо учитывать различную патогенность штаммов популяции *H. pylori*, факторы внешней среды, ответ организма-хозяина. Именно от взаимодействия *H. pylori* с факторами внешней среды и реакции макроорганизма зависят особенности формирования воспаления слизистой

оболочки желудка, определяющие весь спектр заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*.

Существенную роль играет топография гастрита. Внимание специалистов должно быть направлено прежде всего на тех пациентов, у которых воспалительный процесс локализуется преимущественно в теле желудка, в связи с высокой вероятностью формирования атрофического гастрита с кишечной метаплазией и рака желудка.

В целях повышения эффективности эрадикации микроорганизма и предупреждения нежелательных явлений при выборе эрадикационной терапии следует учитывать все ее плюсы и минусы. К сожалению, ряд проблем связан с использованием антибактериальной терапии. Это прежде всего рост резистентности *H. pylori* к антибиотикам и аллергических реакций к ним. Кроме того, рассматривать вопрос эрадикационной терапии *H. pylori* как бактерии, колонизирующей слизистую оболочку желудка, в отрыве от всего микробного пейзажа



Профессор, д.м.н.
М.А. Ливзан

пищеварительного тракта некорректно.

На сегодняшний день имеется солидная доказательная база в отношении различных штаммов лактобактерий, использование которых позволяет профилировать колонизацию *H. pylori*, а при ее наличии контролировать количество микробных тел на поверхности слизистой оболочки желудка⁹. В одном из положений Маастрихтского консенсуса сказано, что *Lactobacillus reuteri* в виде адъювантной терапии уменьшает число побочных эффектов и тем самым повышает эффективность и способствует реализации

⁶ Dong Q., Xin Y., Wang L. et al. Characterization of gastric microbiota in twins // Curr. Microbiol. 2017. Vol. 74. № 2. P. 224–229.

⁷ Wroblewski L.E., Peek R.M.Jr. Helicobacter pylori, cancer, and the gastric microbiota // Adv. Exp. Med. Biol. 2016. Vol. 908. P. 393–408.

⁸ Burkitt M.D., Duckworth C.A., Williams J.M., Pritchard D.M. Helicobacter pylori-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models // Dis. Model. Mech. 2017. Vol. 10. № 2. P. 89–104.

⁹ Han Y.M., Park J.M., Jeong M. et al. Dietary, non-microbial intervention to prevent Helicobacter pylori-associated gastric diseases // Ann. Transl. Med. 2015. Vol. 3. № 9. P. 122.



полного курса эрадикационной терапии¹⁰.

Метаанализ 13 рандомизированных клинических исследований (РКИ) 2016 г. с участием 2306 пациентов подтвердил, что применение пробиотика в качестве адъювантной терапии статистически достоверно повышает эффективность эрадикации.

В начале 2017 г. в журнале Европейской ассоциации гастроэнтерологов был опубликован систематический обзор с метаанализом 19 РКИ, в которых участвовали 2730 пациентов. Результаты продемонстрировали статистически значимое повышение эффективности эрадикации и снижение частоты побочных эффектов на фоне приема пробиотиков. Метаанализ 30 РКИ показал, что добавление пробиотиков повышает эффективность эрадикации на 12,2%, снижая риск развития антибиотико-ассоциированных побочных эффектов в виде диареи, тошноты, боли в эпигастральной области.

Пробиотические штаммы *Lactobacillus* стимулируют иммун-

ный ответ в отношении патогенных бактерий, а ряд пробиотических штаммов демонстрирует антагонизм к такому условному патогену, как *H. pylori*. В Маастрихтском консенсусе V говорится, что пробиотики угнетают *H. pylori* за счет нескольких механизмов, включая колонизационную резистентность и выработку веществ, препятствующих колонизации *H. pylori*. Был проведен ряд метаанализов РКИ, посвященных оценке роли пробиотиков в повышении эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*. Эффективность доказана лишь в отношении определенных штаммов *L. reuteri*, бифидобактерий и *Saccharomyces boulardii*.

Добавление *L. reuteri* к стандартной терапии *H. pylori*-инфицированным пациентам позволяет снизить уровень колонизации *H. pylori*. Через восемь недель после лечения отмечается достоверное ($p < 0,001$) снижение уровня воспаления в виде уменьшения выраженности инфильтрации слизистой оболочки желудка лим-

фоцитами и плазматическими клетками¹¹. Продемонстрировано также значимое снижение симптомов диспепсии на фоне использования пробиотических штаммов *L. reuteri*.

Профессор М.А. Ливзан уточнила, что специально подобранный штамм лактобацилл *L. reuteri* DSMZ17648 характеризуется способностью специфично связываться с *H. pylori* и образовывать коагрегаты. Это позволяет снижать подвижность *H. pylori* и способность к адгезии к слизистой оболочке желудка.

Таким образом, пробиотики способствуют профилактике заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, и в качестве терапии сопровождения повышают эффективность и безопасность эрадикационной терапии. Пробиотические штаммы *L. reuteri* уменьшают частоту и выраженность побочных эффектов и повышают эффективность эрадикации *H. pylori* за счет прямого антагонистического влияния на бактерию.



Профессор, д.м.н.
Д.С. Бордин

Применение пробиотических бактерий *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori*: настоящее и будущее

ного тракта Московского клинического научного центра, главного внештатного гастроэнтеролога Департамента здравоохранения г. Москвы, д.м.н., профессора Дмитрия Станиславовича БОРДИНА, *H. pylori* – одна из наиболее частых инфекций человека, длительное персистирование которой в желудке способно приводить к развитию ряда заболеваний – хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, МАЛТ-лимфомы и аденокарциномы желудка. Опи-

сана зависимость между степенью воспаления и уровнем колонизации желудка *H. pylori*¹². Этим объясняется широкий спектр последствий инфицирования.

Безусловно, эрадикация *H. pylori* устраняет воспаление, а раннее лечение предотвращает прогрессирование предраковых изменений. Вместе с тем эксперты признают, что широкое использование антибиотиков в эрадикационных схемах сопряжено со значительными проблемами. Среди них снижение эффективности лечения, обуслов-

По словам заведующего отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеваритель-

¹⁰ Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment // Aliment. Pharmacol. Ther. 2010. Vol. 32. № 9. P. 1069–1079.

¹¹ Emara M.H., Mohamed S.Y., Abdel-Aziz H.R. *Lactobacillus reuteri* in management of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial // Therap. Adv. Gastroenterol. 2014. Vol. 7. № 1. P. 4–13.

¹² Stolte M., Stadelmann O., Bethke B., Burkard G. Relationships between the degree of *Helicobacter pylori* colonisation and the degree and activity of gastritis, surface epithelial degeneration and mucus secretion // Z. Gastroenterol. 1995. Vol. 33. № 2. P. 89–93.

Инновация, разработанная немецкими учеными*

НОВИНКА

ПРОИЗВЕДЕНО ИЗ СЫРЬЯ PYLORASS™

Торговая марка Organobalance GmbH (Берлин, Германия)



● Курс 4 недели

* Состав Хелинора (Pylorass) уникален, среди БАД, реализуемых в России по данным IMS на декабрь 2016 г.

ИЗГОТОВИТЕЛЬ: ООО «Крафт»,

РФ, 197002, г. Санкт-Петербург, пр. Медиков, д. 5, лит. В, пом. 7-Н

(адрес производства: Б – 634034, Томская обл., г. Томск, ул. Нахимова, 8/2, стр.2).

МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «Нижфарм»,

РФ, 603950, г. Нижний Новгород, Бокс №459, ул. Салганская, д. 7,

тел. +7 831 278 80 88, факс +7 831 430 72 13

Свидетельство о государственной регистрации:

№ - RU.77.99.88.003.Е.004273.09.16 от 27.09.2016 г.

ТУ 9197-010-56264254-14

Продукт прошел добровольную сертификацию.

Имеются противопоказания. Реклама.



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ.



ленное формированием резистентности *H. pylori* к антибиотикам, применяемым как в схемах антихеликобактерной терапии, так и на популяционном уровне. В Киотском консенсусе отмечена обеспокоенность по поводу негативного влияния эрадикационной терапии на здоровье человека. Речь, в частности, идет о росте аллергических заболеваний, ожирения, нарушении состава кишечной микробиоты.

Кроме того, значительное увеличение потребления антибиотиков в условиях массовой эрадикации *H. pylori* неминуемо приведет к росту резистентности иной опасной микрофлоры, несущей угрозу человеку¹³. Именно поэтому использование пробиотиков рассматривается как альтернатива либо дополнение к эрадикационной терапии или превентивная стратегия³. Проводятся исследования пробиотических культур различного происхождения. Изучаются механизмы влияния разных штаммов бактерий на *H. pylori*.

Среди пробиотиков наиболее перспективным считается *L. reuteri*, характеризующийся антихеликобактерной активностью. Последнее время изучается эффективность *L. reuteri* при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях, причем как в виде монотерапии, так и в качестве дополнительного компонента схем эрадикационной терапии. Анализируется способность *L. reuteri* снижать степень обсеменения *H. pylori*, уменьшать выраженность воспаления слизистой оболочки желудка, повышать эффективность и предотвращать нежелательные явления антихеликобактерной терапии, в том числе антибиотикоассоциированную диарею¹³.

Дмитрий Станиславович поделился опытом применения *L. reuteri* DSMZ 17648.

Доказана уникальная способность *L. reuteri* DSMZ 17648 специфично связываться с клетками *H. pylori*, образуя коагрегаты, которые выводятся из организма естественным путем, в результате чего снижается уровень колонизации *H. pylori* в желудке.

На базе Центрального НИИ гастроэнтерологии было проведено исследование эффективности и безопасности 28-дневного приема инактивированных клеток пробиотических бактерий *L. reuteri* DSMZ17648 (Хелинорм) у пациентов, инфицированных *H. pylori* и не имевших абсолютных показаний к эрадикационной терапии¹⁴.

Больные получали монотерапию Хелинормом 200 мг в течение четырех недель: первая группа (n=30) – по одной капсуле в день, вторая группа (n=30) – по две капсулы в день. Уровень обсеменности *H. pylori* с помощью ¹³C-уреазного дыхательного теста оценивали до начала приема пробиотических бактерий *L. reuteri* DSMZ17648 (Хелинорм), через две и через четыре недели после начала терапии. Снижение уровня обсеменности *H. pylori* через 28 дней лечения наблюдалось у 51,9% больных первой группы и у 70,4% – второй. При этом при двукратном приеме отмечалось достоверное снижение среднего показателя обсеменности *H. pylori* (12,2 ± 7,3%, после лечения 7,9 ± 6,6%; p=0,02).

Оценка морфологической динамики степени гастрита по системе OLGA через 28 дней лечения Хелинормом показала снижение степени гастрита: в первой группе – в 25% случаев, во второй – в 28%. Данные корреляционного анализа продемонстрировали наличие корреляционной связи средней силы как между степенью обсеменности *H. pylori* и степенью гастрита, так и между степенью об-

семенности *H. pylori* и стадией гастрита. Это позволяет говорить о том, что снижение уровня обсеменности *H. pylori* на фоне применения Хелинорма благоприятно влияет на выраженность воспаления и потенциально способствует замедлению прогрессирования гастрита.

Опубликованные плацебоконтролируемые исследования эффективности разных штаммов *L. reuteri* в качестве дополнения к схемам эрадикации выявили повышение ее эффективности, снижение частоты и выраженности нежелательных явлений, более значимое уменьшение воспаления и более выраженную позитивную динамику клинических проявлений. В настоящее время продолжается изучение возможности использования монотерапии инактивированных клеток *L. reuteri* DSMZ17648 (Хелинорм) у больных в отсутствие строгих показаний к эрадикации, а также в целях массовой профилактики. Перспективным представляется использование *L. reuteri* DSMZ17648 в качестве дополнения к эрадикационным схемам.

Заключение

Благодаря уникальным особенностям инактивированных бактерий пробиотического штамма *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 Хелинорм используют в виде монотерапии инфекции *H. pylori* у пациентов без абсолютных показаний к эрадикации, а также в целях оптимизации схем эрадикационной терапии. Добавление *L. reuteri* к стандартной эрадикационной терапии на 10–20% повышает эффективность эрадикации *H. pylori* и снижает частоту и выраженность побочных эффектов. ●

¹³ Бордин Д.С., Войнован И.Н., Колбасников С.В. Доказательная база эффективности *Lactobacillus reuteri* при лечении заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 8 (132). С. 82–87.

¹⁴ Бордин Д.С., Войнован И.Н., Хомерики С.Г. и др. Эффективность и безопасность *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori* // Лечащий врач. 2016. № 5. С. 106–111.

14-16 НОЯБРЯ 2017

XXI

**РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС**

МОСКВА / КРОКУС ЭКСПО
WWW.ROSONCOWEB.RU

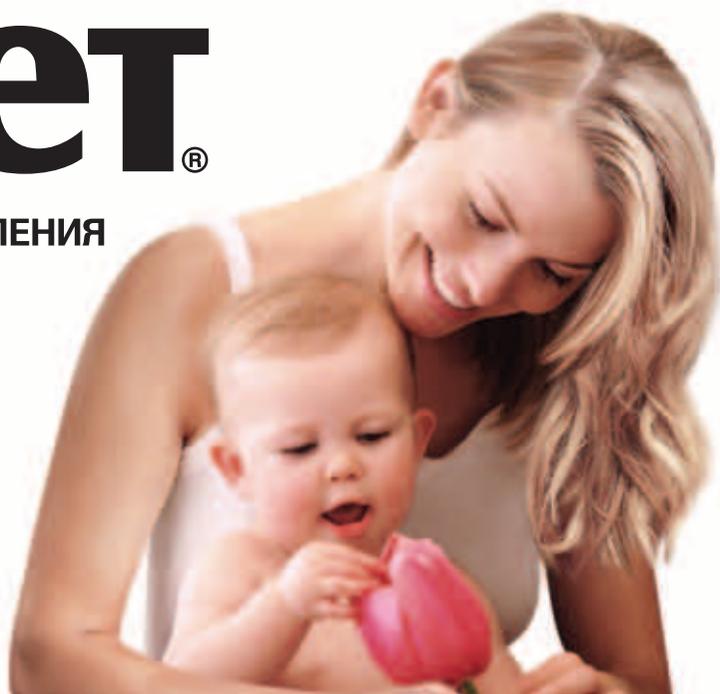
XXI ВЕК – ВЕК ИННОВАЦИЙ



Бак-сет®

МУЛЬТИ-ПРОБИОТИК НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ
с рождения



- ✓ Эффективность
- ✓ Безопасность
- ✓ Качество



Награда Ее Величества
Королевы Великобритании Елизаветы II



www.bac-set.ru
www.pharmamed.ru

Консультация специалиста (495) 744-0627
Спрашивайте в аптеках города.

Реклама

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ