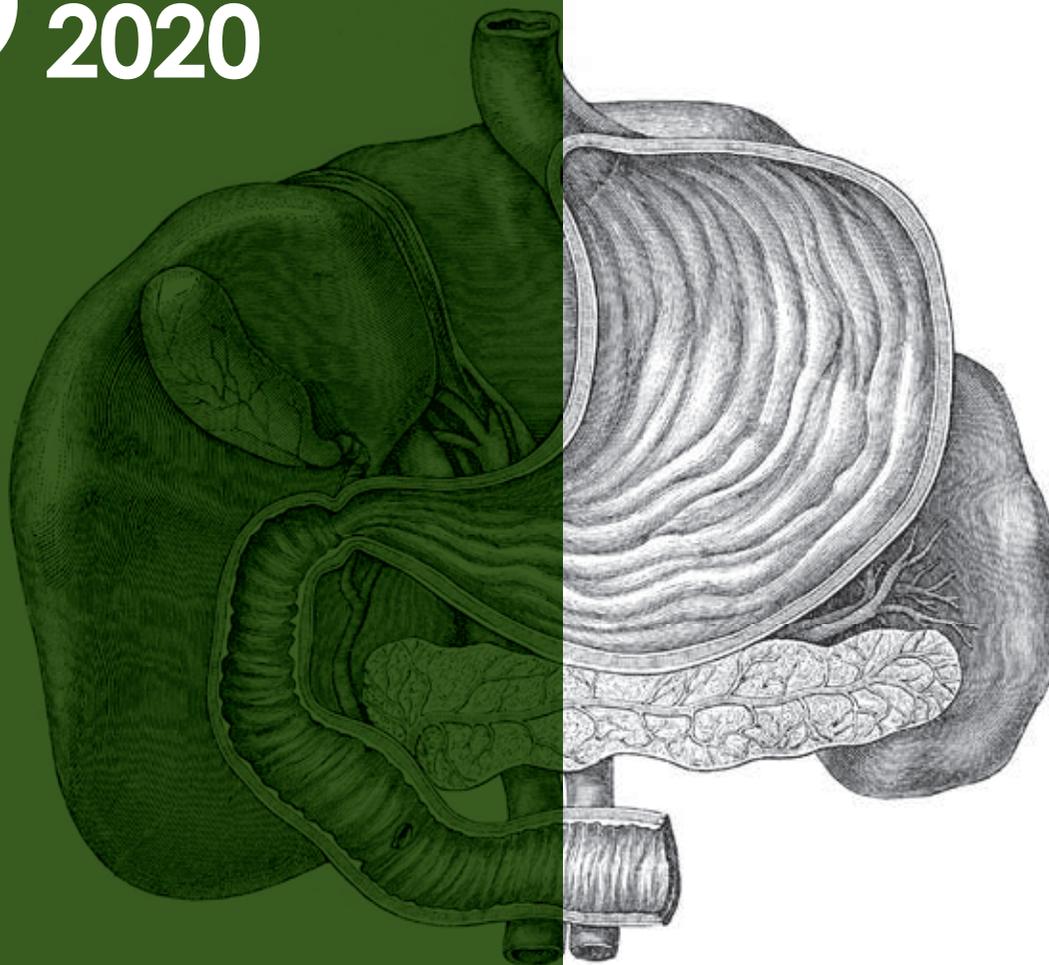


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **24** **ТОМ 16**
2020



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ №3

К 90-летию РМАНПО:
профессор
И.Д. ЛОРАНСКАЯ
об истории, деятельности
и перспективах развития
кафедры
гастроэнтерологии

6

Место лактулозы
в схеме лечения
геморроя

34

Современные
энтеросорбенты
в комплексной терапии
коронавирусной инфекции
при наличии
гастроинтестинальных
симптомов

92



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



АЛЬФА НОРМИКС®

Рифаксимин-α 200 мг

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МЕНЯЕТ ВСЁ

Рифаксимин-α (альфа) — кристаллическая форма рифаксимины с минимальным всасыванием¹



БОЛЕЕ
1000
ИССЛЕДОВАНИЙ,
ДОКАЗАВШИХ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
И БЕЗОПАСНОСТЬ²



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ АЛЬФА НОРМИКС®

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой. Рег. номер: ЛС-001993. Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь. Рег. номер: ЛС-001994. Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит: Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 200 мг. Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь в 1 флаконе (60 мл) содержат: Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 1,2 г. ОПИСАНИЕ: Круглые, двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые плёночной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, рифаксимин. Код АТХ: [A07 AA11]. Альфа Нормикс®, рифаксимин в полиморфной форме альфа, антибиотик широкого спектра действия из группы рифамицина, проявляет бактерицидные свойства в отношении чувствительных бактерий. ПРЕПАРАТ СНИЖАЕТ: образование бактериями аммиака и других токсических соединений; повышенную пролиферацию бактерий; присутствие в дивертикуле ободочной кишки бактерий; антигенный стимул, который может инициировать или постоянно поддерживать хроническое воспаление кишечника; риск инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. Развитие резистентности к рифаксимины обусловлено обратимым повреждением гена *rpoB*, который кодирует бактериальную РНК-полимеразу. Рифаксимин практически не всасывается при приёме внутрь (<1%). При повторном применении у здоровых добровольцев и у пациентов с поврежденной слизистой кишечника, при воспалительных заболеваниях концентрации в плазме очень низкая (<10 нг/мл). Выводится из организма в неизменённом виде кишечником (96,9% от принятой дозы). Обнаруживаемый в моче, рифаксимин составляет не более 0,025% от принятой внутрь дозы. Фармакокинетика рифаксимины у детей не изучалась. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Лечение желудочно-кишечных инфекций, диареи путешественников, синдрома избыточного роста микроорганизмов в кишечнике, печёночной энцефалопатии, симптоматического неосложнённого дивертикулёзного заболевания ободочной кишки и хронического воспаления кишечника. Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к рифаксимины или другим рифамицинам или к любому из компонентов, входящих в состав препарата; диарея, сопровождающаяся лихорадкой и жидким стулом с кровью; кишечная непроходимость; тяжёлое язвенное поражение кишечника; детский возраст до 12 лет; наследственная непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозы-галактозы, недостаточность сахаразы-изомальтазы. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Принимать внутрь, запивая стаканом воды, независимо от приёма пищи. Лечение диареи: 1 таб. по 200 мг или 10 мл суспензии каждые 6 часов. Лечение печёночной энцефалопатии: 2 таблетки по 200 мг или 20 мл суспензии каждые 8 часов. Профилактика постоперационных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах: 2 таблетки по 200 мг или 20 мл суспензии каждые 12 часов. Профилактику проводят за 3 дня до операции. Синдром избыточного бактериального роста: 2 таблетки по 200 мг или 20 мл суспензии каждые 8–12 часов. Симптоматический неосложнённый дивертикулёз: 1–2 таблетки по 200 мг или от 10 до 20 мл суспензии каждые 8–12 часов. Хронические воспалительные заболевания кишечника: 1–2 таблетки по 200 мг или от 10 до 20 мл суспензии каждые 8–12 часов. Продолжительность лечения Альфа Нормиксом не должна превышать 7 дней. Повторный курс лечения следует проводить не ранее чем через 20–40 дней. По рекомендации врача могут быть изменены дозы и частота их приёма. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту.

Производитель Альфасигма С.п.А., Италия, Виа Э. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия / Via E. Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy. Для получения полной информации о назначении обращайтесь в ООО «Альфасигма Рус», Россия, по адресу: 125009, Москва, Тверская улица, д. 22/2, корп. 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1. Тел. +7 (495) 225-3626; эл. адрес: info.ru@alfasigma.com. Патент № RU 2270200 от 20.02.2006.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Альфа Нормикс®.
2. <https://doctorasyou.com/main/#chart>

Эффективная фармакотерапия. 2020.
Том 16. № 24. Гастроэнтерология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Главный редактор направления «Гастроэнтерология»
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н.

Научный редактор направления «Гастроэнтерология»
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н.

**Руководитель проекта
«Гастроэнтерология»**
И. ФУЗЕЙНИКОВА
(i.fuzeinikova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2020.
Volume 16. Issue 24. Gastroenterology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Editor-in-Chief for 'Gastroenterology'
D.S. BORDIN, Prof., MD, PhD

Scientific Editor for 'Gastroenterology'
O.N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD

**Advertising Manager
'Gastroenterology'**
I. FUZEINIKOVA
(i.fuzeinikova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Л. КРАЕВСКИЙ, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН, И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, L. KRAYEVSKY, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN, I. LUKYANENKO

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

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

Print run of 20 000 copies. Published 5 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Люди. События. Даты

- Профессор И.Д. ЛОРАНСКАЯ:
«Основная задача нашей академии – создать необходимые условия для подготовки врачей всех специальностей, освоения ими образовательных программ» 6
- «Гастроэнтерология двух столиц»
возводит мосты сотрудничества 10
- Форум экспертов.
Алгоритм лечения пациентов с кислотозависимыми заболеваниями с позиции клинициста 14

Клинические исследования

- Л.В. ВИНОКУРОВА, К.А. ЛЕСЬКО, Д.С. БОРДИН,
Е.А. ДУБЦОВА, Е.Ю. ТЮЛЯЕВА, Г.Г. ВАРВАНИНА
Роль ретинол-связывающего белка в дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы 20

Фармакологические исследования

- О.В. КАЛИНИНА, И.Е. СМЕХОВА, С.В. ОКОВИТЫЙ,
Н.В. БАКУЛИНА, О.И. СОЛОВЬЕВА, И.Г. БАКУЛИН
Биовайвер: рабепразол и его воспроизведенные аналоги 28

Клиническая эффективность

- М.А. ДАНИЛОВ, С.В. БЫКОВА, А.А. ХАЧАТУРЯН, Д.С. БОРДИН
Роль лактулозы в лечении геморроя 34

Обзор

- Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, Д.Н. АНДРЕЕВ
Клинические и патогенетические параллели функциональной диспепсии и синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке 40
- М.В. ШАПИНА, Б.А. НАНАЕВА
Устекинумаб в лечении язвенного колита 46

Лекции для врачей

- Е.В. ВИННИЦКАЯ, Ю.Г. САНДЛЕР, Д.С. БОРДИН
Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени 54
- В.В. СКВОРЦОВ, А.Н. ГОРБАЧ
Поражение печени при болезнях накопления 64
- Н.В. БАКУЛИНА, А.С. НЕКРАСОВА, А.Я. ГУДКОВА,
Э.Л. ЛАТАРИЯ, В.В. ГОМОНОВА, Д.Б. ЦУРТУМИЯ
Системный амилоидоз: клинические проявления и диагностика 68
- Л.Д. ФИРSOVA, Е.Г. СТАРОСТИНА
Препараты группы нейролептиков в практике гастроэнтеролога: опасаться или назначать 78

Клиническая практика

- К.А. НИКОЛЬСКАЯ, Т.Н. КУЗЬМИНА, Е.А. ДУБЦОВА,
М.А. КИРЮКОВА, К.К. НОСКОВА, Е.В. БЫСТРОВСКАЯ,
В.В. ЩАДРОВА, П.С. ФЕОКТИСТОВА, Д.С. БОРДИН, И.Е. ХАТЬКОВ
Коррекция метаболических расстройств у больных раком поджелудочной железы 84
- А.И. ПАВЛОВ, А.В. ХОВАНОВ, В.Э. БАКИРОВА,
Ж.В. ФАДИНА, А.К. ХАВАНШАНОВ, Н.М. ОЛЬШАНСКАЯ
К вопросу лечения интоксикации и диарейного синдрома при коронавирусной инфекции 92

Contents

People. Events. Dates

- Professor I.D. LORANSKAYA:
‘The Main Task of Our Academy is to Create the Necessary Conditions for the Training of Doctors of All Specialties and Their Mastering of Educational Programs’ 6
- ‘Gastroenterology of Two Capitals’ Builds Bridges of Cooperation 10
- Expert Forum. Algorithm for Treating Patients with Acid-Dependent Diseases from the Point of View of a Clinician 14

Clinical Studies

- L.V. VINOKUROVA, K.A. LESKO, D.S. BORDIN,
Ye.A. DUBTSOVA, Ye.Yu. TYULYAEVA, G.G. VARVANINA
Role of Retinol Binding Protein in Patients with Pancreatic Diseases 20

Pharmacological Studies

- O.V. KALININA, I.E. SMEKHOVA, S.V. OKOVITIY,
N.V. BAKULINA, O.I. SOLOVYEVA, I.G. BAKULIN
Biowaiver: Rabeprazole and Its Reproducible Analogs 28

Clinical Efficacy

- M.A. DANILOV, S.V. BYKOVA, A.A. KHACHTURYAN, D.S. BORDIN
The Role of Lactulose in the Treatment of Hemorrhoids 34

Review

- Yu.A. KUCHERYAVY, D.N. ANDREYEV
Clinical and Pathogenetic Parallels of Functional Dyspepsia and Syndrome of Small Intestinal Bacterial Overgrowth 40
- M.V. SHAPINA, B.A. NANAYEVA
Ustekinumab in the Treatment of Ulcerative Colitis 46

Clinical Lectures

- Ye.V. VINNITSKAYA, Yu.G. SANDLER, D.S. BORDIN
The New Paradigm of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Phenotypic Diversity of Metabolically Associated Fatty Liver Disease 54
- V.V. SKVORTSOV, A.N. GORBACH
Liver Pathology Due to Accumulation Diseases 64
- N.V. BAKULINA, A.S. NEKRASOVA, A.Ya. GUDKOVA,
E.L. LATARIYA, V.V. GOMONOVA, D.B. TSURTSUMIYA
Systemic Amyloidosis: Clinical Manifestations and Diagnosis 68
- L.D. FIRSOVA, Ye.G. STAROSTINA
Drugs of the Neuroleptics Group in the Practice of a Gastroenterologist: to Be Afraid or Prescribe 78

Clinical Practice

- K.A. NIKOLSKAYA, T.N. KUZMINA, Ye.A. DUBTSOVA,
M.A. KIRYUKOVA, K.K. NOSKOVA, Ye.V. BISTROVSKAYA,
V.V. SHCHADROVA, P.S. FEOKTISTOVA, D.S. BORDIN, I.Ye. KHATKOV
Correction of Metabolic Disorders in Patients with Pancreatic Cancer 84
- A.I. PAVLOV, A.V. KHOVANOV, V.E. BAKIROVA,
Zh.V. FADINA, A.K. KHAVANSHANOV, N.M. OLSHANSKAYA
To the Issue of Intoxication and Diarrhea Syndrome Treatment in the Case of Coronavirus Infection 92

ЭНТЕРОСГЕЛЬ – энтеросорбент №1*

ПРИ ОТРАВЛЕНИИ, ПОХМЕЛЬЕ, АЛЛЕРГИИ

*по данным розничного аудита DSM Group, 2018. РФ

Энтеросгель® Паста для приема внутрь, 225 г.
Per. № P N003719/02



Горячая линия

+ 7 495 646 14 33

www.enterosgel.ru

г. Москва, ул. Шипиловская, д. 50, корп. 1, стр. 2
ООО «ТНК СИЛМА»



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



Профессор И.Д. ЛОРАНСКАЯ: «Основная задача нашей академии – создать необходимые условия для подготовки врачей всех специальностей, освоения ими образовательных программ»

Об истории, деятельности и перспективах развития кафедры гастроэнтерологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования рассказывает заведующая кафедрой, декан терапевтического факультета, д.м.н., профессор Ирина Дмитриевна ЛОРАНСКАЯ.

– В этом году Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО) – крупнейшему учебному и научному центру дополнительного профессионального образования кадров здравоохранения исполняется 90 лет. Ирина Дмитриевна, расскажите, пожалуйста, об истории возникновения РМАНПО.

– Действительно, 1 декабря 2020 г. РМАНПО отмечает 90-летний юбилей. Ее история началась 1 декабря 1930 г., когда, согласно решению Правительства РСФСР, был открыт Центральный институт усовершенствования врачей (ЦИУВ) – головное учреждение в государственной системе повышения квалификации врачей. Кафедры ЦИУВ функционировали на базе лечебно-профилактических и научных учреждений страны. В разные годы кафедры возглавляли ведущие ученые и клиницисты профессора А.А. Вишневский, М.С. Вовси, Б.Е. Вотчал, И.А. Кассирский, Н.Н. Бурденко, З.В. Ермольева, Г.Н. Сперанский, С.С. Юдин, В.Т. Талалаев и др. В 1941–1945 гг. жизнь института была подчинена требованиям военного времени. За годы войны ЦИУВ подготовил для фронта и тыла свыше 25 000 квалифицированных медицинских работников. В 1967 г. институт был удостоен высшей награды страны – ордена Ленина и получил название Центрального





Актуальное интервью

ордена Ленина института усовершенствования врачей (ЦОЛИУВ). В 1994 г. на базе ЦОЛИУВ была создана Российская медицинская академия последипломного образования (РМАПО). Начиная с 2016 г. в состав академии вошли четыре филиала: Пензенский и Новокузнецкий государственные институты усовершенствования врачей, Казанская и Иркутская государственные медицинские академии последипломного образования. По сути возник крупнейший учебный, методический и научный центр дополнительного профессионального образования кадров здравоохранения.

В настоящее время в состав РМАНПО входят пять факультетов, один академический центр, научно-исследовательский центр, клиника и другие структурные подразделения. В академии свыше 100 кафедр.

– Какие мероприятия приурочены к юбилею?

– РМАНПО и ее филиалы запланировали на этот год множество мероприятий, посвященных юбилею. К сожалению, ограничительные меры из-за пандемии коронавирусной инфекции не позволили провести многие из них в режиме онлайн. Однако практически все они состоялись дистанционно. Речь идет прежде всего о конгрессах, конференциях, круглых столах, вебинарах с международным участием. Перечень мероприятий впечатляющий: Третья Российская зимняя школа молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной медицине, VI Конгресс «Вотчаловские чтения», международный онлайн-семинар «Трансляция доказательных медицинских знаний» (организаторы РМАНПО и Кокрейн Россия), XI научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное», летняя онлайн-школа «Стать экспертом в персонализированной медицине». Особое место занимает конференция «Врачевание, милосердие, вера». Это уникальное событие в духовной и культурной жизни

Москвы состоялось в рамках XXVIII Международных рождественских образовательных чтений. Кроме того, к 75-летию великой победы создана Лента памяти героев Великой Отечественной войны. Планируется проведение ряда научно-образовательных мероприятий по вопросам гастроэнтерологии, которые представляют интерес для медицинской общности страны, ученых и клиницистов.

– Кафедра гастроэнтерологии занимает достойное место в ряду структурных подразделений академии. Расскажите об истории ее создания. С чего все начиналось?

– Кафедра гастроэнтерологии и диетотерапии была организована в 1962 г. Основателем и первым заведующим стал д.м.н., профессор Ф.К. Меньшиков. В 1971 г. после реорганизации произошло разделение кафедр. Тогда и была сформирована кафедра гастроэнтерологии. С 1971 по 1990 г. ее возглавлял д.м.н., профессор А.С. Белоусов, с 1990 по 2000 г. – профессора В.М. Успенский и В.Д. Водолагин.

– Ирина Дмитриевна, как началась ваша деятельность на кафедре? Какой была кафедра в то время?

– Вся моя профессиональная деятельность связана с академией и кафедрой гастроэнтерологии. После окончания вуза я пришла в клиническую ординатуру, затем обучалась в аспирантуре. Работала старшим лаборантом, ассистентом, доцентом. В 2001 г. после защиты докторской диссертации меня избрали на должность заведующей кафедрой гастроэнтерологии РМАНПО. Я благодарна сотрудникам кафедры – преподавателям с огромным опытом, замечательным клиницистам, которые были моими учителями с первого дня учебы в ординатуре, постоянно участвовали в моем профессиональном росте и доверили заведование кафедрой. Конечно, за прошедшие годы профессорско-преподавательский состав периодически менялся. Но это всегда был и остается сплоченный коллектив единомышленников,

людей, преданных своей специальности – гастроэнтерологии, энтузиастов с огромным опытом работы, посвятивших свою жизнь повышению квалификации и профессиональной переподготовке врачей, обучению ординаторов и аспирантов. Многие наши ученики работают в клинических и научных центрах различных регионов РФ и стран СНГ. Они всегда с благодарностью вспоминают годы учебы, поддерживают тесную связь с кафедрой.

– Каковы приоритетные направления научной деятельности кафедры гастроэнтерологии?

– Научные исследования по разным направлениям на базе кафедры проводились всегда. Разработка, изучение и внедрение современных методов диагностики и лечения патологии органов пищеварения в клиническую практику были приоритетными направлениями кафедры. Первый заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетотерапии профессор Ф.К. Меньшиков занимался вопросами диетотерапии не только при заболеваниях органов пищеварения, но и при патологии органов кровообращения, почек, органов дыхания, инфекционных заболеваниях. Он изучал роль макро- и микронутриентов в диетотерапии. Им подготовлено много специалистов по лечебному питанию и гастроэнтерологии. Под руководством профессора А.С. Белоусова на кафедре активно велась работа по следующим направлениям: этиология, патогенез язвенной болезни; патогенетические и прогностические аспекты язвенных гастродуоденальных кровотечений; лечебное питание при заболеваниях органов пищеварения; внедрение радиотелеметрии, рН-метрии в гастроэнтерологическую практику. На кафедре была разработана методика применения масс-спектрометрии в гастроэнтерологии. Результаты этой работы позволили проводить непрерывные исследования процессов гидролиза, всасывания и состояния межклеточного обмена при лечении язвенной болезни и заболеваний кишечника.



Актуальное интервью

Впервые в нашей стране сотрудники кафедры под руководством профессора А.С. Белоусова совместно с физиологами, клиницистами и инженерами провели исследования функции пищеварения с помощью отечественной радиотелеметрической системы «Капсула». За разработку метода масс-спектрометрии получено три авторских свидетельства.

Специалистами кафедры была разработана методика электроимпульсной стимуляции анастомоза культи желудка, позволяющая предупреждать развитие тяжелых постгастрорезекционных расстройств. Еще одним направлением деятельности кафедры стало прогнозирование гастродуоденальных кровотечений у больных язвенной болезнью.

– Как осуществляется научная работа на кафедре сегодня?

– Мои учителя, преподаватели с большим опытом и стажем, всегда подчеркивали, что преподаватель в системе дополнительного профессионального образования не только опытный клиницист, активно работающий на клинической базе кафедры, но и ученый, занимающийся научно-исследовательской деятельностью. В настоящее время научно-исследовательская работа на кафедре выполняется по таким направлениям, как этиология, патогенез, диагностика и лечение функциональных и воспалительных заболеваний кишечника, диагностика и лечение заболеваний печени, билиарной системы и поджелудочной железы. Изучаются вопросы нарушений микробиоценоза кишечника при патологии органов пищеварения, особенности персонализированного подхода к лечению осложнений цирроза печени. На базе кафедры проводятся клинические исследования фармакологических препаратов для применения в гастроэнтерологии. Результаты научной работы, осуществляемой сотрудниками кафедры, внедряются в образовательный процесс.

Кроме того, сотрудники кафедры активно участвуют в работе отечественных и зарубежных съездов и конференций по гастроэнтероло-

гии, что также повышает их педагогическое мастерство и авторитет среди слушателей.

– На каких клинических базах проводится лечебная работа кафедры?

– Наша кафедра имеет несколько баз практической подготовки обучающихся. Прежде всего это скоропомощная больница Департамента здравоохранения Москвы и ведомственные стационары. В связи с этим учебный план подготовки врачей и ординаторов реализуется полностью. Наши ученики имеют возможность приобретать практические навыки клинического обследования пациентов, осваивать лабораторные и инструментальные методы диагностики болезней органов пищеварения, проводить дифференциальную диагностику в условиях многопрофильных клиник, курировать urgentных больных с осложненными формами патологии органов пищеварения. Адекватная практическая подготовка позволяет успешно решать вопросы обучения медицинских кадров.

– Ирина Дмитриевна, вы много лет посвятили образовательной деятельности. Что, на ваш взгляд, необходимо усовершенствовать в системе непрерывного профессионального образования врачей-гастроэнтерологов?

– Гастроэнтерология достаточно молодая специальность в нашей стране. В 1971 г. был издан приказ Минздрава СССР о создании гастроэнтерологических кабинетов, в 1972 г. – о формировании гастроэнтерологических стационаров. Наша специальность дополнительная. Базовыми для гастроэнтеролога являются терапия, педиатрия, общая врачебная практика (семейная медицина). Специальность гастроэнтеролога существует 49 лет. Это не такой большой период. Однако за последние десятилетия гастроэнтерология как наука шагнула далеко вперед. Появились современные информативные методы диагностики, эффективные подходы к лечению пациентов с заболеваниями желу-

дочно-кишечного тракта. Во многом этому способствовали достижения исследований в области фундаментальных наук – генетики, иммунологии, патологической анатомии, патологической физиологии, биохимии. На мой взгляд, особое внимание при подготовке специалистов-гастроэнтерологов на базе крупных клиник следует уделять теоретическим основам физиологии и патологии органов пищеварения, современным диагностическим и лечебным технологиям в рамках международных и российских рекомендаций, формированию клинического мышления. И это не идеал, это реальность.

– Какими вы видите перспективы развития кафедры гастроэнтерологии?

– Кафедра гастроэнтерологии РМАНПО – составная часть крупнейшего учебного, научного и методического центра дополнительного профессионального образования кадров здравоохранения. Основная задача нашей академии – создать необходимые условия для подготовки врачей всех специальностей, освоения ими образовательных программ.

Подготовка квалифицированных специалистов-гастроэнтерологов в современных условиях должна быть многогранной. Формирование широкого профессионального кругозора, сохранение и развитие лучших традиций российской медицины, таких как практический опыт и клиническое мышление, тесный контакт с пациентом – основные составляющие процесса подготовки кадров. Кроме того, врачи должны приобретать новые практические навыки и знания о методах современной диагностики и лечебной тактике ведения больного. Необходимо постоянно совершенствовать педагогический процесс, оптимизировать кадры с учетом запросов текущего дня, внедрять дистанционные и симуляционные технологии в рамках непрерывного профессионального образования. Именно на это направлены усилия сотрудников нашей кафедры. ●

Российское научное медицинское общество терапевтов
Научное общество гастроэнтерологов России
Всероссийское общество по изучению воспалительных заболеваний кишечника
Министерство здравоохранения Российской Федерации
Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
Гос. НИИ ОЧБ ФМБА России



22-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ СЛАВЯНО-БАЛТИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – ГАСТРО-2020 IN PRAESENTIA»

23-й СЪЕЗД НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ

9–10 НОЯБРЯ 2020 ГОДА



Конгресс-центр «Московский»
отеля Holiday Inn «Московские Ворота»

Санкт-Петербург, Московский пр., 97а

www.gastroforum.ru



«Гастроэнтерология двух столиц» ВОЗВОДИТ МОСТЫ СОТРУДНИЧЕСТВА

В онлайн-формате 1 июня 2020 г. состоялась II Научно-практическая конференция с международным участием «Гастроэнтерология двух столиц», собравшая свыше 2000 врачей. Конференция является частью проекта, объединяющего профессиональные ресурсы Москвы и Санкт-Петербурга. В прямом эфире встретились ведущие научные эксперты, чтобы обсудить подходы к лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта в аспекте персонализации и мультидисциплинарности. Эстафету московского мероприятия по сложившейся традиции приняла конференция в Санкт-Петербурге «Белые ночи гастроэнтерологии».

В онлайн-трансляции II Научно-практической конференции «Гастроэнтерология двух столиц» (Москва, 1 июня 2020 г.) приняли участие свыше 2000 терапевтов, гастроэнтерологов, диетологов, гепатологов, эндоскопистов, врачей ультразвуковой диагностики и других специалистов. Благодаря онлайн-формату конференция вышла за границы зала: специалисты из регионов России и стран СНГ смогли ознакомиться со школами гастроэнтерологии Москвы и Санкт-Петербурга, а также с международным опытом.

Организаторами мероприятия выступили Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, межрегиональная общественная организация в сфере развития медицины «Общество гастроэнтерологов и гепатологов „Северо-Запад“» и Ассоциация врачей общей практики Московской области. В силу сложившейся эпидемиологической ситуации организационный комитет конференции принял решение провести мероприятие в онлайн-режиме.

Открывая конференцию, д.м.н., профессор Дмитрий Станиславович БОРДИН, главный внештатный гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий отделом

патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, рассказал, как больше года назад по итогам обсуждения с профессором Игорем Геннадьевичем БАКУЛИНЫМ возникла идея первой конференции «Гастроэнтерология двух столиц». Он сравнил концепцию уже закрепившейся традиции встреч специалистов с созданием мостов между Москвой и Санкт-Петербургом и отметил перспективность выбранного подхода к формированию научной программы. Сооснователь проекта «Гастроэнтерология двух столиц» профессор И.Г. Бакулин, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова, главный внештатный специалист-терапевт Северо-Западного федерального округа, охарактеризовал дистанционный формат мероприятия 2020 г. как бесценный опыт, который позволит лучше увидеть спектр профессиональных вопросов.

К участию в конференции были привлечены ведущие эксперты из Москвы и Санкт-Петербурга, других городов России, а также

мировые лидеры в области гастроэнтерологии. Благодаря выступлениям коллег из Швеции (Мирослав ВУЯЗИНОВИЧ (Miroslav VUJASINOVIC), профессор, Клиника Каролинского университета, Центр заболеваний пищеварительного тракта, Стокгольм), Испании (Хосе МАТО (Jose MATO), профессор, генеральный директор Института биотехнологических исследований) и Германии (Александр ЛИНК (Alexander LINK), д.м.н., приват-доцент, Университет Отто фон Герике, Магдебург) вопросы профилактики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) были рассмотрены с позиций международной практики. Научная программа конференции «Гастроэнтерология двух столиц» 2020 г. охватила широкий спектр проблем гастроэнтерологии, представленных в интерактивном формате, с обменом мнениями, многочисленными дискуссиями, сессиями «вопрос – ответ». В рамках мероприятия эксперты обсудили влияние коронавирусной инфекции на органы пищеварения, патогенетическое значение микробиоты кишечника в развитии осложнений цирроза печени, эзофагопротекцию при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ),



Здравоохранение сегодня



Профессор, д.м.н., академик РАН
И.В. Маев

роль наследственных факторов в развитии онкологических заболеваний органов пищеварения и другие виды патологии ЖКТ, в том числе в аспекте универсальных стандартов и персонализации лечения.

А. Линк в одном из своих докладов затронул актуальную тему «COVID-19 и органы пищеварения». Он отметил, что не хроническая болезнь, а возраст и активная фаза заболевания повышают риск смертности при коронавирусной инфекции: «Сегодня у нас нет достаточных данных, чтобы понять связь вируса с заболеваниями ЖКТ. Гастроинтестинальные симптомы встречаются в среднем у 7% пациентов с SARS-CoV-2. ЖКТ – потенциальный путь попадания инфекции в организм».

Одна из частых причин обращения за медицинской помощью – ГЭРБ. Поэтому новые подходы к тактике ее лечения имеют огромное значение. В своем докладе «Эзофагопротекция при лечении ГЭРБ: сегодня и завтра» профессор Д.С. Бордин продемонстрировал преимущества комбинированной терапии с добавлением к ингибиторам протонной помпы эзофагопротекторов, способствующих усилению защиты слизистой оболочки пищевода и заживлению ее пораженных участков.



Профессор, д.м.н. Д.С. Бордин

В рамках конференции состоялась дискуссия «Состояние после холецистэктомии: что нужно знать практическому врачу». Терапевтические и хирургические методы лечения представили Юрий Александрович КУЧЕРЯВЫЙ, к.м.н., доцент, главный гастроэнтеролог Центральной дирекции здравоохранения – филиала ОАО «РЖД», врач-гастроэнтеролог высшей квалификационной категории, и Олег Сергеевич ВАСНЕВ, д.м.н., заведующий отделением высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова. Интерпретация постхолецистэктомического синдрома (симптомокомплекс функциональных и/или органических изменений, возникших после холецистэктомии или усугубленных операцией либо развившихся самостоятельно после операции) вызывает затруднения. Как следствие, возникают сложности с выбором тактики лечения. Функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди манифестируют одинаковым типом боли, поэтому без сложных инвазивных инструментальных исследований (манометрия, эндоскопическая ретроградная



Профессор, д.м.н. И.Г. Бакулин

холангиопанкреатография) их дифференцировать невозможно. В связи с этим крайне важен альянс хирурга и гастроэнтеролога, которые совместно определяют вклад в симптоматику органических и функциональных нарушений и соответственно определяют направленность лечения.

Многостороннему комплексному обсуждению гастроэнтерологических заболеваний был также посвящен симпозиум «Обмен международным опытом. Экспертный взгляд на заболевания ЖКТ: печень, поджелудочная железа, кишечник» (модераторы Д.С. Бордин, Ю.А. Кучерявый). О новых данных и методах лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы подробно рассказал М. Вуязинович. Обзор новых рекомендаций по хроническому панкреатиту представил Ю.А. Кучерявый. Заболевания печени (от биохимических реакций к клинической практике) стали темой доклада Х. Мато. Новые возможности базовой терапии нерегулярного стула и запора затронула к.м.н. Татьяна Алексеевна ИЛЬЧИШИНА, ведущий гастроэнтеролог многопрофильного медицинского холдинга «СМ-клиника».

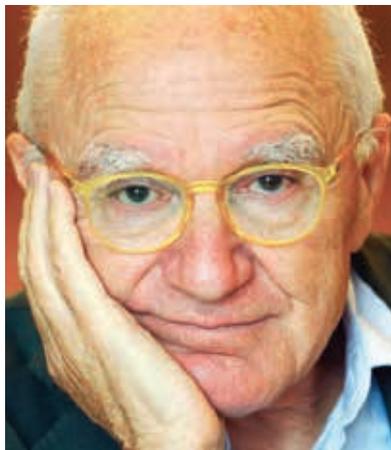


Здравоохранение сегодня



Профессор М. Вязинович

В рамках симпозиума «Ведение пациентов с ГЭРБ. Персонализированный или универсальный подход?» прозвучал доклад «Ключевые ошибки в ведении пациентов с ГЭРБ» Игоря Вениаминовича МАЕВА, д.м.н., профессора, академика РАН, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова, проректора МГМСУ по учебной работе, доклад «Фенотипы ГЭРБ. Что должен знать практикующий врач?» профессора, д.м.н. Д.С. Бордина, доклад «Сложные вопросы ГЭРБ сквозь призму клинических наблюдений» к.м.н. Ю.А. Кучерявого. Проблемам ведения больного с кислотозависимым заболеванием у врача первичного звена был посвящен симпозиум с участием д.м.н., профессора, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, главного внештатного специалиста-терапевта Северо-Западного федерального округа РФ, президента межрегиональ-



Профессор Х. Мато

ной общественной организации «Общество гастроэнтерологов и гепатологов „Северо-Запад“» И.Г. Бакулина («Пациент с диагнозом первичная диспепсия»), д.м.н., профессора Д.С. Бордина («Наиболее частые ошибки диагностики и лечения *H. pylori*», «НПВП-гастропатия: факторы риска и принципы профилактики»), д.м.н., профессора, заведующей кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Эмили Прохоровны ЯКОВЕНКО («Коморбидный больной ГЭРБ: тактика ведения»). С докладом «Оптимизация лечения хеликобактерной инфекции» выступил Алексей Андреевич САМСОНОВ, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова. На московской конференции выступили также Михаил Александрович ШЕВЯКОВ, д.м.н., профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Мария



Д.м.н., приват-доцент А. Линк

Дмитриевна АРДАТСКАЯ, д.м.н., профессор кафедры терапии и гастроэнтерологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ, Александр Игоревич ПАВЛОВ, д.м.н. (3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского). Московская конференция с международным участием «Гастроэнтерология двух столиц», состоявшаяся 1 июня 2020 г., стала значимым научно-практическим событием в жизни медицинской общественности. Как и в прошлом году, эстафета проведения конференции перешла другой столице. В Санкт-Петербурге 3 июня 2020 г. гостей научно-практической конференции с международным участием, ведущих ученых и экспертов из России, Германии, Израйля, Бельгии, Испании, Швеции встречал профессор И.Г. Бакулин¹. Конференция «Гастроэнтерология двух столиц» способствует объединению ресурсов ведущих профильных учреждений Москвы и Санкт-Петербурга и созданию единого информационного пространства для обмена знаниями в сфере гастроэнтерологии². ☺

¹ Страница дистанционной научно-практической конференции с международным участием «Белые ночи гастроэнтерологии» в рамках проекта «Гастроэнтерология двух столиц» // gastro-gera.ru/konferenciya-3-iyunya.

² Посмотреть конференцию можно на сайте gastrods.ru.



актуальные вопросы
Эндоскопии
Санкт-Петербург

11 Всероссийская научно-практическая конференция

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДОСКОПИИ

ГЛАВНОЕ
СОБЫТИЕ
В РОССИЙСКОЙ
ЭНДОСКОПИИ

16 СЕНТЯБРЯ: ПРЕКУРС

17-18
СЕНТЯБРЯ
2020

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
ХОЛИДЕЙ ИНН
МОСКОВСКИЕ ВОРОТА

ЭНДОСКОПИЯ.РФ

RUSENDO.RU

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

Реклама

Генеральные
спонсоры:



PENTAX
MEDICAL



Спонсоры:

Endomed

SonoScape
видеоэндоскопические системы



Форум экспертов. Алгоритм лечения пациентов с кислотозависимыми заболеваниями с позиции клинициста

В Москве 27 февраля 2020 г. состоялось важное мероприятие в области гастроэнтерологии «Форум экспертов. Алгоритм лечения пациентов с кислотозависимыми заболеваниями с позиции клинициста». В мероприятии приняли участие около 60 ведущих специалистов – терапевтов, гастроэнтерологов, клинических фармакологов из разных городов России.

Необходимость междисциплинарного подхода к терапии кислотозависимых заболеваний и повышения ее эффективности не вызывает сомнений. Об этом свидетельствуют рост заболеваемости и сложности с ведением пациентов, на что указано в VI Национальных рекомендациях по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) 2016 г.¹, Рекомендациях по профилактике и лечению эзофагогастроэнтероколитов, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами, утвержденных XII Национальным конгрессом терапевтов и XX съездом Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) в ноябре 2017 г.², клинических рекомендациях «Диспеп-

сия неуточненная», принятых XIX Съездом НОГР 16–18 мая 2018 г.³, XIII Национальным конгрессом терапевтов 21–23 ноября 2018 г. и утвержденных Минздравом России 18 января 2019 г.⁴, а также в проекте «Радиус» и программе «Медики без хеликобактериоза». Актуальность кислотосупрессивной терапии при рассмотренных на форуме нозологических формах и необходимость междисциплинарного подхода к разработке рекомендаций и алгоритмов ведения пациентов с кислотозависимыми заболеваниями неоднократно подчеркивались спикерами этого представительного собрания. Владимир Борисович ГРИНЕВИЧ, д.м.н., профессор, главный внештатный гастроэнтеролог Минобороны России, заведующий 2-й кафедрой терапии

(усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, затронув проблему гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) как «вершины айсберга» всей кислотозависимой патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), остановился на вопросе сохранения и восстановления резистентности слизистой оболочки ЖКТ в целом и пищевода в частности⁵. Противостояние агрессивной среде и предупреждение развития воспалительных, деструктивных поражений пищевода и метаплазии (включая пищевод Барретта) обеспечиваются за счет стабильности микробно-тканевого комплекса терминального отдела пищевода. Препарат выбора при кислотосупрессивной терапии ГЭРБ – рабепразол, в частности РАЗО, имеет дополнительные преимущества:

¹ Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 2 (138). С. 3–21.

² Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А. и др. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтероколитов, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 3 (151). С. 4–18.

³ Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А. и др. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 5 (153). С. 4–18.

⁴ Маев И.В., Драпкина О.М., Лазебник Л.Б., Долгалева И.В. Положения к алгоритму по ведению первичных необследованных пациентов с симптомами диспепсии на этапе первичной медико-санитарной помощи // Профилактическая медицина. 2019. Т. 22. № 1. С. 35–42.

⁵ Гриневич В.Б., Сас Е.И., Денисов Н.Л., Ефимов О.И. Хронический панкреатит: микробно-тканевой комплекс кишечника и системная воспалительная реакция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 7. С. 13–17.



Здравоохранение сегодня

- неэнзимный путь метаболизма (минимальная зависимость от генетического полиморфизма CYP2C19);
- быстрое начало эффекта (с первого дня терапии);
- мощное ингибирование кислотопродукции при широком исходном диапазоне pH в желудке;
- быстрое заживление эрозий;
- короткий период полувыведения.

Елена Николаевна КАРЕВА, д.м.н., профессор (Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова), кратко охарактеризовала ситуацию с ингибиторами протонной помпы (ИПП) на отечественном фармацевтическом рынке и обосновала рациональный выбор препарата для гастропротекции с позиции доказательной медицины. Препарат должен быть включен в клинические рекомендации³, изучен в отечественных исследованиях по профилактике и лечению гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)⁶⁻⁸, а также соответствовать требованиям регуляторных органов на наличие молекул в стандартах медицинской помощи МЗ РФ (МЭС)⁹.

Это поможет защитить врачей и лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) от штрафных санкций в случае проверок страховыми медицинскими организациями, поскольку назначается правильный лекарственный препарат в соответствии с показаниями, перечисленными в инструкции по медицинскому применению¹⁰⁻¹². Елена Николаевна подчеркнула важность применения препаратов, проверенных временем, с эффективностью, доказанной в клинических исследованиях. Преимущества имеют лекарственные средства с минимальным лекарственным взаимодействием и низкой частотой побочных эффектов. Острые дискуссии продолжаются в отношении безопасности пантопразола. Если рассматривать пути метаболизма НПВП и омепразола/пантопразола, Омес (омепразол) характеризуется минимальным межлекарственным взаимодействием с НПВП по сравнению с пантопразолом на уровне цитохрома P450 CYP 2C9, через который метаболизируются как ИПП, так и НПВП¹³.

Резюмируя сказанное, Елена Николаевна подчеркнула, что Омес (омепразол), назначаемый в целях профилактики НПВП-индуцированной гастропатии, имеет значительные преимущества перед другими молекулами, поскольку:



Профессор, д.м.н. В.Б. Гриневич



Профессор, д.м.н. Е.Н. Карева



Профессор, д.м.н. О.В. Яков



К.м.н. И.Г. Пахомова

⁶ Пасечников В.Д., Гогуев Р.К., Пасечников Д.В. Сравнение кислотосупрессивного эффекта генериков омепразола // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010. № 5. С. 10–16.

⁷ Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Лоцинина Ю.Н., Аникина Н.Ю. Оценка клинической эффективности и безопасности препарата Омес (омепразол) в лечении больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2006. № 1. С. 15–22.

⁸ Симаненков В.И., Захарова Н.В., Тихонов С.В. и др. Эффективность и безопасность ингибитора протонной помпы немедленного высвобождения при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: результаты исследования «ИНСТА-ПЕРСПЕКТИВА» // Лечащий врач. 2014. № 8. С. 74–79.

⁹ Стандарты медицинской помощи МЗ РФ // www.rosminzdrav.ru/documents (дата обращения 04.04.2020).

¹⁰ Столярова Е.А. Штрафные правила для ЛПУ // Практика педиатра. 2017. № 1. С. 9–11.

¹¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Омес® РУ: П N015479/01, дата переоформления 26.06.2017.

¹² Использование лекарственных средств офф-лейбл: ответственность медицинского работника и медицинской организации // Российский следователь. 2017. № 17. С. 19–24.

¹³ Ингибиторы протонной помпы: от теории к практике. Взгляд клинического фармаколога // Эффективная фармакотерапия. 2015. № 16. С. 26–31.



Здравоохранение сегодня

- в инструкции по медицинскому применению Омеза имеются показания для профилактики и лечения НПВП-индуцированной гастропатии, что является юридической защитой врача в судебных инстанциях¹¹;
- препарат по МНН включен в медико-экономические стандарты МЗ РФ (МЭС) для гастропротекции⁹, что обеспечивает защиту доктора и ЛПУ от штрафных санкций (назначается правильный лекарственный препарат в соответствии с показаниями, приведенными в инструкции по медицинскому применению). В соответствии со статьей 40 Федерального закона от 29 ноября 2010 г. № 326-ФЗ (ред. от 28 января 2020 г.) «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации», контроль страховыми медицинскими организациями осуществляется на основании объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи. Согласно части 1 статьи 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 3232-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», медицинская помощь организуется и оказывается на основании стандартов медицинской помощи;
- препарат имеет приемлемую стоимость. Средняя розничная цена Омеза – 180 руб.¹⁴, что немаловажно при длительном применении НПВП, когда необходима защита слизистой оболочки желудка с помощью ИПП для предупреждения развития эрозий, язв и жизнеугрожающих состояний, таких как перфорация, пенетрация, желудочно-кишечные кровотечения;
- производство препарата (полный цикл) соответствует требованиям международных стандартов (GMP), препарат указан в «Оранжевой книге» FDA подкатегории А с доказанной терапевтической эквивалентностью¹⁵;
- результаты исследования Омеза подтверждают достижение достаточного уровня рН для профилактики и лечения кислото-зависимых заболеваний, в том числе по сравнению с небрендируемым омепразолом⁶.

Ольга Владимировна ЯКОБ, д.м.н., профессор (филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова), обратила внимание экспертов на проблемы современной отечественной гастроэнтерологии. Несмотря на четкое понимание необходимости лечения пациентов с гастритом, гастродуоденитом, диспепсией и хеликобактерной инфекцией как субстратом развития язв желудка, двенадцатиперстной кишки и злокачественных новообразований верхнего отдела ЖКТ, выполнение рекомендаций осложняется тем, что оказание специализированной гастроэнтерологической помощи таким больным затруднено. Даже в Москве число врачей-гастроэнтерологов не соответствует рекомендованному Всемирной организацией здравоохранения, а техническое оснащение ЛПУ, согласно данным главного внештатного эндоскописта г. Москвы, далеко от оптимального. Это еще раз подчеркивает необходимость разработки междисциплинарных рекомендаций и алгоритмов ведения пациентов с кисло-

тозависимыми заболеваниями не только гастроэнтерологами, но и врачами амбулаторной терапевтической сети.

Ольга Владимировна отметила преимущества уникальной фиксированной комбинации Омеза ДСР (Омез 20 мг + домперидон модифицированного высвобождения 30 мг). Единственная фиксированная комбинация домперидона 30 мг и омепразола 20 мг, включенная в Государственный реестр лекарственных средств¹⁶, характеризуется доказанным высоким уровнем эффективности и безопасности, в том числе в аспекте влияния на сердечно-сосудистую систему. Применение комбинации ассоциируется с отсутствием негативного воздействия на показатели артериального давления, сердечный ритм¹⁷, интервал QT. Суточная доза домперидона модифицированного высвобождения в лекарственном средстве Омез ДСР составляет 30 мг. По данным биоэквивалентных исследований, эта доза при медленном высвобождении соответствует 10 мг три раза в день и находится в пределах рекомендуемых доз³. Действительно, концентрация домперидона в плазме крови на фоне применения Омеза ДСР не выходит за пределы однократной дозы 10 мг, что позволяет назначать препарат как короткими, так и длительными курсами¹⁸.

Приверженность пациентов к лечению (комплаенс) напрямую связана с кратностью приема лекарственных средств в сутки и максимальна при однократном приеме¹⁹. Переход применения прокинетики с трех раз в день на

¹⁴ Справочная информация по наличию и сравнение цен лекарственных средств // medlux.ru (дата обращения 04.04.2020).

¹⁵ Оранжевая книга FDA // www.accessdata.fda.gov/ (дата обращения 04.04.2020).

¹⁶ www.grls.ru (дата обращения 04.04.2020).

¹⁷ Мараховский К.Ю., Василевская С.А., Карасева Г.А. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: сопоставительная оценка эффективности и безопасности омепразола в комбинации с домперидоном в сравнении с омепразолом // Лечебное дело. 2015. № 2 (42). С. 7–16.

¹⁸ Карева Е.Н., Сереброва С.Ю. Медикаментозное лечение нарушений моторики желудка – проблемы, пути решения, достижения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 7 (143). С. 167–183.



Здравоохранение сегодня

однократный прием за счет включения в общую капсулу гранул домперидона с постепенным высвобождением повышает комплаентность, эффективность и безопасность терапии^{18, 19}.

Инна Григорьевна ПАХОМОВА, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, акцентировала внимание аудитории на оптимизации эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. К основным способам оптимизации и повышения эффективности стандартной антихеликобактерной терапии относятся увеличение сроков проведения терапии, назначение более современного ИПП (например, рабепразола), увеличение дозы ИПП (двойные дозы ИПП по сравнению со стандартными), добавление к схеме лечения препаратов висмута трикалия дицитрата и пробиотиков^{1, 20}. Инна Григорьевна перечислила основные отличия рабепразола от других ИПП. Так, благодаря выраженному антисекреторному эффекту рабепразол обеспечивает лучшие показатели эрадикации *H. pylori* независимо от фенотипически детерминированных вариантов печеночного метаболизма. Кроме того, рабепразол,

в частности РАЗО, обладает такими свойствами, как собственный антихеликобактерный эффект за счет торможения двигательной активности *H. pylori*, в том числе кларитромицин-резистентных штаммов, усиление активности амоксицилина и метронидазола, стимуляция секреции муцинов в слизистой оболочке желудка^{21, 22}. Таким образом, рабепразол способен обеспечивать дополнительное эффективное воздействие на инфекцию *H. pylori*.

После всестороннего обсуждения прозвучавших докладов эксперты приняли решение считать кислотосупрессию и повышение защитных свойств слизистого барьера важнейшими компонентами лечения кислотозависимых заболеваний – ГЭРБ, гастрита, НПВП-индуцированной гастропатии, а также эрадикации инфекции *H. pylori*. Кроме того, кислотосупрессивная терапия должна назначаться строго по показаниям и в соответствии с разработанными рекомендациями.

Основные положения форума экспертов

Эксперты приняли несколько важных положений.

1. ГЭРБ

1.1. Кислотосупрессия – основное направление инициальной и поддерживающей терапии ГЭРБ.

1.2. Ингибиторы протонной помпы – препараты выбора при ГЭРБ.

1.3. Рабепразол (например, РАЗО) – препарат выбора кислотосупрессивной терапии в силу наличия фармакокинетических преимуществ, быстрого и мощного кислотоподавления, низкого риска лекарственных взаимодействий и побочных эффектов.

1.4. Цитопротекция слизистой оболочки пищевода является необходимой составляющей коррекции микробно-тканевого комплекса ЖКТ, обеспечивается за счет снижения агрессивности желудочного сока, увеличения продукции муцина.

1.5. Оптимизация и повышение эффективности терапии ГЭРБ требуют обязательной коррекции других заболеваний органов пищеварения.

1.6. Сочетанная патология органов ЖКТ (особенно печени), коморбидность и полипрагматизация требуют применения рабепразола как препарата с преимущественно внепеченочным метаболизмом и минимальным риском лекарственных взаимодействий.

2. Антихеликобактерная терапия

2.1. Оптимальный ИПП в схемах эрадикации *H. pylori* – рабепразол (например, РАЗО) в дозе 20 мг два раза в день.

2.2. Терапию первой линии следует назначать, применяя различные меры, повышающие ее эффективность, вне зависимости от данных по антибиотикорезистентности к кларитромицину в регионе (включение висмута трикалия дицитрата в схему антихеликобактерной терапии).

Омес ДСР, единственная фиксированная комбинация домперидона модифицированного высвобождения 30 мг и омепразола 20 мг, включенная в Государственный реестр лекарственных средств, характеризуется высоким уровнем эффективности и безопасности, в том числе в аспекте влияния на сердечно-сосудистую систему

¹⁹ Леонова М.В. Пероральные лекарственные формы с модифицируемым высвобождением // Справочник поликлинического врача. 2014. № 10. С. 66–70.

²⁰ 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.

²¹ Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю. Выбор ингибитора протонной помпы при проведении эрадикационной терапии Helicobacter pylori. Мaaстрихт V // РМЖ. 2017. Т. 25. № 10. С. 712–717.

²² Tsutsui N., Taneike I., Ohara T. et al. A novel action of the proton pump inhibitor rabeprazole and its thioether derivative against the motility of Helicobacter pylori // Antimicrob. Agents Chemother. 2000. Vol. 44. № 11. P. 3069–3073.



2.3. Добавление пробиотиков (*Saccharomyces boulardii*) к схемам эрадикации необходимо для повышения ее эффективности, снижения частоты побочных эффектов и улучшения качества жизни пациентов²⁰.

2.4. Рекомендации приема препаратов антихеликобактерной терапии в четырехкомпонентной схеме совместно с пробиотиком: ИПП (например, РАЗО) и препарат висмута трикалия дицитрата могут быть назначены за 30 минут до приема пищи, два антибактериальных препарата и пробиотик, содержащий *S. boulardii*, – после еды.

2.5. Джозамицин – антибактериальный препарат с хорошей эффективностью и переносимостью может также использоваться в схемах антихеликобактерной терапии.

3. НПВП-гастроэнтеропатия

3.1. Омепразол (например, Омез) следует применять при назначении НПВП, согласно стандартам лечения Минздрава России, Клиническим рекомендациям по гастропротекции, инструкции по применению лекарственных средств, в качестве средства гастропротекции. Соблюдение этих правил способно обезопасить врачей от юридических проблем, поскольку назначается правильный лекарственный препарат в соответствии с показаниями, приведенными в инструкции по медицинскому применению. Пантопразол и рабепразол не имеют показаний для профилактики НПВП-индуцированной гастропатии.

Кислотосупрессия и повышение защитных свойств слизистого барьера признаны важнейшими компонентами лечения кислотозависимых заболеваний, а также эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*. Кислотосупрессивная терапия должна назначаться строго по показаниям и в соответствии с разработанными алгоритмами

3.2. Преимущество при выборе лекарственного средства должны иметь лекарственные препараты с доказанными свойствами (производство в соответствии с международными стандартами GMP, наличие собственной доказательной базы, надежное снижение кислотопродукции).

3.3. Омез (омепразол) может применяться как для лечения, так и для профилактики НПВП-гастропатии.

4. Диспепсия неуточненная^{3,4}

4.1. Омез ДСР – уникальная фиксированная комбинация Омеза 20 мг и домперидона модифицированного высвобождения 30 мг, не имеющая аналогов на территории России, единственная фиксированная комбинация домперидона 30 мг и омепразола 20 мг, включенная в Государственный реестр лекарственных средств¹⁶.

4.2. Омез ДСР имеет повышенную эффективность терапии за счет потенцирования эффекта обеих молекул⁴.

4.3. Омез ДСР безопасен как при коротких, так и длительных курсах (концентрация домперидона в плазме крови на фоне

приема Омеза ДСР не выходит за пределы однократной дозы 10 мг)⁴.

4.4. Омез ДСР обычно хорошо переносится пациентами¹⁷.

4.5. Назначение Омеза ДСР один раз в сутки и приемлемая цена повышают приверженность пациентов к проводимой терапии³.

Заключение

Экспертный совет подчеркивает важность кислотосупрессивной терапии при всех рассматриваемых нозологических формах и необходимость междисциплинарного подхода к разработке рекомендаций и алгоритмов ведения пациентов с кислотозависимыми заболеваниями.

Кислотосупрессия и повышение защитных свойств слизистого барьера признаны важнейшими компонентами лечения кислотозависимых заболеваний – ГЭРБ, неуточненной диспепсии, гастрита и гастропатии, индуцированной приемом НПВП, а также эрадикации инфекции *H. pylori*. Кислотосупрессивная терапия должна назначаться строго по показаниям и в соответствии с разработанными алгоритмами. ☉

В подготовке резолюции форума участвовали: Г.Ю. Кнорринг, к.м.н., В.Б. Гриневиц, д.м.н., проф., И.Г. Пахомова, к.м.н., Е.Н. Карева, д.м.н., проф., О.В. Яков, д.м.н., проф., А.Л. Верткин, д.м.н., проф., Н.А. Агафонова, к.м.н., Е.И. Бусалаева, к.м.н., М.А. Бутов, д.м.н., проф., О.Ф. Веселова, к.м.н., М.А. Визе-Хрипунова, к.м.н., Т.В. Власова, к.м.н., З.Ф. Гимаева, д.м.н., Е.В. Голованова, Т.В. Дмитриева, д.м.н., проф., И.В. Долгалев, д.м.н., М.Б. Долгова, к.м.н., А.И. Долгушина, д.м.н., А.А. Жилина, к.м.н., С.В. Зайцев, А.Н. Иванов, к.м.н., Г.Ю. Ильина, к.м.н., Е.И. Кашкина, д.м.н., проф., Н.М. Козлова, д.м.н., Е.Л. Лазуткина, к.м.н., Е.Д. Лапина, Н.А. Ломакина, к.м.н., Е.А. Лялюкова, д.м.н., проф., Е.В. Максимова, к.м.н., М.В. Мартынюк, к.м.н., Е.И. Мигуськина, к.м.н., О.В. Мирончев, к.м.н., К.Б. Мозес, В.И. Мордасова, Д.Д. Мухаметова, к.м.н., Д.Л. Непомнящих, д.м.н., проф., А.Ф. Павленко, к.м.н., С.Г. Пешехонов, к.м.н., М.А. Плешкова, к.м.н., О.Ю. Позднякова, д.м.н., проф., Н.А. Поляруш, к.м.н., А.А. Попов, д.м.н., проф., Л.В. Прохорова, к.м.н., Л.Г. Ранюк, к.м.н., Н.В. Рогова, д.м.н., проф., Э.Э. Тагиева, Г.Н. Тарасова, д.м.н., проф., Е.Б. Фрезе, к.м.н., Ю.А. Хабарова, к.м.н., Т.А. Цапьяк, к.м.н., Е.Н. Чернышева, д.м.н., Г.В. Шавкута, д.м.н., проф., К.О. Шарапова, к.м.н., Н.С. Шатохина, к.м.н., И.Н. Юрченко, к.м.н., А.А. Яковлев, д.м.н., проф., Н.В. Яльцева, д.м.н., проф., Т.Н. Янковая, к.м.н.



Dr.Reddy's 

Здоровье не может ждать.

Компания Dr. Reddy`s – интегрированная международная фармацевтическая компания, деятельность которой направлена на улучшение здоровья людей за счёт предоставления доступных и инновационных лекарственных препаратов.

В своей деятельности компания фокусируется на гастроэнтерологии, как на одной из основных терапевтических областей.



ОМЕЗ®

Омепразол №1 в мире с заботой о желудке¹



ОМЕЗ® ДСР

В желудке тяжесть и боль? Омез® ДСР – двойной контроль!



РАЗО®

Ожидаемый результат терапии, даже у коморбидных пациентов²

1. Данные IQVIA: продажи в упаковках среди брендированных омепразолов в странах, где продается Омез, 2019

In Branded Generics, OMEZ is the No.1 Brand of Omeprazole in the World ... in Unit Terms. Source: Internal calculations by Dr. Reddy's using IQVIA database: MAT SEPTEMBER 2019

2. Пахомова И.Г. Полиморбидный пациент с ГЭРБ и патологией сердечно-сосудистой системы, получающей антиагрегатную терапию. Возможность выбора ингибитора протонной помпы на клиническом примере. Медицинский совет 2019, №4



¹ Московский
клинический
научно-практический
центр
им. А.С. Логинова

² Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

Роль ретинол-связывающего белка в дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы

Л.В. Винокурова, д.м.н.¹, К.А. Лесько, к.м.н.¹, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, Е.А. Дубцова, д.м.н.¹, Е.Ю. Тюляева¹, Г.Г. Варванина, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Дмитрий Станиславович Бордин, d.bordin@mknc.ru

Для цитирования: Винокурова Л.В., Лесько К.А., Бордин Д.С. и др. Роль ретинол-связывающего белка в дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 24. С. 20–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-24-20-26

Обоснование. Рак поджелудочной железы (РПЖ) отличается высокими показателями смертности, что делает его дифференциальную диагностику крайне важной для своевременного лечения. В научной литературе активно обсуждается роль ретинол-связывающего белка 4 (РСБ-4) в патофизиологии воспаления, канцерогенеза и резистентности тканей к инсулину. Использование РСБ-4-диагностического маркера РПЖ требует изучения характера изменений его уровня при РПЖ и хроническом панкреатите (ХП) с учетом его потенциальных колебаний при сахарном диабете (СД).

Цель – изучить изменения уровня РСБ-4 у пациентов с ХП и РПЖ на фоне СД.

Материал и методы. Нами было обследовано 66 больных, 36 мужчин и 30 женщин в возрасте от 27 до 81 года, из них 27 (40,9%) больных РПЖ и 39 (59,1%) больных ХП. СД выявлен у 30 (45,4%) пациентов. Диагноз РПЖ подтвержден морфологически, диагнозы ХП и СД установлены на основании лабораторно-инструментальных данных. Всем пациентам проведено биохимическое исследование крови с оценкой уровня РСБ-4. Результаты проанализированы с помощью дисперсионного анализа ANOVA, теста Краскелла – Уоллиса и медианного теста, рассчитаны коэффициенты корреляции Пирсона (r).

Результаты. Средние значения концентрации РСБ-4 были выше у пациентов с РПЖ и СД. Выявлена статистически значимая корреляция между уровнем РСБ-4 и возрастом пациентов с СД ($r = 0,38, p = 0,04$). При этом у пациентов без СД концентрация РСБ-4 не коррелировала с возрастом ($r = -0,06, p = 0,7$). Значение медианы концентрации РСБ-4 в группе пациентов с РПЖ было статистически значимо ниже, чем у больных ХП. В обеих группах пациенты не имели СД. Рассчитано пороговое значение концентрации РСБ-4 для РПЖ – 22 нг/мл. В группе пациентов без СД обнаружена отрицательная статистически значимая корреляция между значением РСБ-4 и наличием у них РПЖ ($r = -0,4, p = 0,016$).

Заключение. Уменьшение концентрации РСБ-4 в сыворотке крови ниже уровня общегрупповой медианы (22 нг/мл) может иметь значение для проведения дифференциальной диагностики между РПЖ и ХП у пациентов, не страдающих СД. Наличие у пациентов СД ограничивает применение РСБ-4 для дифференциальной диагностики заболеваний ПЖ, что не позволяет использовать его как универсальный маркер РПЖ или ХП.

Ключевые слова: хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, ретинол-связывающий белок, сахарный диабет

Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает одно из лидирующих мест в структуре смертности от рака и, по прогнозам, к 2030 г. станет третьей ведущей причиной смерти от рака

из-за отсроченной диагностики и медленного прогресса в развитии лечения [1]. Печальный прогноз при этом заболевании обусловлен анатомическими особенностями поджелудочной же-

лезы (ПЖ) – местоположение в брюшинном пространстве затрудняет процесс диагностики, а также поздним развитием симптомов заболевания: РПЖ вызывает симптомы только тогда, когда



опухоль в своем развитии достигла продвинутой стадии и больше не является локально резектабельной [2]. Хронический панкреатит (ХП) как причина развития РПЖ признается многими исследователями. Считается, что риск возникновения РПЖ у больных ХП выше, чем в популяции, в 20 раз, а при наследственном ХП – в 50–60 раз [3, 4]. В связи с этим поиск новых маркеров РПЖ, равно как и дифференциальная диагностика ХП и РПЖ, остается актуальным. Как известно, при любом поражении ПЖ может развиваться ее экзо- и эндокринная недостаточность [5]. Следствием эндокринной недостаточности ПЖ является сахарный диабет (СД) 3С типа [6]. Экзокринная недостаточность ПЖ развивается при дефиците панкреатической липазы и проявляется симптомами мальабсорбции жира и кишечными расстройствами [7, 8], а также рядом клинических маркеров мальнутриции [9]. При экзокринной недостаточности ПЖ наблюдаются изменения нутритивного статуса, лабораторными маркерами которых является снижение концентрации различных веществ, в том числе гемоглобина, альбумина, преальбумина, ретинол-связывающего белка (РСБ), трансферрина, микроэлементов и жирорастворимых витаминов, а также абсолютного числа лимфоцитов [10–12]. Особое внимание отечественные и зарубежные исследователи в последнее время уделяют одному из маркеров нутритивного статуса – РСБ и возможностям его использования в диагностике заболеваний ПЖ, прежде всего РПЖ. РСБ представляет собой семейство белков, из которого наибольший интерес представляют внутриклеточные РСБ-1 и РСБ-2, интерстициальный РСБ-3 и плазменный РСБ-4 [13, 14]. РСБ-4 синтезируется в гепатоцитах, в меньшей степени в адипоцитах. В плазме крови секретируемый гепатоцитами РСБ-4, будучи связанным с молекулой ретинола, соединяется с крупным гомотетрамером транстиретином (преальбумином) и в таком состоянии транспорти-

руется в ткани. Данный процесс необходим для снижения почечного клиренса РСБ-4 [14, 15]. Помимо непосредственно транспортерной функции РСБ-4 в организме человека многообразны, что отражено в ряде работ. Большинство точек приложения РСБ-4 связаны с процессами воспаления и углеводного обмена. Активно изучается роль РСБ-4 в развитии атеросклероза, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца как следствия сердечно-сосудистых заболеваний [16, 17]. Действие РСБ-4 реализуется через участие в воспалительном процессе в сосудах и усилении пролиферации гладкомышечных клеток, а следовательно, в развитии атеросклеротической бляшки и повышении риска ее разрыва [16, 18]. Однако в крупных популяционных исследованиях окончательного вывода о существовании взаимосвязи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и уровнем РСБ-4 не сделано [19, 20]. В гастроэнтерологической практике измерение уровня РСБ-4 нашло отражение в оценке нутритивного статуса у пациентов с экзокринной недостаточностью ПЖ [21]. Влияние РСБ-4 на воспаление обсуждается в научной литературе, при этом также получены взаимно противоположные результаты. Показано стимулирующее влияние РСБ-4 на высвобождение интерлейкина (ИЛ) 6 макрофагами и эндотелиоцитами [22, 23]. Однако прямая зависимость между уровнями РСБ-4 и ИЛ-6 выявлена только некоторыми авторами [24]. В то же время в других работах показана обратная связь между уровнями РСБ-4 и ИЛ-6 [25]. Описана положительная корреляционная связь между концентрацией CD68 и ИЛ-8 и уровнем экспрессии РСБ-4 в жировой ткани [23, 26]. Кроме того, Р.М. Moraes-Vieira и J. Norseen и соавт. показали стимулирующее влияние РСБ-4 на продукцию фактора некроза опухоли альфа в Т-клетках и макрофагах [23, 27]. Особенности выделения РСБ-4 почками послужили основанием

для исследования возможностей клиренса в качестве чувствительного маркера поражения проксимальных почечных канальцев, в частности при болезни Фанкони, когда начинают секретироваться с мочой более крупные (72 кДа) комплексы «РСБ-4 – транстиретин» [28]. Новые способы измерения уровня свободного РСБ-4 в моче позволяют применять РСБ-4 в качестве раннего маркера нефропатии у пациентов с СД [29]. При синдроме поликистозных яичников обнаружено повышение уровня РСБ-4 у женщин в возрасте 30 лет и младше. Изменение уровня РСБ-4 у женщин старше 30 лет не зафиксировано. S. Lingaiah и соавт. связывают этот феномен с нарушением обмена триглицеридов, увеличением размеров и функциональной активности адипоцитов, а также с повышением концентрации андрогенов, характерным для синдрома поликистозных яичников [30]. Крайне важно влияние РСБ-4 на формирование инсулинорезистентности, которое реализуется за счет стимуляции глюконеогенеза в печени и ингибирования сигнальных путей инсулина в мышцах [31–33]. По данным литературы, РСБ-4 является одним из медиаторов развития инсулинорезистентности у пациентов с ожирением [34]. Т.Е. Graham и соавт. установили, что уровень РСБ-4 коррелирует с повышением индекса массы тела, уровня триглицеридов плазмы крови и систолического артериального давления и снижением концентрации липопротеинов высокой плотности [32, 33]. У пациентов, не имеющих избыточной массы тела, ожирения или СД, обнаружена отрицательная корреляционная связь между уровнем РСБ-4 и чувствительностью к инсулину. При этом в данной группе не выявлено зависимости между уровнем РСБ-4 и индексом массы тела [35]. В ряде исследований изменения уровня РСБ-4 связывают с развитием различных видов рака, в том числе РПЖ [36, 37]. Связь между изменением уровня РСБ-4 и раз-



витием РПЖ или ХП может быть опосредована через звездчатые клетки стромы поджелудочной железы (ЗКПЖ), которые играют важную роль в патогенезе ХП и РПЖ, при активации регулируя опухолевый рост, метастазирование и влияя на устойчивость опухоли к химиотерапии [38, 39]. ЗКПЖ интенсивно накапливают витамин А благодаря активности внутриклеточной фракции РСБ [40]. Активированные ЗКПЖ экспрессируют рецепторы ретиноевой кислоты, которые взаимодействуют с трансретиноевой кислотой – метаболитом витамина А. Активация рецептора витамина А снижает сократительную способность ЗКПЖ и противодействует их активации, следовательно, снижается риск развития РПЖ и ХП [39].

Актуальность выявления маркеров для ранней диагностики РПЖ обусловлена высокими показателями смертности и низкой

выживаемостью больных [41, 42]. По данным О. Ishikawa и соавт., пятилетняя выживаемость пациентов с опухолями диаметром до 10 мм приближается к 75%, а с опухолями размером от 10–20 мм снижается до 25–30% [43, 44]. Таким образом, добиться значимого продления жизни больных РПЖ можно при диагностике заболевания на первой стадии.

Хроническое воспаление, в частности ХП, может оказывать стимулирующее влияние на развитие РПЖ [45]. Вероятнее всего, это происходит вследствие нарушения внутриклеточных процессов и ремоделирования межклеточного матрикса [45, 46]. По данным крупного многоцентрового исследования, охватившего 22 центра в Японии, кумулятивный риск развития РПЖ у пациентов с ХП через десять лет после установления диагноза составляет 2,6%, а через 25 лет после выявления ХП – 12,2% [38, 47]. Эти данные согласуются с результатами S. Ling и соавт.: при наличии в анамнезе ХП риск развития РПЖ в течение 20 лет возрастает в пять раз [48].

Одним из симптомов РПЖ является СД или нарушение толерантности к глюкозе. В ряде исследований показана связь между СД 2-го типа и повышенным риском развития РПЖ. К возможным механизмам относятся резистентность к инсулину и гиперинсулинемия, которые увеличивают пролиферацию островковых клеток и тем самым способствуют развитию РПЖ, особенно у пациентов старше 50 лет [49, 50].

Целью данной работы было изучение изменений уровня РСБ-4 у пациентов с ХП и РПЖ на фоне СД.

Материал и методы

Нами было обследовано 66 больных, 36 мужчин и 30 женщин в возрасте от 27 до 81 года, из них 27 (40,9%) больных РПЖ и 39 (59,1%) больных ХП. СД выявлен у 30 (45,4%) пациентов. При этом 14 (21,2%) из них страдали РПЖ (средний возраст – 66 ± 7,2 года) и 16 (24,2%) – ХП (средний возраст – 48,2 ± 12,5 года). 36 (54,6%) больных не имели СД, из них

13 (19,7%) больных РПЖ (средний возраст – 63,8 ± 10,7 года) и 23 (34,9%) больных ХП (средний возраст – 51,6 ± 10,1 года).

Диагноз РПЖ подтвержден морфологическими данными, диагноз ХП установлен на основании результатов лабораторно-инструментальных методов исследования.

Всем пациентам проведено биохимическое исследование крови с оценкой уровня РСБ-4. РСБ-4 определяли путем количественного анализа ELISA в сыворотке крови, взятой натощак, с помощью набора Immundiagnostik AG (Германия) в соответствии с инструкцией производителя.

В рамках статистической обработки полученных данных проведен парный корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r). Достоверность и значимость межгрупповых различий по уровню концентрации РСБ-4 оценивались с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Доверительный интервал (ДИ) составил 95%, различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. В ходе статистического анализа формировались отдельные группы по конкретным признакам, которые сравнивались попарно. Истинность нулевой гипотезы проверялась с помощью теста Краскелла – Уоллиса и медианного теста.

Весь комплекс статистической обработки и визуализации результатов осуществлен при использовании лицензионного программного обеспечения IBM SPSS.

Результаты

Результаты изучения концентрации РСБ-4 в исследованных группах представлены в таблице. Как видим, средняя концентрация выше у пациентов с СД в группе РПЖ. У пациентов с ХП наблюдалась обратная картина: у пациентов с СД средняя концентрация РСБ-4 ниже, чем у пациентов без СД.

Выявлена статистически значимая корреляция между уровнем РСБ-4 и возрастом пациентов

Результаты определения концентрации РСБ-4 в исследованных группах в зависимости от наличия СД

Группа	Наличие СД	Средняя концентрация РСБ-4, нг/мл
РПЖ, n = 27 (40,9%)	Есть	26,9 ± 11,4
	Нет	17,9 ± 8,8
ХП, n = 39 (59,1%)	Есть	23,0 ± 11,1
	Нет	23,8 ± 13,9

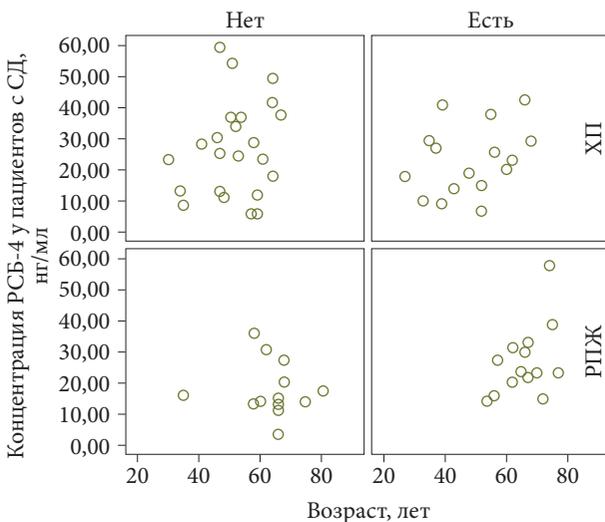


Рис. 1. Точечные графики совместного распределения концентраций РСБ-4 у пациентов с РПЖ и ХП в зависимости от наличия СД. Каждой точке соответствует отдельное наблюдение



с СД ($r = 0,38$, $p = 0,04$). При этом у пациентов без СД концентрация РСБ-4 не коррелировала с возрастом ($r = -0,06$, $p = 0,7$). Описанные изменения уровней концентрации РСБ-4 в зависимости от возраста и наличия РПЖ и СД представлены в виде совмещенных графиков распределения (рис. 1). Показана зависимость распределения значений концентрации РСБ-4 от возраста только у пациентов с СД. При этом наблюдался независимый характер распределения значений концентрации РСБ-4 относительно возраста у пациентов с РПЖ и без СД. Корреляция между уровнем РСБ-4 и возрастом больных ХП независимо от наличия СД не установлена.

Статистически значимые отличия получены при сравнении медиан концентрации РСБ-4 у пациентов с РПЖ (медиана – 15,2 нг/мл) и пациентов с ХП (медиана – 25,3 нг/мл). Пациенты обеих групп не имели СД ($p = 0,037$). На основании полученных данных нами рассчитано пороговое значение концентрации РСБ-4 – 22 нг/мл (рис. 2).

У пациентов без СД обнаружена отрицательная статистически значимая корреляция между уровнем РСБ-4 и наличием РПЖ ($r = -0,4$, $p = 0,016$). Установлена слабая положительная корреляционная связь между концентрацией РСБ-4 и наличием кальцифицирующего панкреатита у пациентов без СД ($r = 0,36$, $p = 0,03$).

Обсуждение

Рак поджелудочной железы является агрессивным злокачественным новообразованием с плохим прогнозом, в связи с чем поиск биохимических маркеров для ранней диагностики этого заболевания крайне актуален. Высокая распространенность и значимость ХП в генезе РПЖ обуславливают необходимость поиска способов дифференциальной диагностики РПЖ на фоне ХП [38].

Ретинол и его метаболиты играют важную роль в патогенезе РПЖ и ХП благодаря активному участию в обменных процессах в ЗКПЖ. Уровень РСБ-4 в сыворотке крови отражает активность

внутриклеточной фракции РСБ, что позволяет использовать его для оценки активности метаболических процессов, в которых участвует витамин А [35].

Мы измеряли уровни РСБ-4 у больных ХП и РПЖ на фоне СД. По нашим данным, средние значения концентрации РСБ-4 были выше у пациентов с СД и РПЖ. В группе ХП среднее значение концентрации РСБ-4 у пациентов СД было ниже, чем у пациентов без СД. Однако при таком подходе к оценке были выявлены только тенденции значимости межгрупповых отличий.

Выявленное нами снижение уровня РСБ-4 у пациентов с РПЖ без СД принципиально согласуется с результатами, полученными В. Włodarczyk и соавт., а также С. Fabris и соавт. [37, 51]. Эти данные находят подтверждение в работе М. Ehmman и соавт., в которой повышения уровня белков молекулярной массой больше 20 кДа у пациентов с РПЖ не обнаружено, а молекулярная масса РСБ-4 составила 21 кДа [52].

Противоположные результаты получены Н.О. El-Mesallamy и соавт. Изучив образцы крови пациентов с РПЖ, исследователи выявили статистически значимое ($p < 0,001$) повышение уровня РСБ-4 [36]. Авторы объясняют этот феномен участием РСБ-4 в процессе формирования инсулинорезистентности при панкреатогенном СД, ассоциированном с РПЖ, или со стимуляцией выработки РСБ-4 самой опухолью. После удаления опухоли уровень РСБ-4 снижался [36].

В. Włodarczyk и соавт. не выявили статистически значимых отличий в уровне РСБ-4 между группами пациентов с РПЖ и ХП ($p = 0,88$), а также статистически значимых различий в зависимости от наличия СД [37]. Напротив, в нашем исследовании результаты статистически значимы именно в группе пациентов без СД.

Отсутствие различий между уровнем РСБ-4 у пациентов с РПЖ и ХП, описанное в работе В. Włodarczyk и соавт., можно объяснить одинаковым характером

распространения подкожной и висцеральной жировой ткани в обеих группах, поскольку, по данным N. Kloting и соавт., именно висцеральная жировая ткань продуцирует РСБ-4 наряду с печенью [53].

Кроме того, различия могут быть обусловлены возрастными особенностями: уровень РСБ-4, по данным ряда авторов, зависит от возраста пациента [35]. В нашем исследовании статистически значимых связей между полом и уровнем РСБ-4 не получено, но выявлена положительная корреляция между уровнем РСБ-4 и возрастом пациентов с СД. Опираясь на полученные нами данные, можно предположить, что корреляционные взаимоотношения между концентрацией РСБ-4 и возрастом пациентов с РПЖ связаны не столько с метаболическими изменениями в разных возрастных группах, сколько с особенностями распространенности РПЖ в разных возрастных группах. В нашем исследовании средний возраст пациентов в группе РПЖ был выше ($64,9 \pm 9,0$ года), чем в группе ХП ($50,3 \pm 11,1$ года), что коррелирует со статистическими данными в России и мире [54, 55].

Механизм развития панкреатогенного СД при ХП и РПЖ различен: если в первом случае это осложнение заболевания вследствие разрушения ткани ПЖ, в том числе островков (развитие воспаления, фиброза, кальциноза) [56], то при РПЖ симптом заболевания может быть связан не только с поврежде-

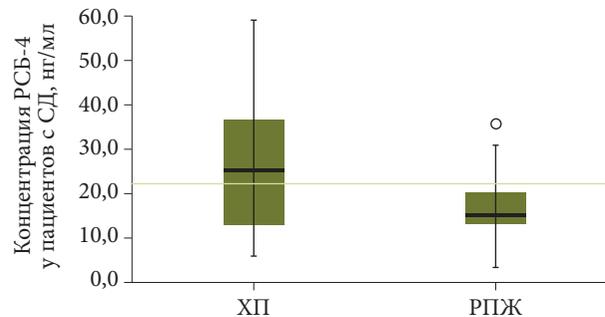


Рис. 2. Диаграмма размаха: результаты медианного теста межгрупповых различий между значениями медианы концентрации РСБ-4 в группах пациентов с РПЖ и ХП, не страдающих СД



нием ПЖ, но и с метаболизмом опухоли и ее влиянием на секрецию панкреатических гормонов, в том числе инсулина [49, 57]. Согласно нашим данным, статистически значимые результаты получены в группах пациентов без СД. Это может быть обусловлено тем, что в нашем исследовании в большинстве случаев СД имел панкреатогенную природу. То есть СД развивался при значительном поражении паренхимы ПЖ на поздних стадиях заболевания. Кроме того, колебания концентрации РСБ-4 у пациентов с СД напрямую связаны с развитием инсулинорезистентности [31], что нивелирует изменения концентрации РСБ-4 у пациентов без СД. Таким образом, можно рассмотреть возможность применения РСБ-4 как одного из маркеров раннего РПЖ.

J.V. Greer и соавт. получили данные о снижении уровня РСБ-4 у пациентов с ХП. Это может объясняться тем, что в исследовании не были выделены пациенты с кальцифицирующим ХП и большая часть обследованных больных не имели кальцификации ПЖ [58]. Выявленная нами тенденция к повышению концентрации РСБ-4 у пациентов с кальцифицирующим ХП и без СД может быть связана с активной ролью ЗКПЖ в генезе фиброзных изменений ПЖ. Важную роль в их активации играет витамин А, что, вероятно, обуславливает повышение активности не только внутриклеточной, но и сывороточной фракции РСБ [40].

Заключение

Значение медианы концентрации РСБ-4 у пациентов с РПЖ статистически значимо ниже, чем

у больных ХП без СД. Значение концентрации РСБ-4 у пациентов с РПЖ и СД имеет статистическую связь с возрастом, что затрудняет интерпретацию уровня РСБ-4 как диагностического маркера.

Таким образом, наличие у пациентов СД ограничивает применение РСБ-4 для дифференциальной диагностики заболеваний ПЖ, что не позволяет использовать его как универсальный маркер РПЖ или ХП.

У пациентов, не страдающих СД, уменьшение концентрации РСБ-4 в сыворотке крови ниже значения общегрупповой медианы (22 нг/мл) может иметь значение для проведения дифференциальной диагностики между РПЖ и ХП.

Полученные нами результаты показывают перспективность дальнейшего изучения РСБ-4 в качестве компонента комплексной диагностики раннего РПЖ. ©

Литература

1. *Rahib L., Smith B.D., Aizenberg R. et al.* Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States // *Cancer Res.* 2014. Vol. 74. № 11. P. 2913–2921.
2. *Mayerle J., Friess H., Buchler M.W. et al.* Up-regulation, nuclear import, and tumor growth stimulation of the adhesion protein p120 in pancreatic cancer // *Gastroenterology.* 2003. Vol. 124. № 4. P. 949–960.
3. *Krejs G.J.* Pancreatic cancer: epidemiology and risk factors // *Dig. Dis.* 2010. Vol. 28. № 2. P. 355–358.
4. *Raimondi S., Lowenfels A.B., Morselli-Labate A.M. et al.* Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010. Vol. 24. № 3. P. 349–358.
5. *Andren-Sandberg A., Hardt P.D.* Second Giessen International Workshop on Interactions of Exocrine and Endocrine Pancreatic Diseases. Castle of Rauischholzhausen of the Justus-Liebig-university, Giessen (Rauischholzhausen), Germany. March 7–8, 2008 // *JOP.* 2008. Vol. 9. № 4. P. 541–575.
6. *American Diabetes Association.* Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. Suppl. 1. P. S81–S90.
7. *Forsmark C.E.* Chronic pancreatitis and malabsorption // *Am. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 99. № 7. P. 1355–1357.
8. *Pezzilli R., Andriulli A., Bassi C. et al.* Exocrine Pancreatic Insufficiency collaborative (EPIc) Group. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas // *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19. № 44. P. 7930–7946.
9. *Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N.* Nutritional status in patients with chronic pancreatitis // *J. Nutritional. Ther.* 2014. Vol. 3. № 3. P. 122–132.
10. *Dominguez-Muñoz J.E.* Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018. Vol. 34. № 5. P. 349–354.
11. *Хатков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С. и др.* Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: этиология хронического панкреатита и диагностика внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы // *Дневник казанской медицинской школы.* 2017. № 2 (16). С. 33–38.
12. *Хатков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др.* Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения // *Терапевтический архив.* 2018. № 8. С. 13–26.
13. *Halfon N., Forrest C.B., Lerner R.M. et al.* Handbook of Life Course Health Development [Internet]. Cham (CH): Springer, 2018. P. 375–404, 431–462.
14. *Zabetian-Targhi F., Mahmoudi M.J., Rezaei N., Mahmoudi M.* Retinol binding protein 4 in relation to diet, inflammation, immunity, and cardiovascular diseases // *Adv. Nutr.* 2015. Vol. 6. № 6. P. 748–762.
15. *Prapunpoj P.* Evolutionary changes to transthyretin // *FEBS J.* 2009. Vol. 276. № 19. P. 5329.
16. *Lambadiari V., Kadoglou N.P., Stasinou V. et al.* Serum levels of retinol-binding protein-4 are associated with the presence and severity of coronary artery disease // *Cardiovasc. Diabetol.* 2014. Vol. 13. ID 121.



17. Santanam N., Elitsur Y., Stanek R. et al. Association between retinol binding protein 4 with atherosclerotic markers in obese children // *Minerva Endocrinologica*. 2016. Vol. 41. № 3. P. 291–297.
18. Li F., Xia K., Sheikh M.S.A. et al. Involvement of RBP4 in hyperinsulinism-induced vascular smooth muscle cell proliferation // *Endocrine*. 2015. Vol. 48. № 2. P. 472–482.
19. Sun Q., Kiernan U.A., Shi L. et al. Plasma retinol-binding protein 4 (RBP4) levels and risk of coronary heart disease: a prospective analysis among women in the Nurses' Health Study // *Circulation*. 2013. Vol. 127. № 19. P. 1938–1947.
20. Mallat Z., Simon T., Benessiano J. et al. Retinol-binding protein 4 and prediction of incident coronary events in healthy men and women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. № 1. P. 255–260.
21. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018. Т. 28. № 2. С. 72–100.
22. Farjo K.M., Farjo R.A., Halsey S. et al. Retinol-binding protein 4 induces inflammation in human endothelial cells by an NADPH oxidase-and nuclear factor kappa B-dependent and retinol-independent mechanism // *Mol. Cell Biol.* 2012. Vol. 32. № 24. P. 5103–5115.
23. Nørse J., Hosooka T., Hammarstedt A. et al. Retinol-binding protein 4 inhibits insulin signaling in adipocytes by inducing proinflammatory cytokines in macrophages through a c-Jun N-terminal kinase-and Toll-like receptor 4-dependent and retinol-independent mechanism // *Mol. Cell Biol.* 2012. Vol. 32. № 10. P. 2010–2019.
24. Solini A., Stea F., Santini E. et al. Adipocytokine levels mark endothelial function in normotensive individuals // *Cardiovasc. Diabetol.* 2012. Vol. 11. ID 103.
25. Erikstrup C., Mortensen O.H., Nielsen A. et al. RBP-to-retinol ratio, but not total RBP, is elevated in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2009. Vol. 11. № 3. P. 204–212.
26. Bobbert P., Weithäuser A., Andres J. et al. Increased plasma retinol binding protein 4 levels in patients with inflammatory cardiomyopathy // *Eur. J. Heart Fail.* 2009. Vol. 11. № 12. P. 1163–1168.
27. Moraes-Vieira P.M., Yore M.M., Dwyer P.M. et al. RBP4 activates antigen-presenting cells, leading to adipose tissue inflammation and systemic insulin resistance // *Cell Metab.* 2014. Vol. 19. № 3. P. 512–526.
28. Norden A.G.W., Lapsley M., Unwin R.J. Urine retinol-binding protein 4: a functional biomarker of the proximal renal tubule // *Adv. Clin. Chem.* 2014. Vol. 63. P. 85–122.
29. Norden A.G.W., Burling K.A., Zeni L., Unwin R.J. A new estimate of the glomerular sieving coefficient for retinol-binding protein 4 suggests it is not freely filtered // *Kidney Int. Rep.* 2019. Vol. 4. № 7. P. 1017–1018.
30. Lingaiah S., Morin-Papunen L., Piltonen T. et al. Serum retinol-binding protein 4 levels in polycystic ovary syndrome // *Endocrine Connections*. 2019. Vol. 8. № 6. P. 709–717.
31. Kowalska I., Straczkowski M., Adamska A. et al. Serum retinol binding protein 4 is related to insulin resistance and nonoxidative glucose metabolism in lean and obese women with normal glucose tolerance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. № 7. P. 2786–2789.
32. Graham T.E., Wason C.J., Bluher M., Kahn B.B. Shortcomings in methodology complicate measurements of serum retinol binding protein (RBP 4) in insulin-resistant human subject // *Diabetologia*. 2007. Vol. 50. № 4. P. 814–821.
33. Graham T.E., Yang Q., Bluher M. et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. № 24. P. 2552–2563.
34. Castillo-Armengol J., Fajas L., Lopez-Mejia I.C. Inter-organ communication: a gatekeeper for metabolic health // *EMBO Rep.* 2019. Vol. 20. № 9. P. e47903.
35. Gavi S., Stuart L.M., Kelly P. et al. Retinol-binding protein 4 is associated with insulin resistance and body fat distribution in nonobese subjects without type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 5. P. 1886–1890.
36. El-Mesallamy H.O., Hamdy N.M., Zaghoul A.S., Sallam A.M. Serum retinol binding protein-4 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin are interrelated in pancreatic cancer patients // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2012. Vol. 72. № 8. P. 602–607.
37. Włodarczyk B., Gasiorowska A., Borkowska A., Malecka-Panas E. Evaluation of insulin-like growth factor (IGF-1) and retinol binding protein (RBP-4) levels in patients with newly diagnosed pancreatic adenocarcinoma (PDAC) // *Pancreatology*. 2017. Vol. 17. № 4. P. 623–628.
38. Shimosegawa T. A new insight into chronic pancreatitis // *Tohoku J. Exp. Med.* 2019. Vol. 248. № 4. P. 225–238.
39. Chronopoulos A., Robinson B., Sarper M. et al. AtrA mechanically reprograms pancreatic stellate cells to suppress matrix remodelling and inhibit cancer cell invasion // *Nat. Commun.* 2016. Vol. 7. № 7. P. 12630.
40. Zhang Y., Yue D., Cheng L. et al. Vitamin A-coupled liposomes carrying TLR4-silencing shRNA induce apoptosis of pancreatic stellate cells and resolution of pancreatic fibrosis // *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2018. Vol. 96. № 5. P. 445–458.
41. Chari S.T., Kelly K., Hollingsworth M.A. et al. Early detection of sporadic pancreatic cancer: summative review // *Pancreas*. 2015. Vol. 44. № 5. P. 693–712.
42. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* 2016. Vol. 66. № 1. P. 7–30.
43. Ishikawa O., Ohigashi H., Imaoka S. et al. Minute carcinoma of the pancreas measuring 1 cm or less in diameter – collective review of Japanese case reports // *Hepatogastroenterology*. 1999. Vol. 46. № 25. P. 8–15.
44. Kasahara N., Noda H., Kakizawa N. et al. A lack of postoperative complications after pancreatectomy contributes to the long-term survival of patients with pancreatic cancer // *Pancreatology*. 2019. Vol. 19. № 5. P. 686–694.



45. Wu Y, Antony S, Meitzler J, Doroshov J.H. Molecular mechanisms underlying chronic inflammation-associated cancers // *Cancer letters*. 2014. Vol. 345. № 2. P. 164–173.
46. Варванина Г.Г., Винокорова Л.В., Смирнова А.В. и др. Факторы ремоделирования межклеточного матрикса в диагностике заболеваний поджелудочной железы // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2017. № 2. С. 42–48.
47. Ueda J, Tanaka M, Ohtsuka T. et al. Surgery for chronic pancreatitis decreases the risk for pancreatic cancer: a multicenter retrospective analysis // *Surgery*. 2013. Vol. 153. № 3. P. 357–364.
48. Ling S, Feng T, Ji K. et al. Inflammation to cancer: the molecular biology in the pancreas (review) // *Oncol. Lett*. 2014. Vol. 7. № 6. P. 1747–1754.
49. Weniger M, Honselmann K.C., Liss A.S. The extracellular matrix and pancreatic cancer: a complex relationship // *Cancers (Basel)*. 2018. Vol. 10. № 9. P. 316.
50. Mizuno S, Isayama H, Nakai Y. et al. Diagnostic yield of the plasma free amino acid index for pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus // *Pancreatol*. 2019. Vol. 19. № 5. P. 695–698.
51. Fabris C, Piccoli A, Meani A. Study of retinol-binding protein in pancreatic cancer // *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 1984. Vol. 108. № 2. P. 227–229.
52. Ehmann M, Felix K, Hartmann D. et al. Identification of potential markers for the detection of pancreatic cancer through comparative serum protein expression profiling // *Pancreas*. 2007. Vol. 34. № 2. P. 205–214.
53. Kloting N, Graham T.E., Berndt J. et al. Serum retinol-binding protein is more highly expressed in visceral than in subcutaneous adipose tissue and is a marker of intra-abdominal fat mass // *Cell Metab*. 2007. Vol. 6. № 1. P. 79–87.
54. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
55. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin*. 2018. Vol. 68. № 6. P. 394–424.
56. Тарасова Ж.С., Бордин Д.С., Килейников Д.В., Кучерявый Ю.А. Панкреатогенный сахарный диабет: взгляд эндокринолога и гастроэнтеролога // *Эффективная фармакотерапия*. 2020. Т. 16. № 15. С. 92–100.
57. Винокорова Л.В., Варванина Г.Г., Дубцова Е.А. и др. Хронический панкреатит как фактор риска развития сахарного диабета // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2018. № 3. С. 42–46.
58. Greer J.B., Greer P, Sandhu B.S. et al. Nutrition and inflammatory biomarkers in chronic pancreatitis patients // *Nutr. Clin. Pract*. 2019. Vol. 34. № 3. P. 387–399.

Role of Retinol Binding Protein in Patients with Pancreatic Diseases

L.V. Vinokurova, PhD¹, K.A. Lesko, PhD¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,2,3}, Ye.A. Dubtsova, PhD¹, Ye.Yu. Tyulyaeva¹, G.G. Varvanina, PhD¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

³ Tver State Medical University, Tver

Contact person: Dmitry S. Bordin, d.bordin@mknc.ru

Background. Correct differential diagnosis of pancreatic cancer (PC) is extremely important due to high death rate of PC. Retinol-binding protein 4 (RBP-4) is known as a substance implicated in pathophysiology of inflammation, carcinogenesis and insulin resistance. Moreover, RBP-4 is regarded as a diagnostic tumor marker of PC. Unfortunately, there is not enough information concerns RBP-4 rate fluctuations in patients with PC and chronic pancreatitis (CP), especially concerning potential diabetes mellitus (DM) effects on RBP-4 metabolism.

Purpose. To study RBP-4 level fluctuations in patients with PC and CP in diabetes mellitus background.

Material and methods. We obtained data from 66 patients – 36 males and 30 females (age range 27–81 years). There were 27 (40.9%) PC cases and 39 (59.1%) CP cases, also, DM was in 30 (45.4%) patients. PC cases were verified by pathology. CP and DM cases were diagnosed upon radiology and laboratory findings. Serum RBP-4 levels were analyzed in all patients.

Results. Mean serum RBP-4 levels were higher in patients with PC and DM. There was statistically significant positive correlation between serum RBP-4 level and age of patients with DM ($r = 0.38, p = 0.04$). Oppositely, serum RBP-4 level did not correlate with age in patients without DM ($r = -0.06, p = 0.7$). Serum RBP-4 levels in patients without DM were statistically significant lower in patients with PC, than in patients with CP ($p = 0.037$). We calculated cut-off point of serum RBP-4 level – 22 ng/ml. There was statistically significant negative correlation between serum RBP-4 level and PC prevalence in patients without DM ($r = -0.4, p = 0.016$).

Conclusion. Serum RBP-4 level decrease lower than 22 ng/ml can be helpful in PC differential diagnosis with CP in patients without DM. DM limits possibilities of serum RBP-4 level assessment for PC differential diagnosis, thus RBP-4 cannot be universal diagnostic marker either PC or CP.

Key words: chronic pancreatitis, pancreatic cancer, retinol binding protein, diabetes mellitus

Посвящается 170-летию со дня рождения В.Д. Шервинского

XV Национальный конгресс терапевтов (с международным участием)

Москва, 18–20 ноября 2020 года

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева, 30/1, стр. 2,
телефон +7 (495) 518-26-70,
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЭКСПРЕСС

18+ Реклама



¹ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

Биовейвер: рабепразол и его воспроизведенные аналоги

О.В. Калинина¹, И.Е. Смехова, д.фарм.н., проф.¹, С.В. Оковитый, д.м.н., проф.¹, Н.В. Бакулина, д.м.н., проф.², О.И. Соловьева, к.м.н.², И.Г. Бакулин, д.м.н., проф.²

Адрес для переписки: Наталья Валерьевна Бакулина, natalya.bakulina@szgmu.ru

Для цитирования: Калинина О.В., Смехова И.Е., Оковитый С.В. и др. Биовейвер: рабепразол и его воспроизведенные аналоги // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 24. С. 28–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-24-28-33

*Появление на отечественном фармацевтическом рынке большого количества воспроизведенных лекарственных препаратов ставит практикующего врача перед нелегким выбором, какому из них отдать предпочтение. Исследование взаимозаменяемости лекарственных препаратов во многом может повлиять на повышение эффективности и безопасности фармакотерапии. В статье рассматриваются результаты испытаний *in vitro* по процедуре «биовейвер» референтного препарата рабепразола и его воспроизведенных аналогов.*

Результаты теста сравнительной кинетики растворения показали, что лишь два из шести изученных препаратов соответствуют референтному рабепразолу.

Ключевые слова: тест сравнительной кинетики растворения, биовейвер, воспроизведенный препарат, взаимозаменяемость, рабепразол

Введение

Важной тенденцией развития современного фармацевтического рынка является высокая степень насыщения его базовых сегментов за счет внедрения воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП) [1]. Такое направление развития в основном связано с увеличением спроса на неоригинальные препараты, что объясняется прежде всего экономической составляющей. Упрощенная процедура государственной регистрации генерических ЛП и их более низкая стоимость позволяют сократить издержки производителей и потребителей [2].

В настоящее время общепринятого определения, трактующего термин «дженерик», не существует. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения

(ВОЗ), это лекарственный продукт, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным ЛП аналогичного состава, выпускаемый иным, чем разработчик оригинального, производителем без лицензии разработчика. Эксперты Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency – EMA) под дженериком понимают препарат с тем же качественным и количественным составом действующего вещества и в той же фармацевтической форме, что и оригинальный препарат, демонстрирующий биоэквивалентность референтному (эталонному) лекарственному средству при проведении тестов на биодоступность [3].

В Российской Федерации, в соответствии с Федеральным законом от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ (ред.

от 27 декабря 2018 г.) «Об обращении лекарственных средств», закреплены понятия воспроизведенного и референтного ЛП.

Референтный ЛП – препарат, который впервые зарегистрирован в России, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями частей 6 и 7 статьи 18 указанного выше закона в отношении лекарственных средств для медицинского применения.

Воспроизведенный ЛП – препарат, который имеет такой же качественный и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный, и биоэквивалентность которого референтному препарату подтверждена в соответствующих исследованиях [4].

Одной из основных целей федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (постановление Правительства РФ от 17 февраля 2011 г. № 91) является разработка и внедрение в производство конкурентоспособных воспроизведенных ЛП [5].



На данный момент прошел обсуждение проекта распоряжения Правительства РФ «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года», предусматривающий увеличение объемов экспорта фармацевтической продукции на внешние рынки, что предполагает соответствие инновационных и воспроизведенных ЛП международным стандартам качества.

Использование воспроизведенных ЛП целесообразно с терапевтической и экономической точки зрения в том случае, если они обладают доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного ЛП и имеют эквивалентные ему качественный и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения, то есть являются взаимозаменяемыми [6]. По данным Росстата, болезни органов пищеварения занимают третье место среди причин смерти населения России, уступая болезням системы кровообращения и злокачественным новообразованиям. Значительную долю среди заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляют кислотозависимые заболевания (КЗЗ). Актуальность данной проблемы обусловлена широкой распространенностью КЗЗ среди населения всех стран (40–50%) и развитием серьезных осложнений. Ингибиторы протонной помпы (ИПП), к которым относится рабепразол, считаются терапевтическими лидерами при КЗЗ ЖКТ и обязательными для назначения в соответствии с ведущими клиническими рекомендациями [7–13].

ИПП относятся к пролекарствам, модификация которых в лекарственное средство происходит в кислой среде желудка [14, 15]. Наибольшая скорость наступления антисекреторного эффекта характерна для рабепразола, что доказано в многочисленных исследованиях [16–22] и объясняется рядом свойств препарата. Наибольшее значение константы ионизации

(рКа) рабепразола по сравнению с другими веществами обуславливает более быструю трансформацию и высокую скорость его накопления в канальцах париетальных клеток. Значение рКа влияет также на стабильность молекулы в кислой среде. Рабепразол наименее стабилен в данных условиях, вследствие чего легко активируется как при низком, так и при достаточно высоком уровне рН. Уникальная особенность препарата заключается в его метаболизме, который минимально связан с системой цитохромов CYP2C19 и CYP3A4. Основным путем метаболизма является неэнзиматическое восстановление в тиоэфир, что обеспечивает стабильный антисекреторный эффект независимо от того, к какому типу метаболитов относятся пациенты [23, 24], а также минимизирует риск фармакокинетического взаимодействия с другими препаратами [25].

Препараты рабепразола широко представлены на российском фармацевтическом рынке. Так, в настоящее время зарегистрировано 13 воспроизведенных ЛП в виде твердых дозированных лекарственных форм, содержащих в качестве действующего вещества рабепразол натрия [26]. Изучение взаимозаменяемости данных генерических препаратов относительно референтного представляет особый интерес, обусловленный значительной эффективностью и безопасностью рабепразола, доказанной в многочисленных исследованиях [27–30].

По данным ВОЗ, от 10 до 20% воспроизведенных ЛП не проходят проверку по показателям контроля качества, что может быть связано с недоброкачественностью исходных субстанций, модификациями технологического процесса и другими фармацевтическими факторами, определяющими свойства готового препарата [31]. Таким образом, исследование взаимозаменяемости ЛП актуально и во многом способно повлиять на повышение эффективности и безопасности фармакотерапии. Альтернативой длительным по времени и затратным по сто-

имости испытаниям *in vivo* для определения биоэквивалентности воспроизведенных ЛП может стать внедрение сравнительных испытаний *in vitro* по процедуре «биовейвер».

Биовейвер (*biowaiver*) – процедура, в соответствии с которой определение взаимозаменяемости и регистрация воспроизведенных лекарственных средств проводятся на основании их биофармацевтических свойств (по биофармацевтической классификационной системе (БКС)) и эквивалентности *in vitro* (изучение сравнительной кинетики растворения) либо другими методами *in vitro* как альтернатива исследованиям биоэквивалентности *in vivo*. Согласно позиции ЕМА [12, 32], ВОЗ [20] и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) [11], подтверждение биоэквивалентности фармацевтически эквивалентных или альтернативных ЛП в одном из вариантов может быть получено в результате проведения сравнительных исследований *in vitro*. Понятие «биовейвер» используется в российских нормативных документах как замена исследования биоэквивалентности на тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР) [3]. Согласно данным литературы [33–36], в сравнительных исследованиях кинетики растворения *in vitro* авторами была установлена эквивалентность ряда воспроизведенных ЛП различных фармакологических групп референтному препарату, что может служить основанием для признания данных ЛП взаимозаменяемыми в соответствии с зарубежным законодательством.

Целью настоящего исследования является оценка эквивалентности *in vitro* по ТСКР препаратов рабепразола, представленных на российском фармацевтическом рынке.

Материал и методы

Объектом исследования явились представленные на фармацевтическом рынке Санкт-Петербур-



га ЛП рабепразола – таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, и капсулы с содержанием активной фармацевтической субстанции (АФС) 20 мг. С помощью ТСКР сравнивали шесть различных воспроизведенных лекарственных средств, которым были присвоены названия R1, R2, R3, R4, R5, R6, с оригинальным препаратом рабепразола (R).

Эквивалентность *in vitro* оценивали на основании Руководства по экспертизе лекарственных

средств [32] в средах объемом 900 мл с различным значением pH: HCl 0,1 М (pH 1,2) и фосфатных буферных растворах (ФБР) (pH 6,8 и 4,5). Испытание проводили на 12 единицах каждого ЛП на приборе «RC-6 Dissolution Tester» (Китай), аппарат «Лопастная мешалка».

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel при доверительном уровне $P = 95\%$ и соответствующих коэффициентах Стьюдента (t_p) со-

гласно Государственной фармакопее РФ, XIV издание (ГФ XIV), том 1.

Результаты исследования

Рабепразол натрия – соль замещенного бензимидазола представляет собой белое или слегка желтовато-белое вещество, очень легко растворимое в воде и метаноле, растворимое в этаноле, хлороформе и этилацетате, нерастворимое в эфире и н-гексане. Согласно БКС, рабепразол относится к I или III классу вследствие высокой растворимости, что делает возможным проведение ТСКР для данной АФС.

В соответствии с требованиями ГФ XIV, кишечнорастворимые лекарственные формы должны быть устойчивы к воздействию желудочного сока и высвобождать действующее вещество в кишечном соке [37].

Все исследуемые ЛП соответствовали требованиям качества по показателю «растворение» согласно «ОФС.1.4.1.0015.18 Таблетки», «ОФС.1.4.1.0005.18 Капсулы» и «ОФС.1.4.2.0014.15 Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» (ГФ XIV, том 2). В то же время было установлено, что высвобождение рабепразола из исследуемых ЛП в среде с pH 6,8 проходило с разной скоростью (рис. 1). Так, субстанция из капсул (R3 и R4) переходила в среду растворения быстрее по сравнению с таблетками, что связано с более высокой скоростью растворения твердой желатиновой оболочки капсул. Отличие в скорости высвобождения рабепразола из препарата R2 обусловлено, по-видимому, наличием в составе двух разрыхляющих веществ (метилцеллюлозы и карбоксиметилцеллюлозы) в сочетании с крахмалом.

В среде с pH 4,5 высвобождение действующего вещества наблюдалось только из ЛП R2 (рис. 2), что может объясняться наличием в составе кишечнорастворимой оболочки данного препарата полисорбата-80, улучшающего смачиваемость и водопоглощаемость лекарственной формы [38].

В среде растворения с pH 1,2, имитирующей желудочный сок, количество высвободившейся из всех

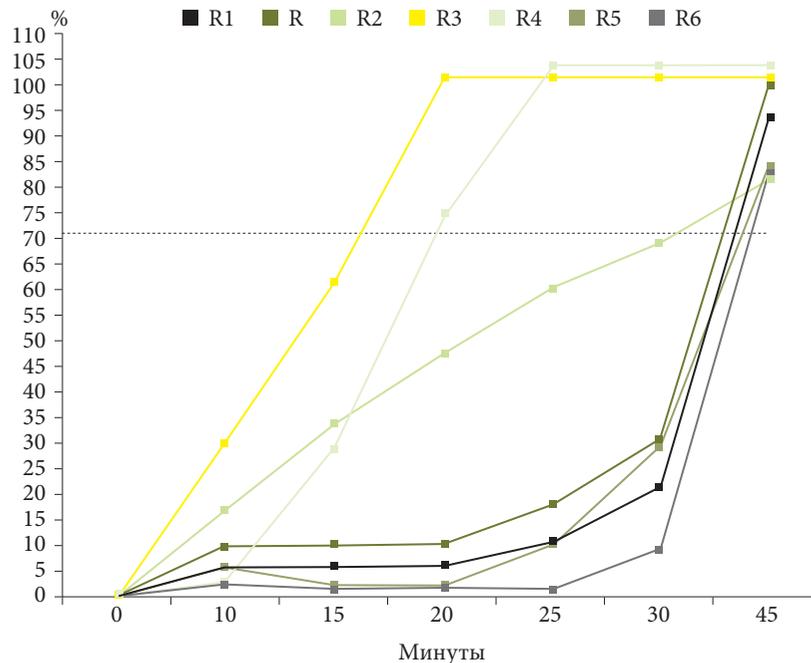


Рис. 1. Профили растворения рабепразола из таблеток (R, R1, R2, R5, R6) и капсул (R3, R4) в ФБР pH 6,8

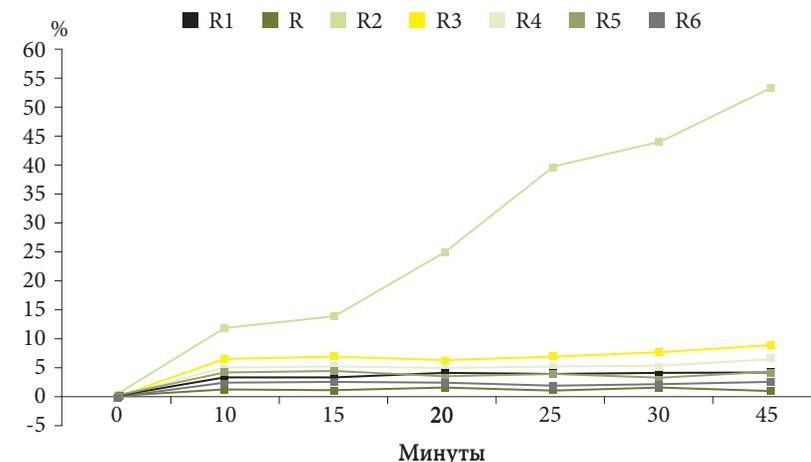


Рис. 2. Профили растворения рабепразола из таблеток (R, R1, R2, R5, R6) и капсул (R3, R4) в среде с pH 4,5



исследуемых ЛП АФС не превысило 3% (рис. 3).

Подобие профилей растворения рабепразола из таблеток и капсул 20 мг в разных средах подтверждали расчетом коэффициентов подобия f_2 , значения которых должны находиться в пределах 50–100 (таблица). Так, в среде 0,1 М HCl pH 1,2 подобными референтному препарату оказались все исследуемые ЛП рабепразола. Значения коэффициентов подобия в среде с pH 4,5 свидетельствуют об эквивалентности пяти препаратов (R1, R3, R4, R5 и R6) референтному ЛП, тогда как в среде с pH 6,8 подобие было установлено только для двух препаратов (R1 и R5).

При оценке биологической эквивалентности препаратов рабепразола по ТСКР *in vitro* установлено подобие профилей растворения рабепразола натрия из препаратов R1 и R5, что позволяет предположить их биоэквивалентность референтному препарату Париет. Другие исследованные ЛП эквивалентны оригинальному препарату не во всех средах, поэтому нельзя с уверенностью говорить об их биоэквивалентности.

Обсуждение

Основной тенденцией российского фармацевтического рынка на протяжении последних лет является переключение потребителя на воспроизведенные ЛП. В соответствии с данными аналитического отчета DSM Group, по итогам первых девяти месяцев 2019 г. доля оригинальных препаратов снизилась на 1,1% в рублях и на 0,6% в упаковках по сравнению с аналогичным периодом прошлого года. При этом отмечается значительное преобладание группы генерических ЛП – 62,7% в стоимостном и 84,4% в натуральном выражении. Согласно прогнозам, цифры будут увеличиваться (рис. 4) [2].

Как уже отмечалось, стоимость воспроизведенных ЛП обычно ниже, чем оригинальных ЛП, что объясняется отсутствием затрат производителя на поиск и разработку АФС, лекарственных форм, проведение полномасштабных клинических исследований,

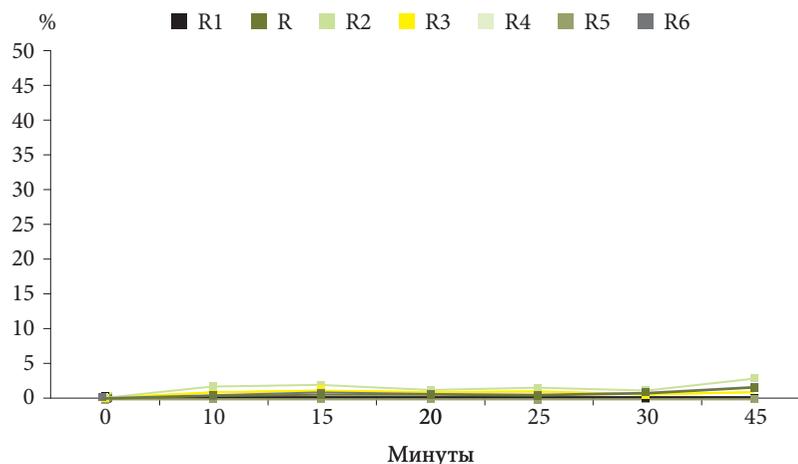


Рис. 3. Профили растворения рабепразола из таблеток (R, R1, R2, R5, R6) и капсул (R3, R4) в среде с pH 1,2

Коэффициенты подобия (f_2) профилей растворения рабепразола из таблеток и капсул 20 мг в различных средах

ЛП, условное обозначение	Среда растворения	Значение f_2	Подобие
R1	0,1 М раствор HCl, pH 1,2	99,74	Да
R2		94,09	Да
R3		97,23	Да
R4		90,83	Да
R5		90,83	Да
R6		99,22	Да
R1	ФБР1, pH 4,5	64,46	Да
R2		23,56	Нет
R3		58,76	Да
R4		66,02	Да
R5		77,76	Да
R6		88,70	Да
R1	ФБР2, pH 6,8	61,82	Да
R2		28,12	Нет
R3		10,10	Нет
R4		14,56	Нет
R5		54,61	Да
R6		44,10	Нет



Рис. 4. Соотношение объемов продаж оригинальных и воспроизведенных лекарственных препаратов на аптечном рынке России за первые девять месяцев 2018 г. и 2019 г.



а также на рекламу и продвижение [31].

Не все воспроизведенные лекарственные средства полностью соответствуют референтным препаратам. Исследование препаратов *in vitro* по ТСКР может в сравнительно короткие сроки разрешить вопросы биоэквивалентности, по крайней мере сразу выявить препараты, свойства которых не соответствуют таковым оригинального лекарственного средства.

В приведенном исследовании различных аналогов рабепразола на соответствие характеристикам оригинального препарата продемонстрировано, что лишь два из шести воспроизведенных средств могут в полной мере служить альтернативой референтному препарату. Быстрая растворимость большинства тестированных лекарственных средств в щелочной среде (рН 6,8) в отличие от оригинального рабепразола безусловно будет отражаться

на клинической эффективности препаратов в условиях повышенных значений рН, что наблюдается, например, при щелочных рефлюксах. Таким образом, остается вопрос выбора адекватной замены референтных препаратов по результатам исследования биоэквивалентности, первым этапом которого может быть ТСКР. ☉

*Авторы заявляют
об отсутствии
конфликта интересов.*

Литература

1. Олейникова Т.А., Пожидаева Д.Н. Анализ тенденций развития фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов в России // Ремедиум. 2018. № 5. С. 14–20.
2. Маркетинговое агентство DSM Group // dsm.ru/docs/analytics/january_2019_pharmacy_analysis.pdf (дата обращения 25.02.2019).
3. Шохин И.Е. Методологические основы исследований эквивалентности *in vitro* и моделирования высвобождения лекарственных средств в ЖКТ: специальность 14.04.02 «Фармацевтическая химия, фармакогнозия»: автореф. дисс. ... докт. фарм. наук. Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2016.
4. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (принят Государственной думой 24 марта 2010 г., одобрен Советом Федерации 31 марта 2010 г.).
5. Российская ассоциация правовой информации ГАРАНТ // base.garant.ru/12183677/2566bb22e8ef644e3daf60891ca345b2/#block_10000 (дата обращения 20.05.2019).
6. Постановление Правительства РФ от 28 октября 2015 г. № 1154 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения» // www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_188118/
7. Ивашкин В.Т., Шентулин 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.
8. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28. № 1. С. 55–70.
9. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI московские соглашения) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 2 (138). С. 3–21.
10. Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А. и др. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 5 (153). С. 4–18.
11. Guidance for industry: waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System. Rockville, MD: U. S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research. CDER, 2017. P. 19.
12. Guidelines on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr, EMA. 2010.
13. Japanese Pharmacopoeia, 17th edition (English Version). The Ministry of Health, Labour and Welfare, 2016.
14. Лапина О.Д., Сереброва С.Ю. Основные фармакокинетические характеристики ингибиторов протонного насоса и эффективность их действия. Пособие для врачей. М.: Принталлогги, 2016.
15. Бордин Д.С. Как выбрать ингибитор протонной помпы больному ГЭРБ? // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 2. С. 53–58.
16. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. и др. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: положения консенсуса Маастрихт V (2015 г.) // Архивъ внутренней медицины. 2017. Т. 7. № 2 (34). С. 85–94.
17. Маев И.В., Трухманов А.С. Клинико-функциональная оценка эффективности применения рабепразола, омепразола и эзомепразола у больных неэрозивной рефлюксной болезнью, ассоциированной с бронхиальной астмой // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2004. № 5. С. 22–30.
18. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Е., Гончаренко А.Ю. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы // Медицинский вестник МВД. 2013. № 3 (64). С. 9–14.
19. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Учебник. 2-е изд., перераб и доп. / под ред. В.Т. Ивашкина. М.: МЕДпресс-информ, 2013.



20. Multisource (Generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO Technical Report Series. № 1003. 2017. Annex 7.
21. Kinoshita Y., Ashida K., Hongo M. et al. Randomised clinical trial: a multicentre, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of rabeprazole 5 mg or 10 mg once daily in patients with non-erosive reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2011. Vol. 33. № 2. P. 213–224.
22. Ohning G.V., Walsh J.H., Pisegna J.R. et al. Rabeprazole is superior to omeprazole for the inhibition of peptone meal-stimulated gastric acid secretion in Helicobacter pylori-negative subjects // Aliment. Pharmacol. Ther. 2003. Vol. 14. № 9. P. 1109–1114.
23. Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю. Выбор ингибитора протонной помпы при проведении эрадикационной терапии Helicobacter pylori. Маастрихт V // РМЖ. 2017. Т. 25. № 10. С. 712–717.
24. Карева Е.Н. Рабепразол через призму «метаболизм – эффективность» // РМЖ. 2016. Т. 24. № 17. С. 1172–1176.
25. Марцевич С.Ю., Суворов А.Ю. Совместное использование клопидогрела и ингибиторов протонной помпы: есть ли нерешенные вопросы сегодня // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10. № 6. С. 665–671.
26. Государственный реестр лекарственных средств // grls.gosminzdrav.ru/GRLS.aspx (дата обращения 21.05.2019).
27. Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В. и др. Эффективность рабепразола для лечения кислотозависимых заболеваний // Медицинский совет. 2017. № 5. С. 116–118.
28. World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation Global Guideline: Helicobacter pylori in developing countries // J. Clin. Gastroenterol. 2011. Vol. 45. № 5. P. 383–388.
29. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease // Am. J. Gastroenterol. 2013. Vol. 108. № 3. P. 308–328.
30. 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.
31. Соколов А.В., Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К. и др. Пути обеспечения качества и безопасности генерических лекарственных препаратов // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2012. № 1. С. 43–49.
32. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
33. Василенко Г.Ф., Красных Л.М., Сереброва С.Ю. и др. Тест сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов, содержащих омепразол, воспроизводящий секреторные и моторно-эвакуаторные нарушения в желудке больных с кислотозависимыми заболеваниями // Химико-фармацевтический журнал. 2017. Т. 51. № 9. С. 55–59.
34. Бригас Е.Р., Успенская Е.В., Писарев В.В. Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата валсартан II класса биофармацевтической классификационной системы в соответствии с процедурой «биовер» // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 4. С. 152–157.
35. Шохин И.Е., Медведев Ю.В., Комаров Т.Н. и др. Изучение кинетики растворения инновационного антиретровирусного препарата Никавир[®] и его фиксированной комбинации с ламивудином (Фосфаладин[®]) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 2. С. 136–145.
36. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 13 июля 2005 г. № 01И-343/05 «О контроле качества вспомогательных веществ».
37. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М., 2018 // resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/index.html (дата обращения 08.06.2019).
38. Буракова М.А., Теслев А.А. Технология лекарственных форм заводского производства. Учебно-методическое пособие. СПб.: СПХФУ, 2014.

Biowaiver: Rabeprazole and Its Reproducible Analogs

O.V. Kalinina¹, I.E. Smekhova, PhD, Prof.¹, S.V. Okovityi, PhD, Prof.¹, N.V. Bakulina, PhD, Prof.², O.I. Solovyeva, PhD², I.G. Bakulin, PhD, Prof.²

¹ St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

² I.I. Mechnikov North-West State Medical University

Contact person: Natalya V. Bakulina, natalya.bakulina@szgmu.ru

The appearance on the domestic pharmacy market of a large number of reproduced drugs poses a practitioner with a difficult choice which of these drugs to give preference. The study of drug interchangeability can greatly affect the effectiveness and safety of pharmacotherapy. The article discusses the results of in vitro tests according to the 'biowaiver' procedure of the reference preparation rabeprazole and its reproduced analogues. According to the results of the study, it turned out that only two of the six studied drugs correspond to the reference rabeprazole according to the results of the comparative dissolution kinetics test.

Key words: comparative dissolution kinetic test, biowaiver, generic drug, interchangeability, rabeprazole



¹ Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

² Тверской
государственный
медицинский
университет

³ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Роль лактулозы в лечении геморроя

М.А. Данилов, к.м.н.¹, С.В. Быкова, к.м.н.¹, А.А. Хачатурян¹,
Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}

Адрес для переписки: Михаил Александрович Данилов, m.danilov@mknc.ru

Для цитирования: Данилов М.А., Быкова С.В., Хачатурян А.А., Бордин Д.С. Роль лактулозы в лечении геморроя // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 24. С. 34–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-24-34-38

Геморрой достаточно распространенное заболевание среди населения нашей планеты, чему способствуют малоподвижный образ жизни, тяжелые физические нагрузки, беременность, употребление алкоголя. Вероятно, самым важным фактором является хронический запор. Несмотря на наличие высокоэффективных медикаментов, полностью избавиться от геморроя без операции практически невозможно. Миниинвазивные методики лечения геморроя не обладают высокой эффективностью, а радикальные вмешательства имеют недостатки в виде длительной реабилитации и высокого болевого синдрома в послеоперационном периоде. Одной из важнейших составляющих успеха хирургического лечения геморроя является размягчение стула в послеоперационном периоде. Это достигается включением в рацион растительной клетчатки, обильного питья и лактулозы. Лактулоза позволяет корректировать консистенцию стула и способствует более быстрому восстановлению пациентов после оперативного лечения. При любой тактике ведения пациентов с геморроем, независимо от того, было оперативное вмешательство или нет, для уменьшения боли и дискомфорта во время дефекации особое внимание необходимо уделять консистенции стула.

Ключевые слова: геморрой, запор, дефекация, лактулоза

Геморрой – одно из самых распространенных заболеваний в мире, им страдает около 15% взрослого населения нашей планеты [1], а в структуре колопроктологических заболеваний на его долю приходится не менее 35–40% [2]. Геморрой одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин. В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости у лиц молодого трудоспособного возраста. Несмотря на различные виды профилактики геморроидальной болезни, полностью защититься от нее практически невозможно [3]. Причины – малоподвижный образ жизни, избыточный вес, отсутствие

физической нагрузки, вынужденное положение тела на рабочем месте (длительное пребывание в положении стоя или сидя), употребление алкоголя и пряностей, беременность и роды, а также западный стиль питания (переработанное мясо, подслащенные напитки, высокое содержание трансжиров и низкое количество растительной клетчатки). Указанные факторы приводят к изменению консистенции и нарушению пассажа каловых масс по толстой кишке [4].

Несомненную роль в развитии геморроя играет, с одной стороны, нарушение кровообращения в кавернозных образованиях за счет

уменьшения венозного оттока, с другой – дистрофические изменения в связочном аппарате геморроидальных узлов (связка Паркса, мышца Трейца) [5].

По форме геморрой подразделяют на внутренний, наружный и комбинированный, по течению – на острый и хронический [1, 6]. На начальной стадии геморроидальной болезни (первая) пациентов обычно беспокоят жжение, зуд, иногда примесь крови в стуле. На второй стадии обязательным критерием заболевания является выпадение геморроидальных узлов и самостоятельное их вправление, кровотечения могут отсутствовать. Основное отличие



третьей стадии от второй – необходимость использования ручного пособия для вправления геморроидальных узлов. Четвертая стадия характеризуется постоянным выпадением геморроидальных узлов и невозможностью их вправления. Отметим, что кровотечение – не обязательное условие при второй, третьей и даже четвертой стадии геморроидальной болезни.

Кроме болевого синдрома пациенты жалуются на выделение крови из заднего прохода при дефекации (примесь алой крови в стуле до выраженного окрашивания каловых масс кровью), а также наличие увеличенных геморроидальных узлов – наружных или внутренних [1, 7]. К более редким симптомам относятся дискомфорт, влажность, зуд, жжение в области заднего прохода, слизистые выделения из прямой кишки. Медикаментозное лечение геморроя главным образом носит симптоматический характер (анальгетический, гемостатический, противовоспалительный и т.д.) и позволяет обеспечить временную, зачастую непродолжительную, ремиссию. В этот период обычно забывают о необходимости назначения слабительных препаратов с целью размягчения стула.

Ранние стадии геморроя, в частности первая, в большинстве случаев не требуют хирургического лечения. Консервативная терапия направлена на купирование кровотечения. При второй стадии, как правило, требуется малоинвазивное лечение, такое как склеротерапия, латексное лигирование геморроидальных узлов. Иногда прибегают к такому методу лечения, как HAL-RAR – дезартеризация геморроидальных узлов под контролем доплера. Помимо основных малоинвазивных процедур для лечения геморроя существует еще около двух десятков разновидностей. К основным преимуществам малоинвазивного лечения относятся низкий и непродолжительный болевой синдром после манипуляции и короткий период реабилитации.

Обычно малоинвазивное лечение проводят в амбулаторных условиях или в стационарах кратковременного пребывания. На третьей и четвертой стадии геморроя показано радикальное хирургическое лечение – удаление

геморроидальных узлов. К этой категории операций можно отнести открытую (рис. 1) и закрытую геморроидэктомию (рис. 2), а также операцию Whitehead [5].

Взаимосвязь геморроя и запора

Большинство пациентов с диагнозом «геморрой» страдают хроническими запорами. По данным литературы, геморрой в отсутствие запоров встречается редко, как и хронический запор без геморроя [7]. Поэтому устранение запоров и размягчение стула – первоочередная задача при лечении геморроя.

Три крупных систематических обзора, включающих 50 эпидемиологических исследований взрослого населения, показали, что распространенность запоров колеблется в широких пределах – от 9,4 до 58,9% [8]. Ряд пациентов годами наблюдаются у гастроэнтерологов по поводу запора, не подозревая о наличии у них геморроя. Как следствие – заболевание диагностируют на третьей или четвертой стадии.

Основными клиническими симптомами хронического функционального запора являются [9]:

- сокращение актов дефекации до трех и менее в неделю;
- уменьшение объема каловых масс при дефекации (менее 35 г/сут);
- тип стула I–II по Бристольской шкале более чем в 25% дефекаций;
- ощущение неполного опорожнения прямой кишки;
- более 25% дефекаций сопровождаются натуживанием, иногда требуют пальцевого удаления каловых масс.

Перечисленные критерии наблюдаются в течение последних трех месяцев и впервые возникают как минимум за шесть месяцев до постановки диагноза.

Развитию запоров способствует ряд факторов, включая диету с низким содержанием клетчатки, малоподвижный образ жизни, побочные эффекты некоторых лекарственных средств и низкое потребление жидкости. Особого внимания заслуживает запор, возникающий на фоне применения ряда лекарственных средств (таблица) [10].

Таким образом, важно помнить, что запор – частый спутник геморроя.

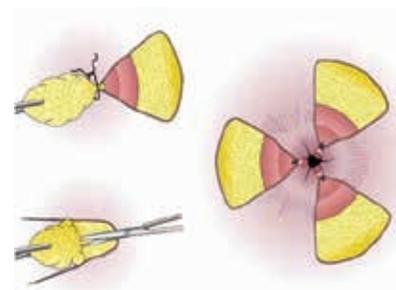


Рис. 1. Открытая геморроидэктомию по Миллигану – Моргану

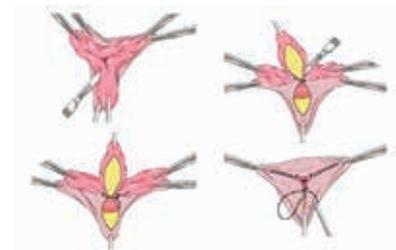


Рис. 2. Закрытая геморроидэктомию по Фергюссону

Консистенция стула – важный фактор в профилактике и лечении геморроя

Пациенты, страдающие геморроем, постоянно сталкиваются с мучительной дефекацией – выраженным болевым синдромом во время или после дефекации, а также зудом и жжением. Натуживание при дефекации создает еще большее напряжение, повышающее давление в венозных сплетениях прямой кишки. Натуживание усиливается при формировании слишком твердых каловых масс.

Консервативная терапия геморроя предполагает прежде всего нормализацию деятельности желудочно-кишечного тракта, размягчение стула и устранение запора за счет потребления адекватного количества жидкости и пищевых волокон. Необходимо внести изменения в рацион питания, включив в него продукты, богатые растительной клетчаткой. Рекомендуется употреблять достаточное количество жидкости, вести активный образ жизни. Однако может потребоваться и медикаментозное лечение.

В качестве источника пищевых волокон в нашей стране традиционно применяют пшеничные отруби,



Перечень лекарственных препаратов, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированного запора

Класс лекарственных средств	Препарат	Частота, %	Уровень доказательности
Антибиотики	Далбаванцин	18,2	A
Антихолинергические средства	Солифенацин	13–16	A
Антидепрессанты	Бупропион	5–10%	A
	Дулоксетин	5–15	A
	Флуоксетин	4–17,9	A
	Имипрамин	20	A
	Пароксетин	18–25	A
	Венлафаксин	15	A
Антипсихотики	Арипипразол	8–13	A
	Клозапин	14	
	Оланзапин	5–15	
	Кветиапин	8–10	
Противопаркинсонические препараты	Бромокриптин	Нд	Нд
Противосудорожные средства	Фенobarбитал	Нд	Нд
	Примидон	Нд	Нд
	Фенитоин	Нд	Нд
	Вальпроат	Нд	Нд
	Карбамазепин	Нд	Нд
	Клонидин	10	A
Антигипертензивные препараты	Гуанфацин	10–15	A
	Верапамил	7,3–42	A
	Фуросемид	29,2	B
Диуретики	Аторвастатин	21,4	B
Статины	Амиодарон	Нд	Нд
Противоаритмические	Колесевелам	8,7–11	A
Секвестранты желчных кислот	Колестипол	10	A
	Холестирамин		
	Урсодезоксихолевая кислота	9,7–26,4	B
Гепатопротекторное средство	Абиратерон	23	A
	Адо-трастузумаб	26,5	A
	Акситиниб	20	A
	Бевацизумаб	29–40	A
	Бикалутамид	22	A
	Децитабин	11	A
	Доксорубицин	41	A
	Темсиролимус	20	A
	Талидомид	54	A
Химиотерапевтические препараты	Циклофосфамид	Нд	Нд
	Винкристин	Нд	Нд
Бисфосфонаты	Золедроновая кислота	6–27	B
Иммунодепрессивные средства	Белатацепт	33	A
Препараты железа	Различные соли железа, в том числе сульфат железа	15,6	A
Алюминий-содержащие антациды	Гидроксид алюминия	Нд	Нд
	Оксид алюминия	Нд	Нд
Кальций-содержащие антациды	Карбонат кальция	Нд	Нд
Препараты висмута	Висмута трикалия дицитрат, висмута нитрат основной	Нд	Нд
Антагонисты серотониновых рецепторов (5-HT ₃ -рецепторов)	Алосетрон	32	A
	Гранисетрон	3–18	A
	Ондансетрон		
Нестероидные противовоспалительные препараты	Ибупрофен	19,4	B
Опиоидные анальгетики	Кодеин	10–21	A
	Фентанил	8–26	A
	Гидрокодон	10–29	A
	Гидроморфон	29	A
	Метадон	20	A
	Морфин	5,1–57	A

Примечание. Нд – нет данных.



льняное семя, семена, шелуху подорожника. Отдельное место занимают слабительные средства. Но для размягчения стула подходят далеко не все слабительные, а только те, которые формируют физиологичный, мягкий и естественный стул. Для этих целей наиболее оптимальной считается лактулоза (Дюфалак®), обладающая высокой водоудерживающей способностью, что позволяет избегать натуживания при дефекации. Однако само по себе устранение запора не является самостоятельным эффективным методом лечения геморроя, особенно при третьей-четвертой стадии [11].

Механизм действия лактулозы (Дюфалак®) изучен еще в 1960-х гг. Лактулоза, также известная как 1,4-бета-галактозид-фруктоза, представляет собой невсасывающийся синтетический дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы. В слизистой оболочке тонкой кишки человека нет ферментов, способных расщеплять лактулозу, поэтому она в неизменном виде достигает толстой кишки. В толстой кишке кишечные бактерии метаболизируют лактулозу до моносахаридов, короткоцепочечных жирных кислот, водорода и метана. Это приводит к снижению pH, гиперосмотическому эффекту и, как следствие, увеличению объема кишечного содержимого. Слабительный эффект также связан с сокращением времени транзита кишечного содержимого. В результате происходит стимуляция перистальтики кишечника, размягчается консистенция стула и восстанавливается физиологический ритм опорожнения кишечника. Лактулоза способствует повышенному поглощению аммиака кишечными бактериями, которые используют его в качестве источника азота для синтеза белка. Лактулоза оказывает пребиотическое действие, усиливая рост полезных бактерий, таких как бифидо- и лактобактерии, а также способствует подавлению роста потенциально патогенных бактерий, что обеспечивает благоприятный баланс кишечной флоры [12].

Лактулоза незначительно всасывается в кишечнике, а ее действие преимущественно локализовано в толстой кишке. У некоторых больных может отмечаться повышенное вздутие и урчание в животе. Как правило, такие симптомы исчезают через несколько дней. Поэтому рекомендован индивидуальный подбор дозы препарата до формирования мягкого стула. Обычно больные получают Дюфалак® по 15–45 мл (в среднем 30 мл) в начале лечения, затем переходят на поддерживающую терапию 15–30 мл. Принимать препарат можно однократно или в два приема независимо от приема пищи.

Особенности ведения пациентов при хирургическом лечении

Независимо от выбранной тактики хирургического лечения основными задачами послеоперационного периода являются купирование боли и сокращение реабилитационного периода. Выраженность болевого синдрома во многом зависит от объема и вида хирургического вмешательства, а также от консистенции стула после операции. В настоящее время полноценная механическая подготовка кишечника к хирургическим вмешательствам по поводу геморроя не требуется. Назначение пищевых волокон и слабительных препаратов при подготовке к операции и в послеоперационном периоде имеет более доказанную эффективность [6].

Послеоперационный период, особенно ранний (первые три дня после операции), – наиболее важный и одновременно тяжелый для пациента. Как правило, в первые три дня после операции случается стул и удовлетворенность пациента лечением напрямую зависит от уровня болевого синдрома при первом акте дефекации. Несомненно, на интенсивность боли влияет множество факторов: вид операции, использование определенных энергетических ресурсов (ультразвуковой скальпель, bipolarный коагулятор, лазер и т.д.), национальность (очень низкий болевой порог у жителей Кавказа). Конечно, одним из основных

факторов является консистенция стула [13].

Как на этапе подготовки к операции, так и в послеоперационном периоде важно регулировать консистенцию стула с помощью препаратов для размягчения стула, в том числе пребиотиков [14]. Препарат с пребиотическим эффектом Дюфалак® помимо размягчающего эффекта характеризуется положительным влиянием на микрофлору толстой кишки [12, 15].

Следует отметить, что использование растительной клетчатки и обильного питья (не менее 1500 мл/сут) эффективно при длительном соблюдении режима и тщательном подборе дозы. Поэтому в послеоперационном периоде не всегда удается добиться должного эффекта [16, 17]. Напротив, использование лактулозы (Дюфалак®) перед и после операции способствует более быстрому размягчению стула и значимому уменьшению болевого синдрома во время акта дефекации [18].

Таким образом, рекомендации по здоровому образу жизни, правильному питанию, своевременной коррекции запора и размягчению стула с использованием препарата Дюфалак® играют важную роль в профилактике и лечении геморроидальной болезни. В послеоперационном периоде данный препарат позволяет корректировать консистенцию стула и способствует более быстрому восстановлению пациентов после оперативного лечения.

Необходимо отметить, что геморрой нередко носит хронический или повторяющийся характер. Поэтому дополнительное преимущество препарата Дюфалак® состоит в возможности его длительного применения. Препарат имеет высокий профиль безопасности и разрешен к применению у беременных и кормящих женщин с повышенным риском развития геморроя во время беременности и в послеродовом периоде. За счет пребиотического действия Дюфалак® нормализует здоровый баланс микрофлоры кишечника, восстанавливая его, и оказывает длительный эффект в нормализации стула. ●



Литература

1. Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. Геморрой. М.: Митра-Пресс, 2002. С. 198.
2. Демин Н.В. Геморрой – клиника, диагностика, лечение // РМЖ. 2007. Т. 15. № 29. С. 217.
3. Ривкин В.Л., Капуллер Л.Л. Геморрой. М.: Медпрактика, 2000. С. 160.
4. Ривкин В.Л. Современные представления о патогенезе, формах и лечении геморроя // Consilium Medicum. 2017. Т. 19. № 7–1. С. 57–61.
5. Данилов М.А., Атрощенко А.О., Поздняков С.В. Непосредственные и отдаленные результаты выполнения операции Whitehead // Врач. 2019. Т. 30. № 5. С. 79–83.
6. Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids: a coloproctologist's view // World J. Gastroenterol. 2015. Vol. 21. № 31. P. 9245–9252.
7. Loder P.B., Kamm M.A., Nicholls R.J., Phillips R.K. Haemorrhoids: pathology, pathophysiology and aetiology // Br. J. Surg. 1994. Vol. 81. № 7. P. 946–954.
8. Werth B.L., Williams K.A., Fisher M.J., Pont L.G. Defining constipation to estimate its prevalence in the community: results from a national survey // BMC Gastroenterol. 2019. Vol. 19. № 1. P. 75.
9. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV // Gastroenterology. 2016.
10. Остроумова О.Д., Шахова Е.Ю., Кочетков В.И. Лекарственно-индуцированный запор // Доказательная гастроэнтерология. 2020. Т. 9. № 1. С. 20–31.
11. Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Титов А.Ю. и др. Клинические рекомендации ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению геморроя // Колопроктология. 2019. Т. 18. № 1 (67). С. 7–38.
12. Mukherjee S., John S. Lactulose // StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
13. Simillis C., Thoukididou S.N., Slessor A.A. et al. Systematic review and network meta-analysis comparing clinical outcomes and effectiveness of surgical treatments for haemorrhoids // Br. J. Surg. 2015. Vol. 102. № 13. P. 1603–1618.
14. Eberlin M., Landes S., Biber-Feiter D., Michel M.C. Impact of guideline awareness in public pharmacies on counseling of patients with acute or chronic constipation in a survey of pharmacy personnel // BMC Gastroenterol. 2020. Vol. 20. № 1. P. 191.
15. Nath A., Haktanirlar G., Varga A. et al. Biological activities of lactose-derived prebiotics and symbiotic with probiotics on gastrointestinal system // Medicina (Kaunas). 2018. Vol. 54. № 2. P. 18.
16. Рыкова С.М. Применение растительных препаратов при лечении запора // Трудный пациент. 2018. Т. 16. № 6. С. 26–33.
17. Рябцева С.А., Храмов А.Г., Будкевич Р.О. Физиологические аспекты, механизмы действия и применение лактулозы // Вопросы питания. 2020. Т. 89. № 2. С. 5–20.
18. Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. Геморрой: современная тактика лечения // РМЖ. 2001. Т. 9. № 13–14. С. 551–555.

The Role of Lactulose in the Treatment of Hemorrhoids

M.A. Danilov, PhD¹, S.V. Bykova, PhD¹, A.A. Khachturyan¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,2,3}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center

² Tver State Medical University

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Mikhail A. Danilov, m.danilov@mknc.ru

Hemorrhoids are fairly common disease among the population of our planet, which is stimulated by the sedentary lifestyle, heavy physical activity, pregnancy, and alcohol consumption. Probably the most important factor is chronic constipation. Despite the availability of highly effective medications, it is almost impossible to get rid of hemorrhoids completely without surgery. Minimally invasive methods of hemorrhoids treatment are not highly effective, and radical interventions have disadvantages in the form of long-term rehabilitation and high pain in the postoperative period. One of the most important components of the success of hemorrhoids surgical treatment is the softening of the bowel movements in the postoperative period. This is achieved by including plant fiber, heavy drinking, and lactulose in the diet. Lactulose allows correcting the consistency of the bowel movements and contributes to a faster recovery of patients after surgery. In any strategy for managing patients with hemorrhoids, regardless of whether there was surgery or not, to reduce pain and discomfort during defecation, special attention should be paid to the consistency of the bowel movements.

Key words: hemorrhoids, constipation, defecation, lactulose

ЖИЗНЬ С ГЕМОРРОЕМ МОЖЕТ БЫТЬ ЛЕГЧЕ!

- Дюфалак®, размягчая стул, мягко очищает кишечник и способствует уменьшению боли и дискомфорта при походе в туалет^{1,2}
- Дюфалак® подходит для длительного применения, что важно при хроническом геморрое^{1,3}



Дюфалак®

Регистрационный номер: П N011717/02 для Дюфалак® (сироп 667 мг/мл), ЛП-000542 для Дюфалак® (сироп [со сливовым вкусом], 667 мг/мл), МНН: лактулоза. Показания к применению: запор; регуляция физиологического ритма опорожнения толстой кишки. Размягчение стула в медицинских целях (геморрой, состояние после операции на толстой кишке и в области анального отверстия). Печеночная энцефалопатия у взрослых: лечение и профилактика печеночной комы или прекомы. Противопоказания: галактоземия, непроходимость, перфорация или риск перфорации желудочно-кишечного тракта; повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, непереносимость галактозы или фруктозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью: ректальные кровотечения, недиагностированные колостомы, илеостомы. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: * можно назначать во время беременности и в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы: * препарат предназначен для приема внутрь, а также для ректального введения. Доза при лечении запора или для размягчения стула в медицинских целях. Взрослые и подростки для лечения запора: начальная доза – 15-45 мл, поддерживающая – 15-30 мл; дети 7-14 лет: начальная доза – 15 мл, поддерживающая – 10-15 мл; дети 1-6 лет: начальная и поддерживающая доза – 5-10 мл; дети до 1 года: начальная и поддерживающая доза – до 5 мл. Доза при лечении печеночной энцефалопатии (взрослые) Для приема внутрь. Начальная доза 3-4 раза в день по 30-45 мл. Затем переходят на индивидуально подобранную поддерживающую дозу так, чтобы мягкий стул был максимально 2-3 раза в день. Для ректального введения. В случае прекомаозного состояния или состоянии комы препарат может быть назначен в виде клизмы с удержанием (300 мл препарата/700 мл воды). Клизму следует удерживать в течение 30-60 минут, процедуру следует повторять каждые 4-6 часов, до тех пор, пока не станет возможным назначение препарата перорально. Побочное действие: * со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, метеоризм, боль в области живота, тошнота, рвота. Передозировка: * при приеме очень высокой дозы возможны боль в области живота и диарея. Лечение: прекращение приема препарата или уменьшение дозы. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: * исследования по взаимодействию с другими лекарственными препаратами не проводились. Особые указания: * при лечении печеночной энцефалопатии обычно назначают более высокие дозы препарата, и содержание в нем сахара должно учитываться в отношении пациентов с сахарным диабетом. Влияние на способность к управлению автомобилем и другими механизмами: применение препарата Дюфалак® не влияет или оказывает незначительное влияние на способность к управлению автомобилем и механизмами. * Полная информация по препаратам представлена в инструкциях по медицинскому применению. СИП от 27.12.2019 на основании ИМП Дюфалак® (сироп, 667 мг/мл) от 23.08.2018 и ИМП Дюфалак® (сироп [со сливовым вкусом], 667 мг/мл) от 22.05.2018.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфалак®, сироп 667 мг/мл, от 23.08.2018 и инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфалак®, сироп [со сливовым вкусом] 667 мг/мл, от 22.05.2018.
2. London N.J.M., Bramley P.D., Winkle R. «Effect of four days of preoperative lactulose on posthaemorrhoidectomy pain: Results of placebo controlled trial.» Br Med J, 1987, 295 (6594) 363 – 4.
3. Boisson J. Traitement de la constipation chronique par Duphalac® Tolerance a long terme. M.C.D. 1995-24 №8 439-444.

RUS2158479 от 27.08.2020

ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., д. 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис» Тел.: (495) 258 42 80, факс: +7 (495) 258 42 81, www.ru.abbott, www.duphalac.ru

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Клинические и патогенетические параллели функциональной диспепсии и синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке

Ю.А. Кучерявый, к.м.н., Д.Н. Андреев, к.м.н.

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

Для цитирования: Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Клинические и патогенетические параллели функциональной диспепсии и синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 24. С. 40–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-24-40-44

В статье обсуждаются клинические и патогенетические параллели функциональной диспепсии (ФД) и синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке. К настоящему моменту получены данные, что ФД нередко ассоциируется с СИБР. Видимо, такая связь детерминирована альтерацией моторики желудочно-кишечного тракта, причинные факторы которой могут быть гетерогенны. Низкая эффективность традиционных методов фармакотерапии ФД может быть обусловлена персистирующим характером СИБР, требующим своевременной диагностики и последующей коррекции.

Ключевые слова: диспепсия, функциональная диспепсия, синдром избыточного бактериального роста, рифаксимин-α

В настоящее время термин «диспепсия» (диспепсический синдром, от греч. – плохое пищеварение) определяется как комплекс симптомов дискомфорта, связанный с приемом пищи и свидетельствующий о нарушении моторной и сенситивной функции желудка [1]. В клинической практике симптомы, характерные для синдрома диспепсии, весьма неспецифичны и включают боль в эпигастральной области, эпигастральное жжение, постпрандиальное чувство переполнения и раннее насыщение [2, 3]. В странах Западной Европы такие симптомы диспепсии встречаются у 30–40% населения и становятся причиной 4–5% всех обращений к врачу [1, 4]. При этом статистически показано, что лишь у 40%

пациентов данные проявления объясняются органической патологией, в то время как у большинства больных они подпадают под критерии функциональной диспепсии (ФД) [3].

В соответствии с Римскими критериями IV пересмотра (2016 г.), под термином «функциональная диспепсия» понимают наличие одного и более симптомов у пациента – боль или жжение в эпигастрии, чувство переполнения в эпигастрии или раннее насыщение при отсутствии данных об органической (вторичной) патологии, способной объяснить эти симптомы [5]. Распространенность истинной ФД среди взрослого населения достигает 15–20% с ежегодным показателем заболеваемости 1–6% [6–8]. В последней работе, системати-

зирующей эпидемиологические данные о ФД в различных регионах мира, приведены показатели распространенности заболевания в западной и восточной популяциях – 9,8–20,2 и 5,3–12,8% соответственно [9].

В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что изолированная ФД встречается относительно редко. Как правило, данное патологическое состояние сочетается с другими функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [10]. При этом чаще наблюдается перекрест ФД с синдромом раздраженного кишечника (СРК) [10].

Исходя из современных представлений, СРК – функциональное расстройство ЖКТ, проявляющееся периодической болью

в животе, связанной с изменением кратности дефекаций и/или изменением консистенции стула [11]. Нарушение функции кишечника у пациентов с СРК обычно сопровождается избыточным газообразованием и вздутием живота [10].

В крупнейшем метаанализе распространенность СРК у пациентов с ФД составила 37% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 30–45) по сравнению с 7% (95% ДИ 5–10) у лиц без проявлений диспепсии. Суммарное отношение шансов (ОШ) для СРК у пациентов с диспепсией – 8 (95% ДИ 5,74–11,16) [12]. Сочетание ФД и СРК имело место у 46% бельгийских пациентов с ФД (преимущественно лиц женского пола), у 16,9–24,8% китайских пациентов, у 20,8% южнокорейских [13–15]. В педиатрической практике перекрест ФД и СРК зарегистрирован у 33% пациентов [16].

В недавнем популяционном исследовании M. von Wulffen и соавт. (2019 г.) показали, что у пациентов с тяжелыми клиническими проявлениями ФД, значительно влияющими на качество жизни, риск наличия перекреста с СРК многократно выше (ОШ 9,0; 95% ДИ 3,5–22,7) [17].

Сегодня известно, что СРК часто сочетается с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке [18]. Согласно последним рекомендациям ACG (2020 г.), СИБР представляет собой клинический синдром, характеризующийся значительным увеличением количества бактерий в тонкой кишке и проявляющийся симптомами со стороны ЖКТ [19]. К проявлениям СИБР относят вздутие живота, флатуленцию, тошноту, абдоминальную боль, диарею или запор, что затрудняет дифференцировку этого состояния с СРК или ФД [18, 19].

Недавний метаанализ B. Chen и соавт. (2018 г.), обобщивший результаты 50 исследований (8398 пациентов с СРК, 1432 пациента контрольной группы), подтвердил, что СИБР многократно

чаще выявляется у больных СРК (ОШ 4,7; 95% ДИ 3,1–7,2) [20].

Базисом патофизиологии ФД и СРК являются изменения моторики ЖКТ. Так, для ФД характерны замедление эвакуаторной функции и нарушение адаптивной релаксации желудка, тогда как для СРК – изменение характера ультрапропульсивных сокращений толстой кишки [1, 21]. Вместе с тем изменения моторики ЖКТ служат фактором риска развития СИБР [18]. В поддержании микробиологического гомеостаза тонкой кишки особое значение имеет мигрирующий моторный комплекс III фазы, представляющий собой интенсивное фазовое и тоническое сокращение, которое начинается в желудке или проксимальном отделе кишечника и распространяется к толстой кишке, продвигая химус, а также эвакуируя микроорганизмы из тонкой кишки, обеспечивая естественную защиту от СИБР [19, 22, 23].

Сочетание СРК и/или ФД с билиарной дисфункцией в настоящий момент недостаточно изучено. При этом у пациентов с функциональными заболеваниями билиарного тракта нередко регистрируется дуоденогастральный рефлюкс, вклад которого в генез симптомов диспепсии также недооценен. В небольшом недавнем японском исследовании с назогастральной интубацией и аспирацией желудочного содержимого, проведением иммуноферментного анализа аспириатов зафиксировано высокое содержание желчных кислот у пациентов с ФД по сравнению с пациентами контрольной группы [24].

Достоверно известно, что желчные кислоты играют непосредственную роль в регуляции моторики нижних отделов ЖКТ, а также оказывают детергентное воздействие на мембраны бактериальных клеток, обеспечивая протекцию от СИБР [18, 19]. Косвенным подтверждением этого являются данные о том, что СИБР достаточно часто встречается у пациентов с циррозом печени, при котором на-

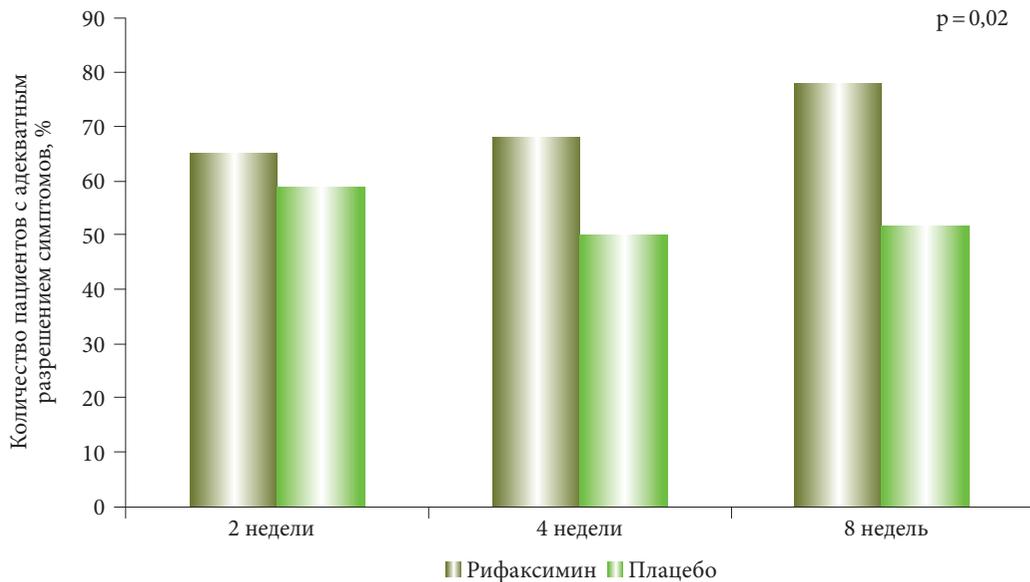
рушается композиция желчных кислот в тонкой кишке [25]. При этом частота регистрации СИБР возрастает при увеличении класса цирроза по шкале Чайлда – Пью [26].

Как известно, фактором риска развития СИБР может быть характер питания человека. Пациентам с ФД присущ измененный режим питания – быстрое принятие пищи, частые пропуски стандартных приемов пищи и увеличение интервалов между приемами пищи [27, 28]. Пациенты с ФД потребляют меньше пищевых волокон, и у них, как правило, наблюдается гиперчувствительность к жиру [28]. Многие из перечисленных пищевых паттернов характерны для СИБР, что, видимо, обусловлено опосредованным изменением моторики ЖКТ [29].

Вздутие живота, связанное с повышенным газообразованием, относится к чрезвычайно распространенным симптомам, частота которых превышает 15% в странах Северной Америки и Азии [30–32]. Это одно из наиболее частых проявлений функциональных заболеваний ЖКТ, включая СРК и ФД [1, 10, 21, 33, 34]. При этом вздутие живота при СИБР и ФД трудно дифференцировать [32].

Необходимо отметить, что СИБР не всегда имеет яркие клинические проявления, тогда как патологические результаты водородного дыхательного теста регистрируются часто [18, 35, 36]. В недавнем исследовании G. Petzold и соавт. (2019 г.) было показано, что у 44,4% пациентов с ФД отмечаются аномальные результаты водородного дыхательного теста, характерные для СИБР [37]. Вместе с тем, в соответствии с последними зарубежными и национальными рекомендациями, диагностика СИБР не является обязательной при ФД [5, 38, 39]. Таким образом, объективизация истинной частоты СИБР при ФД не представляется возможной.

В настоящее время базовой медикаментозной терапией ФД, вклю-



Регресс симптомов диспепсии на фоне терапии рифаксимином

чая синдром эпигастральной боли и его сочетание с постпрандиальным дистресс-синдромом, признаны ингибиторы протонной помпы (ИПП) [5, 38–41]. В раннем метаанализе, обобщившем результаты 11 исследований (3134 пациента), было показано, что у лиц, принимавших ИПП, риск развития СИБР был значительно выше (ОШ 2,282; 95% ДИ 1,238–4,205), чем в популяции пациентов, не получавших ИПП [42]. Эти данные были подтверждены в более поздней метааналитической работе, включавшей 19 исследований с общим количеством пациентов свыше 7000. ОШ СИБР у пациентов, принимавших ИПП, составило 1,71 (95% ДИ 1,20–2,43) [43]. В недавнем кросс-секционном исследовании было показано, что использование прокинетики у пациентов, принимающих ИПП, способно снизить риск СИБР за счет повышения моторики нижних отделов ЖКТ [44]. Вместе с тем в данной работе в качестве прокинетики использовался левосульпирид, недоступный в нашей стране. В свою очередь препараты, назначаемые при постпрандиальном дистресс-синдроме в России (итоприд, Иберогаст), прямо не влияют на композицию микро-

биоты, а также не могут способствовать полному устранению СИБР [1]. Доступные на сегодняшний день методы медикаментозного лечения ФД характеризуются субоптимальной эффективностью. Подтверждение тому – последние метаанализы, демонстрирующие высокие показатели NNT при использовании как ИПП (NNT 13), так и прокинетики (NNT 7) [45, 46]. Эти данные открывают перспективы поиска новых решений, связанных с оптимизацией терапии ФД. Не исключено, что персистирующий характер СИБР у больных ФД может определять рефрактерность к стандартным подходам к фармакотерапии этого функционального заболевания ЖКТ. Действительно, в одном небольшом японском исследовании у 7% пациентов с рефрактерной ФД был выявлен СИБР по данным водородного дыхательного теста [47]. В рамках лечения СИБР целесообразно использовать неабсорбируемый антибиотик рифаксимин-α (Альфа Нормикс), эффективно подавляющий избыточный рост бактерий в кишечнике [48, 49]. Рифаксимин-α необратимо связывается с бета-субъединицей ДНК-зависимой РНК полимеразы, что приводит

к ингибированию синтеза РНК и белков бактерий, способствуя снижению патогенной кишечной бактериальной нагрузки [49]. В одном из последних метаанализов (32 исследования, 1331 пациент) было показано, что применение рифаксимина-α приводит к эффективному разрешению СИБР в 72,9% (95% ДИ 65,5–79,8) [50]. Обращают на себя внимание результаты недавнего рандомизированного плацебоконтролируемого исследования по применению рифаксимина-α у пациентов с ФД [51]. В рамках данной работы 86 пациентов с ФД были рандомизированы на две группы. Больным первой группы назначали рифаксимин-α 400 мг три раза в сутки, пациентам второй – плацебо в течение двух недель. Период наблюдения за больными составил восемь недель. К этому сроку в группе рифаксимина-α пациентов, отмечавших значительное разрешение симптоматики (адекватное облегчение), было статистически больше, чем в контрольной группе (78 против 52%; $p = 0,02$) (рисунок) [51]. Рифаксимин-α превосходил плацебо и в отношении купирования таких симптомов, как раннее насыщение и вздутие живота, к четвертой неделе наблюдения. Частота побочных явлений была одинаковой в обеих группах [51]. Таким образом, результаты этого пилотного исследования наглядно показывают обоснованность диагностики СИБР у пациентов с ФД и его последующей коррекции с использованием рифаксимина-α. Резюмируя изложенное, следует отметить, что ФД часто ассоциирована с СИБР. Вероятно, такая связь детерминирована альтерацией моторики ЖКТ, причинные факторы которой могут быть гетерогенны. Низкая эффективность конвенционных методов фармакотерапии ФД может быть обусловлена персистирующим характером СИБР, требующим своевременной диагностики и коррекции. ●

Литература

1. *Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А.* Функциональная диспепсия. М.: Ремедиум, 2019.
2. *Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т.* Кислотозависимые заболевания. М.: Ремедиум, 2020.
3. *Voiosu T.A., Giurcan R., Voiosu A.M., Voiosu M.R.* Functional dyspepsia today // *Maedica (Buchar.)*. 2013. Vol. 8. № 1. P. 68–74.
4. *Mahadeva S., Gok K.L.* Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12. № 17. P. 2661–2666.
5. *Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L. et al.* Gastroduodenal disorders // *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150. № 6. P. 1380–1392.
6. *Agreus L.* Natural history of dyspepsia // *Gut*. 2002. Vol. 50. Suppl. 4. P. iv2–iv9.
7. *El-Serag H.B., Talley N.J.* Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 19. № 6. P. 643–654.
8. *Tack J., Talley N.J.* Functional dyspepsia – symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 10. № 3. P. 134–141.
9. *Mahadeva S., Ford A.C.* Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West // *Neurogastroenterol. Motil.* 2016. Vol. 28. № 2. P. 167–174.
10. *Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др.* Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017. Т. 27. № 1. С. 4–11.
11. *Lacy B.E., Mearin F., Chang L. et al.* Bowel disorders // *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150. № 6. P. 1393–1407.
12. *Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P.* Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 8. № 5. P. 401–409.
13. *Corsetti M., Caenepeel P., Fischler B. et al.* Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 99. № 6. P. 1152–1159.
14. *Hu W.H., Wong W.M., Lam C.L. et al.* Anxiety but not depression determines health care-seeking behaviour in Chinese patients with dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002. Vol. 16. № 12. P. 2081–2088.
15. *Wang A., Liao X., Xiong L. et al.* The clinical overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on Rome III criteria // *BMC Gastroenterol.* 2008. Vol. 8. ID 43.
16. *Friesen C.A., Rosen J.M., Schurman J.V.* Prevalence of overlap syndromes and symptoms in pediatric functional dyspepsia // *BMC Gastroenterol.* 2016. Vol. 16. № 1. P. 75.
17. *Von Wulffen M., Talley N.J., Hammer J. et al.* Overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia in the clinical setting: prevalence and risk factors // *Dig. Dis. Sci.* 2019. Vol. 64. № 2. P. 480–486.
18. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Ивашкина Н.Ю.* Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: клиническое значение, критерии диагностики и терапевтическая тактика // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2016. № 3 (16). С. 118–125.
19. *Pimentel M., Saad R.J., Long M.D., Rao S.S.C.* ACG clinical guideline: small intestinal bacterial overgrowth // *Am. J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 115. № 2. P. 165–178.
20. *Chen B., Kim J.J., Zhang Y. et al.* Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis // *J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 53. № 7. P. 807–818.
21. *Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н.* Синдром раздраженного кишечника с позиций современной фундаментальной и клинической медицины. М., 2019.
22. *Vantrappen G., Janssens J., Hellemans J. et al.* The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine // *J. Clin. Invest.* 1977. Vol. 59. № 6. P. 1158–1166.
23. *Code C.F., Marlett J.A.* The interdigestive myo-electric complex of the stomach and small bowel of dogs // *J. Physiol.* 1975. Vol. 246. № 2. P. 289–309.
24. *Igarashi M., Nakae H., Matsuoka T. et al.* Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia // *BMJ Open Gastroenterol.* 2017. Vol. 4. № 1. P. e000144.
25. *Madrid A.M., Cumsille F., Defilippi C.* Altered small bowel motility in patients with liver cirrhosis depends on severity of liver disease // *Dig. Dis. Sci.* 1997. Vol. 42. № 4. P. 738–742.
26. *Pande C., Kumar A., Sarin S.K.* Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 29. № 12. P. 1273–1281.
27. *Carvalho R.V., Lorena S.L., Almeida J.R., Mesquita M.A.* Food intolerance, diet composition, and eating patterns in functional dyspepsia patients // *Dig. Dis. Sci.* 2010. Vol. 55. № 1. P. 60–65.
28. *Морозов С.В.* Синдром функциональной диспепсии: роль алиментарных факторов в патогенезе и лечении // *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2012. № 2. С. 86–91.
29. *Пилипенко В.И., Исаков В.А., Власова А.В. и др.* Роль пищевого разнообразия рациона в формировании синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке // *Вопросы питания*. 2020. Т. 89. № 1. С. 54–63.
30. *Jiang X., Locke G.R., Choung R.S. et al.* Prevalence and risk factors for abdominal bloating and visible distention: a population-based study // *Gut*. 2008. Vol. 57. № 6. P. 756–763.

31. Ringel Y., Williams R.E., Kalilani L., Cook S.F. Prevalence, characteristics, and impact of bloating symptoms in patients with irritable bowel syndrome // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2009. Vol. 7. № 1. P. 68–72.
32. Sandler R.S., Stewart W.F., Liberman J.N. et al. Abdominal pain, bloating, and diarrhea in the United States // Dig. Dis. Sci. 2000. Vol. 45. № 6. P. 1166–1171.
33. Маев И.В., Бордин Д.С., Еремина Е. Ю. и др. Синдром раздраженного кишечника. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лечения (обзор) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 158 (10). С. 68–73.
34. Dumitrascu D.L., Babin A., Bordin D.S. et al. Recent data on irritable bowel syndrome from some Central and East European countries // J. Gastrointestin. Liver Dis. 2020. Vol. 29. № 2. P. 247–250.
35. Yoon K., Kim N., Lee J.Y. et al. Clinical response of rifaximin treatment in patients with abdominal bloating // Korean J. Gastroenterol. 2018. Vol. 72. № 3. P. 121–127.
36. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Синдром избыточного бактериального роста // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. Т. 20. № 5. С. 63–68.
37. Petzold G., Amanzada A., Gress T.M. et al. High prevalence of pathological hydrogen breath tests in patients with functional dyspepsia // Digestion. 2019. Vol. 100. № 3. P. 186–191.
38. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шентулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 1. С. 50–61.
39. Moayyedi P.M., Lacy B.E., Andrews C.N. et al. ACG and CAG clinical guideline: management of dyspepsia // Am. J. Gastroenterol. 2017. Vol. 112. № 7. P. 988–1013.
40. Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А. и др. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 5 (153). С. 4–18.
41. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 2 (138). С. 3–21.
42. Lo W.K., Chan W.W. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013. Vol. 11. № 5. P. 483–490.
43. Su T., Lai S., Lee A. et al. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth // J. Gastroenterol. 2018. Vol. 53. № 1. P. 27–36.
44. Revaiah P.C., Kochhar R., Rana S.V. et al. Risk of small intestinal bacterial overgrowth in patients receiving proton pump inhibitors versus proton pump inhibitors plus prokinetics // JGH Open. 2018. Vol. 2. № 2. P. 47–53.
45. Pinto-Sanchez M.I., Yuan Y., Hassan A. et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 11. CD 011194.
46. Pittayanon R., Yuan Y., Bollegala N.P. et al. Prokinetics for functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials // Am. J. Gastroenterol. 2019. Vol. 114. № 2. P. 233–243.
47. Shimura S., Ishimura N., Mikami H. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with refractory functional gastrointestinal disorders // J. Neurogastroenterol. Motil. 2016. Vol. 22. № 1. P. 60–68.
48. Laterza L., Ianiro G., Scoleri I. et al. Rifaximin for the treatment of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome // Expert Opin. Pharmacother. 2015. Vol. 16. № 4. P. 607–615.
49. Calanni F., Renzulli C., Barbanti M., Viscomi G.C. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity // J. Antibiot. (Tokyo). 2014. Vol. 67. № 9. P. 667–670.
50. Gatta L., Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth // Aliment. Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 45. № 5. P. 604–616.
51. Tan V.P., Liu K.S., Lam F.Y. et al. Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia // Aliment. Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 45. № 6. P. 767–776.

Clinical and Pathogenetic Parallels of Functional Dyspepsia and Syndrome of Small Intestinal Bacterial Overgrowth

Yu.A. Kucheryavy, PhD, D.N. Andreyev, PhD

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

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

The article discusses the clinical and pathogenetic parallels of functional dyspepsia (FD) and small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). To date, there is evidence that FD is often associated with SIBO. Apparently, this relationship is determined by alterations of the gastrointestinal motility, the causal factors of which may be heterogeneous. The low effectiveness of traditional methods of pharmacotherapy for FD may be conditioned by the persistent nature of SIBO, which requires timely diagnosis and subsequent correction.

Key words: dyspepsia, functional dyspepsia, small intestinal bacterial overgrowth, rifaximin- α

11-12
декабря
2020



МОСКВА



VIII
ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС
АССОЦИАЦИИ
ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ
И ИММУНОЛОГОВ
РОССИИ

г. Москва, пл. Европы, 2,
отель «Рэдиссон Славянская»

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:

MiCE Partner
MEETINGS INCENTIVES CONFERENCES EVENTS

Устекинумаб в лечении язвенного колита

М.В. Шапина, Б.А. Нанаева

Адрес для переписки: Марина Владимировна Шапина, shapina.mv@yandex.ru

Для цитирования: Шапина М.В., Нанаева Б.А. Устекинумаб в лечении язвенного колита // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 24. С. 46–53.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-24-46-53

В настоящее время активно развиваются новые методы терапии воспалительных заболеваний кишечника, в том числе биологическими препаратами. Недавно зарегистрированный для лечения язвенного колита (ЯК) и болезни Крона препарат устекинумаб является антагонистом интерлейкинов 12 и 23. Настоящий обзор посвящен анализу эффективности и безопасности данного препарата у больных ЯК на основании данных клинического испытания III фазы и данных когортных исследований реальной клинической практики. В исследованиях устекинумаб показал высокую эффективность как в индукционной, так и в поддерживающей терапии ЯК и превзошел плацебо по большинству оцениваемых параметров (клиническая, эндоскопическая и гистологическая ремиссия). Кроме того, препарат продемонстрировал хороший профиль безопасности.

Ключевые слова: язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, интерлейкин 12, интерлейкин 23, устекинумаб

Введение

Медикаментозная терапия воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) активно развивается. ВЗК, включающие язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), представляют собой хроническое рецидивирующее воспаление, поражающее желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Из-за прогрессирующего характера этих заболеваний пациентам часто требуется пожизненная медикаментозная терапия [1, 2].

В течение последних двух десятилетий первой и основной биологической терапией среднетяжелых и тяжелых форм ВЗК были антагонисты фактора некроза опухоли (ФНО) альфа. Однако до 1/3 пациентов не реагируют на начальную терапию

анти-ФНО (первичные «неответчики»), до 40% ответивших в конечном итоге утрачивают ответ (вторичные «неответчики») [3]. Более того, терапия анти-ФНО сопровождается редкими, но тяжелыми побочными эффектами, включая парадоксальные аутоиммунные реакции, серьезные инфекции и злокачественные новообразования [4–6].

Таким образом, очевидна возрастающая потребность в новых медикаментозных методах лечения, которые были бы безопасны и эффективны при ВЗК.

Благодаря лучшему пониманию патофизиологии ВЗК в последние годы появились новые терапевтические мишени. Одни из них – интерлейкины (ИЛ) 12 и 23. ИЛ-12 и ИЛ-23 индуциру-

ют дифференцировку Т-лимфоцитов, что приводит к усилению регуляции воспалительных цитокинов.

ИЛ-23 представляет собой провоспалительный гетеродимерный цитокин, состоящий из субъединиц p40 и p35. До открытия ИЛ-23 ИЛ-12, который состоит из общей субъединицы p40, считался основным медиатором воспаления [7]. Раннее клиническое исследование по оценке моноклональных антител против ИЛ-12 показало некоторые перспективы у пациентов с активной БК [8]. Позже стало очевидно, что субъединица p40, общая для ИЛ-12 и ИЛ-23, играет важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний [9, 10]. ИЛ-12 и ИЛ-23 вызывают воспаление слизистой оболочки

ЖКТ, способствуя дифференцировке наивных CD4+ Т-лимфоцитов в Т-хелперы 1 и Т-хелперы 17, что впоследствии приводит к усилению регуляции воспалительных цитокинов [11–13].

Устекинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1, которое направлено на общую субъединицу p40 ИЛ-12 и ИЛ-23. В результате блокируются рецепторы этих провоспалительных цитокинов на клетках [14]. Впервые устекинумаб был одобрен для лечения псориаза средней и тяжелой степени в 2009 г., а в 2016 г. – для лечения БК средней и тяжелой степени [15]. В 2019 г. препарат одобрили и для лечения ЯК. В настоящее время устекинумаб зарегистрирован в России для лечения БК и ЯК средней и тяжелой степени. Препарат включен в международные и российские рекомендации по ведению пациентов с БК и ЯК средней и тяжелой степени.

Эффективность устекинумаба: данные клинических исследований

Эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК оценивали в рамках исследования III фазы (UNIFI) с использованием доз, идентичных дозам в исследовании III фазы у пациентов с БК [16].

В исследование включались взрослые пациенты (≥ 18 лет) с диагнозом ЯК, установленным не менее чем за три месяца до скрининга, умеренной или тяжелой степенью активности, определяемой как общий балл по шкале Мейо от 6 до 12, эндоскопический параметр шкалы Мейо 2 или 3 [17, 18] и баллы по каждому из четырех параметров шкалы Мейо от 0 до 3. Отобранные пациенты должны были иметь неадекватный ответ или побочные эффекты на анти-ФНО-препараты, ведолизумаб или базисную (небиологическую) терапию. Пациенты принимали стабильные дозы аминосалицилатов и иммуносуп-

прессоров от момента включения до 44-й недели поддерживающей терапии. Те, кто на момент включения получал пероральные глюкокортикостероиды (ГКС), продолжали их прием в стабильной дозе во время индукции и снижали дозу с началом поддерживающего лечения. Предыдущее лечение антагонистами ИЛ-12 или ИЛ-23 было запрещено. Предыдущая анти-ФНО-терапия прекращалась по крайней мере за восемь недель до включения в исследование, а терапия ведолизумабом – по крайней мере за четыре месяца до включения в исследование. Другая базисная терапия отменялась по крайней мере за 2–4 недели до включения в исследование. Среди критериев исключения были показания к колэктомии, заболевания ЖКТ, способные привести к хирургическому вмешательству или затруднить оценку активности заболевания, рак и активные инфекции (в том числе туберкулез). Таким образом, в данном клиническом исследовании впервые изучали эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у наиболее тяжелой категории пациентов с неадекватным ответом или побочными эффектами не только на анти-ФНО-терапию, но и на ведолизумаб (множественные «неответчики»).

На нулевой неделе индукционной терапии пациенты были случайным образом распределены на три группы в соотношении 1: 1: 1. Пациенты первой группы получали однократную внутривенную инфузию устекинумаба 130 мг, пациенты второй – устекинумаб в дозе из расчета на массу тела, которая составляла примерно 6 мг/кг, пациенты третьей – плацебо. Рандомизация проводилась с учетом предыдущей неудачи лечения биологическими препаратами и географического региона (Восточная Европа, Азия или остальной мир).

В исследование поддерживающей терапии вошли пациенты

с клиническим ответом на внутривенное введение устекинумаба на восьмой неделе и те, у кого не было ответа на внутривенное введение плацебо и кто затем получил индукционную дозу устекинумаба внутривенно (6 мг/кг) на восьмой неделе и имел ответ на 16-й неделе. Ответ на терапию определялся как снижение общей суммы баллов Мейо на $\geq 30\%$ и ≥ 3 баллов от исходного уровня с соответствующим снижением ≥ 1 балла по параметру ректального кровотечения по шкале Мейо и значению параметра ректального кровотечения 0 или 1. На нулевой неделе поддерживающей терапии пациенты были случайным образом распределены на три группы в соотношении 1: 1: 1. В первой группе назначали подкожные инъекции устекинумаба 90 мг каждые 12 недель, во второй – каждые восемь недель, в третьей – плацебо до 40-й недели. Рандомизация проводилась с учетом внутривенной индукционной терапии, наличия клинической ремиссии на исходном уровне поддерживающей терапии и перорального приема ГКС.

Пациенты, не ответившие на внутривенное введение устекинумаба на восьмой неделе, получали устекинумаб 90 мг подкожно и были повторно обследованы на 16-й неделе. Те, у кого наблюдался ответ, участвовали в исследовании поддерживающей терапии и получали устекинумаб 90 мг подкожно каждые восемь недель. Такие пациенты считались пациентами с отсроченным ответом на устекинумаб. Те, у кого регистрировался ответ на внутривенное введение плацебо на восьмой неделе, далее получали плацебо подкожно.

Первичной конечной точкой в исследовании индукционной терапии считалась клиническая ремиссия (определяемая как общий балл Мейо ≤ 2 и значение любого из параметров ≤ 1) на восьмой неделе. Основными вторичными конечными точка-

ми на восьмой неделе были эндоскопическая ремиссия (определяемая как эндоскопический балл Мейо 0 или 1), клинический ответ и изменение показателя IBDQ (опросник по качеству жизни при ВЗК) по сравнению с исходным уровнем. Дополнительной конечной точкой на восьмой неделе служило гистологическое заживление слизистой оболочки, которое требовало как гистологической ремиссии (определяемой как инфильтрация нейтрофилами менее чем в 5% крипт, отсутствие разрушения крипт и эрозий, изъязвлений или грануляционной ткани) [19, 20], так и эндоскопической. В исследовании поддерживающей терапии первичной конечной точкой была клиническая ремиссия на 44-й неделе. Основные вторичные конечные точки – сохранение клинического ответа до 44-й недели, эндоскопическая ремиссия на 44-й неделе, бесстероидная клиническая ремиссия на 44-й неделе и поддержание клинической ремиссии до 44-й недели у пациентов с клинической ремиссией на исходном уровне в рамках поддерживающей терапии. Отдельно в обеих частях исследования оценивали гистологическую ремиссию, гистологическое заживление слизистой оболочки и изменение в частичной шкале Мейо, шкале IBDQ, концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке и концентрации биомаркеров в кале. Последующая оценка безопасности проводилась во время индукционной терапии до восьмой или 16-й недели, когда пациенты входили в исследование поддерживающей терапии, или через 20 недель после окончательной индукционной дозы для тех, кто прекратил участие в исследовании, и во время поддерживающей терапии до 44-й недели (то есть 52 недели лечения).

Индукция ремиссии

В исследование индукционной терапии вошел 961 пациент. После рандомизации плацебо

получали 319 пациентов, устекинумаб 130 мг – 320 пациентов, устекинумаб 6 мг/кг – 322 пациента.

Среди 51,1% рандомизированных пациентов, у которых предыдущее лечение биологическими препаратами оказалось неэффективным (491 из 961), в общей сложности у 98,8% (485 из 491) неэффективным было лечение хотя бы одним антагонистом ФНО. У 32,6% (160 из 491) неэффективным было лечение как антагонистом ФНО, так и ведолизумабом, у 1,2% (6 из 491) – только ведолизумабом.

На восьмой неделе процент пациентов с клинической ремиссией в группах, получавших устекинумаб 130 мг (15,6% (50 из 320 пациентов)) или 6 мг/кг (15,5% (50 из 322 пациентов)), был выше, чем в группе плацебо (5,3% (17 из 319)) ($p < 0,001$ для обеих групп по сравнению с группой плацебо).

Среди пациентов, у которых не было клинического ответа на внутривенное введение устекинумаба и которые получали 90 мг устекинумаба подкожно на восьмой неделе, в общей сложности 59,7% (139 из 233) имели отсроченный клинический ответ на 16-й неделе. Среди всех пациентов в индукционном испытании у 77,6% пациентов (498 из 642), которым первоначально назначали устекинумаб, отмечался клинический ответ в течение 16 недель. Кроме того, среди пациентов, у которых не наблюдалось клинического ответа на внутривенное введение плацебо и которые затем получали устекинумаб внутривенно в дозе 6 мг/кг, 67,9% (125 из 184) имели клинический ответ на 16-й неделе.

Результаты анализа в зависимости от лечения, полученного до исследования, свидетельствуют о преимуществах устекинумаба в разных подгруппах пациентов. Доля пациентов, достигших основных вторичных конечных точек или имевших гистологическое заживление слизистой оболочки, была значи-

тельно выше в обеих группах устекинумаба по сравнению с группой плацебо. На восьмой неделе средние изменения оценки IBDQ по сравнению с исходным уровнем были более существенными в обеих группах устекинумаба по сравнению с группой плацебо. Доля пациентов с гистологическим улучшением на восьмой неделе в обеих группах устекинумаба была выше, чем в группе плацебо. Достоверные в сравнении с плацебо улучшения в концентрациях фекального кальпротектина и лактоферрина и сывороточного СРБ по сравнению с исходными уровнями подтверждают полученные клинические результаты.

Таким образом, устекинумаб более эффективен, чем плацебо, в отношении индукции клинической ремиссии через восемь недель. Данный эффект наблюдался у всех пациентов независимо от неэффективности предшествующей терапии биологическими препаратами, включая пациентов, ранее не получавших биологических препаратов. Результаты оценки эффективности терапии устекинумабом на 16-й неделе показали, что 87% пациентов, ранее не получавших ГИБП, и 80% пациентов в комбинированной группе достигали клинического ответа [21].

Эффект устекинумаба возник вскоре после индукции: по данным В.Е. Sands и соавт. [22], улучшение симптомов (по оценке пациентов частота стула и наличие ректального кровотечения) регистрировалось ежедневно в течение семи дней перед каждым визитом. Оценка по частичной шкале Мейо выполнялась исходно и на второй неделе с использованием средних значений частоты стула и оценки ректального кровотечения за наиболее поздний период из трех дней подряд перед визитом. Во время визита регистрировались значения по шкале общей врачебной оценки. Уменьшение системного воспаления (анализ

СРБ и фекальных биомаркеров выполнялся исходно и на 14-й день) наблюдалось уже при первых оценках на седьмой и 14-й день соответственно.

Поддерживающая терапия

В исследование поддерживающей терапии вошло 783 пациента [16]. Среди пациентов, продемонстрировавших клинический ответ на индукционную терапию устекинумабом, доля тех, у кого имела место клиническая ремиссия на 44-й неделе (52 недели после внутривенной индукции), в группах устекинумаба 90 мг каждые 12 (38,4% (66 из 172 пациентов)) или восемь недель (43,8% (77 из 176)) была значительно выше, чем в группе плацебо (24,0% (42 из 175)) ($p = 0,002$ и $p < 0,001$ соответственно при сравнении с группой плацебо).

Доля пациентов с сохранением клинического ответа до 44-й недели, эндоскопической ремиссией на 44-й неделе или клинической ремиссией без ГКС (с любым определением клинической ремиссии) на 44-й неделе в обеих группах устекинумаба была значительно выше, чем в группе плацебо. Среди пациентов, получавших ГКС на исходном уровне, доля тех, кто прекратил прием ГКС по крайней мере за 90 дней до 44-й недели, в группах устекинумаба 90 мг каждые 12 (67% (55 из 82 пациентов)) или восемь недель (77% (71 из 92)) была выше, чем в группе плацебо (44% (40 из 91)). Пациенты, получавшие устекинумаб (в среднем семь недель в каждой группе), прекратили прием ГКС раньше, чем пациенты, получавшие плацебо (медиана 16 недель).

Доля пациентов, у которых отмечалась как гистологическая ремиссия, так и гистоэндоскопическое заживление слизистой оболочки, в обеих группах устекинумаба была выше, чем в группе плацебо. На 44-й неделе средние показатели IBDQ улучшались или не изменялись относительно исходных при

использовании устекинумаба каждые 12 и восемь недель, но ухудшались при приеме плацебо. Улучшение частичных баллов по шкале Мейо и концентраций СРБ, лактоферрина и кальпротектина, которые наблюдались на момент включения в исследование поддерживающей терапии, сохранялось в обеих группах устекинумаба, тогда как в группе плацебо эти показатели ухудшались.

Среди пациентов, которые продемонстрировали отсроченный ответ на устекинумаб и получали 90 мг каждые восемь недель, 62,4% (98 из 157) имели клинический ответ к 44-й неделе. Пациентов, достигших этой конечной точки или других показателей эффективности на 44-й неделе, было меньше, чем пациентов, у которых имел место ответ на внутривенное введение устекинумаба и которые получали 90 мг устекинумаба подкожно каждые восемь недель во время поддерживающей терапии.

Таким образом, среди пациентов с ответом на индукционную терапию внутривенным устекинумабом, прошедших вторую рандомизацию, вероятность клинической ремиссии через 44 недели была выше в группах подкожного введения устекинумаба по сравнению с группой плацебо. Для всех предварительно заданных основных вторичных конечных точек в исследованиях индукции и поддерживающей терапии процентные доли пациентов были значимо выше в группах устекинумаба по сравнению с группой плацебо.

Все пациенты, завершившие 44-ю неделю поддерживающего исследования и соответствовавшие критериям включения в долгосрочный период наблюдения, продолжали получать устекинумаб 90 мг каждые 12 или восемь недель. Корректировка дозы устекинумаба (с каждых 12 до восьми недель или фиктивная корректировка дозы с каждых восьми недель до восьми недель) предусматривалась

с 56-й недели. Пациенты, которые продолжали принимать плацебо, были исключены из этой части исследования. Во время исследования поддерживающей терапии всем пациентам, получавшим ГКС на исходном уровне, рекомендовалось постепенное снижение дозы этих препаратов. Из 284 пациентов в рандомизированной популяции, получавших поддерживающую терапию устекинумабом, 139 принимали ГКС на исходном уровне поддерживающей терапии. На 92-й неделе долгосрочного периода наблюдения частота симптоматической ремиссии без применения и с применением ГКС была рассчитана с использованием ИТТ-анализа (intention-to-treat). Полученные результаты были аналогичными для поддерживающих доз устекинумаба 90 мг каждые восемь и 12 недель. Среди тех, кто получал устекинумаб и у кого на 92-й неделе наблюдалась симптоматическая ремиссия, 98,4% (182/185) не принимали ГКС.

Безопасность устекинумаба в лечении ЯК

В исследовании индукционной терапии отмечалось по крайней мере одно нежелательное явление (НЯ) у 41,4% пациентов группы устекинумаба 130 мг, у 50,6% пациентов группы устекинумаба 6 мг/кг и у 48,0% пациентов группы плацебо. Доля пациентов в этих группах с хотя бы одним серьезным НЯ составила 3,7, 3,4 и 6,9% соответственно. На 44-й неделе исследования поддерживающей терапии сообщалось по крайней мере об одном НЯ у 69,2% пациентов, получавших 90 мг устекинумаба каждые 12 недель, у 77,3% пациентов, принимавших 90 мг каждые восемь недель, и 78,9% пациентов, получавших плацебо. Доля пациентов в этих группах с хотя бы одним серьезным НЯ составила 7,6, 8,5 и 9,7% соответственно, а с серьезной инфекцией – 3,5, 1,7 и 2,3% соответственно. Среди пациентов, получавших

устекинумаб, зафиксировано два летальных исхода до 44-й недели (внезапная смерть, связанная с кровотечением из-за варикозного расширения вен пищевода, и смерть от острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС)) и одна смерть после 44-й недели (у пациента с нарушением нормального развития случилась остановка сердца). Рак развился у семи из 825 пациентов, получавших устекинумаб (по одному случаю рака простаты, толстой кишки, почечного папиллярного и рака прямой кишки и три случая немеланомного рака кожи), и у одного из 319 пациентов, принимавших плацебо (рак яичек). У четырех пациентов, получавших устекинумаб, выявлены потенциальные оппортунистические инфекции: цитомегаловирусный колит (у двух пациентов во время поддерживающей терапии), легионеллезная пневмония (у одного пациента во время индукции) и сопутствующие офтальмологические инфекции и герпетические инфекции ротовой полости (у одного пациента во время лечения). Сердечно-сосудистые патологии: нефатальная остановка сердца (у пациента, получавшего устекинумаб во время индукции и плацебо во время поддерживающей терапии), острый инфаркт миокарда (у пациента, который получил устекинумаб и умер от осложнений ОРДС) и нефатальный инсульт (у пациента, получавшего плацебо во время индукции).

Таким образом, на фоне терапии устекинумабом не зафиксировано повышения риска развития любых НЯ в сравнении с плацебо, что, по мнению экспертов, позволяет применять препарат у пациентов с коморбидными состояниями или повышенным индивидуальным риском НЯ на биологической терапии [23].

Несмотря на недавнее одобрение использования устекинумаба при БК и ЯК, имеются обширные сведения о его применении в дерматологии и ревматологии.

Частота НЯ при использовании устекинумаба в исследовании UNIFI была сопоставима с таковой при применении плацебо (НЯ, серьезные НЯ, инфекции, серьезные инфекции). Это соотносится с объединенными данными о безопасности препарата (II/III фазы клинических исследований применения устекинумаба у пациентов с псориазом, псориатическим артритом, БК).

Проанализированные данные 6280 пациентов, участвовавших в исследованиях (3117 с псориазом, 1018 с псориатическим артритом, 1749 с БК), в пересчете на время получаемой терапии, равное одному году (то есть на 1 пациенто-год), включают 4521 наблюдение в сравнении с 674 в группе плацебо (829 и 385 пациенто-лет в период от восьми до 16 недель наблюдения). Комбинированная частота событий на 100 пациенто-лет в группе устекинумаба в сравнении с плацебо (95%-ный доверительный интервал) составляет:

- инфекции 125,4 (122,2–128,7) в сравнении с 129,4 (120,9–138,3) в периоде наблюдения один год без увеличения частоты инфекций при комбинированной терапии с метотрексатом (92,5 (84,2–101,5) vs 115,3 (109,9–121,0)) с увеличением частоты инфекций при комбинации с ГКС в сравнении с монотерапией устекинумабом (116,3 (107,3–125,9) vs 107,3 (102,0–112,8));
- редкая частота основных сердечно-сосудистых патологий (0,5 (0,3–0,7) vs 0,3 (0,0–1,1)), онкологии (0,4 (0,2–0,6) vs 0,2 (0,0–0,8)) и случаев смерти (0,1 (0,0–0,3) vs 0,0 (0,0–0,4)) [24].

Метаанализ V.S. Rolston и соавт. по оценке частоты развития НЯ в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) устекинумаба и плацебо в терапии иммуновоспалительных заболеваний [25] включал 30 РКИ с участием 16 068 пациентов. Авторы сделали вывод, что в краткосрочной перспективе (16 недель) риск серьезных или легких/среднетяжелых НЯ на

фоне устекинумаба в отличие от плацебо не увеличивается. Кроме того, отсутствуют различия по частоте НЯ при сравнении высоких (при ВЗК) и низких доз (при псориазе/псориатическом артрите) устекинумаба в лечении иммуновоспалительных заболеваний.

Применение устекинумаба для лечения ЯК в реальной клинической практике

К настоящему моменту накоплен незначительный опыт применения устекинумаба в реальной клинической практике. Тем не менее результаты первых публикаций оптимистичны. Во французское исследование GETAID [26] было ретроспективно включено 103 пациента с ЯК. Из них 70% ранее принимали два и более биологических препарата, 85% – ведолизумаб. Большинству пациентов (90,3%) вводили внутривенную индукционную дозу из расчета 6 мг/кг, остальные получали подкожно 90 мг. Всем пациентам выполнялась подкожная инъекция устекинумаба 90 мг на восьмой неделе после индукции. Первичной конечной точкой была бесстероидная клиническая ремиссия (оценивалась по частичному индексу Мейо ≤ 2) на 12–16-й неделях терапии устекинумабом. Клинический ответ получен у 55,4% пациентов. Первичной конечной точки достигли 35% пациентов. Отсутствие ректального кровотечения при нормальной частоте стула отмечалось у 19,4% пациентов. Два пациента прекратили прием устекинумаба до визита на 12–16-й неделях и были оперированы. В многофакторном анализе частичный балл Мейо > 6 на момент включения (18,6 vs 46,7%; $p = 0,003$) и применение как анти-ФНО-терапии, так и ведолизумаба в анамнезе (27,3 vs 80,0%; $p = 0,001$) были отрицательно связаны с бесстероидной клинической ремиссией на 12–16-й неделе. НЯ зарегистрированы у 7,8% пациентов, серьезные НЯ – у 3,9% пациентов.



В немецком исследовании [27] проведен ретроспективный анализ данных 19 пациентов с ЯК, у которых имела место непереносимость или резистентность к ГКС, аналогам пурина, анти-ФНО-терапии и ведолизумабу. Всем пациентам назначали устекинумаб в качестве экстренного лечения (внутривенное введение 6 мг/кг с последующими подкожными введениями 90 мг каждые восемь недель). Первичной конечной точкой считалось достижение клинической ремиссии через год, определяемой как ≥ 3 баллов по шкале Lichtiger (индекс активности ЯК) [28].

У пяти пациентов терапия была прекращена из-за резистентности или побочных эффектов. У остальных 14 пациентов средний индекс активности ЯК снизился с 8,5 балла (диапазон 1–12) в начале до 2 баллов через год (диапазон 0–5,5). Оценка эндоскопической активности по шкале Мейо снизилась с медианы 2 балла (диапазон 1–3, среднее значение 2,3) в начале до медианы 1 балл (диапазон 1–3, среднее значение 1,4) в течение года. Клиническая ремиссия была достигнута у 53% пациентов через год (с учетом пятерых выбывших пациентов).

Результаты исследований показывают, что в когорте пациентов с ЯК с предшествующей терапией несколькими биологическими препаратами применение устекинумаба приводит к достижению бесстероидной клинической ремиссии у 1/3 пациентов к 12–16-й неделе и у половины пациентов через год. Клиническая тяжесть и предыдущее применение анти-ФНО-терапии и ведолизумаба связаны с высоким риском неэффективности устекинумаба.

Заключение

В исследовании III фазы антагониста ИЛ-12 и ИЛ-23 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК [16] устекинумаб оказался более эффективным, чем плацебо, в достижении клинической ремиссии через восемь

недель. Этот эффект наблюдался как у «бионаивных» пациентов, так и у пациентов с предыдущей неудачей лечения биологическими агентами. Эффективность индукционной терапии показана и на небольшой когорте пациентов в реальной клинической практике [26].

В исследовании UNIFI [16] среди пациентов, продемонстрировавших ответ на индукционную терапию с внутривенным введением устекинумаба и прошедших вторую рандомизацию, пациенты, которым назначали любой режим подкожного введения устекинумаба, имели более высокую вероятность клинической ремиссии через 44 недели, чем пациенты, получавшие плацебо. Для всех заранее определенных основных вторичных конечных точек как в индукционной, так и в поддерживающей терапии доля пациентов в группах устекинумаба была значительно выше, чем в группе плацебо. В реальной клинической практике также показана эффективность длительной терапии устекинумабом в течение года [27].

Терапевтическая цель у пациентов с ЯК состоит в том, чтобы достичь и поддерживать долгосрочную ремиссию, поскольку заболевание часто носит рецидивирующий характер [29, 30]. Эндоскопическое улучшение слизистой оболочки ассоциируется с лучшими последующими долгосрочными результатами [31, 32]. Гистологическое улучшение также связано с лучшими долгосрочными результатами, включая сокращение применения ГКС и частоты рецидивов [33, 34]. Гистологическое заживление слизистой оболочки – конечная точка, которая оценивалась в исследовании индукционной терапии, индуцировалась обеими внутривенными дозами устекинумаба и поддерживалась обеими подкожными дозами.

В настоящее время о безопасности препарата позволяют судить данные о лечении пациентов

с другими заболеваниями (дерматологическими, ревматологическими и БК) [35–37]. Тем не менее на основании этих данных и данных, полученных в исследовании UNIFI [16], можно говорить о хорошей переносимости и безопасности данного препарата у большинства пациентов.

В настоящее время устекинумаб является единственным препаратом для лечения БК и ЯК, направленным против воспалительных путей, опосредуемых ИЛ-12/23. Этот вид лечения с новым механизмом действия предназначен для пациентов с неэффективностью или непереносимостью базисной терапии или терапии анти-ФНО-препаратами и ведолизумабом. Клинические испытания показали, что устекинумаб может эффективно и безопасно применяться при лечении ЯК как у «бионаивных» пациентов, так и после неэффективности биологической терапии другими препаратами или их отмены вследствие развития НЯ. Препарат с новым механизмом действия может быть первой линией терапии для достижения долгосрочной эффективности и устойчивого результата у пациентов с высоким риском инфекционных осложнений, значимыми коморбидными заболеваниями (III–IV класс сердечной недостаточности, диабет, демиелинизирующие заболевания), у пациентов с сочетанием ВЗК с кожными (псориаз) или суставными проявлениями. Устекинумаб эффективен у пациентов с псориазиформными высыпаниями на фоне анти-ФНО-препаратов. Устекинумаб обладает благоприятным профилем безопасности. На данный момент не описано появления реактивации туберкулеза. Кроме того, препарат отличается удобным режимом введения: однократное внутривенное индукционное введение из расчета 6 мг/кг с последующим подкожным введением 90 мг один раз в 12 или восемь недель [23, 38].

До настоящего времени прямых сравнительных клинических испытаний устекинумаба и других препаратов, одобренных для лечения ЯК (инфликсимаба, адалимумаба, голимумаба, ведолизумаба), не проводилось. Систематический обзор и сетевой метаанализ сравнительной эффективности годичной терапии устекинумабом и других ГИБП у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК [39] показали, что при отсутствии неэффективности ГИБП в анамнезе устекинумаб в течение года ассоциируется с более высокой вероятностью клинического ответа, ремиссии и эндоскопического заживления слизистой оболочки по сравнению с другими исследуемыми препаратами. Однако необходимы дальнейшие дополнительные исследования, более длительные наблюдения, расширение базы реальных клинических данных больных ЯК. ●

Литература

1. *Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А. и др.* Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита // Колопроктология. 2019. Т. 18. № 4 (70). С. 7–36.
2. *Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект) // Колопроктология. 2020. Т. 19. № 2 (72). С. 8–38.
3. *Ben-Horin S., Chowers Y.* Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 33. № 9. P. 987–995.
4. *Ramos-Casals M., Roberto-Perez-Alvarez R., Diaz-Lagares C. et al.* Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? // *Autoimmun. Rev.* 2010. Vol. 9. № 3. P. 188–193.
5. *Siegel C.A., Marden S.M., Persing S.M. et al.* Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 7. № 8. P. 874–881.
6. *Targownik L.E., Bernstein C.N.* Infectious and malignant complications of TNF inhibitor therapy in IBD // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. № 12. P. 1835–1842.
7. *Leonard J.P., Waldburger K.E., Goldman S.J.* Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against interleukin 12 // *J. Exp. Med.* 1995. Vol. 181. № 1. P. 381–386.
8. *Mannon P.J., Fuss I.J., Mayer L. et al.* Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. № 20. P. 2069–2079.
9. *Kauffman C.L., Aria N., Toichi E. et al.* A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis // *J. Invest. Dermatol.* 2004. Vol. 123. № 6. P. 1037–1044.
10. *Niederreiter L., Adolph T.E., Kaser A.* Anti-IL-12/23 in Crohn's disease: bench and bedside // *Curr. Drug. Targets.* 2013. Vol. 14. № 12. P. 1379–1384.
11. *Sandborn W.J., Feagan B.G., Fedorak R.N. et al.* A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease // *Gastroenterology.* 2008. Vol. 135. № 4. P. 1130–1141.
12. *Trinchieri G.* Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity // *Nat. Rev. Immunol.* 2003. Vol. 3. № 2. P. 133–146.
13. *Iwakura Y., Ishigame H.* The IL-23/IL-17 axis in inflammation // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116. № 5. P. 1218–1222.
14. *Benson J.M., Perritt D., Scallon B.J. et al.* Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders // *MAbs.* 2011. Vol. 3. № 6. P. 535–545.
15. *Zaghi D., Krueger G.G., Callis Duffin K.* Ustekinumab: a review in the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis // *J. Drugs Dermatol.* 2012. Vol. 11. № 2. P. 160–167.
16. *Sands B.E., Sandborn W.J., Panaccione R. et al.* Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 381. № 13. P. 1201–1214.
17. *Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M.* Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis: a randomized study // *N. Engl. J. Med.* 1987. Vol. 317. № 26. P. 1625–1629.
18. *D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.G. et al.* A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis // *Gastroenterology.* 2007. Vol. 132. № 2. P. 763–786.
19. *Geboes K., Riddell R., Öst A. et al.* A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis // *Gut.* 2000. Vol. 47. № 3. P. 404–409.
20. *Li K., Strauss R., Marano C. et al.* A simplified definition of histologic improvement in ulcerative colitis and its association with disease outcomes up to 30 weeks from initiation of therapy: post-hoc analysis of three clinical trials // *J. Crohns Colitis.* 2019. Vol. 13. № 8. P. 1025–1035.
21. *Danese S., O'Brien C.D., Sands B.E., Zhang H.* Efficacy and safety of ustekinumab through week 16 in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis randomised to ustekinumab: results from the UNIFI induction trial // *J. Crohns Colitis.* 2019. Vol. 13. Suppl. 1. P. S061–S062.

22. Sands B.E. Early improvement after intravenous ustekinumab induction in patients with ulcerative colitis: results from the UNIFI induction trial: 689 // *Am. J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 114. P. S404.
23. Fiorino G., Allocca M., Correale C. et al. Positioning ustekinumab in moderate-to-severe ulcerative colitis: new kid on the block // *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2020. Vol. 20. № 4. P. 421–427.
24. Ghosh S., Gensler L.S., Yang Z. et al. Ustekinumab safety in psoriasis, psoriatic arthritis, and Crohn's disease: an integrated analysis of phase II/III Clinical Development Programs // *Drug. Saf.* 2019. Vol. 42. № 6. P. 751–768.
25. Rolston V.S., Kimmel J., Popov V. et al. Ustekinumab does not increase risk of adverse events: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Dig. Dis. Sci.* 2020.
26. Amiot A., Filippi J., Abitbol V. et al. Effectiveness and safety of ustekinumab induction therapy for 103 patients with ulcerative colitis: a GETAID multicentre real-world cohort study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 51. № 11. P. 1039–1046.
27. Ochsenkühn T., Tillack C., Szokodi D. et al. Clinical outcomes with ustekinumab as rescue treatment in therapy-refractory or therapy-intolerant ulcerative colitis // *United European Gastroenterol. J.* 2020. Vol. 8. № 1. P. 91–98.
28. Lichtiger S., Present D.H. Preliminary report: cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis // *Lancet.* 1990. Vol. 226. № 8706. P. 16–19.
29. Edwards F.C., Truelove S.C. The course and prognosis of ulcerative colitis // *Gut.* 1963. Vol. 4. № 4. P. 299–315.
30. Stange E.F., Travis S.P., Vermeire S. et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis // *J. Crohns Colitis.* 2008. Vol. 2. № 1. P. 1–23.
31. Christensen B., Hanauer S.B., Erlich J. et al. Histologic normalization occurs in ulcerative colitis and is associated with improved clinical outcomes // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 15. № 10. P. 1557.e1–1564.e1.
32. Colombel J.F., Rutgeerts P., Reinisch W. et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis // *Gastroenterology.* 2011. Vol. 141. № 4. P. 1194–1201.
33. Bryant R.V., Burger D.C., Delo J. et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up // *Gut.* 2016. Vol. 65. № 3. P. 408–414.
34. Peyrin-Biroulet L., Bressenot A., Kampman W. Histologic remission: the ultimate therapeutic goal in ulcerative colitis? // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12. № 6. P. 929.e2–934.e2.
35. Papp K., Gottlieb A.B., Naldi L. et al. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) // *J. Drugs Dermatol.* 2015. Vol. 14. № 7. P. 706–714.
36. López-Ferrer A., Laiz A., Puig L. The safety of ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis // *Expert Opin. Drug Saf.* 2017. Vol. 16. № 6. P. 733–742.
37. Feagan B.G., Sandborn W.J., Gasink C. et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. № 20. P. 1946–1960.
38. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона) // *Современная ревматология.* 2018. Т. 12. № 3. С. 4–18.
39. Welty M., Mesana L., Padhiar A. et al. Efficacy of ustekinumab vs. advanced therapies for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis // *Curr. Med. Res. Opin.* 2020. Vol. 36. № 4. P. 595–606.

Ustekinumab in the Treatment of Ulcerative Colitis

M.V. Shapina, B.A. Nanayeva

A.N. Ryzhykh National Medical Research Center of Coloproctology

Contact person: Marina V. Shapina, shapina.mv@yandex.ru

Currently, new methods of therapy for inflammatory bowel diseases, including biological drugs, are being actively developed. Ustekinumab is an interleukin (IL) 12 and IL-23 antagonist recently approved for the treatment of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease. This review analyzes the efficacy and safety of this drug in patients with UC based on data from a phase 3 clinical trial and data from cohort studies of real clinical practice.

In these studies, ustekinumab has shown high efficacy in both induction and maintenance therapy of UC, superior to placebo in most of the parameters assessed (such as clinical, endoscopic and histological remission). In addition, the drug has shown a good safety profile.

Key words: ulcerative colitis, inflammatory bowel diseases, interleukin 12, interleukin 23, ustekinumab



¹ Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

² Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени

Е.В. Винницкая, д.м.н.¹, Ю.Г. Сандлер, к.м.н.¹, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1,2,3}

Адрес для переписки: Елена Владимировна Винницкая, e.vinnitskaya@mknc.ru

Для цитирования: Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 24. С. 54–63.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-24-54-63

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает первое место по распространенности среди заболеваний печени в мире. По сути НАЖБП, ассоциированная с метаболическим синдромом, относится к определенному фенотипу, сформировавшемуся в результате сочетанного воздействия сложных и разнородных этиологических факторов. Это заболевание отличается чрезвычайной гетерогенностью, в связи с чем возникает вопрос о необходимости классификации, которая позволила бы выделять метаболически благоприятные и неблагоприятные подтипы.

Задачей международного консорциума группы экспертов была интеграция современных представлений о гетерогенности состояния пациентов, обозначаемого аббревиатурой НАЖБП, и создание новой дефиниции, которая будет более точно отражать патогенез и поможет в стратификации пациентов для дальнейшего ведения.

Эксперты пришли к единому мнению, что аббревиатура НАЖБП уже не отражает сущности данного заболевания. В качестве более подходящего всеобъемлющего термина, интегрирующего метаболические изменения, ассоциированные с жировой болезнью печени, предложен термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени».

Такой подход открывает возможности для работы научного и врачебного сообщества по обновлению номенклатуры, выделению субфенотипов для разработки новой таргетной терапии.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени

Кнастоящему времени неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из лидирующих заболеваний печени на планете. Считается, что глобальная распространенность НАЖБП составляет 24%, при этом самые высокие показатели зарегистрированы в Южной Америке, на Ближнем Востоке,

в Азии, Соединенных Штатах и Европе. Это обусловлено прежде всего эпидемией ожирения, особенно в детском и подростковом возрасте [1, 2]. В России наиболее масштабные исследования [3–5] показали прогрессивный рост распространенности НАЖБП – 27% в 2007 г., 37,1% в 2014 г., в результате чего НАЖБП заняла

первое место среди прочих заболеваний печени (71,6%) [3]. Драматический рост заболеваемости НАЖБП у молодых людей в возрасте 18–39 лет продемонстрировало популяционное 20-летнее наблюдение, выявившее пятикратный рост с 1997 г. [6].

В ряде исследований отмечалась достаточно высокая частота про-



грессирующих вариантов течения НАЖБП (80,3% случаев – стеатоз печени, 16,8% – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), 2,9% – цирроз печени (ЦП)) [4]. Согласно данным о распространенности НАЖБП в различных возрастных группах, частота заболевания увеличивается к 50 годам и достигает пика в период 50–59 лет. Наиболее распространенными факторами риска НАЖБП являются дислипидемия – 75,9% пациентов, артериальная гипертензия – 69,9% и гиперхолестеринемия – 68,8% ($p < 0,001$) [4].

История вопроса

Впервые гипотеза о том, что ожирение может привести к циррозу печени, была выдвинута в 1849 г. австрийским патологом Карлом фон Рокитанским. На протяжении 100 лет описывались лишь единичные клинические наблюдения, указывавшие на взаимосвязь между жирной печенью и приемом калорийной пищи, а также сахарным диабетом [7, 8]. Спустя 100 лет, в 1962 г., Талером впервые был описан стеатогепатит у пациентов, не употреблявших алкоголь [9]. Однако термин «неалкогольный стеатогепатит» был предложен только в 1980 г. Юргеном Людвигом [10]. Многие годы считалось, что НАЖБП вполне доброкачественное состояние, и только в 1990-е гг. взгляд на НАЖБП кардинально изменился: болезнь стали рассматривать как самостоятельное патологическое состояние. С 2002 г. в практику широко вошел термин «неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)».

Дефиниция НАЖБП

Неалкогольная жировая болезнь печени – спектр состояний, имеющих ряд морфологических особенностей – начиная от простого стеатоза и заканчивая стеатогепатитом (НАСГ), фиброзом с исходом в ЦП. Стеатоз при НАЖБП гистологически характеризуется наличием липидных микро- или макровезикул более чем 5% гепатоцитов [11], а также отложением триглицеридов в количестве выше 55 мг/г ткани печени [12].

Вопросы патогенеза: ожирение, метаболический синдром, НАЖБП

За последние почти 20 лет изучению НАЖБП в мире уделяется особое внимание, проводятся клинические и экспериментальные исследования подходов к лечению НАЖБП. Тем не менее к настоящему времени ощутимых результатов не получено. Это связано с тем, что по своей биологической сущности НАЖБП синтропична и характеризуется закономерно частым сочетанием с рядом определенных болезней, имеющих общие этиологические факторы и патогенетические механизмы. Гипотеза избыточного накопления жира в тканях наиболее широко используется при попытках раскрыть механизмы прогрессирования НАЖБП. Однако НАЖБП невозможно рассматривать как болезнь накопления жира, не принимая во внимание суммы влияний всех изменений в организме при метаболическом синдроме (МС) [13–18]. Основным фактором, определяющим прогрессирование НАЖБП и долгосрочную смертность, является фиброз печени [19–21]. Триггерами фибротических процессов служат тонкие механизмы, обеспечивающие трансформацию звездчатых клеток в фибробласты [22]. Рассматривается ключевое патогенетическое значение ряда факторов активации звездчатых клеток при НАЖБП. Вместе с тем работа в этой области далека от завершения и не позволяет с уверенностью перейти к определенным стратегиям лечения с применением этих данных [20, 21, 23]. НАЖБП, ассоциированная с МС, относится к заболеваниям, генез которых носит мультифакториальный характер. Синтропичность НАЖБП определяется взаимосвязанными нарушениями: артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией, инсулинорезистентностью, ожирением. К ним нередко присоединяются холелитиаз, мочекаменный диатез. Все это определяет сложности диагностики, лечения, реабилитации, профилактики и прогноза.

Нейроэндокринные взаимодействия обуславливают множественные сложные реакции, которые взаимосвязаны с потреблением калорий, мышечной массой, физической активностью и направлены на поддержание гомеостаза. Влияние микробиоты, энтерогепатической циркуляции желчных кислот и их метаболитов недостаточно изучено, но оно несомненно. Все эти патогенетические механизмы в свою очередь взаимосвязаны на различных уровнях.

Многообразие фенотипов

Неоднородность клинических проявлений, течения и исходов НАЖБП, ассоциированной с МС, обусловлена взаимодействием множества факторов. К ним относятся генетические и эпигенетические факторы, возраст, пол, этническая принадлежность, употребление алкоголя, пищевые привычки, состояние гормонального статуса, особенности микробиоты и метаболического статуса.

По сути НАЖБП, ассоциированная с МС, является определенным фенотипом, сформировавшимся в результате сочетанного воздействия сложных и разнородных этиологических факторов. При этом НАЖБП представляет собой обобщающую дефиницию для нескольких основных подтипов [24, 25], различающихся тяжестью клинических проявлений, скоростью прогрессирования фиброза при естественном течении (варианты с быстрым и медленным прогрессированием), модифицированными экзогенными вмешательствами, отличающимися влиянием образа жизни, характером питания [26], сочетанием с другими коморбидными состояниями, наследственной предрасположенностью [27].

НАЖБП у лиц пожилого и молодого возраста

В формировании различных субфенотипов НАЖБП имеют значение возрастные особенности [26, 28, 29]. Это объясняется прежде всего тем, что с возрастом в печени происходят существенные изменения, в том числе снижение



печеночного кровотока. При этом клетки печени подвергаются изменениям, которые включают укорочение теломеров, повреждение геномной и митохондриальной ДНК, что приводит к необратимому нарушению клеточного цикла и секреции провоспалительных цитокинов [30]. Старение также связано с прогрессирующими изменениями как в общем, так и в региональном распределении жира, что имеет негативные последствия для здоровья (преимущественное увеличение висцерального жира в брюшной полости в сочетании с уменьшением подкожного жира в нижней части тела). Такие возрастные изменения в составе тела могут происходить независимо от общего ожирения, массы тела или окружности талии и представляют собой фенотип, тесно связанный с повышенным риском заболеваемости и смертности. Отложение жира у пожилых людей происходит также в сердце, печени и скелетных мышцах, что увеличивает риск инсулинорезистентности и сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты ряда исследований на животных, а также с участием людей, проведенных в последнее время, показали участие процесса старения в патогенезе и развитии стеатоза печени, включая прогрессирование до НАСГ, которое характеризуется появлением воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и фиброза печени [31, 32]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что сложный процесс старения связан с развитием множества хронических заболеваний, включая метаболические и воспалительные нарушения, онкогенез, оказывающие синтропическое влияние. С возрастом у пожилых пациентов наблюдаются более серьезные биохимические, гематологические и гистологические изменения.

Свои особенности имеет НАЖБП, которая ассоциирована с МС у детей и подростков и распространенность которой быстро растет. Наиболее важными факторами риска развития НАЖБП у детей являются резистентность

к инсулину и центральное ожирение [6].

Гендерные различия НАЖБП, ассоциированной с МС

Выявлены значительные гендерные различия во многих аспектах клинических проявлений НАЖБП. Как правило, у женщин, не получающих заместительную гормональную терапию в период постменопаузы, распространенность НАЖБП имеет тенденцию к возрастанию [33, 34]. Женщины в пременопаузе имеют менее выраженный фиброз печени и лучший жизненный прогноз по сравнению с мужчинами и женщинами в период постменопаузы [35]. Это говорит о том, что более длительная продолжительность дефицита эстрогена ассоциирована с более высокой вероятностью фиброза у женщин в менопаузе [36]. Механизмы таких эффектов полностью не изучены. Скорее всего, значение имеют половые различия в ожирении, метаболические факторы риска и распределение жира в организме (который имеет тенденцию сдвигаться к абдоминальному ожирению после менопаузы). Исследования также продемонстрировали гендерные различия в экспрессии генов, регулирующих множество метаболических путей. Некоторые факторы, такие как рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, альфа (PPAR-альфа), фарнезоидный X-рецептор (FXR), X-рецептор печени (LXR), зависящие от пола, в настоящее время проходят клинические исследования в качестве терапевтических мишеней при НАСГ [37].

Очевидно, что пол и менопаузальный статус влияют на исходы заболевания и требуют стратификации, что может способствовать эффективному поиску подходов к терапии.

Этническая принадлежность

Эпидемиологические данные указывают на этнические различия как в распространенности НАЖБП, так и в риске прогрессирования НАСГ, который наиболее высок у латиноамериканцев. Про-

межуточное положение занимают белые, самый низкий риск имеют чернокожие [38]. В настоящее время отмечается прогрессирующее увеличение распространенности НАЖБП среди азиатского населения. Исследования показали, что этнические выходцы из Азии имеют тенденцию накапливать жир печени при более низком индексе массы тела (ИМТ) по сравнению с другими расами [39]. В этой категории пациентов также отмечается более тяжелое течение болезни, как правило, в большей степени выражены воспаление и баллонная дистрофия [40].

Доказаны существенные генетические различия между этническими группами – варибельность гена PNPLA3, которая чаще встречается у латиноамериканцев (49%). За ними следуют неиспаноязычные белые (23%) и афроамериканцы (17%) [41–43]. Предполагается, что этот генетический вариант может определять повышенную восприимчивость к повреждению печени. Кроме того, полиморфизм PNPLA3 (rs738409) среди населения Восточной Азии встречается чаще, чем у европеоидов.

Причины расового неравенства в рисках развития НАЖБП печени недостаточно изучены. Правдоподобные объяснения включают отличия в генетической предрасположенности, особенности культурного и социально-экономического характера, привычки питания и физической активности, а также доступ к медицинской помощи и экологические факторы.

Легкое и умеренное употребление алкоголя

В отличие от алкогольной болезни печени с момента первого описания НАЖБП диагностировалась на основании отсутствия или ограниченного суточного употребления алкоголя (до 30 г для мужчин и 20 г для женщин). Особый интерес вызывает вопрос о влиянии легкого и умеренного употребления алкоголя на прогноз НАЖБП, ассоциированной с МС. Были получены данные как в пользу, так и против безопасных доз алкоголя при НАЖБП [44].



Некоторые исследователи подчеркивают, что даже низкое потребление алкоголя ассоциируется не только с повышенным риском стеатоза, но и с прогрессированием в ЦП и рак, а также влияет на снижение темпов регресса при НАЖБП и НАСГ [45–48].

Характер питания и микробиота кишечника

Патогенез НАЖБП тесно связан с особенностями метаболического гомеостаза, нейроэндокринными факторами, характером питания, мышечной массой, физической активностью, а также особенностями энтерогепатической циркуляции, кишечной микробиоты, состава желчных кислот и связанных с ними метаболитов. Западная диета характеризуется в том числе повышенным содержанием жира и потреблением фруктозы, которые стимулируют ожирение и развитие НАЖБП, ассоциированной с широким спектром метаболических нарушений, включающих инсулинорезистентность и нарушение липидного профиля [49]. Напротив, использование средиземноморской диеты сопровождается снижением ожирения печени у пациентов с НАЖБП и рисков со стороны сердечно-сосудистой системы [50, 51]. Как экспериментально, так и на практике показано влияние характера питания на состав микробиоты, который может быстро и кардинально меняться, а также влиять на прогрессирование стеатоза и НАСГ [52, 53]. Новые данные свидетельствуют о том, что микробиом и производные от микробиома кишечника метаболиты могут быть предикторами прогрессирования фиброза и ЦП при НАЖБП [53–55]. Изменения микрофлоры кишечника и кишечной проницаемости приводят к увеличению уровня циркуляции липополисахаридов и других биологически активных соединений, которые способны индуцировать внутриспаленочную активацию провоспалительных клеток, звездчатых клеток, активируя соответствующие толл-подобные рецепторы [56, 57]. Дифференцировать

влияние диеты и измененного микробиома на развитие НАЖБП при одних и тех же условиях достаточно сложно. Рассматривается влияние генетической изменчивости и этнической принадлежности на основные различия в микробиомах [58, 59].

Ожирение и метаболический синдром

Несмотря на то что ожирение тесно ассоциировано со стеатозом печени, далеко не у всех пациентов с ожирением развивается МС. Единого мнения относительно определения метаболического здоровья не существует, тем не менее условно выделяют метаболически здоровое и нездоровое ожирение, причем первое затрагивает примерно 45% тучных людей. Определения МС включают комбинацию различных метаболических компонентов [60]. Общеизвестно, что инсулинорезистентность играет ключевую роль и является патофизиологической особенностью стеатоза печени, однако не была включена в целый ряд определений МС [61]. Примечательно, что некоторые крупномасштабные когортные исследования явно не подтверждают идею о том, что метаболически здоровые подгруппы пациентов, страдающие ожирением, более защищены от кардиометаболических осложнений по сравнению с теми, кто считается здоровым и имеет стабильный нормальный вес [62–64]. В то же время примерно 30% людей с нормальным весом демонстрируют повышенный кардиометаболический риск.

В связи с этим возникает вопрос о необходимости классификации на основе молекулярного или генетического профилирования, которая поможет выделить предположительно метаболически благоприятные и неблагоприятные подтипы, с отчетливым метаболизмом, антропометрией и паттернами отложения жира и вероятными дифференцированными реакциями на медикаментозное лечение [65]. Предполагается, что распределение и общее состояние качества жира, а не его количество

определяют риск заболевания. Например, более высокое содержание висцерального жира по отношению к периферической и подкожной жировой ткани ассоциировано с большим метаболическим риском [66] и непосредственно связано с воспалением печени и фиброзом независимо от резистентности к инсулину и стеатоза печени.

Недавние исследования показали, что липидный состав печени может существенно отличаться при различных подтипах НАЖБП. Так, Р.К. Luukkonen и соавт. (2016 г.) выделили два субфенотипа. В первом подтипе (I), выделенном на основании резистентности к инсулину, пациенты, как правило, имеют обогащенные мононенасыщенные триглицериды и свободные жирные кислоты с кетонамидами в печени. Вторым подтипом (II), имеющим аллель rs738409 PNPLA3, содержит полиненасыщенные триглицериды [67].

В других исследованиях сделано предположение о существовании трех подтипов НАЖБП с различными метаболическими фенотипами. Предложены классификации, основанные на РНК-секвенировании. Идентифицированы молекулярные подтипы с отчетливыми кластерами паттернов экспрессии генов, вовлеченных в липидный обмен, интерфероновую сигнализацию и иммунную систему, согласно различным, в том числе гистологическим, данным [68]. Новые данные подчеркивают вероятность существования множественных подтипов НАЖБП, характеризующихся уникальными наборами низкомолекулярных метаболитов, таких как промежуточные продукты обмена веществ, гормоны, другие сигнальные молекулы и вторичные метаболиты. Вполне вероятно, что ответы на лечение разных подтипов НАЖБП могут отличаться, поэтому определение метаболического ландшафта индивидуума, вероятно, имеет значение в клинической практике.

НАЖБП у худых

В настоящее время НАЖБП у худых людей определяется как печеночный стеатоз с ИМТ < 25 кг/м²



(или $< 23 \text{ кг/м}^2$ у азиатских индивидуумов) в отсутствие «значительного» потребления алкоголя. Впервые этот фенотип НАЖБП описан в азиатских популяциях. Установлено, что от 5 до 45% больных НАЖБП худощавы. Даже среди европейских индивидуумов примерно 20% считаются худыми [69].

Несмотря на то что худые пациенты с НАЖБП имеют лучший метаболизм и гистологический профиль по сравнению с тучными, темпы прогрессирования и исходы болезни печени у них различаются и мало изучены. Одни авторы предполагают, что худые пациенты могут иметь худший исход и ускоренное прогрессирование болезни [70, 71], другие указывают на отсутствие разницы или даже лучшие результаты [72, 73]. В соответствии с более поздними данными, природа НАЖБП у худых ассоциируется с особым патофизиологическим механизмом, отличным от такового у лиц с ожирением. В исследованиях у худых пациентов с НАЖБП были выявлены особенности метаболизма и кишечной микробиоты по сравнению с тучными больными или худощавыми здоровыми людьми. В частности, у худых пациентов с НАЖБП наблюдались здоровая метаболическая адаптация и реакция на факторы внешней среды, провоцировавшие ожирение благодаря повышению уровня желчных кислот, а также активности фарнезоидных X-рецепторов, которые, вероятно, способствовали поддержанию устойчивого к ожирению фенотипа. Предполагается, что либо подобная адаптация утрачивается с развитием болезни, либо неспособность к адаптации приводит к прогрессированию заболевания.

Другие интригующие аспекты обследования данной категории пациентов позволяют предположить, что они могут иметь профиль микробиоты кишечника, обогащенный микроорганизмами, вовлеченными в генерацию печеночного жира, и генетический профиль с повышенной распространенностью TM6SF2 (2-й член

6-го трансмембранного суперсемейства) [74]. Вероятно, дальнейшие исследования позволят выяснить, существует ли метаболическая адаптация, наблюдаемая при НАЖБП у пациентов с низким ИМТ, при других фенотипах НАЖБП.

Генетические и эпигенетические факторы

Стеатоз и фиброз печени являются наследуемыми признаками. Подтверждение тому – результаты когортного исследования, включавшего 60 пар близнецов (42 монозиготных и 18 дизиготных) с определением стеатоза по плотности жировой фракции (MPT-PDFF) при МРТ и фиброза печени по данным магнитно-резонансной эластографии [75]. Ретроспективные исследования семей указывают на существование семейной ассоциации НАЖБП и ЦП [76]. Результаты проспективного исследования, включавшего пробанды с НАЖБП – ЦП и их родственников первой степени, продемонстрировали, что риск прогрессирования фиброза среди родственников первой степени у больных ЦП составляет 18% [77]. Это существенно выше, чем риск ЦП в общей популяции. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования населения по семейному анамнезу ЦП в исходе НАЖБП.

Полногеномный поиск ассоциаций позволил идентифицировать множественные локусы, ассоциированные с НАЖБП и НАСГ. Исследования предполагаемых генов расширили понимание генетической основы НАЖБП. Доказано, что мутация P148M в гене PNPLA3, кодирующем фермент адипонутрин (белок, содержащий пататиноподобный домен фосфолипазы 3), вызывает нарушение метаболизма триглицеридов [78]. Носители аллели P148M гена PNPLA3 имеют более высокое содержание жира в печени и повышенный риск развития стеатогепатита, фиброза и ЦП. Аллель P148M PNPLA3 идентифицирована как основная общая генетическая детерминанта НАЖБП.

Исследования показали, что олигонуклеотидные полиморфизмы в генах, регулирующих ремоделирование липидов печени, помимо PNPLA3 тесно связаны с повышенной восприимчивостью к развитию всего спектра НАЖБП, ассоциированной с МС, от стеатоза до НАСГ и фиброза:

- ✓ TM6SF2 – 2-й член 6-го трансмембранного суперсемейства (E167K) влияет на тяжесть поражения печени и концентрацию триглицеридов в сыворотке при НАЖБП [78];
- ✓ GSKR – регуляторный белок глюкокиназы кодирует белок, участвующий в регулировании распределения глюкокиназы между цитозолем и ядром в гепатоцитах; его аллели (rs780094 и rs1260326) связаны с триглицеридами сыворотки и уровнем глюкозы в плазме [79];
- ✓ MBOAT7 – мембрано-связывающий домен 7 О-ацилтрансфераза, кодирующий фермент лизофосфолипид ацилтрансферазу 7, который участвует в реакцировании фосфолипидов [80];
- ✓ HSD17B13 – 17-бета гидроксистероид дегидрогеназа 13 – экспрессия этого гена заметно повышается в печени пациентов и мышцей с НАЖБП [79, 81].

Показано, что эти гены в рамках МС участвуют в перекрестных фенотипических ассоциациях с рядом заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания. Ассоциированные с иммунитетом локусы, связанные с НАЖБП и НАСГ, демонстрируют некоторый уровень плейотропии, влияющий на различные фенотипы [82].

Обратимые эпигенетические изменения определяют взаимодействие между генами и окружающей средой, которые могут оказывать патогенетическое влияние на развитие НАЖБП [81]. Доказана ассоциация многочисленных микроРНК (miRNA) с НАЖБП. Недавно опубликованный метаанализ продемонстрировал, что miRNA-122, miRNA-34a и miRNA-192 могут являться биомаркерами



НАЖБП [83]. При этом активность miRNA-122 и miRNA-192 существенно повышается при НАЖБП по сравнению со здоровыми лицами, тогда как miRNA-34a активируется при НАЖБП и коррелирует с тяжестью заболевания [83].

Метилирование приводит к модификации молекулы ДНК без изменения нуклеотидной последовательности, что можно рассматривать как часть эпигенетической составляющей генома. В ряде исследований показаны значительные изменения в метилировании ДНК печени, в том числе в регуляторных локусах для ключевых метаболических, воспалительных и фиброзирующих механизмов у пациентов с НАЖБП [84]. Кроме того, метилирование ДНК может быть биомаркером для стратификации фиброза при НАЖБП и регулирует экспрессию PNPLA3. Например, гиперметилирование промотора PPAR-гамма (рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, гамма) может быть использовано для выявления пациентов с прогрессирующим фиброзом [85].

Необходимо отметить, что эпигенетические механизмы играют решающую роль в фетальном программировании жировой ткани печени [86]. В исследованиях показано, что диета с высоким содержанием жиров во время беременности вызывает широкомасштабные эпигенетические изменения в ДНК печени плода, сопровождаемые метаболической дезадаптацией, которая способствует увеличению риска развития НАЖБП у потомства [87]. Предиабет у матери повышает риск развития диабета у потомства. Примечательно, что эти изменения могут не только передаваться из поколения в поколение, но и корректироваться с помощью упражнений и образа жизни [88]. Тем не менее эти данные пока ограничены. Значение материнского ожирения и особенностей питания детей как факторы развития НАЖБП в подростковом возрасте требуют глубокого изучения.

Новая парадигма НАЖБП

Многообразие фенотипов НАЖБП, ассоциированной с МС, привело к пониманию необходимости более глубокого изучения и поиску подходов к стратификации этой нозологической формы. Международная группа экспертов, возглавляемая М. Eslam, A.J. Sanyal и J. George [89], выступила с предложением интегрировать текущее понимание гетерогенности состояния пациента, обозначаемого аббревиатурой НАЖБП, и изменить терминологию на более точно отражающую патогенез с целью улучшения стратификации пациентов.

Экспертами обсуждалось несколько основных вопросов, в частности целесообразность рассмотрения НАЖБП в качестве диагноза исключения, как было принято до настоящего времени. Состояние «исключения» означает, что болезнь существует только тогда, когда другие состояния, такие как вирусные гепатиты В и С, аутоиммунные болезни или потребление алкоголя выше определенного порога, отсутствуют. Эксперты предложили рассматривать НАЖБП, ассоциированную с МС, как состояние, когда жировая болезнь печени может сосуществовать с другими состояниями (заболевания печени вирусной, аутоиммунной, алкогольной и другой этиологии), которые будут оказывать синергетическое воздействие на прогрессирование болезни [90, 91], и создать новую номенклатуру жировой болезни печени, разработав критерии для ее определения.

Обсуждался вопрос о безопасных дозах алкоголя при НАЖБП. По мнению экспертов, применение в качестве основного диагностического критерия НАЖБП отсутствия значительного употребления алкоголя в анамнезе на практике крайне затруднительно. Это связано с методологическими проблемами в вопросниках, используемых для оценки употребления алкоголя, склонностью пациентов его занижать. Включение в название акронима «неалкогольный» часто вызывает

недопонимание у пациентов, не употребляющих алкоголь и расценивающих этот диагноз в инверсии. В связи с этим термин должен быть заменен более точным, отражающим сущность болезни [91].

Эксперты предложили выделять фенотипы на основании сосуществования метаболических и алкогольных заболеваний печени. С учетом современного понимания ведущей роли фиброза, который служит основной детерминантой неблагоприятных исходов при метаболических заболеваниях печени и представляет единый патологический процесс независимо от этиологии, эксперты призвали отказаться от дихотомического разделения на стеатоз и стеатогепатит и оценивать стадию фиброза, как принято при других заболеваниях печени.

Подробно обсуждалась гетерогенная природа жировой болезни печени. Неоднородность НАЖБП, ассоциированной с МС, не позволяет рассматривать ее как единое состояние с универсальным подходом к терапии. Без учета гетерогенности снижается возможность точной оценки естественного течения фенотипов жировой болезни печени. Надлежащая характеристика и выбор фенотипа необходимы для оценки результатов клинических испытаний. Это поможет определить новые методы лечения, которые могут быть эффективны у конкретных подтипов пациентов. Участники консенсуса согласились с необходимостью пересмотра и обновления терминологии. Основная масса респондентов в первом раунде опроса предложила включить в название слова «метаболизм», «жир» и «печень» в той или иной форме. По итогам голосования, предпочтение отдано дефиниции «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП/MAFLD)». Ее поддержали 72,4% участников. Второй вариант «метаболическая жировая болезнь печени (МЕЖБП/MEFLD)» поддержан 17,2% респондентов [89]. Эксперты достигли кон-



сенсуса в том, что аббревиатура НАЖБП не отражает современные представления о связанной с метаболическими нарушениями жировой болезни печени. Была предложена новая, в большей степени соответствующая представлениям о жировой болезни печени, аббревиатура МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. Предполагается, что новая номенклатура станет шагом к дальнейшей характеристике гетерогенности заболевания. Международная группа экспертов выдвинула следующие положения [89]:

- обновить номенклатуру с заменой НАЖБП на МАЖБП;
- диагноз МАЖБП должен основываться на наличии метаболической дисфункции, а не отсутствии других состояний;
- МАЖБП может сосуществовать с другими заболеваниями печени;

- ссылка на алкоголь не должна быть включена в акроним МАЖБП;
- пациенты как с МАЖБП, так и с «вкладом» алкоголя в заболевания печени представляют собой большую и важную группу, которая требует дальнейшего исследования и характеристики;
- МАЖБП представляет собой гетерогенное заболевание;
- соответствующая стратификация пациентов должна учитываться при балльной оценке фиброза неинвазивными методами, а также при составлении дизайна клинических исследований.

Заключение

Предложенная аббревиатура МАЖБП/MAFLD наиболее точно отражает текущие представления о жировой болезни печени, ассоциированной с дисфункцией обмена веществ. Новый подход к про-

блеме является важным шагом на пути к персонализированной или прецизионной (точной) медицине, относительно новой перспективной концепции, которая набирает обороты во всех отраслях медицины, включая гепатологию. Сопутствующие заболевания при МАЖБП являются скорее правилом, чем исключением, что требует изменения тактики лечения. Эпигенетическая модуляция и стиль жизни – ключевые детерминанты здоровья, помогающие понять терапевтические механизмы. Применение новой номенклатуры, объединение пациентов в группы на основании общего генотипа со сходными клиническими фенотипами может быть использовано в ближайшем будущем для клинических испытаний лекарственной терапии с таргетной направленностью и с вероятностью хорошего ответа на лечение путем выбора соответствующего препарата. ☺

Литература

1. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease – a global public health perspective // *J. Hepatol.* 2019. Vol. 70. № 3. P. 531–544.
2. Mitra S., De A., Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver diseases // *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 5. ID 16.
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016. Т. 26. № 2. С. 24–42.
4. Дранкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014. Т. 24. № 4. С. 32–38.
5. Ивашкин В.Т., Дранкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015. № 6. С. 31–41.
6. Allen A.M., Therneau T.M., Larson J.J. et al. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: a 20 year-community study // *Hepatology.* 2018. Vol. 67. № 5. P. 1726–1736.
7. Best C.H., Hartroft W.S. Liver damage produced by feeding alcohol or sugar and its prevention by choline // *Br. Med. J.* 1949. Vol. 2. № 4635. P. 1002–1006.
8. Hanssen P. Enlargement of the liver in diabetes mellitus // *JAMA.* 1936. Vol. 106. P. 914–916.
9. Thaler H. The fatty liver and its pathogenetic relation to liver cirrhosis // *Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.* 1962. Vol. 335. P. 180–210.
10. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Ohet B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // *Mayo Clin. Proc.* 1980. Vol. 55. № 7. P. 434–438.
11. Brunt E.M., Janney C.G., Di Bisceglie A.M. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions // *Am. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94. № 9. P. 2467–2474.
12. Kwiterovich P.O.Jr., Sloan H.R., Fredrickson D.S. Glycolipids and other lipid constituents of normal human liver // *J. Lipid Res.* 1970. Vol. 11. № 4. P. 322–330.
13. Scherer P.E. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ // *Diabetes.* 2006. Vol. 55. № 6. P. 1537–1545.
14. Rui L. Energy metabolism in the liver // *Compr. Physiol.* 2014. Vol. 4. № 1. P. 177–197.
15. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 15. № 1. P. 11–20.



16. Parhofer K.G. Interaction between glucose and lipid metabolism: more than diabetic dyslipidemia // *Diabetes Metab. J.* 2015. Vol. 39. № 5. P. 353–362.
17. Flegal K.M., Kit B.K., Orpana H., Graubard B.I. Association of all cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis // *JAMA.* 2013. Vol. 309. № 1. P. 71–82.
18. Tinetti M.E., Fried T.R., Boyd C.M. Designing health care for the most common chronic condition – multimorbidity // *JAMA.* 2012. Vol. 307. № 23. P. 2493–2494.
19. Angulo P., KleineAr D.E., Dam-Larsen S. et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology.* 2015. Vol. 149. № 2. P. 389–397.e10.
20. Angulo P., Machado M.V., Diehl A.M. Fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: mechanisms and clinical implications // *Semin. Liver Dis.* 2015. Vol. 35. № 2. P. 132–145.
21. Puche J.E., Saiman Y., Friedman S.L. Hepatic stellate cells and liver fibrosis // *Compr. Physiol.* 2013. Vol. 3. № 4. P. 1473–1492.
22. Mederacke I., Hsu C.C., Troeger J.S. et al. Fate tracing reveals hepatic stellate cells as dominant contributors to liver fibrosis independent of its aetiology // *Nat. Commun.* 2013. Vol. 4. ID 2823.
23. Wang X., Zheng Z., Caviglia J.M. et al. Hepatocyte TAZ/ WWTR1 promotes inflammation and fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis // *Cell Metab.* 2016. Vol. 24. № 6. P. 848–862.
24. Yki-Jarvinen H., Luukkonen P.K. Heterogeneity of nonalcoholic fatty liver disease // *Liver Int.* 2015. Vol. 35. № 12. P. 2498–2500.
25. Lonardo A., Ballestri S., Targher G. 'Not all forms of NAFLD were created equal'. Do metabolic syndrome related NAFLD and PNPLA3-related NAFLD exert a variable impact on the risk of early carotid atherosclerosis? // *Atherosclerosis.* 2017. Vol. 257. P. 253–255.
26. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L. et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis // *Gastroenterology.* 2015. Vol. 149. № 2. P. 367–378.
27. Pelusi S., Cespiati A., Rametta R. et al. Prevalence and risk factors of significant fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver without steatohepatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 17. № 11. P. 2310–2319.
28. Vilar-Gomez E., Calzadilla-Bertot L., Wong V.W.S. et al. Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patients with advanced nonalcoholic fatty liver disease: a multi-national cohort study // *Gastroenterology.* 2018. Vol. 155. № 11. P. 443–457.e17.
29. Frith J., Day C.P., Henderson E. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in older people // *Gerontology.* 2009. Vol. 55. № 6. P. 607–613.
30. Papatheodoridi A.M., Chrysavgis L., Koutsilieris M., Chatzigeorgiouet A. The role of senescence in the development of nonalcoholic fatty liver disease and progression to nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* 2020. Vol. 71. № 1. P. 363–374.
31. Kuk J.L., Saunders T.J., Davidson L.E., Rosset R. Age-related changes in total and regional fat distribution // *Ageing Res. Rev.* 2009. Vol. 8. № 4. P. 339–348.38.
32. Churilla J.R., Fitzhugh E.C., Thompson D.L. The metabolic syndrome: how definition impacts the prevalence and risk in US adults: 1999–2004 NHANES // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2007. Vol. 5. № 4. P. 331–342.
33. Lonardo A., Nascimbeni F., Ballestri S. et al. Sex differences in NAFLD: state of the art and identification of research gaps // *Hepatology.* 2019. Vol. 70. № 4. P. 1457–1469.
34. Clark J.M., Brancati F.L., Diehl A.M. Nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology.* 2002. Vol. 122. № 6. P. 1649–1657.
35. Yang J.D., Abdelmalek M.F., Pang H. et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* 2014. Vol. 59. № 4. P. 1406–1414.
36. Klair J.S., Yang J.D., Abdelmalek M.F. et al. A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* 2016. Vol. 64. № 1. P. 85–91.
37. Tomas T.C., Urlep Z., Moskon M. et al. LiverSex computational model: sexual aspects in hepatic metabolism and abnormalities // *Front. Physiol.* 2018. Vol. 9. ID 360.
38. Rich N.E., Oji S., Mufti A.R. et al. Racial and ethnic disparities in nonalcoholic fatty liver disease prevalence, severity, and outcomes in the United States: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 16. № 2. P. 198–210.
39. Weston S.R., Leyden W., Murphy R. et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease // *Hepatology.* 2005. Vol. 41. № 2. P. 372–379.
40. Mohanty S.R., Troy T.N., Huo D. et al. Influence of ethnicity on histological differences in non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* 2009. Vol. 50. № 4. P. 797–804.
41. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // *Hepatology.* 2004. Vol. 40. № 6. P. 1387–1395.
42. Guerrero R., Vega G.L., Grundy S.M., Browning J.D. Ethnic differences in hepatic steatosis: an insulin resistance paradox? // *Hepatology.* 2009. Vol. 49. № 3. P. 791–801.
43. Romeo S., Kozlitina J., Xing C. et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease // *Nat. Genet.* 2008. Vol. 40. № 12. P. 1461–1465.
44. Boyle M., Masson S., Anstee Q.M. The bidirectional impacts of alcohol consumption and the metabolic syndrome: cofactors for progressive fatty liver disease // *J. Hepatol.* 2018. Vol. 68. № 2. P. 251–267.



45. *Aberg F, Helenius-Hietala J, Puukka P. et al.* Interaction between alcohol consumption and metabolic syndrome in predicting severe liver disease in the general population // *Hepatology*. 2018. Vol. 67. № 6. P. 2141–2149.
46. *Chang Y, Cho Y.K., Kim Y. et al.* Nonheavy drinking and worsening of noninvasive fibrosis markers in nonalcoholic fatty liver disease: a cohort study // *Hepatology*. 2019. Vol. 69. № 1. P. 64–75.
47. *Younossi Z.M., Stepanova M., Ong J. et al.* Effects of alcohol consumption and metabolic syndrome on mortality in patients with non-alcoholic and alcohol-related fatty liver disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 17. № 8. P. 1625–1633.e1.
48. *Åberg F, Puukka P, Salomaa V. et al.* Risks of light and moderate alcohol use in fatty liver disease: follow-up of population cohorts // *Hepatology*. 2020. Vol. 71. № 3. P. 835–848.
49. *Romero-Gomez M., Zelber-Sagi S., Trenell M.* Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise // *J. Hepatol.* 2017. Vol. 67. № 4. P. 829–846.
50. *Trovato F.M., Catalano D., Martines G.F. et al.* Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: the need of extended and comprehensive interventions // *Clin. Nutr.* 2015. Vol. 34. № 1. P. 86–88.
51. *Estruch R., Ros E., Salas-Salvado J. et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378. № 25. P. e34.
52. *Leung C, Rivera L., Furness J.B., Angus P.W.* The role of the gut microbiota in NAFLD // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 13. № 7. P. 412–425.
53. *Caussy C., Hsu C., Lo M.T. et al.* Link between gut microbiome derived metabolite and shared gene effects with hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD // *Hepatology*. 2018. Vol. 68. № 3. P. 918–932.
54. *Loomba R., Seguritan V., Li W. et al.* Gut microbiome based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease // *Cell Metab.* 2017. Vol. 25. № 5. P. 1054–1062.e5.
55. *Caussy C., Tripathi A., Humphrey G. et al.* A gut microbiome signature for cirrhosis due to nonalcoholic fatty liver disease // *Nat. Commun.* 2019. Vol. 10. ID 1406.
56. *Miura K., Yang L., van Rooijen N. et al.* Toll-like receptor 2 and palmitic acid cooperatively contribute to the development of nonalcoholic steatohepatitis through inflammasome activation in mice // *Hepatology*. 2013. Vol. 57. № 2. P. 577–589.
57. *Jialal I., Kaur H., Devaraj S.* Toll-like receptor status in obesity and metabolic syndrome: a translational perspective // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. № 1. P. 39–48.
58. *Hall A.B., Tolonen A.C., Xavier R.J.* Human genetic variation and the gut microbiome in disease // *Nat. Rev. Genet.* 2017. Vol. 18. № 11. P. 690–699.
59. *Brooks A.W., Priya S., Blekhman R. et al.* Gut microbiota diversity across ethnicities in the United States // *PLoS Biology*. 2018. Vol. 16. ID 2006842.
60. *Despres J.P.* Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update // *Circulation*. 2012. Vol. 126. № 10. P. 1301–1313.
61. *Chitturi S., George J.* Interaction of iron, insulin resistance, and nonalcoholic steatohepatitis // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2003. Vol. 5. № 1. P. 18–25.
62. *Eckel N., Li Y., Kuxhaus O. et al.* Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. Vol. 6. № 9. P. 714–724.
63. *Caleyachetty R., Thomas G.N., Toulis K.A. et al.* Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. Vol. 70. № 12. P. 1429–1437.
64. *Lassale C., Tzoulaki I., Moons K.G.M. et al.* Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis // *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39. № 5. P. 397–406.
65. *Winkler T.W., Gunther F., Hollerer S. et al.* A joint view on genetic variants for adiposity differentiates subtypes with distinct metabolic implications // *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9. № 1. P. 1946.
66. *Van der Poorten D., Milner K.L., Hui J. et al.* Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease // *Hepatology*. 2008. Vol. 48. № 2. P. 449–457.
67. *Luuukkonen P.K., Zhou Y., Sädevirta S. et al.* Hepatic ceramides dissociate steatosis and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 64. № 5. P. 1167–1175.
68. *Castera L., Friedrich-Rust M., Loomba R.* Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology*. 2019. Vol. 156. № 5. P. 1264–1281.e4.
69. *Das K., Chowdhury A.* Lean NASH: distinctiveness and clinical implication // *Hepatol. Int.* 2013. Vol. 7. Suppl. 2. P. 806–813.
70. *Cruz A.C.D., Bugianesi E., George J. et al.* Characteristics and long-term prognosis of lean patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology*. 2014. Vol. 146. P. S909.
71. *Hagström H., Nasr P., Ekstedt M. et al.* Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: a long-term follow-up study // *Hepatol. Commun.* 2018. Vol. 2. № 1. P. 48–57.
72. *Leung J.C.F., Loong T.C.W., Wei J.L. et al.* Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients // *Hepatology*. 2017. Vol. 65. № 1. P. 54–64.
73. *Wei J.L., Leung J.C.F., Loong T.C.W. et al.* Prevalence and severity of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese patients: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy // *Am. J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 110. № 9. P. 1306–1314.
74. *Chen F., Esmaili S., Rogers G.B. et al.* Lean NAFLD: a distinct entity shaped by differential metabolic adaptation // *Hepatology*. 2020. Vol. 71. № 4. P. 1213–1227.



75. Loomba R., Schork N., Chen C.H. et al. Heritability of hepatic fibrosis and steatosis based on a prospective twin study // Gastroenterology. 2015. Vol. 149. № 7. P. 1784–1793.
76. Struben V.M., Hespeneide E.E., Caldwell S.H. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds // Am. J. Med. 2000. Vol. 108. № 1. P. 9–13.
77. Caussy C., Soni M., Cui J. et al. Nonalcoholic fatty liver disease with cirrhosis increases familial risk for advanced fibrosis // J. Clin. Invest. 2017. Vol. 127. № 7. P. 2697–2704.
78. Scorletti E., West A.L., Bhatia L. et al. Treating liver fat and serum triglyceride levels in NAFLD, effects of PNPLA3 and TM6SF2 genotypes: results from the WELCOME trial // J. Hepatology. 2015. Vol. 63. № 6. P. 476–1483.
79. Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: clinical impact // J. Hepatol. 2018. Vol. 68. № 2. P. 268–279.
80. Meroni M., Longo M., Fracanzani A.L., Dongiovanni P. MBOAT7 down-regulation by genetic and environmental factors predisposes to MAFLD // EBioMedicine. 2020. Vol. 57. ID 102866.
81. Sookoian S., Pirola C.I. Genetics of nonalcoholic fatty liver disease: from pathogenesis to therapeutics // Semin. Liver Dis. 2019. Vol. 39. № 2. P. 124–140.
82. Sookoian S., Pirola C.J., Valenti L., Davidson N.O. Genetic pathways in nonalcoholic fatty liver disease: insights from systems biology // Hepatology. 2020. Vol. 72. № 1. P. 330–346.
83. Liu C.H., Ampuero J., Gil-Gomez A. et al. miRNAs in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // J. Hepatol. 2018. Vol. 69. № 6. P. 1335–1348.
84. Ahrens M., Ammerpohl O., von Schonfels W. et al. DNA methylation analysis in nonalcoholic fatty liver disease suggests distinct disease-specific and remodeling signatures after bariatric surgery // Cell Metab. 2013. Vol. 18. № 2. P. 296–302.
85. Hardy T., Zeybel M., Day C.P. et al. Plasma DNA methylation: a potential biomarker for stratification of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease // Gut. 2017. Vol. 66. № 7. P. 1321–1328.
86. De Chiara F., Heeboll S., Marrone G. et al. Urea cycle dysregulation in non-alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. 2018. Vol. 69. № 4. P. 905–915.
87. Suter M.A., Ma J., Vuguin P.M. et al. In utero exposure to a maternal high-fat diet alters the epigenetic histone code in a murine model // Am. J. Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 210. № 5. P. 463.e1–463.e11.
88. Barres R., Zierath J.R. The role of diet and exercise in the transgenerational epigenetic landscape of T2DM // Nat. Rev. Endocrinol. 2016. Vol. 12. № 8. P. 441–451.
89. Eslam M., Sanyal A.J., George J., International Consensus Panel on. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease // Gastroenterology. 2020. Vol. 158. № 7. P. 1999–2014.e11.
90. Choi H.S., Brouwer W.P., Zanjir W.M. et al. Non-alcoholic steatohepatitis is associated with liver-related outcomes and all-cause mortality in chronic hepatitis B // Hepatology. 2020. Vol. 71. № 2. P. 539–548.
91. Chiang D.J., McCullough A.J. The impact of obesity and metabolic syndrome on alcoholic liver disease // Clin. Liver Dis. 2014. Vol. 18. № 1. P. 157–163.

The New Paradigm of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Phenotypic Diversity of Metabolically Associated Fatty Liver Disease

Ye.V. Vinnitskaya, PhD¹, Yu.G. Sandler, PhD¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,2,3}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

³ Tver State Medical University

Contact person: Yelena V. Vinnitskaya, e.vinnitskaya@mknc.ru

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the first most common liver disease worldwide. In fact, NAFLD is associated with metabolic syndrome (MS) and is a certain phenotype that has developed as a result of the combined action of complex heterogeneous etiological factors. A feature of this disease is its extreme heterogeneity, which raises the demand for classification, which would help to distinguish between the supposedly metabolically favorable and the unfavorable subtypes.

The task of the international consortium of the expert group was to integrate modern ideas about the heterogeneity of patients denoted by the abbreviation NAFLD, and to create a new definition that will more accurately account for the pathogenesis and can help in patients' stratification for their further treatment.

Experts reached consensus that the abbreviation NAFLD no longer reflects the essence of this disease and as a more appropriate and comprehensive concept which also integrates metabolic changes associated with fatty liver disease, the term 'metabolically associated fatty liver disease' (MAFLD) was proposed.

This approach opens up opportunities for the scientific and medical community to update the nomenclature, highlight individual sub-phenotypes for the development of a new targeted therapy.

Key words: metabolically associated fatty liver disease, non-alcoholic fatty liver disease



Поражение печени при болезнях накопления

В.В. Скворцов, д.м.н., А.Н. Горбач

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

Для цитирования: Скворцов В.В., Горбач А.Н. Поражение печени при болезнях накопления // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 24. С. 64–67.
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-24-64-67

В статье освещены этиопатогенез, классификация, клинические проявления и особенности диагностики наиболее распространенных лизосомных болезней накопления. Представлены сведения об основных патологических процессах, развивающихся в печени при данных заболеваниях.

Ключевые слова: лизосомные болезни накопления, тезауридозы, болезнь Гоше, гепатоспленомегалия, цирроз, стеатоз, энзимодиагностика

Болезни накопления – обширная группа заболеваний, характеризующихся нарушением обмена веществ и патологическим накоплением в клетках органов и крови метаболитов, а также гиперплазией элементов макрофагальной системы в печени, селезенке, костном мозге, лимфатических узлах и других органах, что объясняет системный характер заболеваний. Наибольшее значение в развитии патологии печени имеют тезауридозы с наследственно обусловленным дефектом лизосомных ферментов [1–4].

Эпидемиология

Болезни накопления, в частности лизосомные, относятся к орфанным заболеваниям. Частота отдельных форм варьируется от 1:40 000 до 1:1 000 000, а суммарная частота составляет 1:5000–1:8000 живых новорожденных. Как правило, тезауридозы дебютируют на первом году жизни и в более старшем возрасте [1, 2, 4]. В большинстве своем болезни накопления характеризуются аутосомно-рецессивным типом наследования,

с одинаковой частотой регистрируются у женщин и мужчин. Вместе с тем встречаются формы с X-сцепленным рецессивным наследованием, как правило, свойственные лицам мужского пола [2].

Лизосомные болезни накопления – панэтнические заболевания. Например, такой тезауридоз, как болезнь Гоше, нередко наблюдается у евреев-ашкенази (один случай на 450–500 человек) [4, 5].

Этиопатогенез

Молекулярные механизмы этиопатогенеза лизосомных болезней накопления сходны и обусловлены мутациями структурных генов, контролирующих процесс внутрилизосомного гидролиза макромолекул, таких как гликолипиды, гликопротеины и гликозаминогликаны. Мутации соответствующих генов нарушают синтез, созревание и транспорт собственно лизосомных ферментов, белков-активаторов или белков, контролирующих транспорт субстратов, подлежащих гидролизу [5–7].

В патогенезе тезауридозов в роли главных аффицированных клеток

выступают макрофаги и моноциты, присутствующие практически во всех органах и тканях, накапливающих первичный субстрат в лизосомах. В результате патологического накопления продуктов неполного расщепления нарушается функция клеток различных тканей и появляются клинические симптомы тяжелого прогрессирующего заболевания, протекающего, в частности, с поражением печени, а также других органов и систем [1, 2, 4, 8].

Варианты одной и той же болезни накопления зависят от степени дефекта активности фермента. Если активность фермента значительно снижена или отсутствует полностью (тотальный дефект), возникает тяжелая инфантильная форма болезни. При частичном снижении активности развивается ювенильная форма. При сохранной активности фермента в пределах 10–20% имеет место взрослая форма с хроническим течением [4].

Классификация и клинические проявления

Классификация тезауридозов основана на принципе их распределения по характеру накапливаемого субстрата (таблица) [2].

Болезнь Гоше – наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. Заболевание возникает на фоне недостаточности фермента бета-D-



глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению глюкозилцерамидов в клетках ретикулоэндотелиальной системы (главным образом в печени, селезенке и костном мозге). Количество и размер лизосом резко возрастают, в результате чего клетки погибают. Гистохимически это проявляется наличием «пенистых» клеток, нагруженных липидами, с эксцентрично расположенной цитоплазмой (клетки Гоше) [1, 2, 4, 5, 7]. Одна из особенностей данных клеток – большая продолжительность жизни. Они стимулируют высвобождение провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли альфа и макрофагального колониестимулирующего фактора. Избыток глюкозилцерамидов сопряжен с выраженной гепатоспленомегалией, замещением нормальных, здоровых клеток костного мозга, дисфункцией органов и патологией костной ткани. Последующее накопление клеток Гоше приводит к формированию цирроза печени, портальной гипертензии с асцитом [2, 5, 7].

Выделяют три типа болезни Гоше, один из которых протекает злокачественно, с развитием грубых неврологических нарушений. К клиническим проявлениям относятся также геморрагический синдром (носовые кровотечения, геморрагическая сыпь), поражение опорно-двигательной системы (остеопороз, остеосклероз, асептический некроз), гиперпигментация кожных покровов, задержка физического и полового развития [1, 3–5].

Еще одна патология накопления, приводящая к выраженной дисфункции печени, – *дефект лизосомной кислой липазы* (ДЛКЛ). Клинически данное заболевание может протекать в двух фенотипических формах [1, 7]:

- болезни Вольмана (быстро развивающаяся форма ДЛКЛ с началом в младенческом возрасте);
- болезни накопления эфиров холестерина (медленно прогрессирует и манифестирует в более старших возрастных группах).

Отложение эфиров холестерина в ткани печени приводит к разви-

тию микровезикулярного стеатоза. Поврежденные гепатоциты замещаются соединительной тканью. Вначале развивается фиброз, затем цирроз печени. При повреждении слизистой оболочки кишечника возникает синдром мальабсорбции и мальдигестии, проявляющийся диареей, метеоризмом, стеатореей разной степени выраженности, а также избыточным бактериальным ростом. Возникающая впоследствии спленомегалия свидетельствует о прогрессировании заболевания [1, 7, 9, 10].

Поражение печени и селезенки при *болезни Ниманна – Пика типа С* входит в висцеральный синдром и характеризуется изолированной спленомегалией неясного генеза, гепатоспленомегалией, длительной холестатической неонатальной желтухой и фетальной асцитом [4, 6, 7]. Холестатическая желтуха может варьироваться от транзиторной гипербилирубинемии с преимущественным повышением уровня конъюгированного билирубина до тяжелой

Классификация лизосомных болезней накопления

Группа	Тип заболеваний
Липидозы	Сфинголипидозы Гликофинголипидозы: <ul style="list-style-type: none"> ■ болезнь Гоше, болезнь Фабри, GM1- и GM2-ганглиозидозы; ■ лейкодистрофия: болезнь Краббе, метахроматическая лейкодистрофия; ■ другие: болезнь Ниманна – Пика, типы А и В, болезнь Ниманна – Пика, тип С, гранулематоз Фарбера Другие болезни накопления: <ul style="list-style-type: none"> ■ болезнь Вольмана; ■ болезнь накопления эфиров холестерина
Мукополисахаридозы	Синдром Гурлер Синдром Шейе Синдром Санфилиппо А, В, С, Д Синдром Моркио А и В Синдром Марото – Лами Синдром Слая и др.
Гликогенозы	Болезнь накопления гликогена 2-го типа – болезнь Помпе Болезнь Данон и др.
Гликопротеинозы	Аспартилглюкозаминурия Сиалидоз Фукозидоз Болезнь Шиндлера Галактосиалидоз и др.
Муколипидозы	Муколипидоз, типы 2, 3С, 4
Нейрональные цероидные липофуцинозы (НЦЛ)	Младенческая форма (НЦЛ 1-го типа) Поздняя младенческая форма (НЦЛ 2-го типа) Юношеская форма (НЦЛ 3-го типа) Другие типы НЦЛ (5-й, 6-й, 7-й, 8-й, 10-й)
Другие лизосомные болезни накопления	Цистиноз Болезнь Салла Множественная сульфатная недостаточность и др.



холестатической гепатопатии, приводящей к печеночной недостаточности и смерти пациента в возрасте до одного года. Характерные комбинации симптомов, которые с высокой долей вероятности позволяют предположить наличие болезни Ниманна – Пика типа С, – спленомегалия и вертикальный супрануклеарный паралич зрения, спленомегалия и атаксия, спленомегалия и шизофреноподобные психозы [6, 8]. Клинические симптомы большинства болезней накопления обычно непатогномоничны и вписываются в рамки общетерапевтической патологии. Этим обусловлено длительное отсутствие адекватного диагноза у пациентов с подобными симптомами [1, 2, 7].

Диагностика

Алгоритм диагностики болезней накопления включает сбор анамнестических данных, физикальный осмотр, проведение лабораторных и инструментальных исследований, дополнительных обследований и консультаций по показаниям [1, 3, 6].

Золотым стандартом, позволяющим диагностировать болезни накопления, считается определение активности фермента – энзимодиагностика, например биохимическое определение активности лизосомной кислой липазы в пятнах высушенной крови на специальных диагностических фильтрах или исследование активности кислой бета-глюкоцереброзидазы в лейкоцитах периферической крови и культуре фибробластов с целью диагностики болезни Гоше. При болезни Ниманна – Пика в лейкоцитах и кожных фибробластах определяются снижение активности кислой сфингомиелиназы разной степени, повышение активности маркерного фермента лизосом – хитотриозидазы в плазме крови. Для первичного скрининга также используется тест на оксистерол/триол методом ГХ ТМС (газовая хроматография – масс-спектрометрия) [1, 2, 5].

Второе место по доказательности принадлежит генетическому исследованию. Методы молекулярно-генетической диагностики

включают прицельный, мутационный и секвенационный анализ, что позволяет определить мутацию в 99% случаев у лиц с ферментативно подтвержденной недостаточностью. Однако сложность и высокая стоимость в сочетании с длительностью проведения делают молекулярный анализ доступным лишь для специализированных лабораторий [1, 5, 6, 8].

На третьем месте в диагностике тейзаурисмозов – характерная клиническая картина и выявление аффектированных клеток при проведении гистологических исследований.

При диагностике болезни накопления эфиров холестерина в биоптатах обнаруживается ярко-желто-оранжевая ткань печени, гистологически выявляются большие, заполненные липидами гепатоциты и клетки Купфера с характерным микровезикулярным стеатозом. Патогномоничным признаком считается наличие кристаллов эфиров холестерина или их осколков в гепатоцитах. Данные гистологического исследования могут ошибочно толковаться, в результате чего устанавливаются неверные диагнозы неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, криптогенной болезни печени и др. [1, 9, 10].

Сегодня доказано, что биопсия печени при болезнях накопления может быть заменена неинвазивными методами диагностики. Для оценки состояния внутренних органов используют различные методы визуализации, включая ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и компьютерную томографию (КТ). Для определения размеров печени и селезенки, динамического наблюдения за пациентами с болезнью Гоше рекомендуют использовать МРТ, поскольку этот метод не несет лучевой нагрузки. Скопления клеток Гоше имеет тенденцию к слиянию в конгломераты и образованию узлов, которые могут быть визуализированы при УЗИ или МРТ. При УЗИ узлы в печени могут быть гипо-, гиперэхогенными или смешанной эхогенности. На МР-томограммах узлы обычно изоинтенсивны паренхиме печени [3].

Лечение

Долгое время при лизосомных болезнях накопления проводили только симптоматическую терапию, однако в настоящее время при некоторых из них используют заместительную терапию рекомбинантными ферментами [7, 11]. Прототипом энзимной терапии лизосомных болезней накопления является болезнь Гоше. Для лечения пациентов с этой болезнью были созданы три рекомбинантных фермента с использованием маннозо-рецепторов макрофагов для проникновения энзимов в лизосомы. Два из них – имиглюцераза и велаглюцераза альфа давно применяются для терапии болезни Гоше 1-го типа. Третий фермент – талиглюцераза альфа используется у пациентов старше 18 лет в США с 2012 г. Эффективность заместительной энзимной терапии при 2-м и 3-м типах болезни Гоше остается сомнительной [5, 7, 11].

До недавнего времени заместительная терапия дефицита лизосомной кислой липазы считалась неосуществимой. В 2013 г. были опубликованы первые данные эффективности рекомбинантной человеческой лизосомной кислой липазы у детей с ДЛКЛ. К настоящему моменту накоплена обширная доказательная база, позволяющая использовать рекомбинантную лизосомную липазу (себелипаза альфа) в качестве патогенетической заместительной ферментной терапии при ДЛКЛ. Согласно результатам исследований, 52-недельная терапия способствует снижению уровней аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы на 58 и 40% соответственно, липопротеинов низкой плотности – на 60%, общего холестерина – на 39%, триглицеридов – на 36%. Уровень липопротеинов высокой плотности повышается на 29%, объем печени и объем жировой ткани печени снижается на 12 и 55% соответственно [5, 7, 11, 12].

В России зарегистрированы и используются препараты ферментозамещающей терапии для лечения лизосомных болезней Гоше, Фабри, Помпе и мукополисахаридозов 1-го, 2-го и 4-го типов. Завершается стадия регистрации



в РФ ферментозамещающего препарата элосульфаза альфа, предназначенного для внутривенного введения больным с 4-м типом мукополисахаридоза [1, 5, 7, 11].

Еще одним направлением в лечении лизосомных болезней накопления является субстрат-редуцирующая терапия [6–8, 12], в основе которой лежит принцип снижения накопленных субстратов за счет ограничения их биосинтеза. Наиболее удобной моделью для реализации данного терапевтического подхода стала группа болезней, связанных с нарушением

расщепления сложных молекул гликофинголипидов. Некоторые биологические соединения (иминосахара) способны ингибировать образование гликофинголипидов из их предшественника церамида. В результате количество гликофинголипидов снижается до уровня, доступного дефектному ферменту, определяющему данную форму лизосомного заболевания. К классу иминосахаров относится N-бутилдеоксидожирамицин (миглустат), зарегистрированный как лекарственный препарат в Европе, Америке и России (2009 г.) и одо-

бренный для лечения доброкачественных форм болезни Гоше 1-го типа, болезни Ниманна – Пика типа С у взрослых и детей [12, 13]. Разработка и внедрение новых высокоэффективных генно-инженерных препаратов, использование которых способствует регрессу тяжелых патологических процессов, повышению качества и продолжительности жизни больных и уменьшению степени их инвалидизации, считается ведущим направлением в терапии лизосомных болезней накопления. ☉

Литература

1. Захарова И.Н., Горайнова А.Н., Майкова И.Д. и др. Лизосомные болезни накопления липидов у детей. Современные способы диагностики и лечения // Медицинский совет. 2016. № 1. С. 128–135.
2. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. М.: Литтерра, 2012.
3. Соловьева А.А., Яцык Г.А., Джулакян У.Л., Лукина Е.А. Магнитно-резонансная томография печени и селезенки в диагностике болезней накопления (обзор литературы) // Онкогематология. 2018. Т. 13. № 2. С. 100–104.
4. Строчкова Т.В., Журкова Н.В., Павловская Е.В., Каганов Б.С. Наследственные метаболические болезни печени: 1. Нарушения метаболизма углеводов; 2. Лизосомные болезни накопления // Вопросы практической педиатрии. 2009. Т. 4. № 5. С. 28–37.
5. Петрова Ю.А., Орлова Г.Г., Бодарева Н.В. и др. Болезнь Гоше // Тенденции развития науки и образования. 2018. Т. 42. № 4. С. 39–40.
6. Ключников С.А. Болезнь Ниманна – Пика, тип С – лизосомная патология с нарушением внутриклеточного транспорта липидов // Нервные болезни. 2014. № 1. С. 4–14.
7. Николаева Е.А., Семячкина А.Н. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63. № 4. С. 6–14.
8. Максимов А.А., Евзельман М.А. Болезнь Ниманна – Пика тип С // Сб. статей IV Международной научно-практической конференции EUROPEAN RESEARCH. Пенза: Наука и просвещение, 2016. С. 34–37.
9. Ambler G.K., Hoare M., Brais R. et al. Orthotopic liver transplantation in an adult with cholesterol ester storage disease // JIMD Rep. 2013. Vol. 8. P. 41–46.
10. Burton B.K., Deegan P.B., Enns G.M. et al. Clinical features of lysosomal acid lipase deficiency // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2015. Vol. 61. № 6. P. 619–625.
11. Моисеев С.В., Фомин В.В. Ферментозаместительная терапия лизосомных болезней накопления // Клиническая фармакология и терапия. 2016. Т. 25. № 1. С. 5–6.
12. Чечулин Е.С. Современные стратегии лечения лизосомных болезней накопления // Международный студенческий научный вестник. 2017. № 5. С. 118.
13. Lyseng-Williamson K.A. Miglustat: a review of its use in Niemann – Pick disease type C // Drugs. 2014. Vol. 74. № 1. P. 61–74.

Liver Pathology Due to Accumulation Diseases

V.V. Skvortsov, PhD, A.N. Gorbach

Volgograd State Medical University

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

The article covers the etiopathogenesis, classification, clinical manifestations and aspects of diagnosis of the most common lysosomal accumulation diseases. Data on the main pathological processes developing in the liver in these diseases are presented.

Key words: lysosomal accumulation diseases, thesaurismoses, Gaucher's disease, hepatosplenomegaly, cirrhosis, steatosis, enzymodiagnosics



¹ Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова

² Первый Санкт-
Петербургский
медицинский
университет
им. акад. И.П. Павлова

³ Клиника имени
Петра Великого,
Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова

Системный амилоидоз: клинические проявления и диагностика

Н.В. Бакулина, д.м.н., проф.¹, А.С. Некрасова, к.м.н.¹, А.Я. Гудкова, д.м.н.,
проф.², Э.Л. Латария, к.м.н.³, В.В. Гомонова³, Д.Б. Цурцумия, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Наталья Валерьевна Бакулина, natalya.bakulina@szgmu.ru

Для цитирования: Бакулина Н.В., Некрасова А.С., Гудкова А.Я. и др. Системный амилоидоз: клинические проявления и диагностика // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 24. С. 68–76.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-24-68-76

Данный обзор посвящен современному состоянию проблемы диагностики системного амилоидоза на амбулаторном этапе и в условиях многопрофильного стационара. В статье обобщены сведения о вариантах клинического течения и представлены актуальные способы верификации данного заболевания. При системном амилоидозе вовлечение в патологический процесс различных систем и органов, многообразие клинических проявлений и неспецифичные жалобы больного на ранних стадиях зачастую приводят к несвоевременной постановке правильного диагноза и позднему началу лечения, что ухудшает прогноз и создает существенную угрозу для жизни больного. Ранняя диагностика системного амилоидоза позволяет своевременно начать лечение и увеличивает шансы на успех.

Ключевые слова: амилоидоз, классификация амилоидоза, клинические проявления амилоидоза, диагностика амилоидоза, амилоидоз сердца, амилоидоз почек, амилоидоз желудочно-кишечного тракта

Введение

Амилоидоз – полисистемное заболевание с множеством клинических проявлений, имитирующих иную патологию внутренних органов, что приводит к поздней постановке правильного диагноза и несвоевременному началу лечения. В результате ухудшается прогноз и создается угроза жизни пациента. Ранняя диагностика данного заболевания позволяет своевременно заподозрить и в дальнейшем верифицировать амилоидоз, предотвратить вовлечение в процесс многих систем и органов. Ранняя постановка диагноза и инициация лече-

ния улучшают прогноз заболевания и увеличивают шансы на успех. Системный амилоидоз представляет актуальную проблему современной медицины, что обусловлено трудностями диагностики, развитием серьезных осложнений и неблагоприятным исходом заболевания в отсутствие лечения. Частота выявления амилоидоза, по данным современных авторов, варьируется от 0,1 до 6,6% [1]. Однако его распространенность в популяции может быть выше из-за недостаточной диагностики [1, 2]. Трудности верификации диагноза обусловлены неспецифичностью жалоб

на ранних стадиях заболевания [3], вовлечением в патологический процесс многих систем и органов, наличием клинических проявлений, характерных для ряда других заболеваний. Как следствие – позднее установление диагноза и несвоевременное начало лечения.

Классификация и патогенез

Амилоидоз представляет собой группу заболеваний, характеризующихся отложением во внеклеточном матриксе различных органов и тканей гликопротеида – амилоида, состоящего из нерастворимых фибриллярных протеиновых скоплений с широкой антипараллельной бета-складчатой структурой [4]. Полисахариды, входящие в состав амилоида, в основном представлены галактозой, глюкозой, реже галактозаминами, глюкозаминами, маннозой и фруктозой [1]. Белковые и углеводные фракции образуют между собой прочную связь, обеспечивающую устойчивость структуры амилоида к различному воздействию [1]. 10–15% общей массы тканевого амилоида составляет фибриллярный белок Р (Р-компонент), идентичный при всех вариантах амилоидоза. Его роль до конца не изучена [1, 5]. В настоящее время описано около 36 белков-предшественников, способных к формированию амилоид-



да при определенных условиях [6]. Свойства и биологические функции амилоидогенных белков различны. Это определяет патогенез заболевания и клинический вариант течения [1, 2, 7], что лежит в основе современной классификации амилоидоза (таблица) [1, 8–10].

Наиболее распространенными вариантами на территории РФ являются AL-, AA-, ATTR- и A β 2M (диализный) амилоидоз [1, 10].

В настоящее время практикующие врачи также широко используют классификацию амилоидоза по этиологическому фактору, согласно которой амилоидоз подразделяется на идиопатический (первичный), наследственный (генетический), приобретенный (вторичный, реактивный), старческий и локальный [1, 9].

Каждому варианту амилоидоза присущ собственный патогенетический механизм развития, обусловленный особенностями белка – предшественника амилоида [1, 2].

При развитии AL-амилоидоза (A – amyloid, L – light chains of immunoglobulins) основным белком-предшественником для формирования фибрилл амилоида являются моноклональные легкие цепи лямбда- и каппа-типов иммуноглобулинов. В эту группу входят первичный (идиопатический) амилоидоз, амилоидоз при миеломной болезни, плазмцитоме, В-клеточных опухолях, болезни тяжелых цепей, злокачественной лимфоме, болезни Вальденстрема, а также некоторые локальные формы амилоидоза [1, 11]. В основе патогенеза AL-амилоидоза лежит плазмоклеточная дискразия, сопровождаемая интенсификацией продукции легких цепей иммуноглобулинов плазматическими или миеломными клетками [1]. Из легких цепей иммуноглобулинов на поверхности макрофагов (амилоидобластов), плотно контактирующих с плазматическими или миеломными клетками, осуществляется синтез амилоидных фибрилл [1]. AL-амилоидоз имеет наиболее распространенную и тяжелую форму. Для него характерно генерализованное течение с вовлечением в па-

тологический процесс различных систем и органов [1–3, 9].

Системный AA-амилоидоз – вторичное заболевание [1], которое может развиваться на фоне любого хронического гнойного процесса, инфекционного, инфекционно-аллергического или опухолевого заболевания [1]. К наиболее частой предрасполагающей патологии относятся хронические гнойные болезни (остеомиелит, бронхоэктатическая болезнь, затяжное течение эндокардита), хронические воспалительные заболевания суставов (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, псориазический артрит), воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, болезнь Уиппла), туберкулез, сифилис, лимфогранулематоз, медуллярный рак щитовидной железы, опухоли паренхимы почки и легкого, наследственная патология (периодическая болезнь, синдром Макла – Уэллса (нефропатический семейный амилоидоз с глухотой, лихорадкой, крапивницей)) [1, 9].

При AA-амилоидозе предшественником фибрилл амилоида является белок SAA, который в значительных количествах синтезируется в печени под влиянием провоспалительных цитокинов интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли в ответ на воспаление или опухолевый рост [1, 2]. Повышение уровня SAA в крови играет определяющую роль в патогенезе AA-амилоидоза [2]. При усилении продукции SAA и увеличении его содержания в крови интенсифицируется внутриклеточная деградация данного белка; из его фрагментов на поверхности макрофагов собираются фибриллы амилоида [2] с участием амилоид-стимулирующего фактора, который вырабатывается клетками различных тканей, преимущественно селезенки и печени [1]. При AA-амилоидозе наблюдается преимущественное поражение паренхиматозных органов – селезенки, почек, надпочечников и печени, в связи с чем выделяют нефропатический, эпинефропатический, гепатопатический и смешанный типы амилоидоза. Чаше развивает-

Современная классификация амилоидоза (Всемирная организация здравоохранения)

Белок амилоида	Белок-предшественник	Клиническая форма амилоидоза
AA	SAA-белок	Вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе периодической болезни и синдроме Макла – Уэллса
AL	λ -, κ - легкие цепи иммуноглобулинов	Амилоидоз при плазмоклеточных дискразиях – идиопатический, при миеломной болезни и макроглобулинемии Вальденстрема
ATTR	Транстриетин	Семейные формы полинейропатического, кардиопатического и другого амилоидоза, системный старческий амилоидоз
A β 2M	β 2-микроглобулин	Диализный амилоидоз
AGel	Гелсолин	Финская семейная амилоидная полинейропатия
AApoAI	Аполипопротеин А-I	Амилоидная полинейропатия (3-й тип по van Allen, 1956 г.)
AFib	Фибриноген	Амилоидная нефропатия
A β	β -белок	Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом, Голландия
APrPScr	Прионовый белок	Болезнь Крейтцфельда – Якоба, болезнь Герстманна – Штраусслера – Шейнкера
AANF	Предсердный натрийуретический фактор	Изолированный амилоидоз предсердий
AIAPP	Амилин	Изолированный амилоидоз в островках Лангерганса при сахарном диабете 2-го типа, инсулиноме
ACal	Прокальцитонин	При медуллярном раке щитовидной железы
ACys	Цистатин С	Наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом, Исландия



ся нефропатический вариант – 90% случаев АА-амилоидоза [1]. Семейный (наследственный) амилоидоз входит в группу заболеваний, наследуемых по аутосомно-доминантному типу и связанных с развитием мутантных белковых форм амилоидных фибрилл [1]. Выделяют АТТР (транстиретиновый) амилоидоз, амилоидоз, обусловленный развитием мутации апополипротеина А-1, гелсолина, фибриногена А, лизоцима [1]. К наиболее распространенным вариантам этой группы относится АТТР (транстиретиновый) амилоидоз, который включает семейную амилоидную полиневропатию, кардиомиопатический вариант, а также системный старческий амилоидоз [1]. Развитие АТТР-амилоидоза обусловлено наличием мутаций, кодирующих структуру белка – предшественника амилоида – транстиретины (АТТР), компонента фракции преальбумина, синтезируемого печенью и выполняющего функции транспортного белка тироксина и ретинола [1, 2]. Транстиретин представляет собой тетрамерный белок с четырьмя идентичными субъединицами. В результате мутации может происходить более 50 различных точечных замен аминокислот в структуре транстиретины [1], что приводит к формированию внутренне нестабильных вариантов мономеров и, как следствие, преципитации белка и его дальнейшей полимеризации в амилоидные фибриллы. В настоящее время известно свыше 120 мутаций в гене транстиретины, большая часть из которых является амилоидогенной [12]. Особенности распределения амилоида в органах и тканях связывают с типом амилоидогенной мутации [7]. У 1/3 больных АТТР-амилоидозом в клинической картине преобладают признаки поражения периферической нервной системы, что свидетельствует о развитии семейной амилоидной (транстиретиновой) полиневропатии. У 1/3 пациентов доминируют кардиологические проявления, что говорит о формировании семейной амилоидной (транстиретиновой) кардиомиопатии. В остальных

случаях формируется смешанный клинический вариант [12]. При АТТР-амилоидозе наряду с прогрессирующей периферической и вегетативной невропатией, поражением сердца и их сочетанием в патологический процесс могут вовлекаться другие системы и органы [13, 14]. Кроме того, отложения транстиретины «дикого» типа (АТТР(wt)) являются причиной старческого системного амилоидоза, поражающего людей старше 60 лет [15].

Клинические проявления

Несмотря на различие в механизмах формирования типов амилоидоза, клинические проявления могут быть как сходными в силу идентичной локализации отложения амилоида, так и различными в отношении течения заболевания. Это позволяет предположить тот или иной вариант патологии [1]. При первичном амилоидозе средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет около 55–65 лет [3], в то время как для вторичного амилоидоза характерно более раннее начало – 40–65 лет [2]. Развитие старческого амилоидоза возможно у больных старше 70 лет [2]. К наиболее ранним жалобам, предъявляемым пациентами с системным амилоидозом, относятся общая слабость, утомляемость, снижение работоспособности и массы тела (> 9 кг), парестезии, одышка. Поражение сердца при АА-амилоидозе выявляется в 71–100% случаев [3, 16], реже у пациентов с АТТР-амилоидозом. В то же время для АА-варианта этот симптом не характерен [2]. Ведущие клинические проявления, характеризующие вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы, – одышка, ортостатическая гипотензия, отеки, обусловленные как сердечной недостаточностью, так и нефротическим синдромом. Отложение амилоида в сердечной мышце может также вызывать нарушения проводимости, желудочковые или наджелудочковые аритмии, что обуславливает развитие у пациентов синкопальных состо-

яний, появление жалоб на сердцебиение, перебои в работе сердца, головокружение. Наличие амилоидоза сердца служит важным прогностическим критерием заболевания, поскольку 75% летальных исходов связаны с прогрессированием сердечной недостаточности или нарушением ритма сердца [17]. В ряде случаев при поражении коронарных артерий заболевание манифестирует проявлениями ишемической болезни сердца или клинической картиной острого инфаркта миокарда [2, 17]. Поражение почек имеет место в 90% случаев при АА-амилоидозе [1] и в 58–80% случаев при АЛ-амилоидозе [2, 16]. Значительно реже в патологический процесс при АТТР-амилоидозе вовлекается мочевыделительная система [2]. Клинические проявления амилоидной нефропатии, как правило, неспецифичны [1], начинаются с изолированной протеинурии с дальнейшим прогрессирующим течением и последовательной сменой стадий: протеинурической, нефротической, хронической почечной недостаточности [2, 10, 11]. У больного наблюдаются формирование отечного синдрома вплоть до развития анасарки, пенящаяся моча или симптомы уремии [16]. При амилоидозе почек редко отмечаются гематурия и лейкоцитурия, а также артериальная гипертензия [1, 3]. В отдельных случаях амилоидная нефропатия манифестирует острым нефритическим синдромом и макрогематурией. В литературе встречаются данные о развитии синдрома Фанкони и тромбоза почечных вен при амилоидозе почек [2]. При системном амилоидозе может иметь место поражение периферической нервной системы, что в большей степени наблюдается при АТТР-, апополипротеиновом А1 (ААроА1), гелсолиновом (АGel) амилоидозах и носит полиморфный характер. Прогрессирующая аксональная дегенерация развивается вследствие ишемии и компрессии нервных волокон, что обусловлено кумуляцией амилоида в эпиневррии, периневррии, эндоневррии, мелких кровеносных сосудах (*vasa*



nervorum) и капиллярах [7]. Патологический белок также присутствует в связочном аппарате, вызывая сдавление нервов (клинически проявляется туннельными невропатиями), а также в интрамуральных сплетениях, блуждающем нерве и автономных ганглиях, обуславливая вегетативные нарушения [7]. При AL-амилоидозе клинические проявления со стороны периферической нервной системы развиваются в 17–35% случаев и представлены в основном формированием сенсорно-моторной аксональной полинейропатии [10, 16, 18]. Полинейропатия проявляется нарушением болевой и температурной чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей, что связано с поражением тонких нервных волокон и сопровождается парестезиями и дизестезиями [19]. При дальнейшем прогрессировании заболевания в патологический процесс вовлекаются хорошо миелинизированные крупные нервные волокна. В результате нарушается глубокая чувствительность и формируются вялые дистальные парезы [18, 19]. У 25% пациентов с AL-амилоидозом выявляют двусторонний карпальный туннельный синдром (КТС) [10, 19], клинические проявления которого включают боль, чувствительные и двигательные нарушения в зоне иннервации срединного нерва [7]. У 65% пациентов с AL-амилоидозом также имеют место симптомы поражения вегетативной нервной системы: тошнота, рвота, чередование диареи и запора, тазовые дисфункции, ортостатическая гипотензия и эректильные нарушения [1, 18]. Наиболее частым проявлением автономной невропатии считается ортостатическая гипотензия. В отдельных случаях развивается миопатия, которая ассоциируется с AL-амилоидозом и для которой характерна слабость проксимальных групп мышц ног при изменении положения тела и подъеме по лестнице [7]. Не исключено формирование псевдогипертрофии скелетных мышц [20], связанное с кумуляцией амилоида в мышцах туловища. При AL-амилоидозе также может наблюдаться слабость

мышц – сгибателей шеи, плечевого пояса и миалгии. В отдельных случаях миопатический синдром выявляют в дебюте амилоидоза до появления первых клинических симптомов поражения других систем и органов, что существенно затрудняет диагностику заболевания [20]. При AL-амилоидозе нередко поражается мускулатура верхних отделов дыхательных путей и глотки, вследствие чего развиваются клинические симптомы, такие как дисфагия и дисфония [21].

При ATTR-амилоидозе первые клинические симптомы поражения нервной системы связаны с онемением, покалыванием, жжением в стопах. Симптомы усиливаются в вечернее время и нередко сопровождаются болевым синдромом [13, 22]. Подобные изменения обусловлены поражением тонких нервных волокон, участвующих в проведении болевой и температурной чувствительности. Впоследствии в патологический процесс вовлекаются более крупные, хорошо миелинизированные нервные стволы. Это приводит к нарушению глубокой чувствительности и развитию мышечной слабости, наиболее выраженной в дистальных отделах с постепенным распространением на проксимальные отделы конечностей. У пациентов с таким вариантом амилоидоза иногда нарушается походка из-за пареза мышц – разгибателей стоп, отмечаются гипо- и атрофия межкостных мышц кистей, тенара и гипотенара, деформация суставов, трофические язвы, цианотичность и снижение температуры кожных покровов кистей и стоп [18]. Наряду с явлениями полинейропатии и миопатии при ATTR-амилоидозе часто имеют место нарушения со стороны вегетативной нервной системы – ортостатическая гипотензия, диарея, рвота, гипо-/ангидроз, тазовые нарушения, эректильная дисфункция, которыми в ряде случаев манифестирует заболевание [18]. КТС при ATTR-амилоидозе наблюдается редко [18].

Поражения органов пищеварительного тракта при системном амилоидозе регистрируются в 70% случаев [2, 10, 16]. Основными

клиническими симптомами, свидетельствующими о вовлечении в патологический процесс желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), являются снижение веса, диарея, тошнота, рвота съеденной пищей, боль в области живота, синдром мальабсорбции, изжога, дисфагия [23–26]. 25% пациентов с AL-амилоидозом часто жалуются на диарею. Основной причиной диареи при AL-амилоидозе является автономная (вегетативная) дисфункция с поражением нервных сплетений кишечника [2]. Диарея вследствие инфильтрации кишечной стенки амилоидом возникает редко. Дифференциальная диагностика между диарейным синдромом на фоне отложения амилоида в стенке ЖКТ и моторной диареей вследствие поражения вегетативной нервной системы затруднительна. Нарушение всасывания при амилоидозе, как правило, носит вторичный характер, истинный синдром мальабсорбции развивается лишь в 4–5% случаев [2, 9]. При AA-амилоидозе в патологический процесс вовлекаются также органы ЖКТ. Диарея и синдром мальабсорбции могут быть единственными клиническими проявлениями при этом варианте амилоидоза.

У 25% больных первичным амилоидозом наблюдается амилоидное поражение пищевода, чем объясняются жалобы пациентов на дисфагию и/или изжогу [2, 10]. Поражение желудка, двенадцатиперстной кишки и кишечника может носить бессимптомный характер или сопровождаться развитием серьезных осложнений – изъязвлениями и перфорацией их стенок с возможным кровотечением, а также препилорической обструкцией желудка или механической кишечной непроходимостью из-за отложения амилоидных масс [2, 3]. Редкий симптом, регистрируемый при вовлечении в патологический процесс органов ЖКТ, – гастропарез. Частота его выявления при амилоидном поражении желудка составляет 5% [27]. У больных с преимущественным поражением толстой кишки возможно появление клинических симптомов, имитирующих язвенный колит [2].



Как известно, локализация разных типов амилоида ассоциирована с конкретными отделами ЖКТ. Так, AL-капша- и AA-амилоидоз чаще выявляются в верхних отделах пищеварительного тракта, ATTR- и AL-лямбда-амилоидоз – в нижних отделах ЖКТ – толстой кишке [28, 29]. Этим объясняются особенности клинической картины. Одним из самых распространенных органов, вовлекаемых в патологический процесс при системном амилоидозе, является печень. Так, при AL- и AA-амилоидозе поражение печени регистрируется практически в 100% случаев [2, 10], в то время как при наследственных формах – лишь в 50% случаев [1]. При этом наблюдается увеличение органа в размерах в сочетании с 1,5–4-кратным повышением активности гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы без признаков печеночно-клеточной недостаточности [3, 10]. Тяжелое поражение печени с выраженной гепатомегалией, развернутыми признаками тяжелого холестатического гепатита и печеночно-клеточной недостаточностью встречается редко [2]. Амилоидоз печени может клинически проявляться развитием боли, дискомфорта, тяжести в правом подреберье, метеоризмом, тошнотой, в редких случаях – желтухой и другими симптомами, сопровождающими гепатопатию любой этиологии [1]. При системном амилоидозе и гепатомегалии необходимо проведение дифференциальной диагностики между пассивным застоём крови в печени на фоне сердечной недостаточности и инфильтрацией печени амилоидом.

Поражение селезенки при системном амилоидозе включает в себя спленомегалию, которая встречается нечасто (в 5% случаев), и селезеночную дисфункцию (гипоспленизм), которую выявляют на основании данных клинического анализа крови у больных амилоидозом в 24% случаев [1, 3, 10]. Редким проявлением амилоидоза селезенки считается ее спонтанный разрыв [3, 10].

Увеличение в объеме и уплотнение языка (макроглоссия) вследствие

отложения амилоида может развиваться в 15–29% случаев [2, 3], является патогномичным признаком AL-амилоидоза и совместно с поднижнечелюстной припухлостью может быть причиной ночной асфиксии и нарушения речи [1, 3, 10, 16]. Нарушение вкуса также свойственно больным амилоидозом, даже в отсутствие макроглоссии [1]. Развитие дисфонии и дисфагии нередко связывают с инфильтрацией голосовых связок амилоидом [1, 21].

Частота поражения легких при амилоидозе варьируется от 31 до 88% [30]. При этом значительное количество пульмонологических расстройств выявляется у больных AL-амилоидозом и диагностируется в 63–80% случаев [30], в то время как у пациентов с AA-амилоидозом – лишь в 10–14% случаев [2]. Вовлечение в патологический процесс легких характеризуется развитием наиболее часто встречающихся трех клинических форм: диффузной альвеолярно-септальной (односторонний или двусторонний паренхиматозный амилоидоз), узловой и трахеобронхиальной [30]. Значительно реже выявляют амилоидную внутригрудную лимфаденопатию и амилоидную инфильтрацию диафрагмы [30]. Зачастую поражение легких при амилоидозе протекает бессимптомно или с несущественной клинической симптоматикой [1, 3]. При наличии у пациента одышки необходимо проводить дифференциальную диагностику между застойной сердечной недостаточностью и распространенным легочным амилоидозом [1]. Рецидивирующий гидроторакс при системном амилоидозе, как правило, следствие застойной сердечной недостаточности на фоне сопутствующей амилоидной кардиомиопатии или нефротического синдрома при амилоидной нефропатии [30]. Однако в ряде случаев обширный плевральный амилоидоз имеет самостоятельное значение [1, 10] и сопровождается развитием хилоторакса [30].

Значительное снижение массы тела (9–18 кг) может иметь место у больных системным амилоидозом

вследствие нарушения питания и кровоснабжения мышц на фоне периферической амилоидной полиневропатии, а также в результате моторной диареи [9].

Поражение кожи при первичном амилоидозе выявляется в 10–40% случаев [2]: помимо патогномичной для AL-амилоидоза периорбитальной гематомы, возникающей после легкой травмы или физической активности [16], могут появиться различные геморрагические высыпания иной локализации, папулы, узелки, бляшки, пятна, пузырьковые высыпания, преимущественно на лице и туловище [2, 3]. Достаточно распространены петехии век, но их легко упустить, если глаза пациента не закрыты. Зачастую выявляется индукция кожи по типу склеродермической. К редким проявлениям поражения кожи при первичном амилоидозе относятся нарушения пигментации (от потемнения кожных покровов до тотального альбинизма), алопеция и трофические нарушения [2]. При AL-амилоидозе могут наблюдаться потенциально опасные геморрагические осложнения из-за отложения амилоида в сосудистой стенке в сочетании с дефицитом или без дефицита факторов свертывания (в основном ингибитора тромбина, X фактора, реже V или IX) [16, 31, 32], что обусловлено связыванием кальций-зависимых факторов свертывающей системы крови с амилоидом [1].

Поражение опорно-двигательного аппарата при первичном амилоидозе встречается в 5–10% случаев и может включать прогрессирующую двустороннюю симметричную полиартропатию с вовлечением межфаланговых суставов кисти, лучезапястных, локтевых и плечевых суставов [3, 33]. Кроме того, амилоид способен накапливаться в сухожилиях, приводя к развитию гиббательных контрактур [3].

Поражение экзокринных желез также может наблюдаться при системном амилоидозе [1–3]. Так, у пациентов с артериальной гипотензией и гипонатриемией необходимо проводить дифференциальную диагностику между гипофункцией надпочечников



в результате инфильтрации коры надпочечников амилоидом, вегетативной дисфункцией и сердечной недостаточностью [1]. У пациентов с первичным амилоидозом в патологический процесс вовлекается щитовидная железа, что приводит к развитию гипотиреоза в 10–20% случаев [1]. Имеются данные о развитии синдрома Шегрена на фоне AL-амилоидоза [3].

Диагностика

При подозрении на системный амилоидоз применяют комплексный подход к диагностике данного заболевания. Проводят детальный опрос пациента с уточнением жалоб, анамнеза жизни (включая семейный анамнез) и заболевания, выполняют тщательное объективное обследование. С учетом вовлечения в патологический процесс многих систем и органов необходимо привлекать врачей смежных специальностей (нефрологов, кардиологов, эндокринологов, гастроэнтерологов и др.). Диагностика амилоидоза основана на сочетании клинических данных и результатов лабораторно-инструментальных обследований, среди которых основополагающая роль принадлежит морфологическому исследованию биоптатов пораженных органов и тканей [1].

Обычно в целях диагностики амилоидоза выполняют биопсию слизистой оболочки прямой кишки, почки, печени, подкожно-жировой клетчатки [5, 8]. При AL-амилоидозе биопсия слизистого и подслизистого слоев прямой кишки позволяет выявить амилоид у 70% больных. Чувствительность биопсии слюнной железы составляет около 90% [16]. Аспирационная биопсия подкожной жировой клетчатки считается простой процедурой с высоким профилем безопасности, информативность которой при AL-амилоидозе достигает 80% [1, 33]. К преимуществу данной процедуры относится также низкая частота развития кровотечений, что позволяет использовать данный метод у пациентов с геморрагическим синдромом и нарушением свертывания крови [33]. При наличии синдрома

запястного канала проводится исследование ткани, удаленной при декомпрессионной операции. При подозрении на развитие AL-амилоидоза выполняется пункция костного мозга с подсчетом плазматических клеток. Это помогает не только диагностировать данный вариант амилоидоза, но и осуществлять дифференциальную диагностику между идиопатическим типом и AL-амилоидозом, ассоциированным с миеломной болезнью [1, 33].

Диагностика амилоидоза основана на выявлении при морфологическом исследовании конго-розовых внеклеточных масс амилоида, которые при микроскопии в поляризованном свете дают двойное лучепреломление, что обуславливает появление яблочно-зеленого окрашивания [1, 3, 33]. Для определения типа амилоидоза применяется проба с перманганатом калия. При обработке 5%-ным раствором перманганата калия препаратов с AA-типом амилоида, предварительно окрашенных конго красным, утрачивается свойство двойного лучепреломления, чем объясняется исчезновение яблочно-зеленого цвета. В то же время при AL-типе амилоида это свойство сохраняется [33]. Использование целочного гуанидина позволяет более точно дифференцировать варианты AA- и AL-амилоидоза [33].

Современная морфологическая диагностика амилоидоза также предполагает проведение иммуногистохимического типирования амилоида для определения дальнейшей тактики лечения [24, 29, 34]. Наиболее точным считается иммуногистохимическое типирование с использованием моноклональных антител к белкам – предшественникам амилоида – специфических антител против AA-белка, легких цепей иммуноглобулинов (лямбда, каппа), транстиретина и бета-2-микроглобулина [25, 35]. Однако его результаты не всегда достоверны (не более чем в 50% случаев) из-за присутствия нормальных иммуноглобулинов, а также возможности потери амилоидных цепей при

фиксации материала. Электронная микроскопия совместна с масс-спектрометрией позволяет верифицировать все известные типы амилоида, поэтому данный метод считается наиболее достоверным. Лазерная диссекция и масс-спектрометрия на основе протеомного анализа признаны золотым стандартом для типирования амилоида со специфичностью 100% и чувствительностью 90% [16].

При подозрении на системный амилоидоз проводится оценка парапротеинов [8, 10, 36]. Широко применяемые в рутинной практике методы простого белкового электрофореза и иммуноэлектрофореза зачастую недостаточно эффективны в выявлении моноклональной гаммапатии при AL-амилоидозе [36]. В связи с этим в настоящее время применяется иммунофиксирующий электрофорез сыворотки крови или мочи, что позволяет в большинстве случаев обнаружить повышенное содержание каппа- и лямбда-легких цепей [1, 36, 37]. Дополнительно используется метод количественного определения свободных легких цепей иммуноглобулинов в крови – FreeLite-test [36, 38]. С помощью этого теста определяются циркулирующие в крови амилоидогенные фибриллы белка-предшественника с чувствительностью 85–98% [38]. Рекомендовано одновременное применение метода электрофореза, метода иммунофиксации крови и суточной мочи, а также количественной оценки уровня свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови методом FreeLite [10, 13].

В клиническом анализе крови при системном амилоидозе могут наблюдаться явления гипоспленизма (за счет массивного отложения амилоида в селезенке), о чем свидетельствует развитие тромбоцитоза в сочетании с появлением телец Жолли в эритроцитах [10].

По данным общего анализа мочи, при поражении почек на фоне амилоидоза определяется протеинурия, преимущественно за счет альбуминурии. При AL-амилоидозе в 20–45% случаев наблюдается снижение скорости клубочко-



вой фильтрации. При амилоидозе почек массивная протеинурия с генерализованными отеками и гипоальбуминемией может развиваться в том числе при нормальном уровне креатинина и мочевины крови [2].

Для определения наследственных форм амилоидоза и проведения дифференциальной диагностики между наследственными вариантами и AL-типом амилоидоза применяют генетическое тестирование с целью выявления мутаций в генах транстиретина, аполипопротеина, гелсолина [1, 8, 13, 14].

Для верификации нарушений со стороны сердца при амилоидозе используют электро- и эхокардиографию, холтеровское мониторирование, магнитно-резонансную томографию, сцинтиграфию с пирофосфатом технеция [5, 8, 39]. Согласно последним данным, амилоидоз сердца считается подтвержденным в случае выявления амилоидной инфильтрации сердца (по данным эндомикардиальной биопсии) или утолщения стенки левого желудочка (ЛЖ) более 12 мм (по данным ЭхоКГ) в отсутствие артериальной гипертонии или других причин гипертрофии ЛЖ и положительной окраски на амилоид некардиальных тканей (по данным гистологического исследования) [40]. Характерными признаками амилоидоза сердца, по данным ЭКГ, являются: низкий вольтаж QRS и/или комплексы QS, недостаточное нарастание зубцов R; типичен диффузный характер изменений (сглаженность или инверсия зубца T во многих отведениях), наличие аритмии и нарушения проводимости, псевдоинфарктные изменения [5, 8, 39]. При проведении МРТ сердца у пациентов с амилоидозом регистрируют субэндокардиальное накопление гадолиния, которое имеет высокую чувствительность и специфичность, в частности при AL-амилоидозе [5]. По данным ЭхоКГ, при амилоидозе наблюдаются выраженное утолщение стенок недилатированного ЛЖ, признаки рестриктивного наполнения, расширения обоих предсердий, утолщение клапанов, на-

личие перикардального выпота [41]. Сочетание нескольких перечисленных признаков существенно повышает вероятность наличия амилоидоза сердца [8]. Для диагностики амилоидоза сердца также применяют сцинтиграфию с изотопом технеция ^{99m}Tc -пирофосфатом, которая выявляет значительное накопление радиоизотопа миокардом при наличии транстиретинового амилоида и является надежным неинвазивным методом верификации ATTR-типа амилоидоза [14, 42, 43]. Сцинтиграфия миокарда с изотопом технеция ^{99m}Tc -DPD (дикарбоксипропан-дифосфонат) может применяться в целях дифференциальной диагностики между старческим и AL-типом амилоидоза, при котором накопление препарата в миокарде несущественно [44].

По данным УЗИ органов брюшной полости, при системном амилоидозе могут выявляться гепатомегалия, спленомегалия и нефромегалия, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс данных органов вследствие накопления амилоида.

Наряду с применением УЗИ для диагностики амилоидоза печени в настоящее время используют эластографию (фиброскан) [45]. В некоторых странах мира доступна сцинтиграфия печени с йод- ^{123}I -меченым сывороточным амилоидом P (123I-SAP) [3].

При эндоскопическом обследовании ЖКТ при подозрении на амилоидоз можно обнаружить расширенный пищевод, признаки снижения перистальтики органов ЖКТ [16], эрозии, изъязвления, интрамуральные гематомы, субмукозные опухолеподобные массы, утолщение слизистой оболочки желудка [46, 47] и других отделов ЖКТ.

Для выявления поражения периферической нервной системы при амилоидозе применяют стимуляционную и игольчатую электромиографию (ЭМГ), вызванные кожные симпатические потенциалы (ВКСП), количественное сенсорное тестирование (КСТ) [7]. Стимуляционная ЭМГ позволяет определить аксонопатию по уров-

ню снижения амплитуды моторных и сенсорных ответов, поражение миелиновой оболочки, проявляющееся снижением распространения возбуждения по нервам, а также их сочетание. Вследствие поражения тонких нервных волокон на ранних стадиях заболевания стимуляционная ЭМГ может быть недостаточно информативна. Тогда проводится КСТ [48]. В случае, когда начало заболевания сопровождается вегетативными расстройствами, необходимо проведение ортостатической пробы, оценки вариабельности сердечного ритма и исследования ВКСП. С целью объективной оценки вовлечения в патологический процесс при амилоидозе скелетной мускулатуры используют игольчатую ЭМГ.

Диагноз системного амилоидоза следует заподозрить у любого больно-

- ✓ с недиабетическим нефротическим синдромом;
- ✓ неишемической кардиомиопатией с гипертрофией отделов сердца по данным эхокардиографии;
- ✓ гепатомегалией или повышенным значением щелочной фосфатазы при исключении другой патологии;
- ✓ хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией с моноклональным белком;
- ✓ при наличии моноклональной гаммапатии на фоне необъяснимой усталости, отека, потери веса или парестезий [4].

Заключение

Системный амилоидоз относится к трудно диагностируемой патологии, поскольку клинические симптомы зачастую имитируют признаки других наиболее распространенных заболеваний. Вовлечение в патологический процесс различных органов обуславливает многообразие жалоб пациента и клинических проявлений, что приводит к дифференциальным трудностям, поздней верификации диагноза, несвоевременному началу лечения и последующим осложнениям. ☉

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Литература

1. Шишкин А.Н. Амилоидные болезни // Медицина, XXI век. 2008. № 10. С. 44–51.
2. Рамеев В.В., Козловская Л.В. Амилоидоз: современные методы диагностики и лечения // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 44. С. 6–15.
3. Диспор Э., Бриду Ф., Сирак К. и др. AL-амилоидоз // Нефрология. 2014. Т. 18. № 4. С. 36–50.
4. Morie A., Gertz M.A. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 update on diagnosis, prognosis, and treatment // Am. J. Hematology. 2018. Vol. 93. № 9. P. 1169–1180.
5. Дворецкий Л.И., Карпова О.Ю., Александрова Е.Н. и др. Амилоидоз сердца у пожилых // Архивъ внутренней медицины. 2015. № 6 (26). С. 28–36.
6. Benson M.D., Vuxbaum J.N., Eisenberg D.S. et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee // Amyloid. 2018. Vol. 25. № 4. P. 215–219.
7. Сафиулина Э.И., Зиновьева О.Е., Рамеев В.В. и др. Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. Т. 10. № 3. С. 12–18.
8. Комиссарова С.М., Богомазов А.И., Севрук Т.В. и др. Амилоидоз сердца в практике кардиолога // Кардиология в Беларуси. 2017. Т. 9. № 4. С. 648–661.
9. Нашатырева М.С., Зимина И.А., Горбачева М.В. и др. Первичный амилоидоз в практике врача-терапевта // Сибирский медицинский журнал. 2014. № 3. С. 104–107.
10. Козловская Л.В., Рамеев В.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза (AA, AL). Научное общество нефрологов России, 2014.
11. Радченко В.Г., Аниконова Л.И., Полякова В.В. Поражения почек при множественной миеломе и моноклональных гаммапатиях почечного значения // Профилактическая и клиническая медицина. 2014. № 4 (53). С. 97–106.
12. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2015. Vol. 86. № 9. P. 1036–1043.
13. Gudkova A.Ya., Amelin A.V., Krutikov A.N. Val30Met-транстиретиновая амилоидная полиневропатия и кардиомиопатия (обзор литературы и клиническое наблюдение) // Consilium Medicum. 2017. Т. 19. № 12. С. 109–116.
14. Гудкова А.Я., Полякова А.А., Амелин А.В. Не VAL30MET-транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия. Обзор сведений литературы и клиническое наблюдение // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23. № 2. С. 121–128.
15. Полякова А.А., Семернин Е.Н., Ситникова М.Ю. Транстиретиновый амилоидоз в когорте пациентов с хронической сердечной недостаточностью старческого возраста и долгожителей // Кардиология. 2018. Т. 58. № S2. С. 12–18.
16. Vaxman I., Gertz M. Recent advances in the diagnosis, risk stratification and management of systemic light-chain amyloidosis // Acta Haematol. 2019. Vol. 141. № 2. P. 93–106.
17. Kappor P., Thenappan T., Singh E. et al. Cardiac amyloidosis: a practical approach to diagnosis and management // Am. J. Med. 2011. Vol. 124. № 11. P. 1006–1015.
18. Shin S.C., Robinson-Papp J. Amyloid neuropathies // Mt Sinai J. Med. 2012. Vol. 79. № 6. P. 733–748.
19. Pearson K.T., Vota S. Amyloidosis and its management: amyloid neuropathies // Curr. Probl. Cancer. 2016. Vol. 40. № 5–6. P. 198–208.
20. Manoli I., Kwan J.Y., Wang Q. et al. Chronic myopathy due to immunoglobulin light chain amyloidosis // Mol. Genet. Metab. 2013. Vol. 108. № 4. P. 249–254.
21. Muchtar E., Derudas D., Mauermann M. et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis-associated myopathy: presentation, diagnostic pitfalls, and outcome // Mayo Clin. Proc. 2016. Vol. 91. № 10. P. 1354–1361.
22. Ng Wing Tin S., Plante-Bordeneuve V., Salhi H. et al. Characterization of pain in familial amyloid polyneuropathy // J. Pain. 2015. Vol. 16. № 11. P. 1106–1114.
23. Syed U., Ching Companioni R.A., Alkhwam H. et al. Amyloidosis of the gastrointestinal tract and the liver: clinical context, diagnosis and management // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2016. Vol. 28. № 10. P. 1109–1121.
24. Said S.M., Grogg K.L., Smyrk T.C. Gastric amyloidosis: clinicopathological correlations in 79 cases from a single institution // Hum. Pathol. 2015. Vol. 46. № 4. P. 491–498.
25. Inayat F., Hurairah A. Duodenal amyloidosis masquerading as iron deficiency anemia // Cureus. 2016. Vol. 8. № 8. P. e725.
26. Park S.W., Jee S.R., Kim J.H. et al. Duodenal amyloidosis secondary to ulcerative colitis // Int. Res. 2018. Vol. 16. № 1. P. 151–154.
27. Hoscheit M., Kamal A., Cline M. Gastroparesis in a patient with gastric AL amyloidosis // Case Rep. Gastroenterol. 2018. Vol. 12. № 2. P. 317–321.
28. Гюева З.В., Михалева Л.М. Клинико-морфологические особенности амилоидоза желудка и двенадцатиперстной кишки // Журнал анатомии и гистопатологии. 2019. Т. 8. № 1. С. 39–43.
29. Freudenthaler S., Hegenbart U., Schönland S. et al. Amyloid in biopsies of the gastrointestinal tract – a retrospective observational study on 542 patients // Virchows Arch. 2016. Vol. 468. № 5. P. 569–577.



30. Третьяков А.Ю., Захарченко С.П., Третьякова В.А. Легочный амилоидоз // Пульмонология. 2018. Т. 28. № 1. С. 75–83.
31. Sucker C., Hetzel G.R., Grabensee B. et al. Amyloidosis and bleeding: pathophysiology, diagnosis, and therapy // Am. J. Kidney Dis. 2006. Vol. 47. № 6. P. 947–955.
32. Bouma B., Maas C., Hazenberg B.P. et al. Increased plasminalpha2-antiplasmin levels indicate activation of the fibrinolytic system in systemic amyloidosis // J. Thromb. Haemost. 2005. Vol. 5. № 6. P. 1139–1142.
33. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А. Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения // Клиницист. 2006. № 4. С. 35–42.
34. Гиоева З.В., Михалева Л.М., Рёкен К. Иммуногистохимическое типирование гастроинтестинального амилоидоза с использованием расширенного набора антител, направленных против AL-карра амилоидоза // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. № 2. С. 84–89.
35. Marmol M., Bethencourt Mirabal A., Sanchez N. et al. Specific clinical and morphological characteristics of amyloidosis of the stomach and duodenum // Crit. Care Med. 2019.
36. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Гудкова К.В. и др. Первичный AL-амилоидоз: новое в представлениях о патогенезе, диагностике и лечении // Врач. 2013. № 1. С. 58–61.
37. Gillmore J.D., Wechalekar A., Bird J. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis // Br. J. Haematol. 2015. Vol. 168. № 2. P. 207–218.
38. Смирнова Е.А. Системный AL-амилоидоз: трудности диагноза (обзор литературы и собственные данные) // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2016. Т. 24. № 3. С. 141–153.
39. Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П. и др. Клинические маски амилоидоза с поражением сердца: особенности диагностики на современном этапе // Российский кардиологический журнал. 2017. № 2 (142). С. 68–79.
40. Gertz M.A., Comenzo R., Falk R.H. et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis // Am. J. Hematol. 2005. Vol. 79. № 4. P. 319–328.
41. Eriksson P., Backman C., Eriksson A. et al. Differentiation of cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy. A comparison of familial amyloidosis with polyneuropathy and hypertrophic cardiomyopathy by electrocardiography and echocardiography // Acta Med. Scand. 1987. Vol. 221. № 1. P. 39–46.
42. Perugini E., Guidalotti P.L., Salvi F. et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 46. № 6. P. 1076–1084.
43. Rossi P., Tessonnier L., Frances Y. et al. 99mTc DPD is the preferential bone tracer for diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis // Clin. Nucl. Med. 2012. Vol. 37. № 8. P. e209–e210.
44. de Haro-del Moral F.J., Sánchez-Lajusticia A., Gómez-Bueno M. et al. Role of cardiac scintigraphy with 99mTc-DPD in the differentiation of cardiac amyloidosis subtype // Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.). 2012. Vol. 65. № 5. P. 440–446.
45. Loustaud-Ratti V.R., Cypierre A., Rousseau A. et al. Noninvasive detection of hepatic amyloidosis: FibroScan, a new tool // Amyloid. 2011. Vol. 18. № 1. P. 19–24.
46. Hashimoto R. Kappa light-chain amyloidosis of gastrointestinal tract // Ann. Gastroenterol. 2018. Vol. 32. № 1. P. 109.
47. Iida T., Yamano H., Nakase H. Systemic amyloidosis with gastrointestinal involvement: diagnosis from endoscopic and histological views // J. Gastroenterol. Hepatol. 2018. Vol. 33. № 3. P. 583–590.
48. Chao C.C., Huang C.M., Chiang H.H. et al. Sudomotor innervation in transthyretin amyloid neuropathy: pathology and functional correlates // Ann. Neurol. 2015. Vol. 78. № 2. P. 272–283.

Systemic Amyloidosis: Clinical Manifestations and Diagnosis

N.V. Bakulina, PhD, Prof.¹, A.S. Nekrasova, PhD¹, A.Ya. Gudkova, PhD, Prof.², E.L. Latariya, PhD³, V.V. Gomonova³, D.B. Tsursumiya, PhD¹

¹ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

³ Great Peter Hospital

Contact person: Natalya V. Bakulina, natalya.bakulina@szgmu.ru

This review is devoted to the current state of the problem of diagnosis of systemic amyloidosis at the outpatient stage and in a multidisciplinary hospital. The article summarizes the existing information about the variants of the clinical course and provides current methods of verification of this disease. In systemic amyloidosis, the involvement of different systems and organs in the pathological process, the variety of clinical manifestations and nonspecific complaints of the patient in the early stages of this disease often lead to untimely establishment of the correct diagnosis and late initiation of treatment, worsening the prognosis and posing a significant threat to the life of the patient. Early diagnosis of systemic amyloidosis allows the patient to start treatment on time and increases the chances of success.

Key words: amyloidosis, classification of amyloidosis, clinical manifestations of amyloidosis, diagnosis of amyloidosis, amyloidosis of the heart, amyloidosis of the kidneys, amyloidosis of the gastrointestinal tract

DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2020 ГОД

Второе полугодие

22 сентября

XIV научно-практическая конференция
«ГРИПП И ДРУГИЕ ВОЗДУШНО-КАПЕЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ»
с симпозиумом **«Итоги и уроки эпидемии COVID-19»**

8 – 9 октября

XVIII научно-практическая конференция
«СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»
(8 октября – Сокос, 9 октября – онлайн-конференция)

20 октября

XII научно-практическая конференция
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ (КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ, ЭНДОКРИНОЛОГИЯ И ДР.)
по материалам международных конгрессов 2019–2020 годов»

29 – 30 октября

III гастроэнтерологический конгресс с международным участием
«ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ РОССИИ ОТ РОЖДЕНИЯ ДО СТАРОСТИ (НЕОНАТОЛОГИЧЕСКИЕ, ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ, ХИРУРГИЧЕСКИЕ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ)»

13 ноября

III Международная научно-практическая конференция
в рамках съезда Евразийской ассоциации неврологов
«ХРОНИЧЕСКИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ В НЕВРОЛОГИИ: РЕАЛИИ, ПЕРСПЕКТИВЫ И ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ»

18–19 ноября

XI Российский конгресс с международным участием
«МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ОРГАНЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ»

2 декабря

XV междисциплинарная научно-практическая конференция
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УРОЛОГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ»
с симпозиумом **«Проблемные вопросы бесплодного брака»**

9 – 10 декабря

I Российский конгресс
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГ 2020: ОНКО- И КАРДИОПРЕВЕНЦИЯ, СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ»

УЧИТЫВАЯ СЛОЖНУЮ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКУЮ ОБСТАНОВКУ, ВСЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПРОВОДЯТСЯ В ОЧНО-ЗАОЧНОЙ ФОРМЕ С ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦИЯМИ

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



¹ Московский
клинический
научно-практический
центр
им. А.С. Логинова

² Московский
областной научно-
исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского

Препараты группы нейролептиков в практике гастроэнтеролога: опасаться или назначать

Л.Д. Фирсова, д.м.н.¹, Е.Г. Старостина, д.м.н., проф.²

Адрес для переписки: Людмила Дмитриевна Фирсова, firsovald@gmail.com

Для цитирования: Фирсова Л.Д., Старостина Е.Г. Препараты группы нейролептиков в практике гастроэнтеролога: опасаться или назначать // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 24. С. 78–83.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-24-78-83

Механизм действия нейролептиков (антипсихотиков) сложен и многообразен, поэтому сфера их применения не ограничивается терапией психозов. Препараты данной группы могут быть полезны в соматической медицине, в частности гастроэнтерологии, но в настоящее время недостаточно используются. В статье рассмотрены показания для применения нейролептиков у больных с гастроэнтерологическими заболеваниями, даны рекомендации по выбору препарата, определению его дозы и продолжительности курса лечения. Особое внимание уделено потенциальным побочным эффектам и предупреждению их развития.

Ключевые слова: гастроэнтерология, нейролептики

Не будет преувеличением утверждать, что каждый практикующий гастроэнтеролог задает себе вопрос, назначать ли пациентам препараты группы нейролептиков? Даже если эффективность (зачастую и необходимость) нейролептиков в гастроэнтерологической практике подтверждена клиническим опытом и они включены в лечебный ресурс специалиста, данный вопрос возникает во многих клинических ситуациях. Опасения в отношении нейролептиков обусловлены широким спектром их «необычных» побочных действий. Преодолеть или минимизировать их можно только с помощью тщательной оценки показаний к назначению и оптимального выбора препарата.

Показания к применению нейролептиков в гастроэнтерологической практике

Нейролептики – группа лекарственных средств, основным свойством которых является антипсихотическое действие, направленное на снижение психомоторного возбуждения, эмоционального напряжения и агрессивности [1]. В связи с этим в последние годы в психиатрии закреплен термин «антипсихотики». Нейролептики особенно эффективны в купировании продуктивных психопатологических расстройств (бред, галлюцинации) и не случайно занимают центральное место в лечении шизофрении и других психозов. В соматической практике, в том числе

гастроэнтерологической, целесообразно оставить термин «нейролептики». В отличие от термина «антипсихотики» термин «нейролептики» вызывает меньше страхов и отторжения самой идеи назначения психофармакологических препаратов. Механизм действия нейролептиков сложен и многообразен, поскольку затрагивает большое количество нейромедиаторов (дофаминергических, холинергических, адренергических, серотонинергических, ГАМКергических), изменяющих нейрохимические процессы в различных структурах мозга [2]. Как следствие, сфера действия этих препаратов не ограничивается терапией психозов. В отличие от психиатрической практики в соматической медицине нейролептики применяются



в более низких дозах. В частности, в гастроэнтерологической практике имеют место клинические ситуации, разрешить которые можно только с помощью нейролептиков. Речь прежде всего идет о заболеваниях, при которых разнообразие гастроэнтерологических симптомов (боль в животе, тошнота, рвота, диарея и т.д.) обусловлено соматическим проявлением психических нарушений. Считается, что у гастроэнтерологических больных частота психических расстройств составляет 50–60%. В таких случаях обоснованы диагнозы психического спектра: соматоформное расстройство, конверсионное расстройство, тревожно-депрессивное расстройство, соматогенно обусловленное ипохондрическое развитие личности. Однако, будучи убежденными в наличии заболеваний органов пищеварения, больные настаивают на наблюдении и лечении у гастроэнтерологов и отказываются от консультации психиатра. Чаше в таких ситуациях гастроэнтеролог устанавливает диагноз функционального расстройства в сфере пищеварительной системы. В схему терапии помимо гастроэнтерологических препаратов вводятся нейролептики, без которых достичь позитивного результата практически невозможно.

Следует отметить и еще одно обстоятельство – возможность коморбидности психической патологии и хронических заболеваний органов пищеварения. Как показывают клинические наблюдения, не редки случаи, когда пациенты обращаются за гастроэнтерологической помощью и одновременно принимают нейролептики при наличии соответствующих назначений психиатра. Препараты применяются длительно в монорежиме или комбинации с антидепрессантами. В подобных ситуациях гастроэнтерологу необходимо знать об особенностях принимаемого больным препарата, его взаимодействии с гастроэнтерологическими препаратами и, что особенно важно, ранних

проявлениях возможных побочных действий.

Кроме того, в небольших дозах нейролептики могут быть ценным дополнением к лечению обострения любого соматического заболевания, когда особенности личности больного (чрезмерная эмоциональная насыщенность, фиксация на отрицательных моментах, склонность к агрессивным реакциям) отрицательно сказываются на клинической динамике [3].

Следует отметить свойства нейролептиков, представляющих интерес именно в гастроэнтерологической практике. Эти препараты характеризуются противорвотным (эффективны не только при рвоте, но и при изнуряющей тошноте или упорной икоте) и анальгезирующим эффектами (в комбинации с анальгетиками купируют абдоминальный болевой синдром).

Особого внимания заслуживает антихолинергический (холинолитический или холиноблокирующий) эффект нейролептиков. При их назначении в адекватных дозах этот эффект может быть чрезвычайно полезным при лечении функциональной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (эзофагоспазм, функциональный перегиб желудка, пилороспазм, дискинезия двенадцатиперстной кишки, дисфункция сфинктера Одди по спастическому типу, дискинезия желчевыводящих путей, дискинезия кишечника).

Функциональные симптомы являются следствием гипертонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, медиатором которого служит ацетилхолин. Избыточное выделение ацетилхолина вызывает гипертонус гладкой мускулатуры ЖКТ (спазм разных отделов кишечной трубки), ускорение моторики кишечника (диарея) и повышение секреции пищеварительных соков (в частности, гиперсекреция желудочного сока со всеми вытекающими последствиями в виде эрозий и язв слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки). Нейролептики

более эффективны, чем периферические М-холинолитики (метацин, платифиллин, Бускопан), поскольку затрагивается не только уровень нервно-мышечной передачи на периферии, но и центральные механизмы регуляции функций ЖКТ.

С учетом сказанного обоснованность применения нейролептиков в гастроэнтерологической практике не вызывает сомнений.

Потенциальные побочные действия нейролептиков

Сравнительно небольшие дозы нейролептиков, используемые в гастроэнтерологической практике, позволяют применять их без угрозы серьезных осложнений. К сожалению, сказанное не относится к длительным курсам терапевтическими дозами нейролептиков в психиатрической практике. Кроме того, необходимо помнить, что пациенты иногда самостоятельно меняют режим дозирования. При этом особенно опасно с точки зрения побочных эффектов увеличение дозы препарата.

Экстрапирамидные нарушения

Наиболее опасными считаются экстрапирамидные нарушения [4, 5]. Принятые в гастроэнтерологической практике минимальные дозы препаратов приводят к этим осложнениям в развернутом клиническом варианте крайне редко. Однако не исключены минимальные неврологические проявления в виде напряжения отдельных мышц или трудно объяснимого общего телесного напряжения либо дискомфорта, особенно в начале приема препарата.

Экстрапирамидные нарушения принято делить на ранние (возникающие в течение первых дней или недель после приема нейролептика или на фоне увеличения его дозы) и поздние (развивающиеся вследствие приема препарата данной группы в течение нескольких месяцев или лет).

К основным экстрапирамидным симптомам, связанным с использованием нейролептиков в психиатрической практике, относятся



кинетические нарушения: непроизвольные сокращения разных групп мышц по всему телу (острая дистония), непреодолимая потребность в движении и изменении позы для уменьшения ощущения внутреннего дискомфорта (акатизия), различные проявления брадикинезии (скованность и напряженность мышц, замедленный темп движений, нарушение тонких движений кисти – нейролептический паркинсонизм).

Ранние дискинезии полностью излечимы. При незначительной выраженности в большинстве случаев их проявления регрессируют после отмены препарата. Анализируя ответ на нейролептическую терапию, следует иметь в виду, что развитие ранних экстрапирамидных расстройств является фактором риска возникновения в дальнейшем поздних экстрапирамидных нарушений, значительно более тяжелых в плане лечения и прогноза.

Злокачественный нейролептический синдром

Особое место среди осложнений занимает злокачественный нейролептический синдром – редкое, но опасное для жизни расстройство в виде остро развившихся неврологических (мышечная ригидность), вегетативных (гипертермия с подъемом до фебрильных значений) и психических нарушений разной степени выраженности.

В общесоматической практике единственной причиной развития нейролептического синдрома могут быть препараты, которые были вынужденно применены для купирования симптоматики, развившейся по типу острого психоза. К счастью, такие эпизоды маловероятны.

Эндокринные и метаболические нарушения

Данный тип нарушений обусловлен наличием у многих нейролептиков пролактинстимулирующего эффекта, развивающегося за счет блокады дофаминовых рецепторов. Гиперпролактинемия чаще развивается у женщин и проявляется нарушением менструального

цикла (вплоть до аменореи), лактореей различной степени выраженности. Внешние проявления гиперпролактинемии у мужчин – гинекомастия, снижение потенции, редко – лакторея. Подобные нарушения вызывают тревогу, снижают приверженность лечению и зачастую становятся причиной самостоятельной отмены препарата. Следует иметь в виду, что гиперпролактинемия, ассоциированная с приемом нейролептиков, может протекать бессимптомно. Среди возможных побочных эффектов необходимо отметить нарушение углеводного обмена и метаболические нарушения в виде увеличения массы тела и дислипидемии. Однако они напрямую зависят от дозы и длительности приема нейролептиков и в соматической практике развиваются редко [6, 7].

Антихолинергический эффект

Позитивные проявления антихолинергического действия нейролептиков обсуждались выше. К сожалению, при возрастании его силы могут развиваться побочные эффекты [8], не всегда контролируемые. В таких случаях замедление моторики может достигать степени стойких запоров. Максимально негативный вариант – развитие динамической непроходимости кишечника. Но это бывает редко. Дискомфорт может вызывать и значительное снижение секреции слюнных желез, что проявляется ощущением сухости во рту. По степени ее выраженности у конкретного больного можно косвенно судить о силе холинергического эффекта препарата.

Антихолинергическое действие нейролептиков не ограничивается ЖКТ. В связи с потенциальным побочным действием в других органах и системах противопоказаниями к назначению данных препаратов являются закрытоугольная глаукома и аденома предстательной железы.

Седативный эффект

Седативный эффект относится к типичным нежелательным (иногда – желательным) прояв-

лениям нейролепсии. Седация обычно отмечается в первые дни применения препаратов и иногда может неблагоприятно сказываться на комплаентности пациентов. К нейролептикам с отсутствием выраженного седативного эффекта относятся тиаприд и сульпирид.

Сравнительная характеристика основных групп нейролептиков

В настоящее время наибольшее распространение получило деление данной фармакологической группы препаратов на нейролептики первого (типичные нейролептики) и второго поколения (атипичные нейролептики) [5, 9]. Это деление не является абсолютным, поскольку единого экспертного мнения на этот счет нет.

Современные атипичные нейролептики отличаются от своих предшественников наличием мультирецепторного профиля, то есть связывания с разными типами рецепторов, и, главное, более низкой степенью сродства с дофаминовыми D2-рецепторами. Благодаря этим физиологическим свойствам снижается вероятность развития побочных эффектов (неврологических, эндокринных, психических), что улучшает переносимость препаратов. Однако это также не является абсолютным. В качестве примера можно привести тиаприд (из группы типичных нейролептиков), практически не вызывающий экстрапирамидных нарушений и гиперпролактинемии, и рисперидон (атипичный нейролептик), приводящий к развитию гиперпролактинемии даже в большей степени, чем типичные нейролептики.

Группа атипичных нейролептиков имеет и отрицательные свойства. В частности, на фоне применения данных препаратов чаще регистрируются метаболические нарушения, приводящие к ожирению, сахарному диабету и дислипидемии. Следует подчеркнуть, что указанные нежелательные эффекты развиваются только при длительном приеме больших доз препаратов, которые используются в психиатрической практике.



Различие терапевтических свойств обусловлено особенностями влияния отдельных препаратов на метаболизм нейромедиаторов и, как следствие, взаимодействие с рецепторами в разных структурах мозга. Глубокое понимание гастроэнтерологом всех аспектов нейролептической терапии вряд ли возможно, но понимание механизмов лечебного действия и побочных эффектов различных препаратов необходимо.

Рекомендации по назначению нейролептиков в гастроэнтерологической практике

С учетом представленных рекомендаций вероятность развития побочных действий нейролептиков (особенно тяжелых) в гастроэнтерологической практике невелика. Тем не менее к назначению нейролептиков гастроэнтеролог должен подходить ответственно.

Выбор препарата

В Сборнике инструктивно-методических материалов для врачей первичного звена здравоохранения по оказанию помощи пациентам с непсихотическими психическими расстройствами (2012 г.) содержится рекомендация для врачей – не психиатров по использованию двух нейролептиков: тиоридазина (Сонапакса) и тиаприда (Тиапридала). При этом уточняется, что врачи-интернисты в отсутствие специальных знаний не должны использовать другие препараты [10]. Однако реальная клиническая практика свидетельствует о том, что кроме указанных препаратов гастроэнтерологи нередко назначают сульпирид (Эглонил) и алимемазин (Тералиджен). Применение сульпирида обосновано его гастропротективными свойствами и умеренным активирующим действием. Назначая его, особенно в суточных дозах, превышающих 100 мг, необходимо учитывать возможность экстрапирамидных нарушений (и частое развитие гиперпролактинемии даже при использовании небольших доз). В связи с этим в большинстве случаев сульпирид

целесообразно заменять близким по спектру действия тиапридом, практически лишенным подобных побочных эффектов.

Показанием к назначению алимемазина (кроме обычных для нейролептиков) служат вегетативные нарушения. Добавление к рекомендуемым препаратам хлорпротиксена обусловлено его выраженным седативным эффектом. Данный препарат особенно эффективен при нарушениях сна в отсутствие результата от использования анксиолитических препаратов.

Определение дозы препарата и продолжительности курса лечения

Лечение желательно начинать с однократного приема. Через пять дней дозу следует увеличить. Средние суточные дозы представлены в таблице.

При лечении гастроэнтерологических больных обычно ориентируются на нижний уровень значений суточных доз, разделенных на два-три приема. При необходимости увеличения дозы лучше проконсультироваться со специалистом. Назначая нейролептик с седативным эффектом (например, хлорпротиксен, тиоридазин), необходимо предупредить больных о возможности развития седации (в таких случаях запрещается управление транспортными средствами и работа с механизмами, требующая повышенного внимания). Следует предупредить и об отказе от приема алкоголя (из-за потенцирования его седативного действия).

Нейролептики не вызывают ни психологического привыкания, ни пристрастия или зависимости (как некоторые анксиолитики и психостимуляторы), ни синдрома отмены [10]. На этом основании они могут приниматься длительно. Тем не менее в гастроэнтерологической практике, памятуя о потенциальных побочных действиях, лучше ограничиваться короткими курсами 4–6 недель. Однако при необходимости курс лечения можно продлить или повторить.

Оценка лекарственного взаимодействия нейролептиков с гастроэнтерологическими препаратами

Нейролептики и лекарственные средства, стимулирующие моторику ЖКТ (прокинетики метоклопрамид, домперидон), схожи по механизму противорвотного действия и развитию побочных эффектов. В связи с этим их одновременное назначение нецелесообразно.

Противопоказано одновременное применение нейролептиков и периферических М-холинолитиков платифиллина, гиосцина бутилбромида (Бускопана), препаратов белладонны. Такая комбинация чревата серьезными осложнениями антихолинергического плана разной степени интенсивности (вплоть до динамической кишечной непроходимости и острой задержки мочи).

При необходимости антипсихотической терапии наряду с приемом антацидов, активированного угля или холестирамина (снижающих всасывание других препаратов) рекомендуется принимать эти препараты за час или через два часа после приема нейролептиков.

Ситуации, требующие коррекции лечения

Назначение антипсихотических препаратов требует динамического наблюдения за больным. При этом в фокусе внимания должны быть не только оценка лечебных эффектов, но и своевременное выявление ситуаций, требующих коррекции лечения, а именно:

- ✓ возникновение даже минимальных проявлений экстрапирамидных нарушений или симптомов гиперпролактинемии. Данная ситуация требует обязательной отмены препарата, при значительной степени выраженности симптомов необходима консультация психиатра;
- ✓ развитие антихолинергических побочных эффектов. При минимальной и умеренной степени выраженности можно ограничиться снижением дозы препарата, поскольку данные эффек-



Основные антипсихотические препараты, рекомендуемые для применения в гастроэнтерологической практике

Международное название	Торговое название	Особенности психотропного действия	Основные показания к применению	Побочные явления	Формы выпуска и рекомендуемые суточные дозы для использования в гастроэнтерологической практике
Сульпирид	Эглонил Бетамакс Просульпин	Противотревожное, слабое стимулирующее	Психопатоподобные и неврозоподобные расстройства, депрессия с преобладанием вялости, психосоматические расстройства	Гиперпролактинемия, экстрапирамидные расстройства, редко – заторможенность, сонливость	Капсулы 0,05 г (50 мг), таблетки 0,02 г (200 мг). Средние суточные дозы – 50–200 мг
Тиаприд	Тиаприд Тиапридал	Противотревожный без седации, вегетостабилизирующий, мягкий стимулирующий, антиболевого	Невротические и неврозоподобные состояния с преобладанием тревоги, страха, болевыми и вегетативными симптомами	Ортостатическая гипотония. Наиболее безопасный нейролептик (крайне редки экстрапирамидные нарушения, гиперпролактинемия и выраженное холинолитическое действие)	Таблетки 0,05 и 0,1 г (50 и 100 мг). Средние суточные дозы – 50–200 мг
Тиоридазин	Сонапакс	Преимущественно седативное и антипсихопатоподобное (корректор поведения)	Невротические и неврозоподобные состояния, декомпенсация психопатий с преобладанием тревоги и нарушений поведения. Нарушения сна	Экстрапирамидные расстройства (редко). Прибавка массы тела	Драже 0,01, 0,025 и 0,1 г (10, 25 и 100 мг). Средние суточные дозы – 5–75 мг
Алимемазин	Тералиджен	Преимущественно седативное, антигистаминное, противорвотное	Невротические и неврозоподобные состояния с преобладанием нейровегетативных, сенестопатически-ипохондрических, обсессивно-фобических расстройств. Аллергические заболевания (особенно дыхательных путей), кожный зуд	Экстрапирамидные нарушения (тремор), гипотермия	Таблетки 0,005 г (5 мг), капли 4%-ный раствор (в одной капле содержится 1 мг), ампулы 5 мл (25 мг). Средние суточные дозы – 5–15 мг
Хлорпротиксен	Хлорпротиксен Труксал	Преимущественно седативное и умеренно выраженное антипсихотическое действие. Выявленная противорвотная активность и снотворный эффект	Невротические и психопатические состояния с преобладанием тревоги, страха, психомоторного возбуждения. Антипсихотическое действие сравнительно незначительное	Сонливость, тахикардия, гипотензия, сухость слизистых оболочек	Таблетки 0,015, 0,05 г (15 и 50 мг). Средние суточные дозы – 15–30 мг

Примечание. Максимальные дозы, используемые в психиатрической практике, указаны в инструкциях к применению препаратов.



ты являются дозозависимыми. При угрожающей интенсивности симптомов препарат отменяют;

- ✓ возникновение седативного эффекта, препятствующего нормальному функционированию организма вследствие значительной интенсивности. Минимизировать подобный эффект можно за счет смещения суточной дозы препарата на вечерний прием либо замены препарата антипсихотиком с менее выраженными седативными свойствами.

Заключение

Резюмируя сказанное, следует подчеркнуть, что в гастроэнтерологической практике существует ряд ситуаций, когда назначение нейролептиков способно существенно повысить эффективность лечения. На этом основании препараты данной группы можно считать оптимальным (часто в недостаточной мере используемым) ресурсом терапии гастроэнтерологических больных. Частота побочных эффектов нейролептиков, используемых в рекомендованных для соматической практики дозах,

низка (исключение – частые проявления гиперпролактинемии при терапии сульпиридом). Риск развития побочных эффектов можно снизить. Для этого при выборе препарата следует учитывать его потенциальные нежелательные эффекты у конкретного больного, назначать минимально эффективные дозы, постепенно увеличивая их, контролировать первые проявления негативного влияния препарата. При возникновении вопросов гастроэнтеролог должен обращаться за помощью к психиатру или психотерапевту. ☉

Литература

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. М.: Медицина, 2000. С. 379–388.
2. Граник В.Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. Монография. 3-е изд. М.: Вузовская книга, 2015.
3. Евсегнеев Р.А. Психиатрия в общей медицинской практике: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2010.
4. Мартов В.Ю., Огороков А.Н. Лекарственные средства в практике врача. М.: Медицинская литература, 2016.
5. Люльман Х., Мор К., Хайн Л. Фармакология. Атлас. М.: Практическая медицина, 2019.
6. Юнилайнен О.А., Старостина Е.Г., Дзеранова Л.К., Дедов И.И. Эпидемиология, диагностика и лечение гиперпролактинемии, ассоциированной с приемом нейролептиков // РМЖ. 2017. Т. 25. № 1. С. 30–36.
7. Юнилайнен О.А., Старостина Е.Г., Дзеранова Л.К. и др. Связанная с приемом нейролептиков гиперпролактинемия: особенности клинических проявлений и влияние на сексуальные функции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. № 11. С. 16–24.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая волна, 2012.
9. Иванов В.С. Психотропные средства в общемедицинской практике // Лекции по психосоматике / под ред. А.Б. Смулевича. М.: Медицинское информационное агентство, 2014. С. 274–301.
10. Бобров А.Е., Довженко Т.В., Старостина Е.Г. Методические рекомендации по психиатрическому сопровождению больных с различными соматическими заболеваниями в условиях первичного звена здравоохранения. Лекарственная терапия // Сборник инструктивно-методических материалов для врачей первичного звена здравоохранения по оказанию помощи пациентам с непсихотическими психическими расстройствами (на основе полипрофессионального взаимодействия различных специалистов) / под ред. проф. В.Н. Краснова. М.: Медпрактика-М, 2012. Ч. 2. Глава 5. С. 161–167.

Drugs of the Neuroleptics Group in the Practice of a Gastroenterologist: to Be Afraid or Prescribe

L.D. Firsova, PhD¹, Ye.G. Starostina, PhD, Prof.²

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center

² Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Lyudmila D. Firsova, firsovald@gmail.com

The mechanism of action of neuroleptics (antipsychotics) is complex and diverse, therefore, the scope of their application is not limited to the therapy of psychosis. The drugs of this group can be useful in somatic medicine (in particular, gastroenterology), but at present they are an underutilized resource for increasing the effectiveness of the treatment of the patients. The article discusses the indications for the use of neuroleptics in patients with gastroenterological diseases somatic diseases, gives recommendations on the choice of the drug, the determination of its dose and the duration of the course of the treatment. Particular attention is paid to potential side effects and the prevention of their development.

Key words: gastroenterology, neuroleptics



¹ Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

² Научно-
исследовательский
институт организации
здравоохранения
и медицинского
менеджмента

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

⁴ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Коррекция метаболических расстройств у больных раком поджелудочной железы

К.А. Никольская, к.м.н.^{1,2}, Т.Н. Кузьмина, к.м.н.¹, Е.А. Дубцова, д.м.н.¹,
М.А. Кирюкова¹, К.К. Носкова, к.м.н.¹, Е.В. Быстровская, д.м.н.¹,
В.В. Щадрова¹, П.С. Феоктистова, к.м.н.¹, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1,3,4},
И.Е. Хатьков, член-корр. РАН, д.м.н., проф.^{1,4}

Адрес для переписки: Карине Аксельевна Никольская, k.nikolskaya@mknc.ru

Для цитирования: Никольская К.А., Кузьмина Т.Н., Дубцова Е.А. и др. Коррекция метаболических расстройств у больных раком поджелудочной железы // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 24. С. 84–90.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-24-84-90

Представлен случай комплексного обследования больной раком поджелудочной железы с применением биоимпедансного метода оценки нутриционного статуса до и после оперативного лечения. Приведены данные литературы, касающиеся этой проблемы. Рассмотренный клинический случай демонстрирует особенности коррекции нутриционного статуса пациентки с условно резектабельным раком поджелудочной железы в условиях холестаза, тяжелой внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и панкреатогенного сахарного диабета на фоне конституционального ожирения.

Ключевые слова: нутриционный статус, заместительная ферментная терапия, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, рак поджелудочной железы

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – одно из самых неблагоприятных злокачественных новообразований. В настоящее время отмечается устойчивый рост РПЖ во всем мире [1]. РПЖ является четвертой по распространенности причиной смерти от рака в западных странах с общей двухлетней выживаемостью менее 10% [2, 3]. Так, во Франции РПЖ занимает 13-е место по распространенности и восьмое по смертности среди всех видов рака [4]. В США РПЖ среди причин смерти от рака занимает четвертое место и, по прогнозам, к 2030 г. выйдет на третье [5]. В России также отмечается рост заболеваемости РПЖ: если в 2012 г. на долю РПЖ в структуре смертности приходилось 5,4%, то в 2015 г. – 5,9% [6], а в 2017 г. –

6,2%, что соответствует пятому месту после рака легкого, желудка, ободочной кишки и молочной железы [7]. Данная тенденция связана с трудностями и несвоевременной диагностикой РПЖ, что нередко приводит к тому, что оперативное лечение уже невозможно либо откладывается в случае погранично резектабельной опухоли.

В настоящее время одним из наиболее эффективных методов лечения РПЖ считается хирургическое. Однако примерно у 80% пациентов с РПЖ на момент постановки диагноза имеется нерезектабельный местнораспространенный рак [8]. В данной ситуации первым этапом лечения является полихимиотерапия (ПХТ) [9]. При проведении неoadъювантной ПХТ необходима оценка ее эффективности по данным мультиспиральной компью-

терной томографии (МСКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) каждые 6–8 недель [10].

Несмотря на преимущества химиотерапии, она вызывает разнообразные побочные эффекты из-за неселективного действия на клетки. К ним относятся потеря аппетита, тошнота, рвота и стоматит, которые могут нарушать пероральное потребление пищи и нормальное всасывание питательных веществ [11]. В связи с этим нарастает потеря веса, снижение скорости реакции на противоопухолевые препараты, повышение их токсичности [12] и, как следствие, снижается качество жизни пациентов [13]. Рак ПЖ и желчных протоков занимает второе место по частоте дефицита питания больных (47,6%) [14] среди всех случаев рака.



Кроме того, учитывая, что в 95% всех экзокринных новообразований ПЖ представлены протоковой аденокарциномой – быстро прогрессирующей опухолью, возрастает число пациентов с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, усугубляющей нутриционную недостаточность. При прогрессировании онкологических заболеваний ПЖ, по мнению некоторых авторов, развивается экзокринная, а зачастую и эндокринная недостаточность ПЖ [15], что приводит к мальдигестии. Мальдигестия наиболее часто проявляется астенией (86%), анорексией (85%), потерей веса (85%), болями в животе (79%) [16, 17]. Таким образом, постоянный мониторинг и раннее диетологическое вмешательство имеют решающее значение для профилактики недостаточности питания у онкологических больных, получающих химиотерапию [18, 19].

Развитие нутриционной недостаточности у пациентов с РПЖ происходит через несколько механизмов, в связи с чем возникает вопрос об эффективности нутриционной коррекции и пути введения нутриентов. При определенном клиническом течении РПЖ у пациентов может развиваться хронический воспалительный процесс (холангит) на фоне механической желтухи. В условиях длительно существующей желтухи вторичный холестатический гепатит будет негативно влиять на нутриционный статус пациента.

Одним из методов оценки нутриционного статуса и соответственно основным из показателей, влияющих на стратегию лечения, является биоимпедансный анализ состава тела (БИМ). В основе метода лежит оценка электрической проводимости различных тканей тела, которые имеют два компонента: активное R и реактивное сопротивление Xc. Субстратом активного сопротивления служат жидкости (клеточная и внеклеточная), а реактивного – клеточные мембраны. Фазовый угол – это арктангенс отношения реактивного и активного сопротивления для некоторой частоты тока. Значение фазового угла характеризует емкостные свойства клеточных мембран и жизнеспособность биологических тканей. При его снижении менее

4,4°, например, у больных циррозом печени или онкологическими заболеваниями некоторых локализаций сокращается время дожития.

Таким образом, определение фазового угла методом БИМ при РПЖ может служить прогностическим фактором дожития [20]. Однако следует понимать, что применение БИМ у кахектичных больных может быть затруднено, поскольку сопоставление референсных (формульных значений) может быть некорректно [21]. Потребность в нутриционной поддержке у онкологических больных будет варьировать на протяжении всего периода лечения в зависимости от того, проходят ли пациенты активное онкологическое лечение (операция, химиотерапия), находятся ли в ремиссии или в паллиативной стадии (проведение только химиотерапии). Первая линия периоперационного нутриционного лечения для хирургических онкологических больных, нуждающихся в искусственном питании, – энтеральное питание (ЭП) [22, 23]. И европейские, и американские рекомендации предлагают у онкологических больных, перенесших серьезные операции на голове, шее или брюшной полости, предоперационную подготовку осуществлять ЭП с иммуностимулирующими формулами, содержащими аргинин, омега-3 жирные кислоты и нуклеотиды [2, 4]. Правда, степень этой рекомендации еще обсуждается. Послеоперационное ЭП показано хирургическим пациентам с недостаточным питанием на момент вмешательства, тем, кто не может возобновить пероральное питание рано или когда ожидается, что оно будет недостаточным в течение десяти дней [22–24]. Рутинное применение парентерального питания в период лечения рака категорически не рекомендуется, поскольку должно подбираться индивидуально [23, 25], чтобы не усугубить метаболические нарушения. Каждый клинический случай должен быть стратегически продуман и составлена персональная программа нутриционной поддержки.

Клинический случай

Больная А., 55 лет, в феврале 2020 г. была госпитализирована в отделение патологии поджелудочной железы

и желчевыводящих путей Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова с жалобами на давящие боли в правом подреберье, эпигастрии, отрыжку воздухом, вздутие, урчание в животе, общую слабость, снижение веса на 13 кг за шесть месяцев.

Из анамнеза известно, что в мае 2019 г. пациентка отмечала появление чувства дискомфорта в эпигастриальной области, тошноту, снижение аппетита. В июле 2019 г. появилась желтушность кожных покровов и склер. За период с середины июня до начала августа 2019 г. масса тела снизилась на 12 кг. 1 августа 2019 г. с клинической картиной механической желтухи в экстренном порядке больная была госпитализирована в хирургическое отделение стационара.

При обследовании, по данным ультразвукового исследования (УЗИ), МСКТ с внутривенным контрастированием, результатам лабораторных исследований, выявлено новообразование головки ПЖ, сдавление дистального отдела общего желчного протока, механическая желтуха. Показатели холестаза: общий билирубин – 213 мкмоль/л, прямой – 197 мкмоль/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) – 1232 ЕД/л, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) – 1123 ЕД/л и цитолиза: аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 356 ЕД/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 412 ЕД/л были превышены более чем в 10–11 раз (таблица). Тогда же выявлена гипергликемия – 8,21 ммоль/л, установлен диагноз сахарного диабета и назначена инсулинотерапия. С учетом выраженного холестаза и цитолиза пациентке была выполнена пункционная холецистостомия под ультразвуковым контролем. После разрешения механической желтухи пациентка с рекомендациями была выписана из стационара и 16 августа 2019 г. госпитализирована в МКНЦ им. А.С. Логинова для верификации новообразования головки поджелудочной железы. Под контролем эндоскопии была выполнена видеоэндоскопическая тонкоигольная пункция. В проекции головки поджелудочной железы визуализируется гипоехогенное новообразование с неровными нечеткими контурами размером 2,8 × 3,2 см. Главный пан-



Лабораторные показатели

Наименование	Июль 2019 г. (на фоне механической желтухи)	Август 2019 г. (после разрешения механической желтухи)	Февраль 2020 г. (перед операцией)	Март 2020 г. (после операции)	Референсные значения
Гемоглобин, г/дл	10,2	11,8	11,1	10,6	12,0–14,0
Лимфоциты, × 10 ⁹ /л	2,7	2,10	1,66	1,60	1,20–3,00
Альфа-амилаза, ЕД/л	51	36	47	21	28,0–100,0
АСТ, ЕД/л	356	132,4	95,4	62,8	13,0–35,0
АЛТ, ЕД/л	412	229,6	67,1	34,6	7,0–35,0
Глюкоза, ммоль/л	5,5	8,21	5,1	8,37	3,3–5,5
Холестерин, ммоль/д	6,7	7,33	6,0		0,00–5,18
Общий билирубин, мкмоль/л	213	28,2	11,2	11,3	5,0–21,0
Прямой билирубин, мкмоль/л	197	21,0	5,7	2,8	0,0–3,4
ГГТП, ЕД/д	1123	878	569	282	0,00–38,0
ЩФ, ЕД/л	1232	455	753,0	403,4	30,0–120,0
Общий белок, г/л	67	65,7	72,8	59,0	64,0–83,0
Альбумин, г/л			40,1	34,7	34,0–48,0
Сывороточное железо, мкмоль/л		5,6	17,4	14,0	9,0–30,4
Калий, ммоль/л		3,62	3,28	4,15	3,50–5,10
С-реактивный белок, мг/л	75	5,34	2,45	6,50	0,00–5,00
Эластаза кала, мкг/г			28,7		Более 200
С-пептид, нг/мл			1,43		0,90–7,10
Гликированный гемоглобин, %			7,7		До 6,2
СА 19-9, ЕД/мл		19	56		0–37

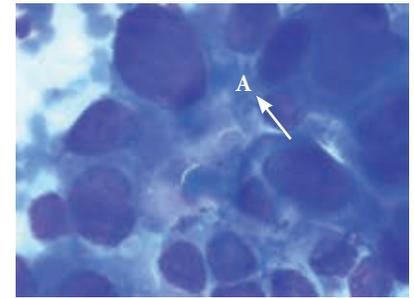


Рис. 2. Цитология. Протоковая аденокарцинома. Окраска по Паппенгейму. А – клетки аденокарциномы

онкологическом консилиуме было принято решение на первом этапе провести неoadъювантную ПХТ в режиме mFOLFIRINOX каждые две недели с оценкой эффекта после четырех введений и определением дальнейшей тактики лечения.

После первого курса ПХТ пациентке была выполнена МСКТ с внутривенным контрастированием, по данным которой в головке ПЖ определялось образование неправильной формы, с неровным нечетким контуром, гиподенсной структуры во все фазы исследования, размером 32 × 22 × 29 мм, накапливающее контрастный препарат с 30–30 Н в начальной фазе до 70–75 Н в поздней артериальной фазе с медленным вымыванием до 65 Н в отсроченной фазе, блокирующее главный панкреатический проток. Главный панкреатический проток расширен до 4 мм на уровне перешейка и тела, на уровне хвоста до 3,5 мм; с блоком на уровне образования. Перипанкреатическая клетчатка уплотнена в верхней части образования, без выраженной инфильтрации. Верхняя брыжеечная вена контактирует с новообразованием на протяжении 23 мм, охват окружности менее 180°. Контур вены не деформирован, сохранена четкость наружного контура ее стенки. Аорта, нижняя полая вена, чревный ствол, селезеночные сосуды, общая печеночная артерия, верхняя брыжеечная артерия непосредственно с новообразованием не контактируют (рис. 3). С учетом данной рентгенологической картины – сохранение контакта верхней брыжеечной вены с новообразованием головки ПЖ – ПХТ продолжена.

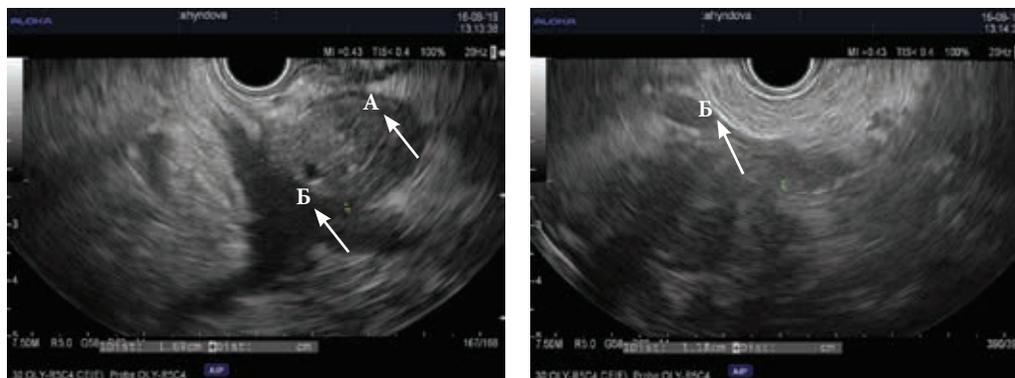


Рис. 1. Эндосонография с тонкоигольной пункцией. А – гипоехогенное новообразование в проекции головки поджелудочной железы. Б – вовлечение верхней брыжеечной вены в новообразование протяженностью 1,5 см

креатический проток в структуре опухоли не прослеживается, обрывается на уровне тела, где имеет диаметр 3,8 мм. Парапанкреатическая клетчатка инфильтрирована. Верхняя брыжеечная вена вовлечена в новообразование на протяжении 1,5 см (рис. 1). Результаты цитологи-

ческого исследования – аденокарцинома головки ПЖ (рис. 2). У пациентки опухоль была погранично резектабельной (по данным эндоскопической ультрасонографии, вовлечение верхней брыжеечной вены в новообразование на протяжении 1,5 см), в связи с чем на



В феврале 2020 г., по завершении 11 курсов mFOLFIRINOX, пациентка повторно госпитализирована в отделение патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей МКНЦ им. А.С. Логинова для оценки эффективности ПХТ и определения дальнейшей тактики лечения.

По результатам проведенного обследования отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров образования головки ПЖ и выраженности инфильтрации окружающей клетчатки (в том числе на верхнюю брыжеечную вену) по результатам МСКТ (рис. 4).

Проведены эндоскопические исследования:

- эзофагогастродуоденоскопия: диагностированы поверхностный гастрит и деформация луковицы двенадцатиперстной кишки за счет компрессии извне;
- ректосигмоколоноскопия: выявлены единичные дивертикулы сигмовидной кишки.

По данным лабораторных исследований, у больной сохранялся умеренный цитоллиз и выраженный холестаза, а также изменения нутриционного статуса: гипокалиемия, снижение гемоглобина, лимфоцитопения (таблица). Низкий уровень эластазы кала (28,7 мкг/г) свидетельствовал о наличии внешнесекреторной недостаточности ПЖ, а высокий уровень глюкозы крови (8,37 ммоль/л) и гликированного гемоглобина (7,7%) – о панкреатогенном сахарном диабете. В связи с этим пациентке проведена коррекция экскреторной и инкреторной недостаточности ПЖ: начата заместительная ферментная терапия микрокапсулированными препаратами панкреатина с энтеросолюбильной оболочкой в суточной дозе 170 000 ЕД липазы и продолжена ранее назначенная инсулинотерапия. Значимого повышения уровня СА 19-9 не наблюдалось (таблица). Для выявления признаков и степени тяжести белково-энергетической недостаточности исследовали нутриционный статус пациентки.

Антропометрические показатели: рост – 168 см, вес – 96 кг, индекс массы тела – 34,3 кг/м²; окружность плеча – 32,5 см, толщина жировой складки над трицепсом – 12 мм, окружность мышц плеча – 28,7 см.

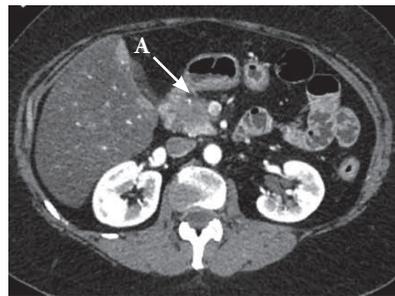


Рис. 3. МСКТ после первого курса неoadъювантной ПХТ (23 октября 2019 г.). А – верхняя брыжеечная вена контактирует с новообразованием на протяжении 23 мм, охват окружности менее 180°

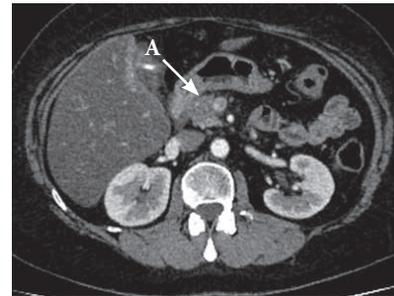


Рис. 4. МСКТ по завершении 11 курсов ПХТ (7 февраля 2020 г.). А – верхняя брыжеечная вена контактирует с новообразованием на площадке 16 × 10 мм, охват окружности 90°

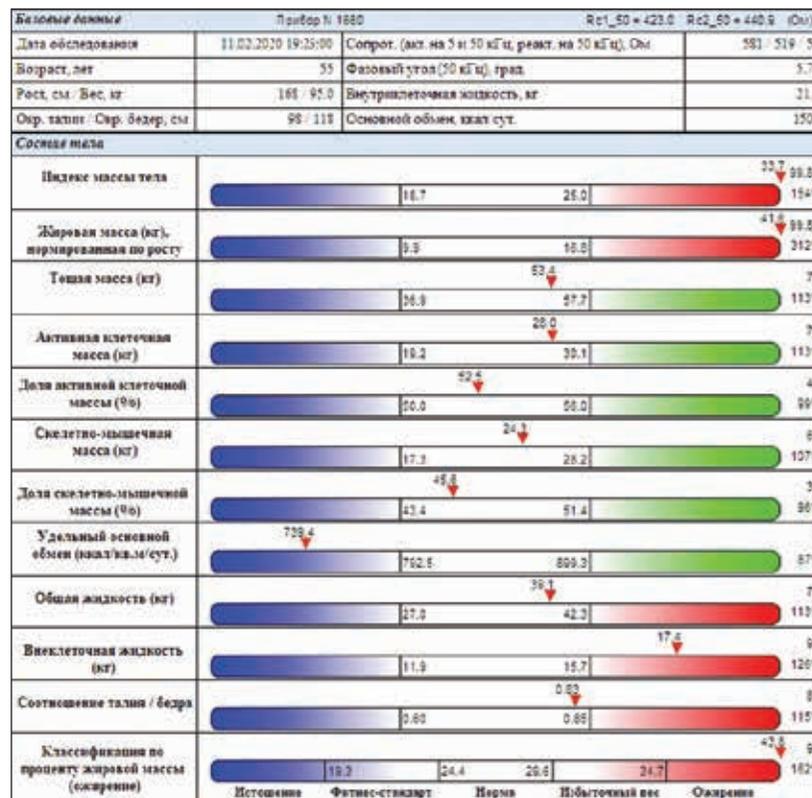


Рис. 5. Биоимпедансный анализ состава тела пациентки от 11 февраля 2020 г. (перед оперативным лечением)

Данные соответствовали ожирению 2-й степени, что и подтвердили биоимпедансным анализом состава тела (рис. 5), где также выявили сохраненную тощую массу тела – 53,4 кг, скелетно-мышечную массу – 24,3 кг. Однако с учетом ожирения было нарушено перераспределение жидкости с ее задержкой во внеклеточном пространстве. Удельный основной обмен был крайне низким – 739,4 ккал/м²/сут (при мини-

мальной индивидуальной расчетной норме – 792,5 ккал/м²/сут). Биохимические показатели в отношении нутриционного статуса (таблица) имели отклонения в виде гипокалиемии (минимальное значение – 3,28 ммоль/л), снижения гемоглобина до 11,1 г/дл, лимфоцитопении – 1,66 тыс. в мкл, повышения маркеров цитоллиза и холестаза: АСТ – 95 ЕД/л, АЛТ – 67,1 ЕД/л, ГГТП – 569 ЕД/л, ЩФ – 753 ЕД/л.

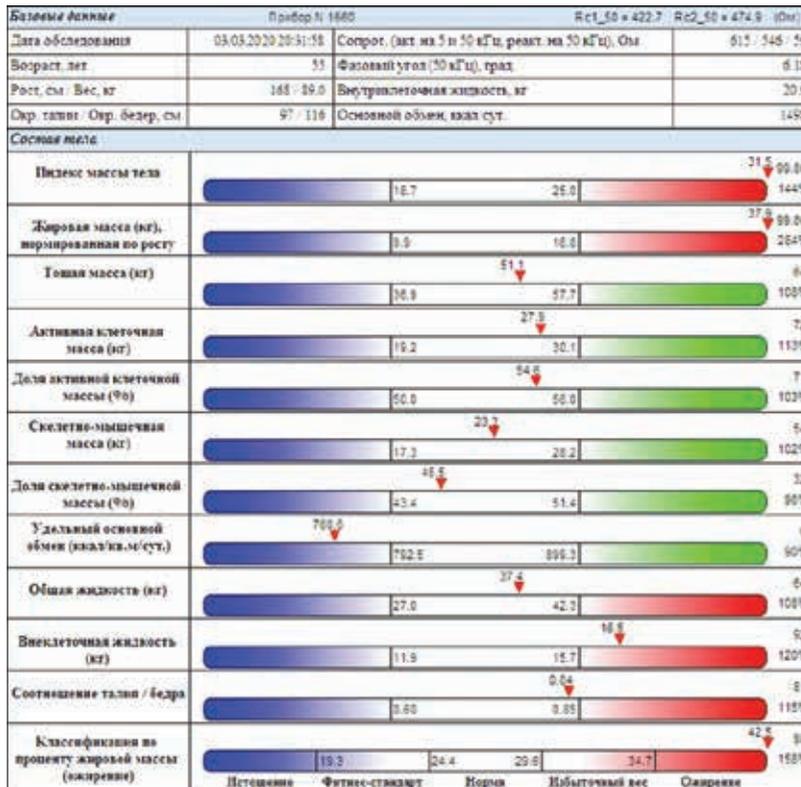


Рис. 6. Биоимпедансный анализ состава тела пациентки от 3 марта 2020 г. (после оперативного лечения)

Таким образом, с учетом редукции веса в течение девяти месяцев признаки белкового дефицита, проявляющиеся лимфоцитопенией, отклонения нутриционного статуса соответствовали белково-энергетической недостаточности 1–2-й степени тяжести с явлениями гипокалиемии, гипохромной анемии легкой степени тяжести, дегидратации. Все эти данные, а также редукция массы тела на 25 кг за девять месяцев от начала болезни, предстоящее оперативное вмешательство явились показанием для назначения нутриционной коррекции смешанного типа. Программа нутриционной коррекции на дооперационном этапе включала:

- ✓ стол с исключением легкоусвояемых углеводов;
- ✓ рекомендуемый калораж 1800 ккал/сут (на идеальный вес 62 кг), потребность в белке 62 г/сут;
- ✓ пероральный прием смеси (сипинг) составом, не нарушающим углеводный обмен;
- ✓ парентеральное введение аминокислотных растворов с гепатопротективным эффектом, антиоксидантами и повышенным уровнем калия.

Дополнительно вводились препараты железа.

По результатам повторной БИМ подтвердили ожирение 2-й степени.

Тощая масса тела сохранена, несмотря на значительное снижение веса (25 кг за девять месяцев). Удельный основной обмен снижен до 739,4 ккал/м²/сут. Отмечалось повышенное содержание внеклеточной жидкости до 17,4 кг, что, по-видимому, обусловлено ее задержкой в жировой клетчатке. Фазовый угол равен значению 5,75° (норма – 5,4–7,8°), что отражает стабильный уровень состояния клеточных мембран. Учитывая данные анамнеза, результаты проведенного обследования, пациентке установили заключительный клинический диагноз: Рак головки ПЖ сT4N1M0, 11 курсов mFOLFIRINOX, частичный ответ.

Осложнения основного: Механическая желтуха. Холецистостомия в августе 2019 г. Вторичный холестатический гепатит умеренной

биохимической активности. Панкреатическая гипертензия. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы тяжелой степени. Панкреатогенный сахарный диабет, целевой уровень HbA1c менее 8%. Белково-энергетическая недостаточность 1–2-й степени тяжести. Гипохромная анемия легкой степени тяжести. Дегидратация. Сопутствующий: Дивертикулярная болезнь толстой кишки. Ожирение 2-й степени.

Онкологический консилиум принял решение провести радикальное оперативное лечение в объеме панкреатодуоденальной резекции, учитывая частичный ответ на ПХТ: отсутствие инфильтрации на верхней брыжеечной артерии, уменьшение опухоли в размерах, уменьшение распространенности на верхнюю брыжеечную вену, локализованный характер опухоли, восстановленный нутриционный статус пациентки.

20 февраля 2020 г. выполнена лапароскопическая гастропанкреатодуоденальная резекция.

Данные морфологического исследования операционного материала: протоковая аденокарцинома головки ПЖ с признаками неполного терапевтического регресса TRS 2 (по модифицированной системе Ryan), периневральным ростом, лимфатической инвазией, без метастазов в 24 регионарных лимфатических узлах, удаленная в пределах не контактированных опухолью тканей. Оперативное лечение – без осложнений.

Данные лабораторных исследований: цитолиза нет, холестаз уменьшился. Контрольный биоимпедансный анализ состава тела после операции выявил положительные сдвиги в метаболизме пациентки: уменьшилась степень ожирения в виде редукции жировой ткани на 3,7 кг. В то же время в условиях операционного и постоперационного стресса отмечалась редукция тощей массы тела на 2,3 кг. При этом скелетно-мышечная масса снизилась лишь на 1 кг. Произошла активация удельного основного обмена до 760,6 ккал/м²/сут. Частично уменьшилась внеклеточная жидкость (на 0,9 кг). Увеличился показатель фазового угла до 6,18°, отражающе-



го состояние клеточных мембран (норма – 5,4–7,8°).

После проведенного лечения повторный онкологический консилиум рекомендовал динамическое наблюдение каждые три месяца в течение первых двух лет, далее – каждые полгода.

Обсуждение

В большом количестве случаев РПЖ манифестирует механической желтухой и гипергликемией, что демонстрирует представленная клиническая ситуация. По данным различных авторов, желтуха при раке головки ПЖ возникает в 82–93% случаев [26, 27]. Развитие механической желтухи приводит к возникновению холестатического гепатита с выраженным цитолизом и холестазом, что обуславливает снижение белково-синтетической функции печени. В подобной ситуации необходима нутриционная поддержка пациента для улучшения метаболизма и подготовки к оперативному лечению.

У 50% больных РПЖ с локализацией опухоли в головке развивается панкреатогенный сахарный диабет [28],

что имело место в рассмотренном случае. Оба состояния усугубляют степень нутриционной недостаточности. Таким образом, постоянный мониторинг и раннее назначение препаратов, влияющих на состояние нутриционного статуса, имеют решающее значение для профилактики недостаточности питания у онкологических больных [18]. Европейское общество клинического питания и метаболизма (ESPEN) в Австралии, Европе, Великобритании и США рекомендует ЭП для улучшения нутриционного статуса у больных раком ПЖ с нутриционной недостаточностью [23, 29–31]. БИМ состава тела может быть использован для оценки влияния оперативного вмешательства на состав тела пациента [32].

В течение многих лет дискутируется использование энтерального и парентерального питания. Каждый вид питания имеет свои плюсы и минусы. Не следует забывать о таких факторах, как ожирение и сахарный диабет, которые сопровождают РПЖ и влияют на метаболизм [33].

Эффективность нутриционной программы базируется на правильном

расчете калорий и потребностей в белке, особенно в условиях хронического воспалительного онкологического процесса, холестатического гепатита, ожирения, инсулинзависимого сахарного диабета и тяжелой внешнесекреторной недостаточности ПЖ, а также выборе оптимальных питательных сред.

Оценка эффективности нутриционной поддержки в рассмотренном случае подтверждена клиническими данными (стабилизация состояния пациентки), положительными сдвигами биохимических показателей (уменьшением выраженности холестаза, цитолиза, устойчивыми показателями белково-энергетического, электролитного обмена) и с помощью БИМ.

Заключение

Адекватная программа нутриционной коррекции способна улучшить состояние нутриционного статуса больного, перенесшего комплексное лечение РПЖ (полихимиотерапию, операцию), обеспечить раннюю реабилитацию и предупредить развитие осложнений. ☉

Литература

1. Дубцова Е.А., Винокурова Л.В., Никольская К.А. и др. Хронический панкреатит как фактор риска рака поджелудочной железы (описание клинического случая) // Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46. № 5. С. 542–549.
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013 // globocan.iarc.fr.
3. World Health Organization and International Agency for Research on Cancer. Pancreatic Cancer. 2016. 1–6–2014.
4. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010 // globocan.iarc.fr.
5. Al Haddad A.H., Adrian T.E. Challenges and future directions in therapeutics for pancreatic ductal adenocarcinoma // Expert Opin. Invest. Drugs. 2014. Vol. 23. № 11. P. 1499–1515.
6. Клинические рекомендации. Рак поджелудочной железы. Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, 2018.
7. Покатаев И.А., Алиева С.Б., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы // Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2018. Т. 8. № 3s2. С. 401–413.
8. American Joint Committee on Cancer, Pancreas Cancer Staging, 2009. 7th edition. P. 1471–1473.
9. Son B.K. Management of borderline resectable pancreatic cancer and local treatment of locally advanced pancreatic cancer // Korean J. Pancreas Biliary Tract. 2015. Vol. 20. P. 14–21.
10. Покатаев И.А., Алиева С.Б., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы // Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2017. Т. 7. № 3s2. С. 367–379.
11. Capra S., Ferguson M., Ried K. Cancer: impact of nutrition intervention outcome – nutrition issues for patients // Nutrition. 2001. Vol. 17. № 9. P. 769–772.
12. Walsh D., Donnelly S., Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1000 patients // Support. Care Cancer. 2000. Vol. 8. № 3. P. 175–179.
13. Ravasco P., Monteiro-Grill I., Vidal P.M., Camiloet M.E. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life // Support. Care Cancer. 2004. Vol. 12. № 4. P. 246–252.
14. Jung S.W., Park J.Y., Kim Y.S. et al. Survival analysis according to treatment modality in pancreatic cancer patient // Korean J. Gastroenterol. 2005. Vol. 46. № 2. P. 120–128.



15. *Andréen-Sandberg Å., Hardt P.D.* Second Giessen International Workshop on interactions of exocrine and endocrine pancreatic diseases. Castle of Rauischholzhausen of the Justus-Liebig-university, Giessen (Rauischholzhausen), Germany. March 7–8, 2008 // *J. Pancreas*. 2008. Vol. 9. № 4. P. 541–575.
16. *Porta M., Fabregat X., Malats N. et al.* Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage // *Clin. Transl. Oncol.* 2005. Vol. 7. № 5. P. 189–197.
17. *Wigmore S.J., Plester C.E., Richardson R.A. et al.* Changes in nutritional status associated with unresectable pancreatic cancer // *Br. J. Cancer*. 1997. Vol. 75. № 1. P. 106–109.
18. *Yang Y.H., Lee D.S.* The relationship of anorexia, nausea, vomiting, oral intake and nutritional status in patients receiving chemotherapy // *J. Korean Acad. Nurs.* 2000. Vol. 30. № 3. P. 720–730.
19. *Seong H.K., Song M.L., Hei C.J. et al.* The effect of nutrition intervention with oral nutritional supplements on pancreatic and bile duct cancer patients undergoing chemotherapy // *Nutrients*. 2019. Vol. 11. № 5. P. 1145.
20. *Gupta D., Lis C.G., Dahlk S.L. et al.* Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer // *Br. J. Nutr.* 2004. Vol. 92. № 6. P. 957–962.
21. *Bauer J., Capra S., Davies P.S.W. et al.* Estimation of total body water from bioelectrical impedance analysis in patients with pancreatic cancer – agreement between three methods of prediction // *J. Hum. Nutr. Dietet.* 2002. Vol. 15. № 3. P. 185–188.
22. *Arends J., Bodoky G., Bozzetti F. et al.* ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology // *Clin. Nutr.* 2006. Vol. 25. № 2. P. 245–259.
23. *August D.A., Huhmann M.B.; American Society for Parenteral, Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors.* ASPEN clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2009. Vol. 33. № 5. P. 472–500.
24. *Weimann A., Braga M., Harsanyi L. et al.* ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: surgery including organ transplantation // *Clin. Nutr.* 2006. Vol. 25. № 2. P. 224–244.
25. *Bozzetti F., Arends J., Lundholm K. et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology // *Clin. Nutr.* 2009. Vol. 28. № 4. P. 445–454.
26. *De La Cruz M.S., Young A.P., Ruffin M.T.* Diagnosis and management of pancreatic cancer // *Am. Fam. Physician.* 2014. Vol. 89. № 8. P. 626–632.
27. *Watanabe I., Sasaki S., Konishi M. et al.* Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer // *Pancreas*. 2004. Vol. 28. № 2. P. 160–165.
28. *Dehayem Y.M., Phelip J.M., Kengne A.P. et al.* Impact of diabetes mellitus on clinical presentation and prognosis of pancreatic cancer // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2011. Vol. 72. № 1. P. 24–29.
29. *Arends J., Bachmann P., Baracos V. et al.* ESPEN Guidelines on Nutrition in cancer patients // *Clin. Nutr.* 2017. Vol. 36. № 1. P. 11–48.
30. *Bauer J.D., Ash S., Davidson W.L. et al.* Evidence based practice guidelines for the nutritional management of cancer cachexia // *Nutr. Diet.* 2006. Vol. 63. Suppl. 2. P. S5–S32.
31. National Collaborating Centre for Acute Care, February 2006. Nutrition Support in Adults Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition; National Collaborating Centre for Acute Care, London, 176 s. ISBN 0-9549760-2-9 // www.rcseng.ac.uk
32. *Mikamori M., Miyamoto A., Asaoka T. et al.* Postoperative changes in body composition after pancreaticoduodenectomy using multifrequency bioelectrical impedance analysis // *J. Gastrointest. Surg.* 2016. Vol. 20. № 3. P. 611–618.
33. *Cotogni P.* Enteral versus parenteral nutrition in cancer patients: evidences and controversies // *Ann. Palliat. Med.* 2016. Vol. 5. № 1. P. 42–49.

Correction of Metabolic Disorders in Patients with Pancreatic Cancer

K.A. Nikolskaya, PhD^{1, 2}, T.N. Kuzmina, PhD¹, Ye.A. Dubtsova, PhD¹, M.A. Kiryukova¹, K.K. Noskova, PhD¹, Ye.V. Bistrovskaya, PhD¹, V.V. Shchadrova¹, P.S. Feoktistova, PhD¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1, 3, 4}, I.Ye. Khatkov, Member-Corr. RAS, PhD, Prof.^{1, 4}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center

² Research Institute of Health Organization and Medical Management

³ Tver State Medical University

⁴ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Karine A. Nikolskaya, k.nikolskaya@mknc.ru

Presented the case of complex examination of a patient with pancreatic cancer using a bioimpedance method for assessing the nutritional status before and after surgical treatment. Provided the literature data related to this problem. The presented clinical case demonstrates the features of correction of the nutritional status of a patient with conditionally resectable pancreatic cancer in conditions of cholestasis, severe external pancreatic insufficiency and pancreatogenic diabetes mellitus on the background of constitutional obesity.

Key words: *nutritional status, enzyme replacement therapy, exocrine pancreatic insufficiency, pancreatic cancer*



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>

Реклама



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

² Московский
государственный
университет пищевых
производств

³ ООО «ТНК СИЛМА»

К вопросу лечения интоксикации и диарейного синдрома при коронавирусной инфекции

А.И. Павлов, д.м.н.^{1,2}, А.В. Хованов, к.м.н.³, В.Э. Бакирова, к.м.н.¹,
Ж.В. Фади́на¹, А.К. Хаваншанов¹, Н.М. Ольшанская¹

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

Для цитирования: Павлов А.И., Хованов А.В., Бакирова В.Э. и др. К вопросу лечения интоксикации и диарейного синдрома при коронавирусной инфекции // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 24. С. 92–98.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-24-92-98

При коронавирусной инфекции нередко отмечаются желудочно-кишечные проявления с диареей, рвотой и болью в животе. Это обусловлено восприимчивостью кишечного эпителия к вирусу вследствие экспрессии рецепторов ACE-2. Кроме того, у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 может повышаться уровень печеночных ферментов. Это может быть вызвано как прямым повреждением печени с поражением гепатоцитов SARS-CoV-2, так и развитием патологических иммунных механизмов или гепатотоксичностью препаратов. При возникновении гастроинтестинальных симптомов и повышении уровня печеночных трансаминаз представляется целесообразным применение в комплексной терапии коронавирусной инфекции COVID-19 современных энтеросорбентов, таких как полиметилсилоксана полигидрат. С учетом механизмов действия препарата его использование может способствовать более быстрому купированию диареи, уменьшению интоксикационного синдрома и нормализации уровня трансаминаз.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19, диарея, гепатит, энтеросорбенты, полиметилсилоксана полигидрат

Возбудителем новой коронавирусной инфекции COVID-19 является одноцепочечный РНК-вирус SARS-CoV-2, который таксономически относится к роду *Betacoronavirus*. На начальном этапе заражения SARS-CoV-2 проникает в клетки, экспрессирующие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (ACE-2). Основной мишенью являются альвеолярные клетки 2-го типа легких. Однако рецепторы ACE-2

представлены также на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, центральной нервной системы [1, 2]. К типичным клиническим проявлениям COVID-19 относятся лихорадка, респираторные симптомы, двусторонняя пневмония, в 3–4% случаев развивается острый респираторный дистресс-синдром. В то же время у ряда пациентов наблюдаются желудочно-кишечные проявле-

ния с диареей, рвотой и болью в животе [3].

Клетки кишечного эпителия человека также восприимчивы к вирусу и могут поддерживать устойчивую вирусную репликацию [4]. Так, у пациента 34 лет с острым респираторным дистресс-синдромом коронавирусного генеза электронная микроскопия биоптатов и аутопсийных образцов показала активную вирусную репликацию как в тонкой, так и в толстой кишке [5].



В одном случае выявленного в Соединенных Штатах COVID-19 35-летний мужчина поступил в стационар с тошнотой и рвотой, на второй день госпитализации появились дискомфорт в животе и диарея. На седьмой день болезни в стуле пациента была обнаружена РНК SARS-CoV-2 [6].

В других исследованиях РНК SARS-CoV-2 выявлена в анальном канале или на ректальных тампонах [7, 8] и образцах стула [6, 9, 10] даже после прекращения определения вируса в верхних дыхательных путях [7, 8]. Эти факты позволяют предположить, что при COVID-19 коронавирус SARS-CoV-2 способен проникать в организм человека, поражая эпителициты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Подобная тропность к ЖКТ может объяснить частое возникновение диареи при коронавирусной инфекции. Это имеет значение для эпидемиологического контроля, диагностики и тактики лечения.

Исходя из известных патогенетических механизмов COVID-19, общих и для других заболеваний, сопровождающихся синдромом диареи, целесообразно в схему лечения включать современные кишечные адсорбенты [11].

На конкретных примерах рассмотрим важные желудочно-кишечные аспекты коронавирусной инфекции COVID-19, влияющие на подходы к тактике лечения и предупреждения распространения инфекции.

Желудочно-кишечные симптомы на фоне COVID-19

В крупном исследовании, учитывавшем данные о 1099 пациентах из 552 больниц Китая, сообщалось о тошноте или рвоте у 55 (5,0%) и диарее у 42 (3,8%) пациентов [12].

Результаты исследования других групп пациентов показали частоту диареи, тошноты и/или рвоты в пределах 10% [13–17]. В когорте из 140 COVID-19-положительных пациентов в Ухане

желудочно-кишечные симптомы отмечались у 39,6% [18], в том числе тошнота у 24 (17,3%), диарея у 18 (12,9%) и рвота у 7 (5,0%) пациентов.

Аналогичные данные получили F. Xiao и соавт. (2020 г.): частота диареи достигла 35,6% в группе из 73 пациентов [1]. Эти показатели были выше, чем в некоторых других когортах, и указывали на вариабельность клинической картины. В то же время боль в животе или дискомфорт встречались редко [6] – 2,2–5,8% случаев [17, 18].

L. Yang и L. Tu (2020 г.), проанализировав данные литературы и собственные данные, установили, что до 10% пациентов с коронавирусом имеют лишь желудочно-кишечные симптомы [19]. Это затрудняет диагностику и затягивает срок установления диагноза, что негативно сказывается как на самих пациентах, так и на их окружении.

Диарея может быть одним из первых симптомов, иногда возникает раньше, чем фебрилитет или респираторные симптомы [15, 17]. Гастроинтестинальные симптомы у некоторых пациентов могут наблюдаться на протяжении всего периода заболевания, в ряде случаев из респираторного тракта вирус уже не выделяется, но его обнаруживают в фекалиях.

Подобно взрослым желудочно-кишечные симптомы зарегистрированы у 171 ребенка с COVID-19, диарея и рвота у 15 (8,8%) и 11 (6,4%) детей соответственно [16].

В исследовании Y. Xu и соавт. диарея наблюдалась у трех из десяти инфицированных детей [8]. Хотя у детей с COVID-19 описано более мягкое течение заболевания [16] и менее выраженные респираторные проявления [8], желудочно-кишечные симптомы, по-видимому, такие же, как у взрослых. Но, чтобы сделать окончательные выводы, необходимы дальнейшие наблюдения. По нашим данным, в группе из 87 пациентов с COVID-19, получавших лечение в усло-

виях вновь созданного подразделения для ведения больных COVID-19 на базе ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь (ЦВКГ) им. А.А. Вишневого» Минобороны России, диарейный синдром наблюдался у 28,7% пациентов. Все они были госпитализированы с клиническими симптомами внебольничной пневмонии средней и тяжелой степени. У 9,3% пациентов имели место диспепсические жалобы (тошнота, извращение вкуса, аносмия, горечь во рту). Причиной возникновения диспепсии и диарейного синдрома, вероятно, может быть не только непосредственное влияние коронавируса SARS-CoV-2 на эпителициты ЖКТ, но и побочные эффекты проводимой терапии.

Клинический случай 1

Пациент Б., 1957 г.р., поступил в отделение подразделения для ведения больных COVID-19 2 мая 2020 г. Анамнез заболевания: 29 апреля 2020 г. отметил повышение температуры тела до 38 °С, выраженную слабость. Анализ крови на ПЦР COVID-19 положительный, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) от 29 апреля 2020 г. – картина вирусной пневмонии. Объем поражения легочной паренхимы – 5%. КТ-1. Принимал азитромицин, лечился амбулаторно. 1 мая 2020 г. отмечалось ухудшение самочувствия – нарастание интоксикационного синдрома, перебои в работе сердца. Госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии вновь созданного подразделения для лечения коронавирусной инфекции COVID-19 ФГБУ «3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России. На электрокардиограмме (ЭКГ) – частая наджелудочковая экстрасистолия, преходящая СА-блокада 2-й степени. 7 мая 2020 г. выполнена КТ – отрицательная динамика – картина умеренно выраженных типичных проявлений двусто-

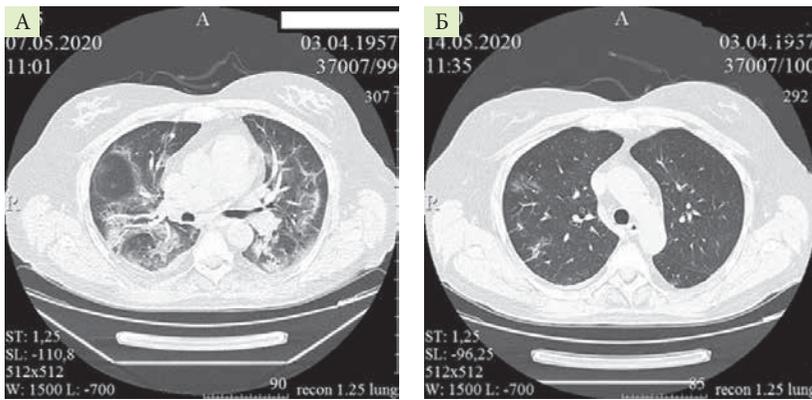


Рис. 1. Компьютерная томограмма легких пациента Б. в динамике от 7 (А) и 14 мая (Б) 2020 г. Картина вирусной пневмонии

ронней вирусной пневмонии – КТ-2 (10 баллов, 40%) (рис. 1). Данные лабораторного обследования: лейкопения – 3,45 тыс. в мкл, лимфоциты – 0,57 тыс. в мкл, фибриноген – 5,9 г/л, D-димер – 172 нг/мл, С-реактивный белок (СРБ) – 172 мг/л. Назначены Плаквенил, комбинированная антибактериальная терапия: левофлоксацин, Меронем. После стабилизации общего состояния 2 мая 2020 г. для дальнейшего лечения переведен в отделение для лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. При переводе ЭКГ показала синусовый ритм, отсутствие нарушений ритма. 5 мая 2020 г. появилась диарея – жидкий малообъемный стул до десяти раз в день без патологических примесей. Состояние расценивалось как антибиотик-ассоциированная диарея, но из-за пневмонической инфильтрации антибактериальная терапия была продолжена. Назначена диета 4, Энтеросгель три дозы в сутки, Линекс, инфузионная регидратационная терапия. Через восемь дней лечения состояние улучшилось (нормализация температуры тела, урежение стула до двух-трех раз в день, уплотнение его консистенции).

Клинический случай 2

Пациент И., 1972 г.р., заболел 17 апреля 2020 г. после контакта с больным COVID-19. Отмечались лихорадка до 38,5 °С,

общая слабость, сухой и редкий кашель, чувство нехватки воздуха при минимальной нагрузке. ПЦР: РНК COVID-19 положительная, КТ ОГК от 21 апреля 2020 г. – КТ-1. Госпитализирован в отделение для ведения больных COVID-19. Анализ крови: лейкоциты – 4,44 тыс. в мкл, лимфоциты – 1,88 тыс. в мкл, СРБ – 24 мг/л. Назначены Плаквенил, азитромицин, отхаркивающие и жаропонижающие средства. На контрольной КТ ОГК от 30 мая 2020 г. зафиксирована отрицательная динамика. Тяжесть КТ-2. Усилена проводимая терапия, назначен препарат Калетра. Отмечалось появление диареи (учащение стула до трех-четырёх раз в день). Состояние расценивалось как побочный эффект Калетры. К терапии добавили сорбенты (Энтеросгель), пробиотики (Энтерол) в стандартной дозе. На фоне проводимого лечения стул нормализовался, наблюдалась тенденция к запору.

Поражение печени у пациентов с COVID-19

Помимо желудочно-кишечных симптомов у пациентов с COVID-19 может отмечаться поражение печени, на что указывает повышение уровня ферментов в анализах крови. Хотя механизм поражения печени до конца не изучен, можно предположить, что это вызвано как прямым повреждением печени с поражением гепатоцитов

SARS-CoV-2, так и развитием патологических иммунных механизмов или гепатотоксичностью препаратов [20]. Предполагается также, что вирус способен связываться с холингергическими рецепторами через рецептор ACE-2, вследствие чего нарушается регуляция функции печени [21]. При этом каких-либо вирусных включений в печени не обнаруживается. Остается открытым вопрос, способна ли собственно атипичная пневмония (COVID-19) неблагоприятно воздействовать на печень и какие еще механизмы задействованы в ее повреждении.

По данным литературы, почти у 50% больных COVID-19 в период заболевания наблюдали аномальные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) с незначительным повышением в сыворотке крови билирубина [12–14, 17, 22]. В комментарии, описывающем 56 пациентов с COVID-19, повышенный уровень гамма-глутамилтранспептидазы отмечался у 54% из 28 пациентов. В большинстве случаев поражения печени носят легкий и преходящий характер, но не исключены и серьезные осложнения. Доля повреждений печени выше у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [12, 14].

В группе из 99 пациентов в Ухане 43 пациента имели повышенный уровень АЛТ или АСТ. У одного из них с критическим COVID-19 зарегистрирован тяжелый гепатит С с повышением уровня АЛТ в сыворотке до 7590 ЕД/л [13].

Согласно собственным данным, повышение уровня трансаминаз не более двух-трех норм зафиксировано у 4,6% больных COVID-19, получавших лечение по поводу пневмонии среднетяжелого и тяжелого течения в нашем стационаре. Уровень билирубина во всех случаях оставался нормальным.

В частности, мы наблюдали успешный исход лечения у пациентки с симптомами поражения печени на фоне COVID-19.



Клинический случай 3

Больная Б., 43 лет. В середине марта 2020 г. появились катаральные изменения в глотке, субфебрильная температура, лечилась амбулаторно. Ухудшение состояния отмечалось 21 апреля 2020 г. – появились чувство нехватки воздуха, выраженная общая слабость, редкий сухой кашель, послабление стула, урчание в животе. 24 апреля 2020 г. у мужа больной выявлен положительный анализ ПЦР на COVID-19. В тот же день пациентке выполнена КТ ОГК: картина вирусной двусторонней нижнедолевой пневмонии, КТ-2. Госпитализирована в инфекционное отделение ФГБУ «3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России. Мазок из зева ПЦР на COVID-19 положительный. Известно, что пациентка без отягощенного преморбидного фона, имеет нормальный индекс массы тела, постоянной медикаментозной терапии не получает. Употребление алкоголя отрицает. Маркеры гепатитов В и С отрицательные. При поступлении в стационар в биохимическом анализе крови – уровень трансаминаз, в 2,5 раза превышающий норму, концентрация билирубина в норме. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости – патологии печени не выявлено.

Проведена терапия, согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России по лечению коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 6.0), – Плаквенил, азитромицин, а также патогенетическая терапия (Флуимуцил, Энтеросгель, Энтерол, парацетамол при повышении температуры тела). В результате проводимого лечения, по данным КТ ОГК, пневмония разрешилась, повторный мазок из зева – дважды отрицательный. При динамическом лабораторном наблюдении – нормализация уровня трансаминаз на шестые сутки лечения. Стул нормализовался на седьмые сутки лечения.

Таблица 1. Результаты анализов крови больного С. в динамике

Показатель	Норма	Результаты	
		23 мая 2020 г.	29 мая 2020 г.
Лейкоциты (WBC), $\times 10^9/\text{л}$	4,00–11,00	7,87	5,76
Эритроциты (RBC), $\times 10^{12}/\text{л}$	4,2–6,1	4,28	4,92
Гемоглобин (HGB), г/л	120–180	118	143
Тромбоциты (PLT), $\times 10^9/\text{л}$	130–400	212	430
Лимфоциты (LYMPH), $\times 10^9/\text{л}$	0,90–5,20	0,82	1,1

Таблица 2. Результаты коагулограммы больного С. в динамике

Показатель	Норма	Результаты	
		23 мая 2020 г.	29 мая 2020 г.
D-димер, нг/мл	0–550	960	618
Протромбиновое время, с	11,5–14,5	14,3	14,0
Протромбиновый индекс, %	70,0–122,0	72,4	75,3
Международное нормализованное отношение	> 0,00	1,18	1,16
Активированное частичное тромбoplastиновое время, с	24,0–35,0	34,6	33,4
Фибриноген, г/л	2,00–4,00	6	6

Таблица 3. Результаты биохимических анализов крови больного С. в динамике

Показатель	Норма	Результаты	
		23 мая 2020 г.	29 мая 2020 г.
Билирубин общий, мкмоль/л	3,40–20,50	6	9,3
Креатинин, мкмоль/л	50,40–110,50	77,9	80,9
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	0,00–55,00	276,5	190
Аспаратаминотрансфераза, ЕД/л	5,00–34,00	172	70
Гамма-глутамилтранспептидаза, ЕД/л	12,00–64,00	215	135
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	40,00–150,00	358	326
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л	125,00–220,00	670	390
Альбумин, г/л	35,00–52,00	39	40
Ферритин, мкг/л	20–300	487	363
C-реактивный белок, мг/л	до 6	44	24

Клинический случай 4

Пациент С., 41 год. При госпитализации жалобы на непродуктивный кашель, повышение температуры тела в вечерние часы до фебрильных цифр с ознобом, снижение обоняния, вкуса, головную боль. Заболел за четыре дня до госпитализации. Амбулаторное лечение – без эффекта. В 2017 г. диагностирован хронический гепатит С – РНК HCV положительный (3а генотип), в 2018 г. – безынтерфероновая противовирусная терапия (софосбувир 400 мг + даклатасвир 60 мг) – 12 недель, с дости-

жением устойчивого вирусологического ответа. Пациент госпитализирован. КТ ОГК – картина двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии. Объем поражения – КТ-2. Анализ крови: лимфопения, повышение D-димера и фибриногена. Умеренное повышение уровня сывороточных трансаминаз (до пяти норм) и маркеров холестаза. Повышение СРБ и ферритина (табл. 1–3). Методом ПЦР вирус гепатита С не выявлен. Анти-HCV обнаружен 23 мая 2020 г. Таким образом, у пациента наблюдалась картина гепатита умеренной степени

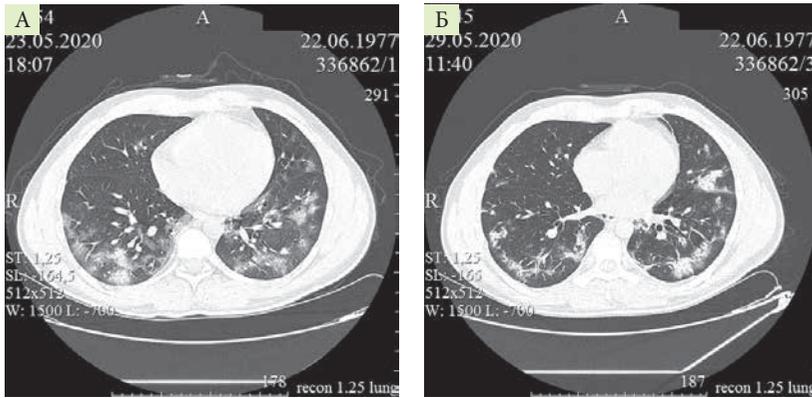


Рис. 2. Компьютерная томограмма легких пациента С. в динамике: А – от 23 мая 2020 г.: картина двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии, в том числе COVID-19; Б – от 29 мая 2020 г.: положительная динамика течения вирусной пневмонии. КТ-стадия стабилизации/рассасывания

активности с синдромом холестаза, без нарушения функции печени. На вторые сутки госпитализации появились дискомфорт в правом подреберье, тошнота, неоформленный стул до трех-четырех раз в день. УЗИ брюшной полости: эхографические признаки диффузных изменений паренхимы печени и поджелудочной железы. Плотность печени (эластография сдвиговой волны): 7,8 кПа (F2). 23 мая 2020 г. КТ ОГК в динамике через шесть дней: в обоих легких полисегментарно, по периферии, преимущественно в нижних долях, сливные участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла в сочетании с ретикулярным компонентом и консолидацией. Поражение легочной ткани до 50%. Заключение: КТ-картина двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии (в том числе COVID-19). КТ-2. Отрицательная динамика. То есть у пациента с патологическими изменениями печеночных ферментов имело место затяжное течение вирусной пневмонии. Анализ крови показал разрешение лимфопении, тенденцию к снижению D-димера. Умеренное уменьшение сывороточных трансаминаз (до двух-трех норм) и положительная динамика маркеров холестаза. Хорошая динамика снижения СРБ (с 44 до 24 мг/л) и ферритина

(с 487 до 363 мкг/л). Электролиты в норме. Таким образом, степень активности гепатита с умеренной уменьшилась до незначительной без нарушения функции печени. Полностью разрешились явления кишечной диспепсии. К ранее назначенной терапии (Плаквенил, азитромицин, Фрагмин, Флуимуцил, левофлоксацин) были добавлены Энтеросгель, омега-3, Энтерол. В связи с отрицательной КТ-динамикой на шестой день терапии назначили Калетру. На фоне терапии полностью разрешились явления диспепсии: прекратилась тошнота, вздутие и болезненность в животе, нормализовалась кратность стула (один-два раза в сутки), консистенция – между кашицеобразным и оформленным без патологических примесей. КТ ОГК от 29 мая 2020 г.: положительная динамика течения вирусной пневмонии. КТ-стадия стабилизации/рассасывания (рис. 2).

Подходы к терапии гастроэнтерологических симптомов COVID-19

Согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России, на сегодня нет доказательств эффективности применения при COVID-19 каких-либо лекарственных препаратов этиотропного действия [23]. Кроме того, некоторые

назначаемые антимикробные и противовирусные средства обладают гепато- и энтеротоксическими эффектами, которые сами по себе требуют коррекции.

Патогенетическая терапия предполагает использование достаточного количества жидкости (2,5–3,5 л в сутки и более, если нет противопоказаний по соматической патологии). При выраженной интоксикации, а также дискомфорте в животе, тошноте и/или рвоте, отечном синдроме, препятствующих употреблению жидкости, показаны энтеросорбенты (диоксид кремния коллоидный, полиметилсилоксана полигидрат и др.).

Среди известных лекарственных средств патогенетической терапии преимущество имеют современные кишечные сорбенты, поскольку они воздействуют одновременно на различные механизмы коронавирусной инфекции. Речь, в частности, идет о восстановлении энтерогематического барьера за счет регенерации слизистой оболочки, снижении повышенного уровня эндотоксина в крови, нормализации дисбиоза кишечника. Энтеросорбенты – препараты несистемного действия, не всасываются из кишечника в кровь, поэтому в отличие от антимикробных средств не обладают гепато- и нефротоксическим эффектом. Более того, они сорбируют избыток эндотоксина и демонстрируют эффективность в купировании проявлений лекарственного гепатита на фоне использования антимикробных средств.

К преимуществам современного энтеросорбента полиметилсилоксана полигидрата (Энтеросгель) по сравнению с классическими, на основе угля и глины, следует отнести гидрофобность, что проявляется в значительно меньшей степени обезвоживания (эксикоза) при их применении [24]. Кроме того, в отличие от диоксида кремния мелкодисперсного полиметилсилоксана полигидрат, по меньшей мере



в исследованиях *in vitro*, не вызывал лизиса нормофлоры, например *Escherichia coli* [25], и при этом способствовал подавлению роста *Staphylococcus aureus* и продукции энтеротоксина [26].

В поддержку использования современных энтеросорбентов говорят результаты многочисленных клинических исследований, проведенных в России и за рубежом, которые были приведены в наших обзорах [27, 28]. Так, у 46 пациентов, получавших антиретровирусную терапию по поводу ВИЧ-инфекции, достоверно сокращались сроки нормализации стула (прекращения диареи) в результате терапии с использованием полиметилсилоксана полигидрата [29]. У 61 пациента с острым вирусным гепатитом В

и сопутствующим дисбактериозом кишечника на фоне применения Энтеросгеля удалось быстрее купировать симптомы интоксикации и нормализовать дисбиоз [30].

Кроме того, в Великобритании завершилось исследование, которое продемонстрировало эффективность и безопасность полиметилсилоксана полигидрата в амбулаторном лечении острой диареи у взрослых, прежде всего в виде сокращения продолжительности сроков нормализации стула [31]. Опубликованы промежуточные результаты исследования, которые также показали эффективность подобной терапии. Терапия с использованием полиметилсилоксана полигидрата при синдроме раздраженного кишечника с диареей сопровождалась

купированием симптомов боли и нормализацией стула [32].

Заключение

В комплексной терапии коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, при возникновении гастроинтестинальных симптомов и повышении уровня печеночных трансаминаз представляется целесообразным применение современных энтеросорбентов, например полиметилсилоксана полигидрата в стандартной дозе 22,5 г (один пакет, или 1,5 столовой ложки) три раза в сутки. С учетом механизма действия препарата его использование может способствовать более быстрому купированию диареи, уменьшению интоксикационного синдрома и нормализации уровня трансаминаз. ☉

Литература

- Xiao F, Tang M, Zheng X. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158. № 6. P. 1831–1833.e3.
- Harmer D., Gilbert M., Borman R., Clark K.L. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme // *FEBS Lett*. 2002. Vol. 532. № 1–2. P. 107–110.
- Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158. № 6. P. 1518–1519.
- Zhou J., Li C., Zhao G. et al. Human intestinal tract serves as an alternative infection route for Middle East respiratory syndrome coronavirus // *Sci. Adv*. 2017. Vol. 3. № 11. P. eaa04966.
- Leung W.K., To K.F., Chan P.K. et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection // *Gastroenterology*. 2003. Vol. 125. № 4. P. 1011–1017.
- Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States // *N. Engl. J. Med*. 2020. Vol. 382. № 10. P. 929–936.
- Zhang W., Du R.H., Li B. et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes // *Emerg. Microbes Infect*. 2020. Vol. 9. № 1. P. 386–389.
- Xu Y., Li X., Zhu B. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding // *Nat. Med*. 2020. Vol. 26. № 4. P. 502–505.
- Tang A., Tong Z.D., Wang H.L. et al. Detection of novel coronavirus by RT-PCR in stool specimen from asymptomatic child, China // *Emerg. Infect. Dis*. 2020. Vol. 26. № 6. P. 1337–1339.
- Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S. et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore // *JAMA*. 2020. Vol. 323. № 15. P. 1488–1494.
- Павлов А.И., Хованов А.В., Хаваншианов А.К. и др. Современная энтеросорбция в коррекции уровня эндотоксинов при неинфекционной диарее // *Эффективная фармакотерапия*. 2019. Т. 15. № 28. С. 32–38.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med*. 2020. Vol. 382. № 18. P. 1708–1720.
- Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. 2020. Vol. 395. № 10223. P. 507–513.
- Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol. 395. № 10223. P. 497–506.
- Liu K., Fang Y.Y., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province // *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2020. Vol. 133. № 9. P. 1025–1031.
- Lu X., Zhang L., Du H. et al. SARS-CoV-2 infection in children // *N. Engl. J. Med*. 2020. Vol. 382. № 17. P. 1663–1665.



17. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // JAMA. 2020. Vol. 323. № 11. P. 1061–1069.
18. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China // Allergy. 2020. Vol. 75. № 7. P. 1730–1741.
19. Yang L., Tu L. Implications of gastrointestinal manifestations of COVID-19 // Lancet Gastroenterol. Hepatol. Vol. 5. № 7. P. 629–630.
20. Xu L., Liu J., Lu M. et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections // Liver Int. 2020. Vol. 40. № 5. P. 998–1004.
21. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020. Vol. 5. № 5. P. 428–430.
22. Zhao D., Yao F., Wang L. et al. A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias // Clin. Infect. Dis. 2020. Vol. 71. № 15. P. 756–761.
23. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf.
24. Усенко Д.В., Горелова Е.А., Рудык А.В. Применение энтеросорбентов в лечении кишечных инфекций у детей с сопутствующим атопическим дерматитом // Фарматека. 2015. № 10. С. 31–35.
25. Ніцак О.В. Визначення сорбційної активності кремнійорганічних ентеросорбентів по відношенню до мікроорганізмів // Вісник проблем біології і медицини. 2008. Вип. 3. С. 89–93.
26. Флурер Ф.С., Кудрявцева А.В., Тутарев С.И., Быкова И.Б. Средство для ингибирования продукции стафилококковых энтеротоксинов и удаления их из биологических субстратов // Журнал микробиологии. 2017. № 3. С. 71–77.
27. Павлов А.И., Хованов А.В., Фадина Ж.В. Борьба с эндогенной интоксикацией и восстановление кишечного барьера как цели назначения Энтеросгеля при диарее неинфекционного генеза // Эффективная фармакотерапия. 2019. № 2. С. 54–62.
28. Павлов А.И., Хованов А.В., Хаваншанов А.К. и др. Место современной энтеросорбции в лечении и профилактике алкогольной болезни печени (обзор литературы) // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 36–41.
29. Юрченко О.В., Николаев В.Г., Мамедова Е.С. и др. Застосування ентеросорбента ентеросгель для лікування інтоксикаційного і діарейного синдромів у хворих на снід при антиретровірусній терапії // Сучасні препарати та технології. 2009. № 7 (63). С. 53–56.
30. Мороз Л.В., Палій І.Г., Ткаченко Т.В. Застосування препарату Энтеросгель у комплексній терапії хворих на гострі вірусні гепатити із супутнім дисбактеріозом кишківника // Нова медицина. 2005. № 1. С. 72–74.
31. Howell C.A., Mikhailovsky S.V., Markaryan E.N., Khovanov A.V. Investigation of the adsorption capacity of the enterosorbent Enterosgel for a range of bacterial toxins, bile acids and pharmaceutical drugs // Sci. Rep. 2019. Vol. 9. № 1. P. 5629.
32. Kempainen A., Howell C., Allgar V. et al. Randomised, double-blind, placebo controlled multi-centre study to assess the efficacy, tolerability and safety of Enterosgel® in the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea (IBS-D) in adults // Trials. 2020. Vol. 21. № 1. P. 122.

To the Issue of Intoxication and Diarrhea Syndrome Treatment in the Case of Coronavirus Infection

A.I. Pavlov, PhD^{1,2}, A.V. Khovanov, PhD³, V.E. Bakirova, PhD¹, Zh.V. Fadina¹, A.K. Khavanshanov¹, N.M. Olshanskaya¹

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

² Moscow State University of Food Production

³ TNK SILMA, LLC

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

With coronavirus infection, gastrointestinal manifestations with diarrhea, vomiting and abdominal pain are often noted. This is due to the susceptibility of the intestinal epithelium to the virus due to the expression of ACE2 receptors. In addition, elevated liver enzymes may occur in patients with COVID-19. Presumably, this can be caused both by direct damage to the liver with damage to SARS-CoV-2 hepatocytes, and by the development of pathological immune mechanisms or hepatotoxicity of drugs. In the event of gastrointestinal symptoms and an increase in hepatic transaminases, it seems appropriate to use modern enterosorbents in the complex therapy of coronavirus infection caused by COVID-19, such as polymethylsiloxane polyhydrate. Given the mechanisms of action of this drug, its use can contribute to a more rapid relief of diarrhea, a decrease in intoxication syndrome and normalization of transaminases.

Key words: COVID-19 coronavirus infection, diarrhea, hepatitis, enterosorbents, polymethylsiloxane polyhydrate

СЧАСТЛИВЫМ МОМЕНТАМ!

Первый и единственный ингибитор ИЛ12/23. Новый класс ГИБП для лечения болезни Крона^{1,2}

- Быстрый клинический ответ и контроль маркеров воспаления с 3 недели терапии^{*3}
- Долгосрочная клиническая ремиссия: 72,6% пациентов в ремиссии через 2 года терапии⁴
- Переносимость, сопоставимая с группой плацебо^{3,4}

ССЫЛКИ: 1. Электронный ресурс от 28.08.2019 URL.: <http://grls.rosminzdrav.ru>
2. Armuzzi A et al. Digestive and Liver Disease Volume 50, Issue 7, July 2018, Pages 653-660

3. Feagan BG, et al. N Engl J Med. 2016;375:1946-60
4. Sandborn et al. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Jul;48(1):65-77

* достоверное различие по сравнению с плацебо с 3 недели лечения
ИЛ – интерлейкин; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА®

Перед применением обязательно ознакомиться с полным текстом инструкции по применению!
Регистрационный номер – ПП-005728. Торговое наименование препарата – Стелара. Международное непатентованное наименование – устекинумаб. Лекарственная форма – концентрат для приготовления раствора для инфузий. Фармакотерапевтическая группа – иммуносупрессоры, ингибиторы интерлейкина. Показания к применению. **Болезнь Крона.** Препарат Стелара в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для инфузий предназначен для терапии взрослых пациентов с болезнью Крона умеренной и тяжелой степени. Препарат Стелара в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для инфузий предназначен для: *индукции клинического ответа, индукции клинической ремиссии, достижения бестероидной ремиссии, индукции эндоскопической ремиссии, улучшения связанного со здоровьем качества жизни у взрослых пациентов с активной болезнью Крона умеренной и тяжелой тяжести, у которых: прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии иммуно-модуляторами или кортикостероидами, или была выявлена непереносимость этих препаратов, или наблюдалась зависимость от кортикостероидов, или прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии одним или несколькими ингибиторами ФНО, или была выявлена непереносимость одного или нескольких ингибиторов ФНО. **Язвенный колит.** Лечение взрослых пациентов с активным язвенным колитом умеренной или тяжелой степени с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной или биологической терапии, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии. **Противопоказания.** Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; клинически значимая активная инфекция (например, активный туберкулез); детский возраст до 18 лет. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Беременность. В исследованиях на животных не было получено доказательств тератогенности, врожденных дефектов или задержек развития при применении доз, примерно в 150 раз превышающих Сmax, достигнутое после 4-х ежедневных подкожных введений в дозе 90 мг или при концентрации устекинумаба в крови, превышающих в 21 раз концентрацию, достигаемую через 1 час внутривенного введения в дозе 6 мг/кг. Тем не менее, исследования влияния устекинумаба на репродуктивную функцию и на развитие потомства у животных не всегда прогнозируют реакции, развивающиеся у человека. Неизвестно, может ли применение препарата Стелара нанести вред плоду при применении у беременных женщин или повлиять на репродуктивную функцию. Препарат Стелара следует применять у беременных женщин только в случае, если ожидается польза от применения у матери превосходить потенциальный риск для плода. **Период грудного вскармливания.** Выделение препарата Стелара с грудным молоком наблюдалось у обезьян. Неизвестно, абсорбируется ли препарат Стелара системно после приема внутрь. Поскольку многие препараты и иммуноглобулины выделяются с грудным молоком у человека и в связи с возможностью возникновения нежелательных явлений у детей, получающих грудное молоко, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания в период приема препарата или об отмене терапии устекинумабом. **Фертильность.** Оценка влияния препарата Стелара на фертильность человека не проводилась. В исследованиях фертильности, проведенном у мышей, не было выявлено неблагоприятных эффектов в отношении фертильности самок. **Способ применения и дозы. Болезнь Крона и язвенный колит. Дозы.** Пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом рекомендовано однократное, индукционное внутривенное применение препарата Стелара в дозе, рассчитанной на основании массы тела (Таблица 1). Через 8 недель после введения индукционной дозы препарата Стелара вводится подкожно в дозе 90 мг (первое подкожное введение). Для подкожного введения используется препарат Стелара в лекарственной форме раствора для подкожного введения. Информация о последующих подкожных введениях препарата указана в инструкции по медицинскому применению препарата Стелара, раствор для подкожного введения. **Побочное действие.** Наиболее частыми (>5%) побочными действиями, наблюдавшимися в контролируемых периодах клинических исследований препарата Стелара, были насморк и головная боль. Большинство случаев были расценены как легкие и не требующие прекращения терапии. В Таблице 2 представлен обзор побочных действий, зарегистрированных в клинических исследованиях. Расчет частоты этих побочных действий проводился на основании случаев, зарегистрированных во время начальных контролируемых периодов клинических исследований. Побочные действия расположены в порядке увеличения частоты, в соответствии со следующими категориями: Очень часто (≥1/10); Часто (≥1/100, <1/10); Нечасто (≥1/1000, <1/100); Редко (≥1/10000, <1/1000). **Передозировка.** При однократных внутривенных введениях доз до 6 мг/кг в рамках клинических исследований не отмечены токсичности, ограничивающей дозу. В случае передозировки рекомендуется наблюдать пациента на предмет любых признаков и проявлений нежелательных реакций с целью немедленного начала соответствующей симптоматической терапии.*

Способы введения. Инфекции. Препарат Стелара является селективным иммунодепрессантом, и потенциально может увеличивать риск возникновения инфекции и реактивации латентных инфекций. В ходе клинических исследований у пациентов, получающих препарат Стелара, наблюдались случаи возникновения серьезных бактериальных и вирусных инфекций. Препарат Стелара не следует применять у пациентов с клинически значимой активной инфекцией. Следует с осторожностью применять препарат Стелара у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. Перед началом терапии препаратом Стелара следует обследовать пациентов на наличие туберкулеза. Препарат Стелара не следует применять у пациентов с активным туберкулезом. Перед применением препарата Стелара следует провести терапию латентного туберкулеза. Кроме того, противотуберкулезную терапию перед началом применения препарата Стелара следует провести пациентам с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, для которых отсутствует подтверждение проведения эффективного курса лечения. У пациентов, получающих препарат Стелара, во время и после терапии следует внимательно контролировать признаки или симптомы активного туберкулеза. Пациентам следует проинструктировать о необходимости обращения за медицинской помощью в случае появления признаков или симптомов, указывающих на развитие инфекции. В случае, если у пациента развивается серьезная инфекция, необходимо проводить тщательное обследование пациента и не применять препарат Стелара до разрешения инфекционного процесса. Злокачественные новообразования. Препарат Стелара является селективным иммунодепрессантом. Препараты-иммунодепрессанты могут способствовать увеличению риска развития злокачественных новообразований. У некоторых пациентов, получающих препарат Стелара в рамках клинических исследований, наблюдалось развитие кожных и некоторых злокачественных новообразований. Применение препарата Стелара не изучалось у пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Стелара пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе, а также при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом Стелара у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. У всех пациентов, особенно у пациентов в возрасте старше 60 лет и у пациентов, длительно получающих длительную терапию иммунодепрессантами или ГИБП-терапией, необходимо проводить обследование на наличие немelanомного рака кожи. Реакции гиперчувствительности. В ходе пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и ангионевротический отек. В случае развития анафилактических или других серьезных реакций гиперчувствительности следует начать соответствующую терапию и прекратить применение препарата Стелара. **Вакцинация.** Не рекомендуется применять живые вирусные или живые бактериальные вакцины одновременно с препаратом Стелара. Данные о вторичном индицировании при применении живых вакцин у пациентов, получающих препарат Стелара, отсутствуют. Следует соблюдать осторожность при применении живых вакцин для иммунизации членов семьи пациента, получающего лечение препаратом Стелара, поскольку имеется риск вирусно- или бактериообсеждения и передачи инфекции от этих лиц пациенту. Пациентам, получающим препарат Стелара, можно одновременно вводить инактивированные или неживые вакцины. Длительное лечение препаратом Стелара не подавляет гуморальный иммунный ответ на вакцины, содержащие пневмококковый полисахарид и противостолбнячную вакцину. **Иммуносупрессия.** В исследованиях у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом совместное применение препарата Стелара с иммуномодуляторами (б-меркаптопурин, азатиоприн, метотрексат) или с кортикостероидами не влияло на безопасность и эффективность препарата Стелара. Следует проявлять осторожность при рассмотрении возможности одновременного применения иммунодепрессантов и устекинумаба, а также при переходе с терапии другим биологическим препаратом на терапию устекинумабом. **Иммунотерпия.** Безопасность и эффективность применения препарата Стелара у пациентов, прошедших иммунотерапию аллергических заболеваний, не установлена. Препарат Стелара может оказывать влияние на иммунотерапию аллергических заболеваний. Исследования не проводились. **Условия хранения.** При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать. Не встряхивать. После приготовления раствор можно хранить при комнатной температуре не более 4 ч. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. **Производитель:** Сингап. АГ. Хоштарова 201, 8200 Шаффхаузен, Швейцария. **Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 126114, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57. Факс: (495) 755-83-58

ТАБЛИЦА 1. ИНДУЦИРУЮЩАЯ ДОЗА ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА (ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ)

Масса тела пациента на момент введения препарата	Доза	Количество флаконов препарата Стелара, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 130 мг
≤ 55 кг	260 мг	2
> 55 кг – ≤ 85 кг	390 мг	3
> 85 кг	520 мг	4

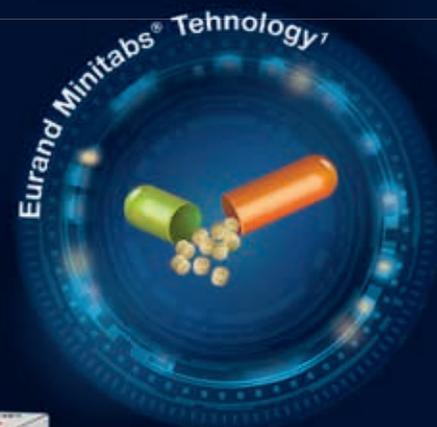
Рекомендованная доза (около 6 мг/кг)

ТАБЛИЦА 2. ОБЗОР ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Инфекции и инвазии	Часто: инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит Нечасто: воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции
Нарушения со стороны психики	Нечасто: депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто: головокружение, головная боль
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто: орофарингеальная боль Нечасто: заложенность носа
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Часто: диарея, тошнота, рвота Часто: зуд Нечасто: акне
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Часто: боль в спине, миалгия, артралгия
Общие нарушения и реакции в месте введения препарата	Часто: усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения Нечасто: реакции в месте введения (в том числе, кровотечение, гематома, уплотнение, припухлость и зуд)

панкреатин® Пангрол®

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



Клинически доказано³:

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

* внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Пангрол® 25000.

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

3. Медицинский алфавит № 15 / 2015, том № 2,32-36 Практическая гастроэнтерология О.Н. Минущикин, Л.В. Масловский, А.Е. Евсиков «Опыт лечения больных с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (вследствие хронического панкреатита или её резекции) полиферментным препаратом Пангрол® 25 000».

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

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

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**