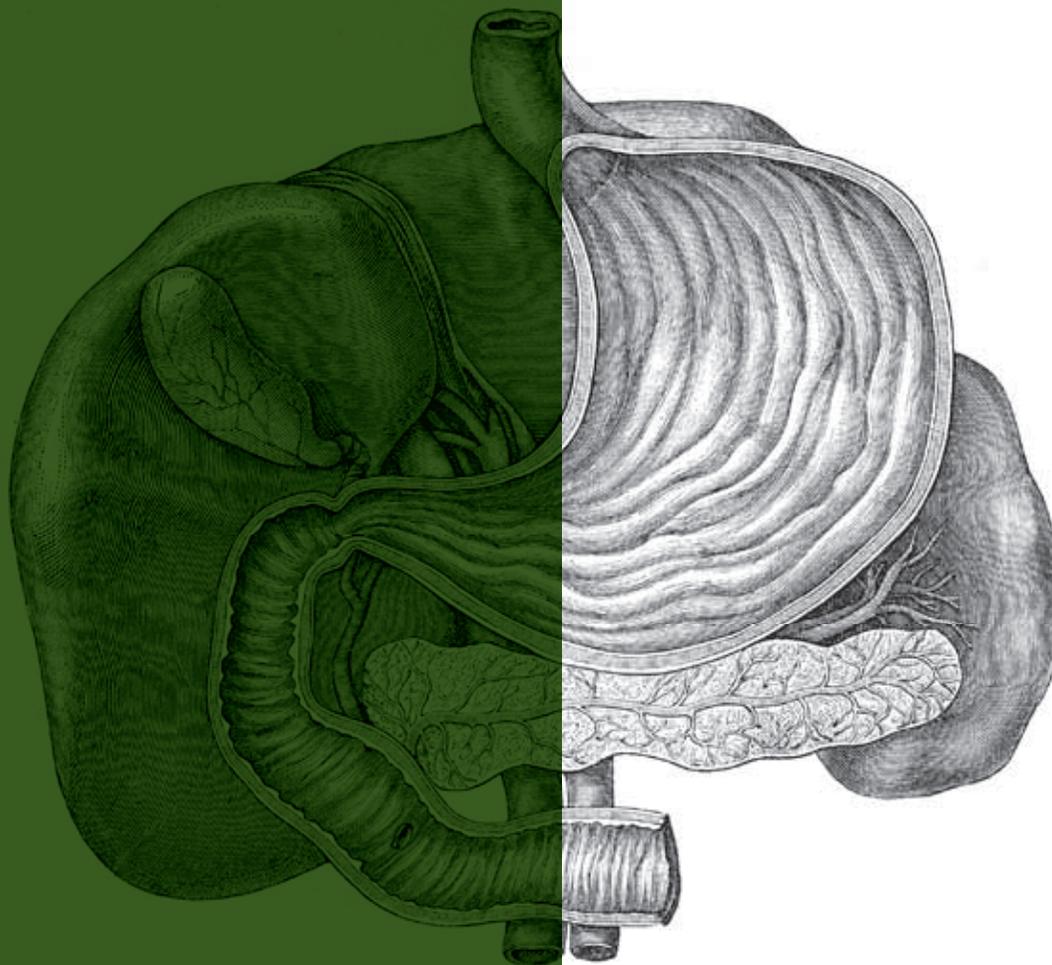


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

гастроэнтерология №2, 2018



№

16

Из первых уст:
профессор Д.С. БОРДИН
об актуальных проблемах
и перспективах
развития современной
гастроэнтерологии

4

Опыт применения
ребамипида
при функциональных
заболеваниях
кишечника

20

Алгоритм лечения
пациентов
с симптоматической
неосложненной
дивертикулярной
болезнью

38



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Альфа Нормикс® – БОЛЬШЕ ЧЕМ АНТИБИОТИК

- ✓ ЗАЩИЩАЕТ
- ✓ ВОССТАНАВЛИВАЕТ
- ✓ ЛЕЧИТ



- **БЕЗОПАСЕН** при циклическом применении у пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ* [1]
- **СПОСОБСТВУЕТ** росту нормальной микрофлоры [1]
- **ПОДАВЛЯЕТ** избыточный рост условно-патогенной флоры [1]
- **УСТРАНЯЕТ** симптомы у пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ* [2]
- **ДЕЙСТВУЕТ** быстро у пациентов с ОКИ** [3]

* ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
** ОКИ – острая кишечная инфекция

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. Вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия 15 мг, глицерил пальмитостеарат 18 мг, кремния диоксид коллоидный 1 мг, тальк 1 мг, целлюлоза микрокристаллическая 115 мг. Плёночная оболочка: гипромеллоза 5,15 мг, титана диоксид (E171) 1,5 мг, динатрия эдетат 0,02 мг, пропиленгликоль 0,5 мг, оксид железа красный (E172) 0,15 мг. Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь в 1 флаконе (60 мл) содержат: Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 1,2 г. Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 70 мг, кармеллоза натрия 710 мг, лектин 780 мг, каолин 4,002 г, натрия сахаринат 60 мг, натрия бензоат 36 мг, сахараза 17,280 г, ароматизатор вишнёвый (дикой черешни) 240 мг. ОПИСАНИЕ: Круглые, двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые плёночной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, рифаксимин. Код АТХ: [A07AA11]. 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 рифаксиминому обусловлено обратимым повреждением гена groV, 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 концентрация 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 рифаксиминому 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. Печёночная энцефалопатия: 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 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.



рифаксимин-α

Производителю 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.

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор Д.С. БОРДИН: «Современная отечественная медицина обладает огромным потенциалом» 4

Клиническая эффективность

Д.С. БОРДИН, Ю.В. ЭМБУТНИЕК
Патогенетически обоснованное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: доказательная база 8

Клинические исследования

А.И. ПАВЛОВ, Ж.В. ФАДИНА, А.О. БУЕВЕРОВ
Диарея неинфекционного генеза в многопрофильном стационаре: рандомизированное исследование 14

А.И. ПАРФЕНОВ, Н.И. БЕЛОСТОЦКИЙ, С.Р. ДБАР, О.В. АХМАДУЛЛИНА, С.В. БЫКОВА, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, С.Г. ХОМЕРИКИ
Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения 20

Обзор

А.В. КАГРАМАНОВА, А.И. ПАРФЕНОВ, О.В. КНЯЗЕВ
Актуальные проблемы диагностики и терапии воспалительных заболеваний кишечника 28

Е.А. САБЕЛЬНИКОВА
Актуальные вопросы лечения и профилактики дивертикулярной болезни 38

Клиническая практика

С.Н. СТЯЖКИНА, Д.Р. ВАЛИМУХАМЕТОВА, А.В. ФЕДОРОВА, И.Н. ОВЧИННИКОВА, А.А. АКИМОВ
Панкреонекроз в послеродовом периоде 44

Медицинский форум

Патогенетическое обоснование терапии частых проявлений гастроинтестинальной патологии 48

Печень, сердце и кишечный микробиом 60

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

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

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

Editorial Council

M.D. ARDATSKAYA

I.G. BAKULIN

S.V. BELMER

I.A. BORISOV

Ye.I. BREKHOV

A.V. KALININ

Ye.A. KORNIYENKO

L.N. KOSTYUCHENKO

M.A. LIVZAN

I.D. LORANSKAYA

V.A. MAKSIMOV

Yu.V. VASILYEV

© Medforum Medical Information Agency

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

I. FUZEINIKOVA

i.fuzeinikova@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Dates

Professor D.S. BORDIN: 'Modern National Medicine Has Great Potential' 4

Clinical Efficacy

D.S. BORDIN, Yu.V. EMBUTNIEKS
Pathogenetically Based Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: Evidence Base 8

Clinical Studies

A.I. PAVLOV, Zh.V. FADINA, A.O. BUYEVEROV
Management of Non-Infectious Diarrhoea in a Multidisciplinary Hospital:
Randomized Study 14

A.I. PARFYONOV, N.I. BELOSTOTSKY, S.R. DBAR, O.V. AHMADULLINA,
S.V. BYKOVA, E.A. SABELNIKOVA, S.G. KHOMERIKI
Enteropathy with Disorder of Membrane Digestion 20

Rewiev

A.V. KAGRAMANOVA, A.I. PARFYONOV, O.V. KNYAZEV
Relevant Problems of Diagnosis and Therapy of Inflammatory Bowel Diseases 28

E.A. SABELNIKOVA
Urgent Issues of Treatment and Prevention of Diverticular Disease 38

Clinical Practice

S.N. STYAZHKINA, D.R. VALIMUKHAMETOVA, A.V. FYODOROVA,
I.N. OVCHINNIKOVA, A.A. AKIMOV
Necrotizing Pancreatitis in the Postpartum Period 44

Medical Forum

Pathogenetic Substantiation of Frequent Manifestations
of Gastrointestinal Pathology Therapy 48

Liver, Heart and Intestinal Microbiome 60



Межрегиональная общественная организация
«Общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад»
(ОГИГ «С-3»)



Образовательные мероприятия – 2018

Межрегиональной общественной организации
«Общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад»
(ОГИГ «С-3»)

23 января

Школа-семинар • *Актуальные вопросы диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК): «букварь» для специалистов*

Санкт-Петербург, Загородный пр., д. 27, Концертный зал Филармонии джазовой музыки

27 февраля

Мастер-класс ОГИГ «С-3» • *Проблема: роль микробиоты в патогенезе заболеваний ЖКТ*

Санкт-Петербург, Большой проспект ПС, д. 37, отель «Введенский», конференц-зал «Лаунж»

27 марта

Мастер-класс ОГИГ «С-3» • *Функциональные заболевания ЖКТ*

Санкт-Петербург, Большой проспект ПС, д. 37, отель «Введенский», конференц-зал «Лаунж»

17 апреля

Школа-семинар гепатолога • *Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний печени: «танцевальный дуэт» гастроэнтеролога и гепатолога*

Санкт-Петербург, Загородный пр., д. 27, концертный зал Филармонии джазовой музыки

29 мая

Мастер-класс ОГИГ «С-3» • *Акценты на НАЖБП*

Санкт-Петербург, Большой проспект ПС, д. 37, отель «Введенский», конференц-зал «Лаунж»

19 июня

Мастер-класс ОГИГ «С-3» • *H. pylori-ассоциированная патология: персонифицированный подход*

Санкт-Петербург, Большой проспект ПС, д. 37, отель «Введенский», конференц-зал «Лаунж»

7–8 сентября

II Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием

«Мультидисциплинарный подход в гастроэнтерологии»

Санкт-Петербург, Набережная Малой Невки, д. 6, Государственная резиденция «К2»

25 сентября

Мастер-класс ОГИГ «С-3» • *Изжога: от гиперчувствительного пищевода до пищевода Барретта*

Санкт-Петербург, Большой проспект ПС, д. 37, отель «Введенский», конференц-зал «Лаунж»

30 октября

Мастер-класс ОГИГ «С-3» • *Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК): акценты на осложнениях*

Санкт-Петербург, Большой проспект ПС, д. 37, отель «Введенский», конференц-зал «Лаунж»

13 ноября

Школа-семинар • *Кислотозависимые заболевания: «букварь» для специалистов*

Санкт-Петербург, Загородный пр., д. 27, концертный зал Филармонии джазовой музыки

12 декабря

Мастер-класс ОГИГ «С-3» • *Диффузные заболевания печени: акцент на холестатических заболеваниях и их перекрестах*

Санкт-Петербург, Большой проспект ПС, д. 37, отель «Введенский», конференц-зал «Лаунж»

Программный комитет

тел. +7 (931) 230-88-75 e-mail: edu@gastro-gepa.ru www.gastro-gepa.ru



Профессор Д.С. БОРДИН: «Современная отечественная медицина обладает огромным потенциалом»

Об актуальных проблемах и перспективах развития современной гастроэнтерологии наш корреспондент беседует с д.м.н., заведующим отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, профессором кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) факультета дополнительного профессионального образования, интернатуры и ординатуры Тверского государственного медицинского университета, главным гастроэнтерологом Москвы Дмитрием Станиславовичем БОРДИНЫМ.



– Дмитрий Станиславович, как вы считаете, на ваш взгляд, задачи отечественная гастроэнтерологическая служба должна решить в первую очередь?

– Как известно, болезни органов пищеварения не только негативно влияют на качество жизни и трудоспособность пациентов, но и способны спровоцировать развитие онкологических заболеваний. Длительное течение воспалительного процесса может запускать механизмы развития злокачественных новообразований. По статистике, рак толстой кишки и рак желудка входят в пятерку наиболее распространенных онкологических заболеваний. В этом контексте, на мой взгляд, первоочередные задачи гастроэнтерологической службы и врачей первичного звена – профилактика и выявление злокачественных процес-

сов на ранней стадии методами скрининга. Каждый человек, достигший 45–50-летнего возраста, должен пройти скрининг колоректального рака. Для этого проводится исследование кала на скрытую кровь. При позитивном результате, а также в случае отягощенного семейного анамнеза в отношении колоректального рака в обязательном порядке показано проведение колоноскопии для оценки состояния толстой кишки.

В 90% случаев рак желудка – следствие хронического активного гастрита, обусловленного бактерией *Helicobacter pylori*. При наличии в организме этой бактерии у всех инфицированных возникает хронический активный гастрит, который может протекать без клинических проявлений, что затрудняет диагностику и лечение. Риск разви-

тия рака желудка повышается по мере развития и прогрессирования атрофии и кишечной метаплазии. Устранение *H. pylori* до появления атрофии позволяет излечить гастрит и считается наиболее перспективной стратегией снижения заболеваемости раком желудка. Основой диагностики являются неинвазивные тесты на наличие *H. pylori* и эндоскопическое исследование с биопсией, позволяющее на основании морфологического исследования оценить степень и стадию гастрита. Помимо снижения риска развития рака желудка антихеликобактерная терапия обеспечивает профилактику рецидивов язвенной болезни. В связи с этим крайне важно совершенствовать методы диагностики и повышать эффективность эрадикации *H. pylori*.



Актуальное интервью

гастроэнтерология

– Как вы можете охарактеризовать ситуацию с распространенностью хронических заболеваний органов пищеварения в Московском регионе? Какие гастроэнтерологические заболевания сегодня наиболее распространены?

– В 2017 г. в общей структуре заболеваний на долю болезней органов пищеварения приходилось 7,2%. При этом отмечалось снижение общей заболеваемости у взрослого населения с 8429,7 до 8321,4 за счет таких нозологий, как язва желудка и двенадцатиперстной кишки, болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей. Показатели первичной заболеваемости болезнями органов пищеварения в целом в 2017 г. составили 1031,8 против 1017,7 на 1000 населения в 2016 г. Незначительно увеличилась заболеваемость гастритом и дуоденитом, болезнями поджелудочной железы, неинфекционным энтеритом и колитом, заболеваниями печени, в том числе фиброзом и циррозом.

Среди больных, поступивших в стационары городской сети в 2017 г., болезни органов пищеварения регистрировались в 10,8% случаев против 10,4% в 2016 г. В 2017 г. 257 070 пациентов посетили врача-гастроэнтеролога в медицинских организациях первичного звена. По итогам 2017 г. в Москве отмечалось снижение смертности от болезней органов пищеварения на 3,08%.

– Является ли уреазный дыхательный тест эффективным и безопасным диагностическим методом выявления *H. pylori*? Насколько он доступен пациентам?

– Согласно 5-му Маастрихтскому консенсусу, ¹³C-уреазный дыхательный тест является наиболее изученным и наиболее рекомендуемым неинвазивным тестом для диагностики *H. pylori* в контексте стратегии «тестируй и лечи». Этот метод признан луч-

шим неинвазивным методом как для первичной диагностики, так и для контроля эффективности эрадикации. В качестве альтернативы может рассматриваться методика определения антигенов *H. pylori* в кале с использованием моноклональных антител.

Методика проведения ¹³C-уреазного дыхательного теста проста: сначала собирается в мешочек выдыхаемый воздух, затем больной принимает раствор мочевины, меченой нерадиоактивным изотопом ¹³C, и через полчаса снова выдыхает в мешочек. С помощью специального прибора измеряют концентрацию ¹³C в первом и втором образцах. Тест основан на выявлении уреазной активности *H. pylori*. Бактерия расщепляет мочевины до аммиака с выделением углекислого газа, меченого изотопом ¹³C. Поэтому прирост концентрации ¹³CO₂ подтверждает наличие *H. pylori*.

Для предотвращения ложноотрицательного результата теста важно соблюдать методику его проведения, прекратить прием любых антибиотиков и препаратов висмута за месяц до его проведения и ингибиторов протонной помпы в течение последних 14 дней. Кстати, такое требование актуально для большинства тестов на *H. pylori*.

Неверные результаты первичных диагностических тестов могут повлечь за собой неадекватный выбор тактики ведения пациента и ухудшение отдаленного прогноза заболевания.

По окончании эрадикационной терапии контрольные тесты (¹³C-уреазный дыхательный тест, определение антигена *H. pylori* в кале) должны быть проведены не ранее чем через 30 дней после завершения приема лекарственных препаратов. Проведение контроля крайне важно как для оценки эффективности лечения инфекции у конкретного больного, так и для систематизации сведений об эффективности схем эрадикации в данном регионе.

Благодаря созданию сетевых лабораторий ¹³C-уреазный дыхательный тест в течение последнего года стал доступен во многих городах нашей страны. На основании данных по всем регионам России было установлено, что антихеликобактерная терапия эффективна лишь в 74,3% случаев. Между тем этот показатель должен превышать 90%. Улучшение клинической практики невозможно без мониторинга эффективности лечения. К сожалению, ¹³C-уреазный дыхательный тест, хотя и обладает рядом неоспоримых преимуществ, пока не входит в систему обязательного медицинского страхования.

– Насколько остро сегодня стоит проблема формирования антибиотикорезистентности штаммов *H. pylori*?

– Недостаточная эффективность эрадикации связана с ростом резистентности бактерии к антибиотикам, прежде всего к кларитромицину. Одна из причин – нерациональная антибактериальная терапия – применение как утративших эффективность схем эрадикации *H. pylori*, так и макролидов для лечения широкого спектра заболеваний. При этом монотерапия макролидами в отношении *H. pylori* неэффективна, но способствует формированию резистентности. Очень важно, чтобы антибактериальная терапия была рациональной, то есть назначалась строго по показаниям, в адекватных дозах и на период, необходимый для достижения клинической цели. Для этого необходимо повышать образовательный уровень врачей и ограничивать доступность антибиотиков без врачебного назначения.

– Как известно, приверженность больных лечению – один из основных факторов, влияющих на успех терапии. Как добиться повышения комплаенса у пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями?



Участие российских специалистов в масштабных международных регистрах и научных конференциях позволяет создавать современные обучающие программы для врачей и повышать уровень оказания медицинской помощи в реальных условиях

– Даже самые лучшие лекарственные препараты не окажут эффекта, если пациент их не принимает или принимает неправильно. Результаты исследований показывают, что независимо от заболевания лишь 40–50% больных полностью выполняют рекомендации врача. При этом важно понимать, что приверженность больного лечению зависит не только от доверия врачу, но и от его способности донести до пациента информацию о необходимости терапии и правилах ее применения. Доверительные отношения между врачом и пациентом, заинтересованность врача в получении положительного результата лечения и грамотное информирование пациента обо всех этапах лечения позволяют поддерживать комплаенс на должном уровне.

Конечно, в реальной практике время общения врача с пациентом строго лимитировано. Неплохим подспорьем могут стать заранее подготовленные памятки пациентам с изложенной в доступной форме информацией об основных принципах и актуальности терапии, возможных нежелательных эффектах и способах их преодоления.

– Как вы оцениваете профессиональную подготовку медицинских специалистов в области гастроэнтерологии и гепатологии в России? Что необходимо

совершенствовать в системе образования врачей?

– Образование врача не завершается по окончании вуза. Это непрерывный процесс получения новых знаний о современных постоянно обновляемых медицинских технологиях, методах диагностики и лечения. Для совершенствования знаний и навыков на современном профессиональном уровне врач должен изучать специальную литературу, посещать школы для врачей, конференции, обучающие семинары. Сегодня Департамент здравоохранения г. Москвы поддерживает масштабные образовательные проекты по непрерывному образованию врачей. Так, на базе Московского клинического научного центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова проводятся ежемесячные школы для врачей-специалистов, в том числе гастроэнтерологов и врачей общей практики, по актуальным направлениям. Ежегодно в начале марта в Москве проходит сессия Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии, вошедшего в состав МКНЦ им. А.С. Логинова. Программа сессии (гастросессия.рф) включает симпозиумы, дискуссии, разговоры с профессором, консенсус-конференции. Это очень интересные и живые заседания. Интерес к сессии, равно как и количество ее участников, ежегодно растет. В этом году в 44-й сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии приняли участие более 1500 специалистов. Ведущие международные и российские эксперты представили современные методы диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения. Сессии предшествовал курс последипломного образования Европейского общества гастроинтестинальных хирургов (EDS) и прекурс для эндоскопистов совместно с Европейским обществом гастроэнтерологической эндоскопии (ESGE).

– Какие направления стратегии развития отечественной гастроэнтерологической науки вы считаете приоритетными?

– Современная медицинская наука в нашей стране обладает значительным потенциалом. Для развития науки крайне важно международное сотрудничество, подразумевающее обмен опытом, технологиями и научными знаниями. Россия участвует во многих международных проспективных исследованиях, основанных в том числе на создании и анализе данных регистров пациентов. Регистры служат не только инструментом изучения заболеваний, оценки реальной клинической практики, но и способом ее совершенствования. Участие России в таких наблюдательных программах, как Европейский регистр ведения инфекции *H. pylori*, позволяет получить уникальные данные о соответствии используемых методов диагностики и лечения рекомендациям экспертов, отслеживать эффективность схем терапии в разных регионах. Все это является основой для совершенствования клинических рекомендаций.

Еще один пример сотрудничества – международные регистры больных хроническим панкреатитом, острым панкреатитом, раком поджелудочной железы. Соответствующие исследования дают возможность не только систематизировать клинические данные о больных, но и изучить генетическую подоплеку заболеваний поджелудочной железы, выработать стратегию профилактики, улучшить диагностику и лечение.

Таким образом, участие российских специалистов в масштабных международных регистрах и научных конференциях позволяет создавать современные обучающие программы для врачей и повышать уровень оказания медицинской помощи в реальных условиях. ●

ДОСТОВЕРНАЯ ДИАГНОСТИКА ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗА

¹³C-уреазный дыхательный тест в 1 100
медицинских офисах INVITRO

■ Максимальная достоверность

¹³C-уреазный дыхательный тест относится к безопасным методам исследования, обеспечивающим высокую чувствительность 94-100% и специфичность 83-100%*

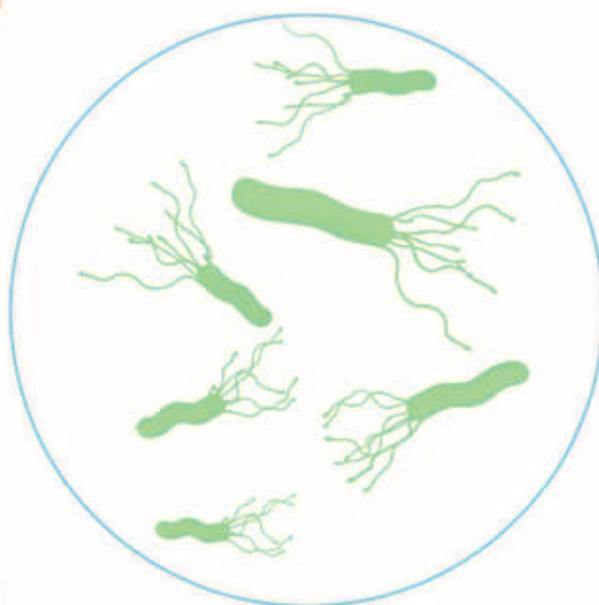
■ Универсальность

¹³C-уреазный дыхательный тест подходит как для первичной диагностики, так и для контроля эрадикационной терапии**

■ Доказанная клиническая значимость

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни 2016 г.
Рекомендации Маастрихт V 2016 г.

■ Отсутствие абсолютных противопоказаний к применению и побочных эффектов



Подробности:

www.invitro.ru

8 (800) 200-363-0

*Характеристики теста по данным производителя

**При отсутствии дополнительных клинических показаний к проведению эндоскопического исследования он рекомендован международным и российским сообществом гастроэнтерологов в качестве основного метода выявления *H. pylori*.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПОЛУЧЕНИЕ КОНСУЛЬТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТА.



¹ Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова
Департамента
здравоохранения
г. Москвы

² Тверской
государственный
медицинский
университет

Патогенетически обоснованное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: доказательная база

Д.С. Бордин^{1,2}, Ю.В. Эмбутникс¹

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

Ведущим патогенетическим фактором и необходимым диагностическим критерием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) служит гастроэзофагеальный рефлюкс. Источником рефлюкса является «кислотный карман» – слой небуферизированной соляной кислоты, образующийся после приема пищи. Альгинаты, представляющие собой полимер полисахарида, при приеме внутрь после еды нейтрализуют «кислотный карман». Приведены данные литературы о клиническом значении «кислотного кармана» при ГЭРБ, факторах, влияющих на его размер и расположение. Показана эффективность препаратов, используемых для лечения ГЭРБ, с позиции их влияния на «кислотный карман».

Ключевые слова: патогенез ГЭРБ, «кислотный карман», альгинаты

В настоящее время гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из самых распространенных в структуре кислотозависимых заболеваний. Распространенность ГЭРБ в разных странах неодинакова, но достаточно высока. Так, в странах Западной Европы она колеблется от 10% в Испании и Великобритании до 17% в Швеции. В США этот показатель достигает 13–29% [1]. Распространенность ГЭРБ в Москве составляет 23,6%, в городах России, по данным исследования МЭГРЕ, – 11,3–14,3% [2].

Высокая распространенность, тенденция к увеличению заболеваемости на всех континентах, хроническое рецидивирующее течение, негативное влияние на качество жизни и психологический статус, трудности лечения выделяют ГЭРБ среди других заболеваний органов

пищеварения и определяют необходимость разработки новых алгоритмов терапии и тактики ведения больных. Кроме того, к отдаленным негативным последствиям ГЭРБ относится развитие пищевода Барретта с возможной дальнейшей трансформацией в аденокарциному, частота выявления которой в последние годы заметно возросла (до 800 случаев на 100 000 населения в год у пациентов с пищеводом Барретта) [3].

В основе патогенеза заболевания лежат моторные нарушения, приводящие к дисфункции антирефлюксных механизмов и возникновению патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). Развитию ГЭР способствует градиент давления, направленный из желудка в пищевод и обусловленный тем, что внутрибрюшное (внутрижелудочное) давление выше внутригрудного.

Развитию ГЭР препятствует зона высокого давления между желудком и пищеводом, представленная двумя компонентами – сфинктерным (внутренним), определяемым тонусом нижнего пищеводного сфинктера (НПС), и внесфинктерным (наружным). Последний формируется из ножек диафрагмы (диафрагмально-пищеводной связки), острого угла Гиса (угол между стенками пищевода и желудка), круговых мышечных волокон кардиального отдела желудка, розетки кардии. Существенную роль играют длина абдоминального сегмента пищевода и расположение НПС в брюшной полости [4].

Фактором, способствующим возникновению ГЭРБ и отягощающим ее течение, является грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). При формировании ГПОД НПС перемещается из зоны высокого внутрибрюшного давления в зону низкого внутригрудного давления, происходит разобщение внутреннего и наружного компонентов антирефлюксного барьера, что нарушает его нормальное функционирование.

Результат воздействия ГЭР на слизистую оболочку пищевода определяется составом, длительностью воздействия (определяется адекватностью пищевода клиренса) и собственной резистентностью слизистой оболочки пищевода. Прослеживается четкая взаимосвязь между вероятностью развития рефлюкс-эзофагита и длительностью закисления пищевода. Кислое содержимое желудка вызывает менее выраженные воспалительно-



деструктивные изменения слизистой оболочки нижней трети пищевода по сравнению с желчным, имеющим щелочные значения pH. Присутствие в рефлюктате желчи повышает риск развития пищевода Барретта и рака пищевода [5].

Апикальная мембрана многослойного эпителия пищевода кислотоустойчива, поэтому принципиальное значение имеет поступление в просвет пищевода активированного соляной кислотой пепсина. Клиническую симптоматику и воспаление могут вызывать компоненты дуоденального содержимого. В патогенезе пищевода Барретта желчным кислотам отводится существенная роль [3, 5].

Большинство эпизодов кислого рефлюкса и изжоги наблюдаются после приема пищи, что отчасти объясняется стимуляцией кислотопродукции желудка. Вместе с тем буферный эффект пищи обеспечивает повышение внутрижелудочного pH с 1,0–2,0 до 2,5 и выше [6]. При превышении порога pH 2,5 кислота, поступающая в пищевод, редко вызывает симптомы. Следовательно, появление обусловленных рефлюксом симптомов после приема пищи несколько парадоксально. Этот парадокс побудил J. Fletcher и соавт. провести серию экспериментов. Было показано, что натощак среднее внутрижелудочное значение pH составляет 1,4, после еды увеличивается до 4,4, но в области, прилегающей к пищеводно-желудочному переходу (ПЖП), остается равным 1,6. Таким образом, после приема пищи на поверхности содержимого желудка образуется слой небуферизированной кислоты, или «кислотный карман» [7]. Он и служит источником кислоты, поступающей в дистальный отдел пищевода [8].

Формированию «кислотного кармана» способствует плохое смешивание кислоты и стимулирующей ее секрецию пищи в проксимальном отделе желудка. Его относительная неподвижность необходима для выполнения накопительной функции, в то время как интенсивные перистальтические сокращения, обеспечивающие эффективное перемешивание секрета с пищей, наблюдаются ниже, в более дистальных отделах желудка [9].

Наличие «кислотного кармана» подтверждено результатами много-

численных исследований с использованием разных методов, включая измерение уровня pH с помощью перемещения электрода и нескольких стационарных электродов, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию после введения технеция пертехнетата и магнитно-резонансную томографию [10].

После приема пищи «кислотный карман» формируется не только у больных ГЭРБ, но и у здоровых лиц. Однако источником кислотного рефлюкса он становится при определенном положении относительно ПЖП. Показано, что при расположении проксимального края «кислотного кармана» выше или на одном уровне с диафрагмой кислотными были 74–85% всех эпизодов ГЭР, в то время как при его положении ниже диафрагмы – только 7–20%. Следовательно, отличительной чертой ГЭРБ является миграция верхней границы «кислотного кармана» через ПЖП. При этом «кислотный карман» становится двухкомпонентным: дистально от ПЖП расположен объемный резервуар, возникающий после приема пищи, проксимально – зона подкисления слизистой оболочки пищевода, названная J.E. Pandolfino «кислотной пленкой» [11].

С феноменом «кислотной пленки» связывают высокую распространенность повреждения слизистой оболочки пищевода вблизи ПЖП. При проведении pH-мониторинга pH-электрод в пищеводе располагают на 5 см проксимальнее верхнего края НПС. Именно здесь принято фиксировать эпизоды ГЭР. Между тем эрозию и метаплазию часто выявляют в непосредственной близости от Z-линии (ПЖП). Во многом это объясняют данные, полученные J. Fletcher и соавт. при 24-часовом pH-мониторинге пищевода на расстоянии 0,5 и 5,5 см от НПС. Оказалось, что в первой точке время с pH < 4, отражающее продолжительность воздействия кислоты на пищевод, примерно в шесть раз выше, чем во второй (11,7 против 1,8%; p < 0,001) [12]. Рефлюксы короткого сегмента с меньшей вероятностью, чем обычные, сопровождаются симптомами, но с ними может быть связано развитие метаплазии и неоплазии в области ПЖП. Исходя из этой концепции можно объяснить, почему короткосегментный пищевод

Барретта регистрируется в несколько раз чаще, чем длинносегментный.

Как уже отмечалось, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы ухудшает функцию НПС и клиренс пищевода. Помимо этого ГПОД влияет на размер и расположение «кислотного кармана». Указанные факторы способствуют увеличению времени воздействия кислоты на пищевод. С помощью многомерного регрессионного анализа было показано, что наличие ГПОД и расположение «кислотного кармана» над диафрагмой являются значительными независимыми факторами риска кислотного рефлюкса [13]. Пространственное разобщение НПС и ножек диафрагмы, вследствие чего изменяется положение «кислотного кармана», способствует усилению кислотного рефлюкса. Этим обусловлена связь размера ГПОД с эпизодами повышенной кислотности и повреждением пищевода [14]. Уменьшение размера ГПОД снижает риск развития кислотного рефлюкса в 2–4 раза, что связано с перемещением «кислотного кармана» в дистальном направлении. Таким образом, положение «кислотного кармана» и размер ГПОД тесно связаны друг с другом и являются основными факторами риска развития кислотного рефлюкса и ГЭРБ.

В лечении больных ГЭРБ используется комплексный подход, традиционно включающий диету и модификацию образа жизни, снижение повреждающих свойств рефлюктата, улучшение пищеводного клиренса и защиту слизистой оболочки пищевода. Медикаментозная терапия предполагает использование лекарственных препаратов, обладающих кислотонейтрализующей или кислотопоглощающей способностью либо ингибирующих кислотопродукцию в желудке в целях повышения pH желудочно-пищеводного рефлюктата, – ингибиторов протонной помпы (ИПП), антацидов и альгинатов.

Метаанализ клинических исследований, посвященных оценке медикаментозного лечения изжоги, показал, что вероятность ее устранения возрастает по мере угнетения секреции кислоты (относительный риск изжоги при назначении прокинетиков – 0,86, блокаторов H₂-рецепторов – 0,77, ИПП – 0,37) [15].

гастроэзофагеальная



При приеме ИПП значительных изменений в расположении «кислотного кармана» не происходит. Вместе с тем наблюдаются уменьшение его размеров и увеличение pH [16]. Существует четкая корреляция между значениями pH «кислотного кармана» и pH рефлюктата. Следовательно, эффективность ИПП в лечении ГЭРБ определяется выраженностью повышения уровня pH «кислотного кармана» и степенью уменьшения его объема. Производные альгиновой кислоты, или альгинаты, при приеме внутрь реагируют с кислотой в просвете желудка, в результате чего формируется невсасывающийся альгинатный гелевый барьер [17]. «Альгинатный плот» формируется между пищеводно-желудочным соединением и твердой пищей, то есть там, где располагался бы «кислотный карман». «Плавающая» на поверхности содержимого желудка, «альгинатный плот» препятствует возникновению ГЭР.

К дополнительным эффектам комбинации альгината и антацида относится нейтрализация «кислотного кармана» и/или его перемещение в дистальном направлении от ПЖП.

Логично предположить, что купирование симптома после приема препарата с антирефлюксным действием – доказательство связи симптома и ГЭР. Данные проведенных исследований позволили в качестве скринингового метода диагностики ГЭРБ рекомендовать альгинатный тест – оценку эффективности однократного приема 20 мл суспензии Гевискона при изжоге [18]. Быстрое устранение изжоги дает основание врачу диагностировать ГЭРБ. Сохранение или неполное купирование изжоги – повод для углубленного инструментального обследования. Чувствительность альгинатного теста – 96,7%, специфичность – 87,7% [19].

Исходя из концепции «кислотного кармана», одной из причин неэффективности ИПП является сохранение объема его содержимого, достаточного для заброса в пищевод, то есть роль слабо кислого и щелочного (дуоденогастрального/желчного) рефлюксов [8]. Преодолеть неэффективность лечения ИПП в таких случаях можно за счет увеличения дозы препарата или его замены другим ИПП. На удвоенные дозы ИПП отвечают

лишь около 60–70% больных [20]. Кроме того, долгосрочная терапия и высокие дозы ИПП потенциально ассоциированы с рядом побочных эффектов, прежде всего:

- ✓ мальабсорбцией железа, цинка и кальция;
- ✓ изменением абсорбции ряда лекарственных средств (препараты железа, дипиридамол, теofilлин, L-тироксин, карбонат кальция, флуконазол и др.), для которых принципиально важно поддержание физиологических значений pH;
- ✓ повышением риска развития инфекций желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы, особенно у пожилых пациентов;
- ✓ заселением желудка микрофлорой ротоглотки и кишечника;
- ✓ повышением риска развития синдрома избыточного бактериального роста [17, 21].

Сочетанный прием ИПП и альгината позволяет повысить эффективность терапии без эскалации дозы ИПП.

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют, что комбинация ИПП и альгината обеспечивает быстрый клинический эффект в первые дни приема ИПП. Так, уже в первый день лечения изжога была купирована у 61% больных группы комбинированной терапии и у 14% пациентов, получавших монотерапию ИПП ($p < 0,001$), во второй день – у 63 и 20% соответственно ($p < 0,001$). На третий день (альгинат в режиме «по требованию») изжога отсутствовала у 48% пациентов первой группы и у 44% – второй ($p = 0,8$). Регургитация в первый день терапии не беспокоила 78% больных первой группы и сохранялась у всех изначально ее испытывавших пациентов второй группы ($p < 0,001$). На второй день терапии эти показатели составили 83 и 22% соответственно ($p < 0,001$), на третий – 67 и 22% соответственно ($p = 0,01$). После четвертого дня межгрупповые отличия отсутствовали. К седьмому дню лечения в первой группе показатель самочувствия по Визуальной аналоговой шкале увеличился с $57,3 \pm 9,7$ до $78,1 \pm 11,2$ мм ($p < 0,001$), во второй группе – с $54,9 \pm 14,9$ до $67,0 \pm 15,2$ мм ($p < 0,001$). Межгрупповая разница показателя на седьмой день была досто-

верной ($p < 0,001$). К 14-му дню отличий не наблюдалось ($78,8 \pm 9,7$ против $75,6 \pm 12,5$ мм; $p = 0,1$) [22].

Аналогичные данные получили P.W. Dettmar и соавт., которые сравнивали эффективность комбинированной терапии (ИПП и альгинат) и монотерапии ИПП при неэрозивной ГЭРБ. Установлено, что полное купирование симптомов и отсутствие изжоги семь дней подряд и более достоверно чаще регистрировались в первой группе (56,7 против 25,7%) [23]. Важен факт отсутствия фармакокинетического взаимодействия альгинатов и ИПП.

Как показал метаанализ рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, проведенных с 1972 по 2005 г., по оценке эффективности безрецептурных препаратов, применяемых при ГЭРБ, по сравнению с эффектом плацебо относительная выгода применения H_2 -блокаторов достигает 41%, комбинаций альгината и антацида – 60%, антацида – 11% [24].

Монотерапия альгинатами рекомендована при эндоскопически негативной форме ГЭРБ [25]. Результаты курсового лечения 148 больных ГЭРБ показали, что к седьмому дню изжога была стойко купирована в 48,6% случаев, регургитация – в 64,6% случаев. При продолжении приема альгината наблюдался прирост эффективности: к 14-му дню изжога была стойко устранена у 84,2% пациентов, регургитация – у 88,5% больных. Как следствие – существенное улучшение всех тестируемых показателей самочувствия и качества жизни больных [26]. В опубликованных ранее работах значительное облегчение симптомов рефлюкса при приеме альгинатов отмечалось у 74–81% больных [27].

Получены доказательства локального защитного эффекта альгината натрия в трехмерной модели культивирования клеток пищевода человека *in vitro*. Протективный эффект альгината натрия имел место при воздействии кислых и щелочных рефлюксов на слизистую оболочку в течение часа после применения. Эти данные свидетельствуют о том, что постспрандическое применение альгината теоретически способно уменьшить повреждение слизистой оболочки, вызванное рефлюксом [28].

Гевискон®

ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ



Гевискон® - единственный алгинат в группе средств для лечения рефлюкс-эзофагита на российском рынке¹



Действует до 4 часов²



Разрешен к применению у беременных и кормящих женщин^{2,3}

Гевискон® Двойное Действие (супспензия для приема внутрь [милкая]). Фармакотерапевтическая группа: средство лечения рефлюкс-эзофагита. Действующие вещества: натрия алгинат + натрия гидрокарбонат + кальция карбонат. Показания к применению: симптоматическое лечение заболеваний, связанных с нарушением пищеварения, повышенной кислотностью желудочного сока и гастроэзофагеальным рефлюксом (изжога, кислая отрыжка), ощущение тяжести в желудке после приема пищи, в том числе в период беременности. Способ применения и дозы: Внутрь. Взрослые и дети старше 12 лет: по 10 – 20 мл после приема пищи и перед сном (до 4-х раз в день). Максимальная суточная доза составляет 80 мл. Для пациентов пожилого возраста изменения дозы не требуются. Не следует применять препарат в течение длительного времени, если по истечении 7 дней приема препарата симптомами сохраняются, необходимо обратиться к врачу для пересмотра терапии. Противопоказания: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести, детский возраст до 12 лет. Побочные действия: неустойчивой частоты – анафилактические и анафилактоидные реакции, реакции гиперчувствительности (крапивница), респираторные эффекты (бронхоспазм). Подробную информацию о способах применения и дозах, противопоказаниях и побочных эффектах, мерах предосторожности и особых указаниях смотрите в полной инструкции по медицинскому применению. Рег.д. № ПД – 001624.

Гевискон® Двойное Действие (таблетки жевательные [милкая]). Фармакотерапевтическая группа: средство лечения рефлюкс-эзофагита. Действующие вещества: натрия алгинат + натрия гидрокарбонат + кальция карбонат. Показания к применению: лечение симптомов гастроэзофагеального рефлюкса, таких как отрыжка кислым, изжога, диспепсия (нарушение пищеварения, ощущение тяжести в желудке), возникающих после приема пищи, у пациентов с повышенной кислотностью желудочного сока или в период беременности. Способ применения и дозы: Внутрь, после тщательного разжевывания. Взрослые и дети старше 12 лет: по 2–4 таблетки после приема пищи и перед сном (до 4-х раз в день). Максимальная суточная доза составляет 16 таблеток. Для пациентов пожилого возраста изменения дозы не требуются. Противопоказания: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, фенилкетонурия, почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести, детский возраст до 12 лет. Побочные действия: неустойчивой частоты – анафилактические и анафилактоидные реакции, реакции гиперчувствительности (крапивница), респираторные эффекты (бронхоспазм). Подробную информацию о способах применения и дозах, противопоказаниях и побочных эффектах, мерах предосторожности и особых указаниях смотрите в полной инструкции по медицинскому применению. Рег.д. № ПД – 001587.

Ссылки:

1 Данные ООО "Ай Эл Эс Хэлс" получены из базы данных "Российский судит ПК и БАД в РФ", декабрь 2017 г.

2 Инструкция по медицинскому применению Гевискон® Двойное Действие (супспензия для приема внутрь [милкая])

3 Инструкция по медицинскому применению Гевискон® Двойное Действие (таблетки жевательные [милкая])

Информация предназначена для медицинских работников. Предоставляя данную информацию, ООО «Ревитт Биомед Хэлс» не рассчитывает на первоочередную рекомендацию своей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам.

Дата выхода материала: июнь 2018 г.

Представитель в России: ООО «Ревитт Биомед Хэлс», 115114, г. Москва, Шлюзовая наб. 4, этаж 3. Тел. горячей линии: 8 800 200 82 20 (звонок по России бесплатный)

На правах рекламы



В 2017 г. были опубликованы систематический обзор и метаанализ результатов рандомизированных исследований, в которых сравнивали эффективность альгинатов с эффективностью плацебо, антацидов, антагонистов гистаминовых рецепторов 2-го типа и ИПП при неэрозивной ГЭРБ (14 исследований, n=2095) [29]. Во всех исследованиях оценивали ответ на терапию – полное купирование либо значимое уменьшение выраженности типичных симптомов.

Во всех исследованиях альгинаты имели преимущество перед плацебо и антацидами. В целом отмечалось статистически значимое преимущество терапии на основе альгинатов с коэффициентом отношения шансов (ОШ) 4,42 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,45–7,97). При исключении исследований с наибольшим терапевтическим эффектом общая оценка принципиально не изменилась. Статистически значимые различия между этими исследованиями были умеренными ($I^2=71\%$; $p=0,001$).

При сравнении альгинатов с ИПП и H_2 -блокаторами преимущества первых не установлены (ОШ 0,58; 95% ДИ 0,27–1,22), однако выявлены достоверно значимые отличия ($I^2=82\%$; $p<0,001$). Результаты опубликованных за последние пять лет работ продемонстрировали меньшую разницу между режимами терапии (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,61–1,26) без статистически значимых отличий ($I^2=0\%$; $p=37$).

Приведенный систематический обзор и метаанализ клинических ис-

следований подтвердили эффективность альгинатов при неэрозивной ГЭРБ, их преимущество перед плацебо и антацидами. Это позволяет рассматривать альгинаты в качестве стартовой терапии у пациентов с умеренными симптомами ГЭРБ, для которых стойкое подавление кислотопродукции либо нежелательно, либо нецелесообразно.

В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации указано, что прием альгинатов является патогенетически обоснованным терапевтическим способом уменьшения «кислотного кармана» и нейтрализации кислоты в области ПЖП, а также способствует формированию механического барьера-плота, препятствующего забросу содержимого желудка в пищевод. Создавая защитный барьер на поверхности желудочного содержимого, эти препараты значительно и длительно (более 4,5 часа) уменьшают количество как патологических кислых ГЭР, так и слабощелочных дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов. Таким образом, на фоне применения альгинатов формируются оптимальные физиологические условия для слизистой оболочки пищевода. Альгинаты оказывают цитопротективное и сорбционное действие.

На основании доказанной высокой эффективности и безопасности во всех триместрах беременности альгинаты признаны препаратами выбора для лечения изжоги беременных. Поскольку эти препараты почти не

имеют побочных эффектов, их можно рекомендовать не только беременным, но также кормящим матерям и практикующим здоровым лицам при эпизодическом возникновении изжоги [30]. Аналогичные положения содержат VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) [31].



Итак, получены убедительные доказательства патогенетической обоснованности лечения ГЭРБ альгинатами. Их прием способствует устранению ГЭР, источником которого является «кислотный карман».

Экспериментальные данные свидетельствуют о цитопротективном эффекте альгинатов.

Устранение изжоги с помощью альгината (альгинатный тест) – надежный диагностический критерий диагноза ГЭРБ.

При эндоскопически негативной форме ГЭРБ возможна курсовая монотерапия альгинатом.

При рефлюкс-эзофагите комбинация ИПП и альгината показана в первые дни лечения для быстрого устранения симптомов. При недостаточной эффективности терапии стандартной дозой ИПП такая комбинация позволяет контролировать симптомы ГЭРБ без увеличения дозы ИПП.

Альгинаты являются препаратами выбора для лечения изжоги беременных. ●

Литература

1. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // Gut. 2014. Vol. 63. № 6. P. 871–880.
2. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // Терапевтический архив. 2011. Т. 83. № 1. С. 45–50.
3. 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.
4. Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease // Am. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 98. № 3. P. 2–7.
5. Dixon M.F., Neville P.M., Mapstone N.P. et al. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? // Gut. 2001. Vol. 49. № 3. P. 359–363.
6. McLauchlan G., Fullarton G.M., Crean G.P., McColl K.E. Comparison of gastric body and antral pH: a 24 hour ambulatory study in healthy volunteers // Gut. 1989. Vol. 30. № 5. P. 573–578.
7. Fletcher J., Wirz A., Young J. et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal // Gastroenterology. 2001. Vol. 121. № 4. P. 775–783.
8. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Терапевтический архив. 2014. Т. 86. № 2. С. 76–81.
9. Kwiatek M.A., Fox M.R., Steingoetter A. et al. Effects of clonidine and sumatriptan on postprandial gastric volume response, antral contraction waves and emptying: an MRI study // Neurogastroenterol. Motil. 2009. Vol. 21. № 9. P. 928–e71.
10. Kahrilas P.J., McColl K., Fox M. et al. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? // Am. J. Gastroenterol. 2013. Vol. 108. № 7. P. 1058–1064.



11. Pandolfino J.E., Zhang Q., Ghosh S.K. et al. Acidity surrounding the squamocolumnar junction in GERD patients: 'acid pocket' versus 'acid film' // *Am. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 102. № 12. P. 2633–2641.
12. Fletcher J., Wirz A., Henry E., McColl K.E. Studies of acid exposure immediately above the gastro-oesophageal squamocolumnar junction: evidence of short segment reflux // *Gut.* 2004. Vol. 53. № 2. P. 168–173.
13. Beaumont H., Bennink R.J., de Jong J., Boeckxstaens G.E. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD // *Gut.* 2010. Vol. 59. № 4. P. 441–451.
14. Sgouros S.N., Mpakos D., Rodias M. et al. Prevalence and axial length of hiatus hernia in patients, with nonerosive reflux disease: a prospective study // *J. Clin. Gastroenterol.* 2007. Vol. 41. № 9. P. 814–818.
15. Van Pinxteren B., Numans M.E., Bonis P.A., Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. Vol. 4. CD002095.
16. Rohof W.O., Bennink R.J., Boeckxstaens G.E. Proton pump inhibitors reduce the size and acidity of the acid pocket in the stomach // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12. № 7. P. 1101–1107.e1.
17. De Ruigh A., Roman S., Chen J. et al. Gaviscon Double Action Liquid (antacid & alginate) is more effective than antacid in controlling post-prandial oesophageal acid exposure in GERD patients: a double-blind crossover study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 40. № 5. P. 531–537.
18. Бордин Д.С., Машарова А.А., Дроздов В.Н. и др. Диагностическое значение альгинатного теста при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010. № 12. С. 102–107.
19. Blackshaw L.A., Bordin D.S., Brock C. et al. Pharmacologic treatments for esophageal disorders // *Ann. NY Acad. Sci.* 2014. Vol. 1325. № 1. P. 23–39.
20. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. Длительная терапия ингибиторами протонной помпы: баланс пользы и рисков // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010. № 9. С. 3–8.
21. Manabe N., Haruma K., Ito M. et al. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial // *Dis. Esophagus.* 2012. Vol. 25. № 5. P. 373–380.
22. Бордин Д.С., Янова О.Б., Березина О.И., Трейман Е.В. Преимущества комбинации альгината и ИПП в устранении изжоги и регургитации в первые дни терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015. № 5. С. 39–45.
23. Dettmar P.W., Hampson F.C., Jain A. et al. Administration of an alginate based gastric reflux suppressant on the bioavailability of omeprazole // *Indian J. Med. Res.* 2006. Vol. 123. № 4. P. 517–524.
24. Tran T., Lowry A.M., El-Serag H.B. Meta-analysis: the efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 25. № 2. P. 143–153.
25. Kapadia C.J., Mane V.B. Raft-forming agents: antireflux formulations // *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 2007. Vol. 33. № 12. P. 1350–1361.
26. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др. Восстановление качества жизни устранением и предотвращением изжоги альгинатом: результаты многоцентрового исследования «ВИА АПИА» // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010. № 6. С. 70–76.
27. Mandel K.G., Daggy B.P., Brodie D.A., Jacoby H.I. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000. Vol. 14. № 6. P. 669–690.
28. Woodland P., Batista-Lima F., Lee C. et al. Topical protection of human esophageal mucosal integrity // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2015. Vol. 308. № 12. P. G975–980.
29. Leiman D.A., Riff B.P., Morgan S. et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis // *Dis. Esophagus.* 2017. Vol. 30. № 5. P. 1–9.
30. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017. Т. 27. № 4. С. 75–95.
31. 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.

Pathogenetically Based Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: Evidence Base

D.S. Bordin^{1,2}, Yu.V. Embutnieks¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Health Department of Moscow

² Tver State Medical University

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

The major factor involved in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease (GERD) is gastroesophageal reflux. Therewith the source of reflux events is 'acid pocket' that occurs after meal. The alginates are polysaccharide polymers, which acting on 'acid pocket' as antacid and should be per os administered after meal. The literature data on clinical relevance of 'acid pocket' in GERD and factors affecting on the size and position of the 'acid pocket' is summarized here. The effectiveness of drugs used to treat GERD in relation to their effect on 'acid pocket' was shown.

Key words: pathogenesis of GERD, 'acid pocket', alginates

гастроэзофагеальная



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

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Диарея неинфекционного генеза в многопрофильном стационаре: рандомизированное исследование

А.И. Павлов¹, Ж.В. Фадина¹, А.О. Буеверов^{2, 3}

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

В проспективном контролируемом рандомизированном открытом моноцентровом исследовании доказаны эффективность и безопасность энтеросорбента полиметилсилоксана полигидрата (Энтеросгель) при лечении неинфекционных заболеваний, протекающих с диареей.

Материал и методы. Обследовано 169 пациентов с клинической картиной диареи различной степени тяжести, поступивших в ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России.

Всем пациентам проводилась конвенциональная терапия.

Пациенты случайным образом были разделены на три группы:

62 пациентам 1-й группы назначали Энтеросгель в стандартной

дозе 1 столовая ложка 3 раза в день между приемами пищи,

56 пациентам 2-й группы – диоктаэдрический смектит,

51 пациенту 3-й группы энтеросорбенты не назначались. По этиологии

диареи пациенты 1-й группы распределились следующим образом:

32 – с антибиотикоассоциированной диареей, 8 – с синдромом

раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д) и 8 – язвенным колитом,

6 пациентов с дивертикулярной болезнью и 6 – хроническим панкреатитом

с внешнесекреторной недостаточностью, 2 пациента

с НПВС-энтеропатией. Оценивали частоту стула (количество

дефекаций в течение суток) и длительность стационарного лечения (дни).

Результаты сравнивали с таковыми пациентов 2-й и 3-й групп.

Результаты. Включение Энтеросгеля в конвенциональную терапию неинфекционной диареи независимо от ее генеза позволяет сократить сроки стационарного лечения и способствует ускорению нормализации стула.

Эффективность Энтеросгеля и диоктаэдрического смектита сопоставима.

Максимальный эффект получен при использовании Энтеросгеля

при антибиотикоассоциированной диарее и СРК-Д.

Заключение. Анализ применения энтеросорбента Энтеросгель при диарее неинфекционного генеза различного происхождения подтверждает эффективность его включения в конвенциональную терапию данных заболеваний.

Ключевые слова: диарея, Энтеросгель, лечение

Введение

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (2018), под диареей (от греч. *diarrhea* – истекаю) понимается неоформленный или жидкий стул три или более раз в день либо чаще, чем обычно для конкретного человека. При этом содержание воды в кале достигает 85–95% (в норме 60–70%) [1, 2]. Однако провести количественный анализ данного показателя в рутинной практике достаточно трудно. На практике обычно используют установление частоты и/или массы стула [1]. Диагностические критерии диареи представлены в табл. 1 [1, 3].

Диарея – клинический синдром различной этиологии и патогенеза, подразумевающий частое или однократное опорожнение кишечника с выделением жидких или водянистых каловых масс в объеме более 200–300 г в сутки.

Водянистый стул трудно удержать, позывы на дефекацию при диарее носят императивный характер, что существенно снижает качество жизни пациентов и вынуждает их обращаться к врачу.

Острой называют диарею продолжительностью не более двух-трех недель. Сочетание диареи с лихорадкой, симптомами интоксикации, эксикозом требует прежде всего исключения ее инфекционной природы.

Диарея длительностью более трех недель считается хронической и, как правило, имеет неинфекционный генез [2]. Наиболее частые причины неинфекционной диареи представлены в табл. 2 [1, 3, 4].



Механизмы развития диареи

Диарею подразделяют:

- на осмотическую: увеличение осмолярности кишечного содержимого вследствие скопления избытка неабсорбируемых веществ (прием лактулозы, солевых слабительных, антацидов, содержащих магний, нарушение полостного и мембранного пищеварения, лактазная недостаточность);
- экссудативную: секреция воды и электролитов в просвет кишки через поврежденную слизистую оболочку одновременно с экссудацией белка (воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), туберкулез, лимфома, ишемия, правожелудочковая недостаточность);
- секреторную: повышение секреции электролитов и воды энтероцитами (карциноид, вилома);
- гиперкинетическую: ускорение транзита кишечного содержимого, уменьшение объема абсорбированной в кишечнике жидкости (синдром раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д), тиреотоксикоз, функциональная диарея, резекция участка кишки, ваготомия, диабетическая энтеропатия, склеродермия).

В ряде случаев в развитии диареи могут быть задействованы сразу несколько механизмов. Например, при ВЗК одновременно имеют место экссудативный (секреция воды и электролитов в просвет кишки через поврежденную слизистую оболочку одновременно с экссудацией белка), секреторный (воспалительная экссудация альбумина, секреция макрофагами, моноцитами, эпителиальными клетками провоспалительных цитокинов, активизирующих секреторные процессы), осмотический (увеличение осмолярности кишечного содержимого вследствие нарушения полостного и мембранного пищеварения). Выделение патогенетических вариантов диареи позволяет выбрать оптимальный вариант лечения [1, 5, 6]. Методы обследования пациентов с диареей представлены в табл. 3 [1, 2].

Основные группы препаратов, используемые при лечении заболеваний, протекающих с диарейным синдромом

К таким препаратам относятся:

- ✓ препараты, замедляющие моторику;
- ✓ энтеросорбенты;

Таблица 1. Диагностические критерии диареи

Обязательные критерии	Увеличение каловых масс за счет жидкого компонента
	Изменение консистенции фекалий от неоформленной (мягкой, кашицеобразной) до водянистой (тип 6–7 по Бристольской шкале)
Подтверждающие критерии	Увеличение суточного объема каловых масс (масса стула более 200 г)
	Увеличение частоты актов дефекации (более трех раз в сутки)
	Императивный характер позывов к дефекации

Таблица 2. Наиболее частые причины неинфекционной диареи

Частые	Синдром раздраженного кишечника с диареей
	Прием лекарственных средств, в том числе антибиотиков, слабительных
	Воспалительные заболевания кишечника
	Экскреторная недостаточность поджелудочной железы
	Недостаточность желчных кислот
	Колоректальный рак
	Гиполактазия
Менее частые	Синдром избыточного бактериального роста
	Целиакия, амилоидоз, тиреотоксикоз
	Карциноид, гастринома, вилома (синдром Вернера – Моррисона)
	Микроскопический и ишемический колиты
	Пищевая аллергия, пострезекционный синдром

Таблица 3. Методы обследования при диарее

Анализ крови	Общеклинический, биохимический (белки и белковые фракции, электролиты, иммуноглобулины, С-реактивный белок, рANCA, ASCA)
Анализ кала	Общеклинический анализ, на яйца гельминтов и простейших, кальпротектин, бактериологический посев, эластаза 1, токсины А и В <i>Clostridium difficile</i>
Эндоскопические исследования	Гастроскопия, дуоденоскопия с биопсией, илеоколоноскопия, ректороманоскопия, капсульная эндоскопия, двухбаллонная энтероскопия
Инструментальные методы	Компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковая доплерография сосудов брюшной полости, энтерография, ирригоскопия

- ✓ вяжущие и обволакивающие средства;
 - ✓ антибиотики и антисептики;
 - ✓ противовоспалительные препараты;
 - ✓ пре-, про-, син- и эубиотики;
 - ✓ ферментные препараты;
 - ✓ регидранты;
 - ✓ препараты для коррекции солевого и электролитного обмена;
 - ✓ препараты для энтерального и парентерального питания [1–3, 7–10].
- В конвенциональной терапии заболеваний, протекающих с диарейным синдромом, традиционно используются энтеросорбенты [11–14]. Энтеросорбенты (от греч. *enteron* – кишка; лат. *sorbens* – поглощающий) – вещества различной структуры, связывающие экзо- и эндогенные вещества, надмолекулярные структуры и клетки в желудочно-кишечном

тракте (ЖКТ) путем адсорбции, абсорбции, ионообмена, комплексообразования [13–15]. Энтеросорбенты как лечебные средства известны с древних времен. Еще врачеватели Древнего Египта, Индии, Греции использовали внутрь древесный уголь, глину, растертые туфы, пережженный рог при отравлениях, диарее, желтухе и других заболеваниях, а также для наружного применения – для заживления ран. Лекари Древней Руси применяли березовый или костный уголь. Авиценна (Абу Али ибн Сина) в своем Каноне врачебной науки из семи постулатов искусства сохранения здоровья на третьем поставил метод, который по современным понятиям идентичен энтеросорбции [16]. В России Т.Е. Ловиц, изучая химические свойства древесного угля,



Таблица 4. Распределение пациентов по нозологиям

Нозология	Всего		Мужчины		Женщины	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ААД	32	51	26	81	6	19
Хронический панкреатит	6	10	2	33	4	67
СРК-Д	8	13	2	25	6	75
Дивертикулярная болезнь толстой кишки	6	10	2	33	4	67
ВЗК	8	13	6	75	2	25
Прочее	2	3	2	100	0	0
Всего	62	100	40	65	22	34

обосновал его применение для тех же целей [17].

При диареях различного генеза используют диоктаэдрический смектит (классификация по АТХ – А07ВС) на основе широко распространенного глинистого минерала [18–21]. В России и странах СНГ в стандарты лечения различных заболеваний ЖКТ с диареей включен адсорбирующий кишечный лекарственный препарат Энтеросгель (классификация по АТХ – А07В) [6, 14, 15, 22–31].

Активное действующее вещество Энтеросгеля – полиметилсилоксана полигидрат – гелевидное кремнийорганическое соединение [32]. Гель диспергирован в воде до частиц размером не более 300 мкм. Препарат представляет собой суспензию, в которой твердая фаза представлена двухмерными частицами (листы) [33] с пористой глобулярной структурой [32–36]. Поверхность глобул гидрофобна благодаря избытку метильных групп на их поверхности [32, 35–37]. Суспензия Энтеросгеля характеризуется высокой вязкостью [33], что позволяет прочно связывать и удерживать поглощенные субстраты. Энтеросгель не всасывается в кровь и действует только в просвете ЖКТ. Гелевидная структура Энтеросгеля и свойства гелеобразующей матрицы определяют его поглотительные и защитные свойства. Пористая структура Энтеросгеля обеспечивает поглотительную способность по механизму молекулярной адсорбции и позволяет преимущественно адсорбировать среднемолекулярные токсические вещества (например, билирубин, продукты распада белков). Гелевидной структурой обусловлены:

- поглощение высокомолекулярных токсических веществ (белки, бактериальные токсины) по механизму соосаждения или адсорбции в объеме геля [35];
- защитные свойства (эластичные гелевидные частички препарата образуют защитный слой и предохраняют ткани от воздействия различных повреждающих факторов).

Энтеросгель обеспечивает восстановление поврежденного кишечного барьера и местного иммунитета [38, 39].

Энтеросгель связывает эндотоксин грамотрицательных бактерий (липополисахарид (ЛПС)) [35, 36]. Таким образом, Энтеросгель восстанавливает структуру микроциркуляторного русла и регенераторные процессы в слизистой оболочке. Это в свою очередь приводит к восстановлению регенерации кишечного барьера, его регуляторных функций, а также физиологического уровня ЛПС в крови. Восстановление физиологического уровня провоспалительных цитокинов, вероятно, приводит к нормализации процессов секреции [14, 40–42]. Исходя из этих характеристик мы предположили, что применение препарата Энтеросгель в конвенциональной терапии при неинфекционных диареях различного генеза снижает частоту дефекаций и длительность стационарного лечения.

Цель открытого рандомизированного контролируемого проспективного исследования состояла в оценке эффективности и безопасности энтеросорбента полиметилсилоксана полигидрата (Энтеросгеля) при лечении пациентов с неинфекционными заболеваниями, протекающими с диареей.

Материал и методы

С февраля по август 2017 г. в отделениях Центра гастроэнтерологии и гепатологии многопрофильного стационара лечение получили 62 пациента (65% мужчин, 35% женщин) с синдромом диареи неинфекционного генеза препаратом Энтеросгель. *Критерии включения в исследование:* клиническое проявление в виде нарушения характера стула – диарея, возраст старше 18 лет.

Критерии исключения из исследования: инфекционные заболевания, клинические, лабораторные (положительный анализ кала на токсины А и В *Clostridium difficile*) и инструментальные признаки псевдомембранозного колита.

Распределение пациентов по нозологическим формам представлено в табл. 4.

Среди нозологий лидировала антибиотикоассоциированная диарея (ААД) – 51% случаев (26 мужчин, средний возраст 62,7 года, и 6 женщин, средний возраст 59,8 года). СРК-Д и ВЗК (язвенный колит) наблюдались в 13% случаев. ВЗК чаще регистрировались у мужчин (75%), СРК-Д – у женщин (75%). Средний возраст мужчин с СРК-Д составил 36,5 года, женщин – 39,3 года. При ВЗК аналогичные показатели составили 47,2 и 35,3 года соответственно. Дивертикулярная болезнь и хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью диагностированы с одинаковой частотой – 10%, причем и дивертикулярная болезнь, и хронический панкреатит чаще имели место у женщин – в 67% (средний возраст женщин с дивертикулярной болезнью – 79 лет, мужчин – 78, при хроническом панкреатите аналогичные показатели составили 70,5 года и 65 лет соответственно).

Кроме того, в исследование были включены 56 пациентов с неинфекционной диареей, которые ранее получали лечение в нашем многопрофильном стационаре и которым в схеме комплексного лечения назначали смектит, и 55 пациентов, не принимавших энтеросорбенты.

Всем пациентам проводилось рутинное обследование, которое включало сбор жалоб, анамнеза, физикальных данных, определение сопутствующих заболеваний, а также общеклиничес-



кие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, исследование острофазовых реакций (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, фибриноген), посев кала на возбудители кишечных инфекций, исследование сыворотки крови для определения кишечного эндотоксина, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, кишечника, по показаниям – компьютерная томография органов брюшной полости с болюсным усилением или контрастированием кишечника, гастроскопия, илеоколоноскопия с биопсией, ирригоскопия. После установления диагноза проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия, согласно принятым для данной нозологической формы стандартам.

Пациентам с ААД назначали ванкомицин 1–2 г/сут и/или метронидазол 1–1,5 г/сут в зависимости от тяжести состояния. При дивертикулярной болезни толстой кишки в случае развития клинических симптомов, в том числе диареи, пациенты получали рифаксимин 800 мг/сут и/или метронидазол 1 г/сут. При язвенном колите применялись месалазин 3–4 г/сут, гидрокортизон 250 мг/сут ректально, при обострении ХП – ингибиторы протонной помпы, ферментные препараты (в средней дозе 60–75 тыс. ед/сут). При наличии избыточного бактериального роста назначались пре- и пробиотики, при спастической боли – спазмолитики. В случае развития тяжелой интоксикации, при эксикозе, синдроме мальабсорбции проводилась инфузионная заместительная и дезинтоксикационная терапия (парентеральное питание, инфузии растворов альбумина, электролитов, глюкозы).

Пациенты основной группы применяли Энтеросгель по 1 столовой ложке 3 раза в день между приемами пищи, пациенты 2-й группы – смектит по 2 пакета 3 раза в день между приемами пищи. Пациенты контрольной группы энтеросорбенты не использовали (табл. 5).

Результаты и их обсуждение

В результате проводимого лечения удалось добиться снижения частоты стула у пациентов независимо от генеза диареи. Тем не менее при использовании энтеросорбентов клиничес-

Таблица 5. Сравнительные данные по частоте стула и длительности госпитализации

Препарат	Показатель	ААД	ДБ	СРК-Д	ВЗК	ХП	
Полиметилсилоксана полигидрат	Количество пациентов, абс.	32	6	8	8	6	
	Койко-день, сут.	13,6*	12,7*	8,4*	20,1	9,7*	
	Частота стула, раз	при поступлении	8,5	4,9	3,4	6,2	3
		при выписке	2,4	1	1,6	2,8	1
Диоктаэдрический смектит	Количество пациентов, абс.	29	5	10	7	5	
	Койко-день, сут.	14,2	13,3	8,6	19,4	10,5	
	Частота стула, раз	при поступлении	7,7	5,2	3,7	7,2	2,7
		при выписке	1,8	1	1,7	2,9	1,2
Без использования энтеросорбента	Количество пациентов, абс.	14	9	5	12	15	
	Койко-день, сут.	16,9	15,3	13,5	20,6	11,8	
	Частота стула, раз	при поступлении	7,9	4,7	3,3	6,1	3
		при выписке	2	1,5	2,3	2,6	2

* $p < 0,05$.

Примечание. ААД – антибиотикоассоциированная, ДБ – дивертикулярная болезнь ободочной кишки, СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с диареей, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, ХП – хронический панкреатит.

Таблица 6. Вероятность значимости p -value (все варианты)

Нозология	Сравниваемые группы, p -value		
	Энтеросгель/Смекта	Энтеросгель/без энтеросорбции	Смекта/без энтеросорбции
ААД	0,651	0,06	0,112
Дивертикулярная болезнь	0,714	0,127	0,3872
СРК-Д	0,846	0,008	0,008
ВЗК	0,695	0,784	0,491
Хронический панкреатит	0,702	0,147	0,291

Таблица 7. Критерии F и F -критический

Нозология	Сравниваемые параметры					
	Энтеросгель/Смекта		Энтеросгель/без энтеросорбции		Смекта/без энтеросорбции	
	F	F -критический	F	F -критический	F	F -критический
ААД	0,229	4,004	4,631	4,062	4,245	4,079
Дивертикулярная болезнь	0,296	5,117	6,014	4,667	6,801	4,747
СРК-Д	0,039	4,494	10,374	4,844	9,884	4,667
ВЗК	0,161	4,667	0,078	4,414	0,495	4,451
Хронический панкреатит	0,156	5,117	2,291	4,381	1,185	4,414

кий эффект, как правило, достигался быстрее: при ААД – на 13-е сутки (без энтеросорбентов – на 17-е сутки), при дивертикулярной болезни – на 12–13-е сутки (без энтеросорбентов – на 16-е сутки), при хроническом панкреатите – на 9–10-е сутки (без энтеросорбентов – на 12-е сутки). Различия статистически достоверны ($p < 0,05$). Наилучший эффект отмечался при СРК-Д: спустя 9 дней лечения Энтеросгелем или Смектой удалось практически нормализовать стул (в отсутствие энтеросор-

бентов частота стула до одного-двух раз в сутки снижалась на 14-й день). У пациентов с ВЗК использование энтеросорбентов не способствовало более быстрой нормализации стула. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Различия в длительности госпитализации с применением энтеросорбции и без нее оказались статистически значимы в группах больных с ААД, дивертикулярной болезнью, СРК (табл. 6 и 7).



В отношении показателей в группах Энтеросгеля и смектита диоктаэдрического значимые отличия отсутствовали.

Заключение

Неинфекционная диарея часто встречается в практике врача многопрофильного стационара. Различные механизмы развития диареи, как

правило, тесно связаны и дополняют друг друга.

Неинфекционная диарея требует патогенетической терапии.

В алгоритме конвенционального лечения диареи важное место занимают энтеросорбенты. Благодаря своей структуре Энтеросгель является эффективным и безопасным препаратом для ле-

чения диареи неинфекционного генеза.

Эффективность Энтеросгеля при неинфекционной диарее сопоставима с таковой диоктаэдрического смектита. Применение Энтеросгеля в комплексной терапии неинфекционной диареи позволяет ускорить достижение клинического эффекта и сократить сроки госпитализации. ©

Литература

1. Буторова Л.И., Токмулина Г.М. Синдром хронической диареи в практике терапевта: тактика обследования, основные принципы лечения. Учебное пособие. М.: Прима Принт, 2014.
2. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Краткое руководство по гастроэнтерологии. М.: Издательский дом «М-Вести», 2001.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Синдром диареи. М.: ГЭОТАР, 2000.
4. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А. Лечение синдрома раздраженной кишки с позиций доказательной медицины. Пособие для врачей и клинических фармакологов. СПб., 2008.
5. Васильев Ю.В., Морозов И.А. Избранные главы клинической гастроэнтерологии / под ред. Л.Б. Лазебника. М.: Анахарис, 2005.
6. Щербаков П.Л., Цветков П.М., Нечаева Л.В. Профилактика диареи, связанной с приемом антибиотиков у детей // Вопросы современной педиатрии. 2004. Т. 3. № 2. С. 55–58.
7. Урсова Н.И., Горелов А.В. Современный взгляд на проблему энтеросорбции. Оптимальный подход к выбору препарата // РМЖ. 2006. № 19. С. 1391–1396.
8. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.Ф., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 24. № 2. С. 92–101.
9. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлбыстин А.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 24. № 4. С. 70–97.
10. Caprili R., Latella Q., Viscido F. Chronic diarrhea. Chronic gastrointestinal disorders. Milano, 2000.
11. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Антибиотикоассоциированная диарея // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2007. № 1. С. 45–49.
12. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Аспекты клинического применения энтеросорбента Неосмектин // РМЖ. Приложение. Болезни органов пищеварения. 2008. № 2. С. 62–64.
13. Бондарев Е.В., Штрыголь С.Ю., Дырявый С.Б. Применение энтеросорбентов в медицинской практике // provisor.com.ua/archive/2008/N13/enters__138.php.
14. Гебеш В.В., Сухов Ю.А., Голуб А.П. Влияние препарата Энтеросгель на уровень провоспалительных цитокинов при лечении острыми кишечными инфекциями и корью // Клиническая иммунология. 2007. № 1 (6). С. 76–78.
15. Нагорная Н.В., Дубовая А.В. Детоксикационные свойства и клиническая эффективность энтеросорбента Энтеросгель в комплексном лечении различных заболеваний у детей // Здоровье ребенка. 2010. № 3. С. 65–70.
16. Абу Али ибн Сина (Авиценна). Канон врачебной науки / пер. с арабского М.А. Салье, У.И. Каримова, А. Расулева, П. Булгакова. Ташкент: Фан, 1979.
17. Ловиц Т.Е. Избранные труды по химии и химической технологии. М.: АН СССР, 1955.
18. Khediri F., Mrad A., Azzouz M. et al. Efficacy of diosmectite (smecta) in the treatment of acute watery diarrhoea in adults: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study // Gastroenterol. Res. Pract. 2011.
19. Narkeviciute I., Rudzeviciene O., Leviniene G. et al. Management of Lithuanian children's acute diarrhoea with Gastrolit solution and dioctahedral smectite // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2002. Vol. 14. № 4. P. 419–424.
20. Chang F.Y., Lu C.L., Chen C.Y., Luo J.C. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // J. Gastroenterol. Hepatol. 2007. Vol. 22. № 12. P. 2266–2272.
21. Martirosian G., Rouyan G., Zalewski T., Meisel-Mikołajczyk F. Dioctahedral smectite neutralization activity of Clostridium difficile and Bacteroides fragilis toxins in vitro // Acta Microbiol. Pol. 1998. Vol. 47. № 2. P. 177–183.
22. Гриценко Е.Н., Шевченко Ю.Н., Семенов В.Г. Применение препарата «Энтеросгель», обладающего сорбционно-детоксикационным действием, в комплексном лечении заболеваний органов ЖКТ // Провизор. 2001. № 15. С. 37.
23. Антибиотикоассоциированная диарея у детей. Клинические рекомендации, 2016.
24. Формуляр лекарственных средств, биологически активных добавок к пище, специализированных пищевых продуктов и изделий медицинского назначения ФМБА России, используемых для медицинского и медико-биологического обеспечения спортсменов сборных команд Российской Федерации. ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России.
25. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.06.2012 № 55 «Об установлении перечня лекарственных средств, реализуемых без рецепта врача».



26. Міністерство охорони здоров'я України. НАКАЗ від 10 вересня 2007 № 471. Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю «Дитяча гастроентерологія».
27. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29.01.2013 р. № 59 «Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення».
28. Протоколи надання медичної допомоги при гострих отруєннях // Современные проблемы токсикологии. 2010. № 2–3. С. 80–95.
29. Application of enterosgel enterosorbent for treatment of intoxication and diarrhea syndromes in patients with AIDS during antiretroviral therapy. Modern drugs and technologies / Yurchenko A.V., Nikolaev V.G., Mamyedova E.S. et al. / Kyiv City Clinical Hospital № 5,1 Research Institute of Experimental Biology and Radiology named after R.E. Kravetsky // enteromed.co.uk/wp-content/uploads/2014/09/yurchenko-a.v_application-of-enterosgel-enterosorbent-for-treatment-of-intoxication-and-diarrhea-syndromes-in-patients-with-aids-during-antiretroviral-therapy.docx.
30. Tkachenko E.I., Avalueva E.B., Skazyvaeva E.V. et al. Efficiency and safety of Enterosgel (Polymethylsiloxane polyhydrate in the treatment of irritable bowel syndrome) // Minerva gastroenterologica e dietologica. 2015. Vol. 61. Suppl. 1. № 2.
31. Яковлев А.А., Писковец В.А. Структура психосоматических нарушений у больных с синдромом раздраженного кишечника и оценка эффективности дифференцированной терапии. Казань: Практика, 2009. С. 43–47.
32. Слиякова И.Б., Денисова Т.И. Кремнийорганические адсорбенты: получение, свойства, применение. АН УССР, Институт физической химии им. Л.В. Писаржевского. Киев: Наукова думка, 1988.
33. Gun'ko V.M., Turov V.V., Zarko V. et al. Comparative characterization of polymethylsiloxane hydrogel and silylated fumed silica and silica gel // J. Colloid Interface Sci. 2007. Vol. 308. № 1. P. 142–156.
34. Shevchenko Y.N., Dushanin B.M., Yashinina N.I. New silicon compounds – porous organosilicon matrices for technology and medicine. Silicon for chemistry industry. Sandefjord; Norway, 1996. P. 114–166.
35. Николаев В.Г. Энтеросгель. Киев: Богдана, 2010.
36. Mikhailovsky S., Khajibaev A. Biodefence (NATO Science for Peace and Security Series A Chemistry and Biology), advanced material and methods for healths protection. Springer, Netherlands, 2011.
37. Аниховская И.А. Энтеросгель уменьшает концентрацию кишечного эндотоксина в общем кровотоке «условно здоровых людей» // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. Т. 17. № 1. Приложение 29. С. 72.
38. Пасечка Н.В. Морфология кишки при опіковій хворобі та після корекції ентеросорбентами: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Киев, 1996.
39. Лузин В.В. Хирургические аспекты синдрома энтеральной недостаточности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 1997.
40. Мешков М.В., Гатауллин Ю.К., Иванов В.Б., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая агрессия как причина послеоперационных осложнений в детской хирургии 99 (новые перспективы профилактики). М.: ЗАО «КДО-ТЕСТ», 2007.
41. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и воспаление // Дерматовенерология. Национальное руководство, 2011. С. 99–110.
42. Лиходед В.Г., Ющук Н.Д., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии // Архив патологии. 1996. № 2. С. 8–12.

Management of Non-Infectious Diarrhoea in a Multidisciplinary Hospital: Randomized Study

A.I. Pavlov¹, Zh.V. Fadina¹, A.O. Buyeverov^{2,3}

¹ FSBI '3rd Central Military Clinical Hospital after A.A. Vishnevsky of Ministry of Defense of Russia'

² FSAI of Higher Education 'I.M. Sechenov First Moscow State Medical University'

³ SBI MH MO MONIKI after M.F. Vladimirovsky

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

Material and methods. The patients were randomly divided into 3 groups: 62 patients (group 1) were indicated Enterosgel at a standard dose of 1 tablespoon 3 times a day between meals, 56 patients (group 2) were treated with dioctahedral smectite, 51 patients (group 3) were not prescribed enterosorbents. According to the cause of diarrhoea, the patients of group 1 were distributed as follows: 32 patients had antibiotic-associated diarrhoea, 8 patients – with irritable bowel syndrome and diarrhoea (IBS-D) and 8 patients – with ulcerative colitis, 6 patients with diverticular disease and 6 patients – with exocrine pancreatic insufficiency, 2 patients with NSAID-induced enteropathy. The frequency of stool (the number of defecations during the day) and the duration of inpatient treatment (days) were evaluated. The results were then compared with those of patients from groups 2 and 3.

Results. The study has shown that the inclusion of Enterosgel into standard therapy of non-infectious diarrhoea, regardless of its cause, allows shortening the duration of treatment and contributes to faster stool normalization. The effectiveness of Enterosgel and dioctahedral smectite is comparable. The maximum effect was obtained when Enterosgel was used for the treatment of antibiotic-associated diarrhoea and IBS-D.

Conclusion. The obtained results of using enterosorbent Enterosgel in the treatment of non-infectious diarrhea of various origins prove the effectiveness of including Enterosgel into standard therapy of these diseases.

Key words: diarrhoea, Enterosgel, therapy

гастроентерологія



Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова
Департамента
здравоохранения
г. Москвы

Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения

А.И. Парфенов, Н.И. Белостоцкий, С.Р. Дбар, О.В. Ахмадуллина,
С.В. Быкова, Е.А. Сабельникова, С.Г. Хомерики

Адрес для переписки: Асфольд Иванович Парфенов, asfold@mail.ru

Цель исследования – установить частоту энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП) у пациентов с клинической картиной функциональных заболеваний кишечника (ФЗК) и влияние Ребагита (ребамипида) на активность дисахаридаз.

Материал и методы. У 20 практически здоровых лиц и 102 пациентов с клиническими симптомами ФЗК, соответствовавшими Римскому консенсусу – IV (2016 г.), изучали активность глюкоамилазы, мальтазы, сахаразы и лактазы в слизистой оболочке тонкой кишки (СОТК), полученной из дистального отдела двенадцатиперстной кишки во время эзофагогастродуоденоскопии. Применяли методику Далквиста в модификации Триндера.

Результаты. Нормальная активность ферментов отмечалась у 11 (10,8%) больных. У 33 (32,3%) пациентов наблюдалась сниженная активность всех дисахаридаз, у 58 (56,9%) – одного – трех ферментов. У них установлена ЭНМП.

Для лечения ЭНМП применяли низкоуглеводную диету FODMAP, кишечные антисептики, регуляторы моторики и пробиотики. В отдельную группу были выделены больные, получавшие энтеропротектор Ребамипид 300 мг/сут в течение 12 недель. Данные повторных исследований активности дисахаридаз показали ее повышение в СОТК на 30–60% у пациентов, применявших ребамипид.

Заключение. Частота выявления ЭНМП у больных с симптомами ФЗК составила 89,2%. Диета FODMAP, кишечные антисептики, регуляторы моторики и пробиотики способствовали уменьшению клинических симптомов, связанных с употреблением углеводов. Первый опыт применения ребамипида продемонстрировал способность препарата повышать активность дисахаридаз в СОТК.

Ключевые слова: дисахаридазы, глюкоамилаза, мальтаза, сахараза, лактаза, ребамипид, энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения

Современная теория пищеварения создана выдающимся отечественным физиологом А.М. Уголевым в 1960–80-х гг. Ее суть заключается в том, что усвоение пищевых веществ реализуется не в два этапа (полостное пищеварение и всасывание), как предусматривала классическая теория, а в три: полостное пищеварение, мембранное пищеварение, всасывание. Мембранное пищеварение, открытое А.М. Уголевым в 1958 г., принципиально отличается от полостного расщепления полимеров строго направленным (а не хаотичным) расположением активных энзимных центров в апикальной мембране щеточной каймы энтероцитов [1]. В отличие от внутриклеточного мембранный гидролиз имеет неоспоримые преимущества, поскольку его скорость не лимитирована фаго- и пиноцитозом и сопряжена с транспортными системами мембраны.

Нарушение пищеварения может происходить на уровне полостного и мембранного гидролиза пищевых веществ. Причинами недостаточности полостного пищеварения являются болезни желудка (гастрогенная мальдигестия), поджелудочной железы (панкреатогенная мальдигестия) и гепатобилиарной системы (хологенная мальдигестия).

Мембранное пищеварение нарушается при заболеваниях тонкой



кишки. Вследствие дистрофии и атрофии ее слизистой оболочки снижаются синтез собственно кишечных ферментов глюкоамилазы, мальтазы, лактазы, сахаразы, трегалазы и способность мембраны энтероцитов адсорбировать полостные ферменты.

Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП) – заболевание, характеризующееся плохой переносимостью пищевых продуктов вследствие снижения ферментативной активности слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК).

Симптомы ЭНМП (метеоризм, боли или дискомфорт в животе, нарушения стула) наблюдаются примерно у 25% населения. Широкая распространенность объясняется неблагоприятным влиянием на сложную и весьма уязвимую структуру тонкой кишки множества вредных факторов внешней среды: острых кишечных инфекций, лекарственных средств, пищевых добавок и иных веществ, поступающих в организм. ЭНМП следует отличать от пищевой аллергии.

Результаты специальных исследований, проведенных в Московском клиническом научном центре (МКНЦ) им. А.С. Логинова, показали, что причиной вздутия живота (метеоризм), нарушения стула (чаще поносы), боли и/или дискомфорта в животе является вторичный (приобретенный) дефицит дисахаридаз – ферментов СОТК, обеспечивающих конечные стадии гидролиза углеводов. Нарушение кишечного пищеварения способствует развитию синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР). Как следствие – брожение и гниение пищевых веществ в полости кишечника, вызывающие метеоризм, нарушение стула и другие симптомы энтеропатии. Патогенез ЭНМП показан на рис. 1.

Для диагностики нарушений мембранного пищеварения изменяют нагрузку дисахаридами с последующим определением глюкозы в крови [2], методику А.М. Уголева, Ц.Г. Масевича и Э.А. Забелинского, основанную



Рис. 1. Патогенез ЭНМП

Дифференциально-диагностические признаки нарушений уровня ассимиляции пищевых веществ

Клинические и лабораторно-инструментальные показатели	Характеристика показателей		
	полостное пищеварение	мембранное пищеварение	всасывание
Диарея	Может отсутствовать	Связана с пищевой непереносимостью	Систематическая, обильная, чаще водянистая
Полифекалия	+++	+/-	+++
Стеаторея	+++	+/-	+++
Пищевая непереносимость	-	+++	-
Качественные нарушения трофики	+/-	+/-	+++
Остеопороз, боль в костях	-	-	+++
Снижение железа сыворотки крови	-	-	++
Снижение фолиевой кислоты	-	-	++
Снижение витамина В ₁₂	-	-	++
Гипохолестеринемия	-	-	+++
Тест с эластазой	+++	-	-
Тест с D-ксилозой	Норма	Норма	Снижен
Водородный тест с лактозой	Норма	Положительный при гиполактазии	Положительный
Гистологическая картина слизистой оболочки тонкой кишки	Нормальная	Нормальная	Дистрофия или атрофия
Гистохимические исследования ферментов тонкой кишки	Норма	Снижение ферментов	Снижение ферментов

на определении амилазы в смывах и гомогенате СОТК [3]. С помощью перфузии тощей кишки растворами углеводов мы описали характерные клинические симптомы нарушений полостного пищеварения, мембранного пищеварения и всасывания [4].

В таблице представлены дифференциально-диагностические признаки нарушений уровня ассимиляции пищевых веществ [5]. Несмотря на сходство клинических симптомов мальдигестии и мальабсорбции, имеются и некоторые отличия. Так, диарея и ка-



Рис. 2. Алгоритм обследования больных

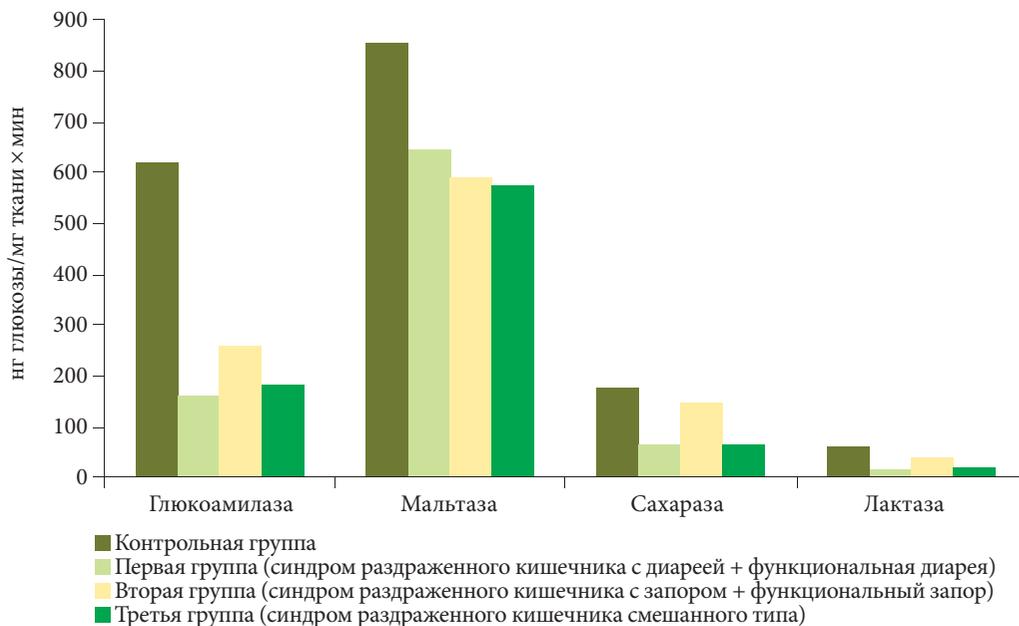


Рис. 3. Активность карбогидраз в СОТК у больных с симптомами ФЗК и пациентов контрольной группы

чественные нарушения трофики чаще наблюдаются при патологии всасывания. Пищевая непереносимость чаще имеет место при недостаточности мембранного пищеварения. При дифференциальной диагностике проводятся гистохимические исследования, позволяющие выявлять дефицит конкретных мембранных фермен-

тов в СОТК. Однако подобные методы помогают провести только качественную оценку результатов. Для количественной оценки применяется биохимическое определение концентрации ферментов в гомогенате СОТК, предложенное А. Dahlqvist [6]. Согласно Римскому консенсусу – IV (2016 г.), клинический сим-

птомокомплекс функциональных заболеваний кишечника (ФЗК) включает нарушения частоты и консистенции стула в сочетании с болью в животе (или в отсутствие таковой), уменьшающейся после дефекации [7]. Среди других жалоб пациентов с ФЗК преобладают повышенное газообразование, урчание и вздутие живота. Вместе с тем аналогичные клинические симптомы наблюдаются при нарушении мембранного пищеварения. Следовательно, у части больных ФЗК можно установить не синдромный, а нозологический диагноз, то есть ЭНМП. Целью нашей работы стала оценка частоты недостаточной активности кишечных карбогидраз (лактазы, глюкоамилазы, мальтазы, сахаразы) у пациентов с клинической картиной ФЗК.

Материал и методы

Обследовано 102 больных в возрасте от 18 до 50 лет (41 мужчина и 61 женщина) с клиническими симптомами синдрома раздраженного кишечника (n = 65), функциональной диареи (n = 33) и функционального запора (n = 4), согласно Римскому консенсусу – IV. Алгоритм обследования больных приведен на рис. 2.

Результаты инструментальных исследований, включавших рентгенологический, эндоскопический и ультразвуковой методы, не продемонстрировали патологических изменений кишечника и других органов пищеварения, что соответствовало критериям ФЗК.

Эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) дополняли биопсией СОТК, полученной из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки. Один из фрагментов СОТК использовали для гистологического исследования, другой – для биохимического исследования активности кишечных (мембранных) карбогидраз.

Активность глюкоамилазы, мальтазы, сахаразы и лактазы исследовали в СОТК, полученной из дистального отдела двенадцатиперстной кишки во время ЭГДС. Применяли методику Далквиста [6] в модификации Триндера.



За норму принимали показатели активности карбогидраз у 20 практически здоровых лиц в возрасте 23–47 лет. Активность лактазы у них в среднем составила 42 ± 13 нг глюкозы/мг ткани \times мин, активность глюкоамилазы – 509 ± 176 , мальтазы – 1735 ± 446 , сахаразы – 136 ± 35 нг глюкозы/мг ткани \times мин.

Результаты и обсуждение

На рисунках 3 и 4 показана активность карбогидраз в СОТК у 102 пациентов с симптомами ФЗК и 20 пациентов контрольной группы.

Нормальная активность ферментов отмечалась у 11 (10,8%) больных. Активность всех исследованных ферментов оказалась сниженной у 33 (32,3%) пациентов. У 58 (56,9%) пациентов выявлены селективные снижения уровня карбогидраз.

При гистологическом исследовании биоптатов СОТК у большинства больных соотношение высоты ворсин и глубины крипт оказалось больше 3:1, а число межэпителиальных лимфоцитов не превышало 20 на 100 энтероцитов. Контуры щеточной каймы были четкими, в глубине крипт выявлено много панетовских клеток. Инфильтрация собственной пластинки лимфоцитами и плазмочитами была слабо или умеренно выраженной. Все это позволяло исключить патогистологические признаки болезней тонкой кишки, хотя и давало в ряде случаев основание интерпретировать подобные изменения как слабовыраженный неактивный дуоденит.

Таким образом, исходя из полученных данных у 91 из 102 больных, то есть у 89,2% пациентов с симптомами ФЗК, установлена ЭНМП. Основанием для нозологического диагноза служила прямая патогенетическая связь клинических симптомов с патологией СОТК. Отсутствие патогистологических изменений СОТК при обычном микроскопическом исследовании не исключает их наличия. Ультроструктурное изучение СОТК на

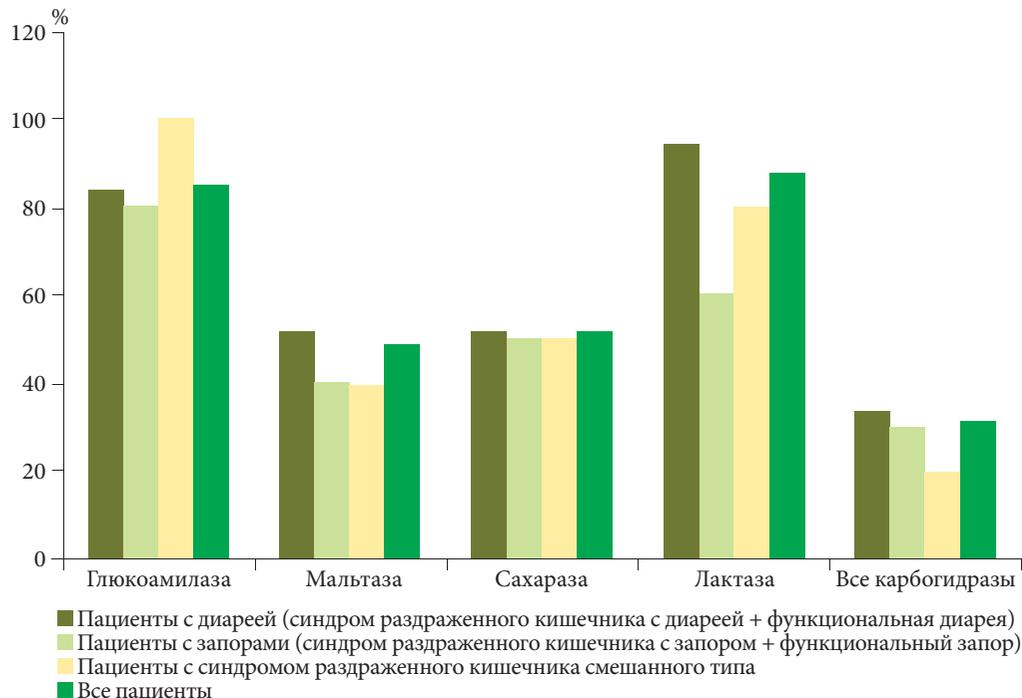


Рис. 4. Частота снижения активности карбогидраз от общего числа больных с симптомами ФЗК



Рис. 5. Алгоритм лечения больных ЭНМП

полутонких срезах позволило выявить отек цитоплазмы эпителиоцитов, деструкцию митохондрий и гранулярной эндоплазматической сети, отсутствие базальной мембраны, что говорило об умеренно или незначительно выраженном деструктивно-дис-

трофическом процессе в стенке тонкой кишки [8].

Алгоритм лечения больных представлен на рис. 5.

В Римских критериях – II и III лечебному питанию отводилась скромная роль. Пациентам с синдромом раздраженного



В многочисленных исследованиях доказано, что ребамипид обладает гастропротективными свойствами и способствует заживлению язвенных поражений желудка и тонкой кишки. Кроме того, препарат характеризуется защитными свойствами при воздействии на другие ткани

кишечника предлагалось ограничивать потребление кофеина и жиров, усиливающих моторику и сенсорную чувствительность кишки [9, 10]. Между тем традиционно лечебному питанию пациентов с патологией кишечника всегда отводилась ведущая роль. Этому способствовала хорошо известная врачам особая «привередливость в еде» таких больных из-за непереносимости молока, овощей и фруктов, варений и джемов, содержащих легко усваиваемые углеводы. Диета с ограничением рафинированных углеводов при заболеваниях кишечника имеет давнюю историю и традиционно применяется у больных с патологией кишечника (лечебные столы Певзнера № 4–4в).

В последнее время данное направление получило новый виток развития: предложена диета с низким содержанием углеводов FODMAP (the low fermentable, oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols diet) [11]. В рационе ограничивают олигосахариды – углеводы, состоящие из двух (дисахариды) и более (до десяти) остатков моносахаридов, связанных между собой гликозидными связями. Подобная диета оказалась эффективной и у больных ФЗК. По-

ложительное влияние связывают с тем, что у пациентов с повышенной висцеральной чувствительностью отсутствие в рационе большого количества углеводов приводит к уменьшению процессов брожения и газообразования [11, 12]. Не умаляя значения этого патогенетического фактора в механизме формирования кишечных симптомов, следует заметить, что положительный клинический эффект FODMAP, как показали результаты нашего исследования, может быть обусловлен уменьшением нагрузки на ферментативно-транспортные комплексы, обеспечивающие работу «пищеварительно-транспортного конвейера» (по А.М. Уголеву) в условиях дефицита дисахаридаз. Не случайно в алгоритм лечения больных мы ввели диету с низким содержанием углеводов по типу FODMAP. Медикаментозная терапия была направлена на подавление СИБП (кишечные антисептики, пробиотики) и восстановление нарушенной моторики (регуляторы моторики).

С разрешения ученого совета и локального этического комитета МКНЦ им. А.С. Логинова больным ЭНМП с их согласия назначали ребамипид 100 мг (одна таблетка) три раза в день в течение 12 недель.

На фоне применения диеты, кишечных антисептиков, регуляторов моторики и пробиотиков у пациентов снижалась выраженность клинических симптомов, связанных с употреблением углеводов. Первый опыт применения ребамипида показал его способность повышать активность дисахаридаз в СОТК. По данным повторных исследований активности дисахаридаз в СОТК, их повышение на 60–80% ассоциировано с применением ребамипида.

В многочисленных исследованиях доказано, что ребамипид обладает гастропротективными свойствами и способствует заживлению язвенных поражений желудка и тонкой кишки [13–15]. Кроме того, препарат характеризуется защитными свойствами при воздействии на другие ткани. Он используется при стоматитах, почечной патологии, повреждении печени [16]. Механизмы защитного действия ребамипида зависят от стимуляции синтеза простагландинов, подавления свободнорадикального окисления тканей, подавления накопления нейтрофилов, стимуляции экспрессии факторов роста [17–19]. Ребамипид воздействует через активацию в эпителии генов ростовых факторов и в результате прямого действия на эндотелий микрососудов. Стимуляция ребамипидом таких факторов, как TGFβ, EGF, HFG, FGF, IGF1, IL-2, способствует улучшению пролиферации эпителия [20]. Восстановление ультраструктурных нарушений может лежать в основе улучшения дисахаридазной активности эпителия тонкой кишки под влиянием ребамипида.

Заключение

ЭНМП выявлена у 89,2% больных с симптомами ФЗК на основании патогенетической связи клинических симптомов с низкой активностью мембранных ферментов СОТК. Патогенетически обоснованное лечение энтеропротектором Ребагит в течение 12 недель способствует уменьшению или полному купированию нарушений стула, боли в животе и метеоризма, связанных с употреблением углеводов. В СОТК больных увеличивается активность мембранных ферментов. ●

Литература

1. Уголев А.М. Мембранное пищеварение. Л.: Наука, 1985.
2. Вахрушев Я.М., Ляпина М.В. Коррекция нарушений функционального состояния тонкой кишки как новое направ-

ление лечения больных с метаболическим синдромом // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 8. С. 43–49.

3. Масевич Ц.Г., Уголев А.М., Забелинский Э.К. Методика изучения пристеночного пищеварения в клинической практике // Терапевтический архив. 1978. Т. 50. № 8. С. 52–56.

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ГАСТРОЭНТЕРОПРОТЕКТОР **РЕБАГИТ** Ребамипид

первый и единственный индуктор синтеза простагландинов



НАДЕЖНАЯ ЗАЩИТА ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА

- **СТИМУЛИРУЕТ ФИЗИОЛОГИЧЕСКУЮ ЗАЩИТУ И РЕГЕНЕРАЦИЮ СЛИЗИСТОЙ НА ВСЕМ ПРОТЯЖЕНИИ ЖКТ**
- **ИМЕЕТ ДОКАЗАННЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА В ЗАЩИТЕ СЛИЗИСТОЙ ЖКТ ОТ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НПВП**
- **СУЩЕСТВЕННО ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ, ВКЛЮЧАЯ ЭРАДИКАЦИЮ НР**
- **ВХОДИТ В КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ, НПВП-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЖКТ, ЭРАДИКАЦИИ НР И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ***

* www.rebagit.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



4. Парфенов А.И. Значение еюноперфузии в диагностике нарушений кишечного пищеварения и всасывания // Военно-медицинский журнал. 1987. № 10. С. 26–30.
5. Парфенов А.И. К 50-летию создания А.М. Уголевым современной теории пищеварения (передовая статья) // Терапевтический архив. 2010. Т. 82. № 2. С. 5–10.
6. Dahlqvist A. Method for assay of intestinal disaccharidases // Anal. Biochem. 1964. Vol. 7. P. 18–25.
7. Mearin F., Lacy B.E., Chang L. et al. Bowel disorders // Gastroenterology. 2016.
8. Логинов А.С., Потапова В.Б., Парфенов А.И. Ультроструктурные изменения слизистой оболочки тонкой и толстой кишки при синдроме раздраженного кишечника // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1996. Т. 6. № 2. С. 78–81.
9. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. 2006. Vol. 130. № 5. P. 1377–1390.
10. Drossman D.A., Corazziari E., Talley N.J. et al. The functional gastrointestinal disorders, their diagnosis, and the Rome II process // Rome II. The functional gastrointestinal disorders: diagnosis, pathophysiology and treatment: a multinational consensus. McLean, VA: Degnon Associates, 2000. P. 1–36.
11. Staudacher H.M., Whelan K., Irving P.M., Lomer M.C. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome // J. Hum. Nutr. Diet. 2011. Vol. 24. № 5. P. 487–495.
12. Shepherd S.J., Lomer M.C., Gibson P.R. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders // Am. J. Gastroenterol. 2013. Vol. 108. № 5. P. 707–717.
13. Zhang S., Qing Q., Bai Y. et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis // Dig. Dis. Sci. 2013. Vol. 58. № 7. P. 1991–2000.
14. Маев И.В., Казюлин А.Н. Новые возможности профилактики рака желудка // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 4. С. 101–107.
15. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Иванов А.Н. и др. Цитопротектор ребамипид в терапии воспалительных и эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта // Терапевтический архив. 2016. Т. 88. № 4. С. 88–92.
16. Lee S.M., Kim K.H. Rebamipide ameliorates hepatic dysfunction induced by ischemia/reperfusion in rats // Eur. J. Pharmacol. 1995. Vol. 294. № 1. P. 41–46.
17. Sakurai K., Osaka T., Yamasaki K. Protection by rebamipide against acetic acid-induced colitis in rats: relationship with its antioxidative activity // Dig. Dis. Sci. 1998. Vol. 43. Suppl. 9. P. 125S–133S.
18. Taupin D., Podolsky D.K. Trefoil factors: initiators of mucosal healing // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2003. Vol. 4. № 9. P. 721–732.
19. Suetsugu H., Ishibara S., Moriyama N. et al. Effect of rebamipide on prostaglandin ER4 receptor gene expression in rat gastric mucosa // J. Lab. Clin. Med. 2000. Vol. 136. № 1. P. 50–57.
20. Tarnawski A.S., Chai J., Pai R., Chiou S.K. Rebamipide activates gene encoding angiogenic growth factors and COX2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? // Dig. Dis. Sci. 2004. Vol. 49. № 2. P. 202–209.

Enteropathy with Disorder of Membrane Digestion

A.I. Parfyonov, N.I. Belostotsky, S.R. Dbar, O.V. Ahmadullina, S.V. Bykova, E.A. Sabelnikova, S.G. Khomeriki
A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Health Department of Moscow

Contact person: Asfold Ivanovich Parfenov, asfold@mail.ru

Aim – to establish the frequency of enteropathy with disorder of membrane digestion (EDMD) in patients with a clinical picture of functional bowel diseases (FBD) and the effect of rebamipide on the activity of disaccharidases.

Material and methods. In 20 healthy people and 102 patients with clinical symptoms of FBD were examined according to Rome IV criteria (2016), the activity of glucoamylase, maltase, sucrose and lactase in the small intestinal mucosa (SIM) were determined by Dahlquis – Trinder method in duodenal biopsies obtained from the distal duodenum during esophagogastroduodenoscopy.

Results. Normal activity of enzymes was established in 11 (10.8%) patients. In 33 (32.3%) patients, the activity of all disaccharidases was reduced, in 58 (56.9%) the activity of 1–3 enzymes was reduced. They have EDMD. For the treatment EDMD used a low-carbohydrate diet FODMAP diet, intestinal antiseptics, motor regulators and probiotics. In a separate group of selected patients treated with enteroprotector rebamipide at a dose 300 mg/day for 12 weeks. According to repeated studies the activity of disaccharidases in SIM discovered the increase of their activity by 30–60% in patients receiving rebamipide.

Conclusion. The frequency of detection of EVMD in patients with symptoms of FBD is 89.2%. The use of FODMAP diet, intestinal antiseptics, motor regulators and probiotics helps to reduce the clinical symptoms associated with eating products containing carbohydrates. First experience of rebamipide shows its ability to increase the activity of disaccharidases in SIM.

Key words: disaccharidase, glucoamylase, maltase, sucrose, lactase, rebamipide, enteropathy with disorder of membrane digestion



ДВАДЦАТЬ ЧЕТВЕРТАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

8-10 октября 2018 г.

РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ (РГА) ПРИГЛАШАЕТ ВАС ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В РАБОТЕ ДВАДЦАТЬ ЧЕТВЕРТОЙ ОБЪЕДИНЕННОЙ РОССИЙСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДЕЛИ

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

Особое место будет уделено обсуждению стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «гастроэнтерология».

Научные симпозиумы будут проходить в шести залах, расположенных в учебном корпусе № 6 академии, на 460, 220 (2 зала), 180, 160 и 100 человек.

В период проведения гастронедели в учебном корпусе № 6 РАНХиГС будет работать выставка современных лекарственных препаратов, диагностического и лечебного оборудования и расходных материалов, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных медицинских изданий.

Ожидается около 4000 участников из России, стран СНГ, дальнего зарубежья.

Неделя состоится в Москве **с 8 по 10 октября 2018 года.**

Перед неделей **с 5 по 7 октября 2018 года** будет проведена осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания гастронедели свободный

Почтовый адрес для справок, отправки тезисов и регистрационных карт:
Россия, 119146, Москва, а/я 31, "ГАСТРО"

Телефон для справок +7 926 213-25-52

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

Электронная почта для приема тезисов и регистрационных карт:
rga-org@yandex.ru

Адреса в интернете: <http://www.gastro.ru> , <http://www.liver.ru>



Актуальные проблемы диагностики и терапии воспалительных заболеваний кишечника

А.В. Каграманова, А.И. Парфенов, О.В. Князев

Адрес для переписки: Анна Валерьевна Каграманова, kagramanova@me.com

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) занимают одну из ведущих позиций в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта в силу тяжести течения, частоты осложнений и летальности. Поздняя, несвоевременная диагностика ВЗК приводит к увеличению частоты рецидивов, числа тяжелых форм заболевания, осложнений и повышает частоту сложных оперативных вмешательств, а следовательно, процент инвалидизации больных молодого трудоспособного возраста. В статье проанализированы современные подходы к диагностике и терапии ВЗК. Важно информировать терапевтов и врачей других специальностей об основных принципах диагностики ВЗК. Это обеспечит адекватный подход к выбору персонализированной схемы лечения ВЗК. Сделан вывод о необходимости раннего выявления резистентности к терапии глюкокортикостероидами и назначения при наличии показаний иммуносупрессорной, биологической терапии, а также хирургического лечения в случае развития опасных для жизни осложнений.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, своевременная диагностика, приверженность терапии

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), которые объединяют болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), являются хроническими прогрессирующими аутоиммунными заболеваниями неизвестной этиологии, поражающими преимущественно подвздошную и толстую кишку с развитием разнообразных кишечных и внекишечных проявлений. ВЗК представляют одну из наиболее серьезных и нерешенных проблем в современной гастро-

энтерологии, что обусловлено высоким и постоянно растущим уровнем заболеваемости, малоизученным этиопатогенезом, непрогнозируемым прогрессирующим течением и сложностями в выборе лечебной тактики. Социальная значимость ВЗК обусловлена преобладанием заболевания среди лиц молодого трудоспособного возраста, а также снижением качества жизни из-за хронизации процесса, а следовательно, частого стационарного лечения. Результаты мас-

штабных эпидемиологических исследований свидетельствуют о постоянном росте заболеваемости данной патологией в мире, в том числе в России. ВЗК манифестируют, как правило, у лиц в возрасте от 20 до 40 лет. От 30 до 50% случаев развития заболевания регистрируются в детской популяции [1].

Последнее время в мире отмечается рост заболеваемости и распространенности ВЗК. Заболеваемость ВЗК в среднем составляет 4,1 на 100 000 населения для ЯК и 0,8 на 100 000 населения для БК. В 2014 г. самый высокий уровень заболеваемости ВЗК зарегистрирован в Швеции (38,3 на 100 000 населения), Финляндии (26,2 на 100 000 населения) и Венгрии (23 на 100 000 населения). При этом ежегодный прирост заболеваемости – от пяти до 20 случаев на 100 000 населения. Причем данный показатель продолжает увеличиваться (приблизительно в шесть раз за последние 40 лет) [2].

В России также отмечается неуклонный рост заболеваемости ВЗК. По показателю заболеваемости среди европейских стран Россия занимает 10-е место – 5,1 на 100 000 населения [3].

По данным Министерства здравоохранения РФ, прирост ЯК с 2012 по 2015 г. составил 31,7%, БК – 20,4%. Согласно результатам отдельных эпидемиологических исследований, распространен-

ность ВЗК в России составляет 19,3–29,8 на 100 000 населения для ЯК, 3,0–4,5 на 100 000 населения – для БК.

Патогенез

Причины возникновения ВЗК до настоящего времени не до конца изучены. Попытки связать развитие заболевания с одним этиологическим фактором, например бактериальным или вирусным поражением, генетической предрасположенностью, аллергической или стрессовой реакцией, не увенчались успехом. Исходя из современных представлений, ВЗК относятся к многофакторным заболеваниям, возникновение которых обусловлено сложным взаимодействием в наследственно предрасположенном организме факторов внешней среды, запускающих ряд иммунных механизмов с развитием так называемой аутоиммунной агрессии. Вследствие такой агрессии клетки иммунной системы начинают атаковать кишечник и в его слизистой оболочке скапливаются лейкоциты, выделяющие провоспалительные цитокины, в частности фактор некроза опухоли (ФНО) альфа. В конечном итоге развивается хроническое воспаление стенки кишечника, опосредованное дисбалансом врожденной и адаптивной иммунной систем [4].

Высказываются предположения о роли патогенной микрофлоры в развитии ВЗК. Ученые не исключают, что причиной ВЗК может быть патоген, который не удается обнаружить современными методами. Последнее время появляются все больше данных, свидетельствующих о причастности кишечных бактерий-комменсалов к патогенезу ВЗК. Определенная роль отводится анаэробным бактериям, таким как *Bacteroides* и *Clostridium* spp., а также грамотрицательным бактериям, в частности *Escherichia coli*. Имеются факты, явно свидетельствующие о том, что взаимодействие между грамотрицательной бактериальной флорой кишечника и врожденным иммунным ответом – один из важнейших элементов

в патогенезе БК. В ряде исследований показано увеличение числа бактериальных антигенов, связанных со слизистой оболочкой кишечника при ВЗК. В связи с этим предполагается, что изменения в слизисто-эпителиальном слое кишечника больных ВЗК способствуют более тесной ассоциации кишечных бактерий со слизистой оболочкой. Несмотря на отсутствие более агрессивных патогенных бактерий, тесная связь слизистой оболочки эпителия с комменсальными бактериями у таких пациентов может быть потенциальным фактором развития болезни. Однако даже при участии инфекционного агента в патогенезе ВЗК существенную роль в развитии ВЗК играют генетические факторы [5, 6].

Благодаря прогрессу в изучении генетической основы ЯК и БК стало понятно, что причиной ВЗК является не патология одного гена, приводящая к простому равномерному заболеванию, а результат изменений сложных путей и, как следствие, формирование множества сложных специфических субфенотипов. Учитывая данные исследований общегеномных ассоциаций (GWAS), было высказано предположение, что именно нарушение регуляции врожденной и адаптивной иммунной систем способствует развитию ВЗК. В настоящее время выявлено свыше 200 локусов генов, ассоциированных с развитием данной патологии [7].

Одним из основных генов, подлежащих изучению в связи с развитием БК, является CARD15 (ранее известный как NOD2). Этот ген отвечает за распознавание клеточной стенки бактерий, кодирующей NF-κB, медиатор провоспалительных цитокинов и защитных молекул, который обрабатывает чужеродный антиген и обеспечивает гомеостаз. Другой ген, мутация которого является одной из причин БК, – IL-23R [8]. Этот ген отвечает за синтез белка рецептора интерлейкина 23 (IL-23), который присутствует на поверхности большинства иммунных клеток (Т-клетки, НК-

клетки, моноциты и дендритные клетки) и опосредует провоспалительные пути против патогенов. При мутации белка ATG16L1, ответственного за процессы аутофагии, поражается подвздошная кишка (илеит) при БК [9]. Помимо CARD15, IL-23R и ATG16L1 развитию БК способствует мутация в генах TNFSF15, CTLA4 и IBD5. На данный момент роль генетики в развитии ЯК доказана в меньшей степени, чем в развитии БК. Установлено, что гены, подобные DLG5, отвечающие за поддержание целостности стенки кишечника, способствуют повышению предрасположенности к ЯК. Помимо DLG5 изучается роль генов MDR1 и ECM1 в развитии ЯК [10].

Выявление этих и других локусов – один из компонентов сложной системы, которая могла бы объяснить, как полиморфизм этих генов влияет на увеличение риска развития ВЗК. Показано, что генетические факторы риска, взаимодействуя друг с другом, способствуют развитию различных заболеваний кишечника.

Одним из звеньев патогенеза, которые в настоящее время успешно используются в качестве мишеней для разработки новых препаратов, являются молекулы адгезии, вызывающие миграцию клеток из сосудистого русла в очаг воспаления. Адгезия лимфоцитов к эндотелию сосудов кишечника – ключевой этап миграции клеток воспаления из сосудистого русла в стенку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поддержании хронического воспаления при ВЗК [11]. Альфа-4-бета-7-интегрин является молекулой адгезии и экспрессирован на поверхности Т-клеток, мигрирующих в ЖКТ при ВЗК. MAdCAM-1 (молекула клеточной адгезии слизистой оболочки адрессин-1) экспрессируется главным образом на клетках эндотелия сосудов в кишечнике. Взаимодействие альфа-4-бета-7-интегрин с MAdCAM-1 играет ведущую роль в миграции Т-лимфоцитов, вызывающих хронический воспалительный процесс при ВЗК [12, 13].

Таблица 1. Дифференциальная диагностика язвенного колита и болезни Крона

Признаки	Язвенный колит	Болезнь Крона
<i>Клинические</i>		
Кровянистая диарея	90–100%	50%
Опухолевидные образования в брюшной полости	Очень редко	Часто
Перианальная локализация	Не бывает	30–50%
Колоноскопия: наличие проктита	100%	50%
<i>Гистология: распространение</i>		
Клеточные инфильтраты	Слизистая оболочка	Трансмуральное
Уменьшение бокаловидных клеток	Полиморфноядерные	Лимфоцитарные
Гранулемы	Часто	Отсутствует
<i>Рентгенологические</i>		
Распространение	Отсутствуют	Имеют диагностическое значение
Распространение	Диффузное	Сегментарное
Симметрия	Имеется	Отсутствует
Язвы	Поверхностные	Глубокие
Стриктуры	Очень редко	Часто
Свищи	Очень редко	Часто

Диагностика

ВЗК – хронические рецидивирующие заболевания, поэтому симптомы варьируются от умеренных до тяжелых во время рецидивов и могут исчезать или уменьшаться в период ремиссий. При ЯК отмечается протяженное (непрерывное) негранулематозное воспаление слизистой оболочки прямой и ободочной (на различном протяжении) кишки. Основными кишечными симптомами при ЯК являются кишечные кровотечения, диарея, боль в животе. У некоторых больных, преимущественно с язвенным проктитом, могут иметь место запоры и тенезмы [14]. Для БК характерно гранулематозное трансмуральное прерывистое воспаление, которое может возникнуть в любом органе пищеварительного тракта – от полости рта до анального канала. При БК чаще наблюдаются кишечные симптомы, такие как боль в животе, диарея, кишечные кровотечения, свищи прямой кишки. Перианальные поражения могут встречаться при БК, предшествуя развитию болезни, что приводит к несвоевременной диагностике заболевания [15].

Однозначных диагностических критериев, так называемого золотого стандарта ВЗК не существует. Диагноз устанавливают на основа-

нии данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений. Проведение дополнительных инструментальных и лабораторных исследований необходимо для дифференциальной диагностики таких заболеваний, как острые кишечные инфекции (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз, амебиаз, паразитозы), антибиотикоассоциированные поражения кишечника (в том числе обусловленные *C. difficile*), туберкулез кишечника, системные васкулиты, неоплазии толстой и тонкой кишки, дивертикулит, аппендицит, эндометриоз, солитарная язва прямой кишки, ишемический колит, актиномикоз, лучевые поражения кишечника и синдром раздраженного кишечника, микроскопические колиты (коллагеновые и лимфоцитарные). При исключении всех указанных заболеваний на следующем этапе дифференциальной диагностики проводится верификация клинических диагнозов ЯК и БК (табл. 1).

ВЗК могут дебютировать не только симптомами со стороны ЖКТ, но и внекишечными проявлениями, затрудняя диагностику, отодвигая начало адекватной терапии, ухудшая прогноз заболевания. Около 50% больных ВЗК за весь период

болезни имеют по крайней мере одно из внекишечных проявлений. Знание внекишечных проявлений ВЗК имеет огромное практическое значение для ранней диагностики ВЗК, когда остальные симптомы, в том числе кишечные, либо отсутствуют, либо протекают субклинически [16]. Установление диагноза на этапе дебюта внекишечных проявлений ВЗК способствует назначению своевременной адекватной терапии, обеспечивает более стойкую ремиссию и профилактику осложнений и формирования резистентности к лечению.

Проблема поздней диагностики ВЗК остается актуальной в силу повышения частоты неблагоприятных исходов заболевания из-за увеличения продолжительности периода, когда пациенты не получают адекватную терапию [17]. Во многом своевременную диагностику затрудняет то, что ВЗК являются системными заболеваниями с крайне разнообразной кишечной и внекишечной симптоматикой. В России средний срок установления диагноза от появления первых симптомов заболевания составляет 1,5 года при ЯК и 3,5 года при БК. В исследовании IMPACT было показано, что у пациентов с БК тонкой кишки (преимущественно с поражением подвздошной кишки) в возрасте до 40 лет средний период постановки правильного диагноза превышает 24 месяца [18]. Из 4990 участников исследования 20% пациентов в течение пяти лет с момента появления первых симптомов заболевания не был поставлен верный диагноз, что отрицательно влияло на качество жизни и прогноз заболевания [19].

В других исследованиях также было показано, что поздняя диагностика ВЗК приводит к более частому развитию осложнений заболевания, частым оперативным вмешательствам и снижению эффективности терапии [20, 21]. В исследовании, проведенном в трех центрах Франции, средний срок постановки диагноза БК составил пять месяцев, что существенно ниже показателей в швейцарской когорте больных ВЗК.



NB

Скорее всего это объясняется лучшей доступностью медицинской помощи во Франции. Плохой прогноз ВЗК наряду с низкой вероятностью ответа пациентов на иммуносупрессорную и биологическую терапию при назначении в более поздние стадии заболевания коррелировал с длительностью периода постановки диагноза более 13 месяцев.

В ретроспективном исследовании с участием 165 пациентов с БК и 130 пациентов с ЯК также изучали факторы, способные влиять на позднюю диагностику и связанные с этим исходы заболеваний при ВЗК. Средний срок диагностики ВЗК составил от 6,2 до 2,4 месяца у пациентов с ЯК и БК соответственно. При БК наличие перианальных симптомов до постановки диагноза коррелировало с поздней диагностикой БК. При этом у пациентов с ЯК не выявлено каких-либо клинических факторов, связанных с поздней диагностикой ЯК. Несвоевременная диагностика, стриктурирующий и пенетрирующий фенотипы заболеваний были связаны с более высоким риском хирургического лечения БК. При ЯК поздняя диагностика служила единственным фактором, повышавшим риск проведения оперативного лечения [22]. S. Nahon и соавт. обозначили две важные стратегии, которые могут ускорить диагностику ВЗК и оказать благоприятное влияние на течение заболевания в будущем. Во-первых, ранняя диагностика ВЗК врачами общей практики и другими специалистами первичного амбулаторного звена может способствовать снижению периода диагностической задержки. В этой ситуации важно выявление предикторов развития ВЗК (см. врез) (в зарубежной литературе – «красные флаги ВЗК») [23, 24]. Во-вторых, важно своевременное назначение препаратов, предупреждающих развитие необратимых структурных повреждений кишечника и помогающих контролировать воспаление и течение заболевания.

Проблема своевременной диагностики ВЗК особенно актуальна

Предикторы развития ВЗК

- Незаживающие перианальные поражения в анамнезе
- Повышение температуры в течение трех месяцев
- Потеря веса более 5% привычной массы тела за три месяца
- Хроническая анемия
- Хроническая диарея (свыше трех раз в сутки, более четырех недель)
- Ночная диарея
- Постоянная абдоминальная боль
- Кишечное кровотечение
- Внекишечные проявления

в связи с тем, что данная патология является одним из факторов риска развития злокачественных опухолей кишечника.

Риск развития рака толстого кишечника при ЯК после восьми лет с момента установления диагноза и в отсутствие контроля активности заболевания значительно повышается. Подобный риск существует и при БК, если в процесс вовлечена значительная часть ободочной кишки. Кроме того, риск возрастает, если заболевание длительное, начало болезни приходится на ранний возраст и в семейном анамнезе имеется спорадический колоректальный рак. При наличии такого внекишечного проявления ВЗК, как первичный склерозирующий холангит, следует помнить о высоком риске развития холангиокарциномы и колоректального рака. Риск развития аденокарциномы тонкой кишки высок при локализации БК в этом отделе кишечника, но это осложнение встречается редко [25].

Лечение

Несмотря на достижения фундаментальной медицины и широкий спектр применяемых лечебных средств, рост заболеваемости ВЗК отмечается среди наиболее трудоспособного населения. В 35% случаев развивается стероидорезистентное или стероидозависимое течение ВЗК. Гормональная резистентность определяется в случае отсутствия

положительной динамики со стороны клинических и лабораторных показателей при тяжелой атаке, несмотря на применение системных глюкокортикостероидов (ГКС) в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона или 60 мг метилпреднизолона в сутки, в течение более чем семи дней; или в случае среднетяжелой атаки – сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 60 мг преднизолона, в течение двух недель. О гормональной зависимости можно говорить при увеличении активности болезни, которая возникла при уменьшении дозы ГКС после достижения исходного улучшения в течение трех месяцев от начала лечения; или возникновении рецидива болезни в течение трех месяцев после окончания лечения ГКС. Кроме этого у больных также может отмечаться резистентность к иммуносупрессорным препаратам, что приводит к развитию тяжелых осложнений, оперативным вмешательствам и инвалидизации лиц молодого трудоспособного возраста.

Лечебные мероприятия при ВЗК включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургическое лечение, психосоциальную поддержку и диетотерапию [26].

Терапия ВЗК должна базироваться на принципах доказательной медицины. Целями лечения ВЗК являются индукция и поддержание клинической и эндоскопической



ремиссии без постоянного применения ГКС, предотвращение развития структурных повреждений кишечника, улучшение качества жизни больного, а при прогрессировании процесса – своевременное назначение хирургического лечения. Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью и локализацией поражения ЖКТ, наличием внекишечных проявлений и кишечных осложнений (кровотечение, стриктуры, абсцесс, инфильтрат), длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводимой терапии, а также риском развития осложнений ВЗК [27, 28].

Постоянный прием лекарственных препаратов – важный аспект лечебной стратегии ВЗК. Полное излечение у больных ЯК возможно только при проведении колпроктэктомии. В то же время при БК хирургическое лечение не приводит к излечению и пациентам необходимо продолжать поддерживающую терапию с целью профилактики рецидивов БК.

Эра успешного лечения ВЗК началась в 1942 г. с открытия препаратов 5-АСК (когда появился сульфасалазин). Эти препараты применяются в качестве терапии первой линии легких и среднетяжелых форм ЯК, для купирования обострения заболевания, индукции и поддержания ремиссии ЯК [29]. Сегодня на отечественном фармацевтическом рынке представлено несколько препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК): сульфасалазин, Асакол, Пентаса, Салофальк, Мезавант, Месакол, Кансалазин.

Эффективный препарат сульфасалазин характеризуется токсичностью, обусловленной сульфаниламидной частью препарата. У 15–20% больных регистрируются побочные реакции на сульфасалазин, в частности олигоспермия. Это важно учитывать, поскольку пик заболеваемости ВЗК приходится на возраст от 20 до 40 лет [30]. Сульфасалазин нарушает всасывание фолиевой кислоты, что приводит к развитию мегалобластной анемии. Уровень по-

бочных эффектов сульфасалазина зависит от фенотипа ацетилирования пациента. В свою очередь Асакол – единственный препарат месалазина, прием которого не рекомендован во время беременности. Доказано, что дибутифталат, содержащийся в оболочке препарата, способствует формированию аномалий развития мочеполовой системы у плода. Помимо пероральных форм месалазина необходимо применять препараты местной терапии, которые назначаются при поражении дистальных отделов толстой кишки или левостороннем поражении. Комбинированная терапия препаратами 5-АСК эффективнее монотерапии пероральным месалазином при легком и среднетяжелом ЯК. Среди препаратов 5-АСК для местной терапии выделяют свечи (их действие распространяется только на прямую кишку), пену (для лечения воспаления в прямой и сигмовидной кишке) и микроклизмы (достигают левого изгиба ободочной кишки).

Противовоспалительный эффект месалазина преимущественно местный (на слизистую оболочку кишечника), поэтому важны концентрация препарата, контактирующего с кишечной стенкой, и длительность такого контакта. Противовоспалительное действие пероральных форм 5-АСК реализуется с помощью специальных фармакологических технологий, что помогает поддерживать высокую концентрацию месалазина на всем протяжении толстой кишки и тем самым способствует длительной ремиссии заболевания [31]. Высвобождение месалазина в просвет кишечника зависит от формы выпуска лекарственного средства, его оболочки, структуры и pH среды. Особенностью одного из препаратов 5-АСК Пентаса является то, что высвобождение месалазина не зависит от pH и терапевтический эффект обеспечивается на всем протяжении от двенадцатиперстной до прямой кишки.

Таблетки Пентаса представляют собой микрогранулы месалазина, покрытые оболочкой из этилцеллюлозы. Действие препарата начи-

нается уже через 15–20 минут после его приема. При этом высвобождение месалазина происходит непрерывно с постоянной скоростью доставки лекарственного вещества на всем протяжении ЖКТ. К преимуществам препарата Пентаса в гранулах относятся отсутствие демпинга дозы, что исключает высокие концентрации в плазме крови, хорошая переносимость большинством пациентов, у которых ранее отмечалась непереносимость сульфасалазина, а также отсутствие неблагоприятного влияния на подвижность сперматозоидов.

При использовании препаратов месалазина крайне важен такой аспект, как комплаентность: несоблюдение рекомендаций приема препаратов 5-АСК опасно рецидивом заболевания.

Гибкое дозирование один-два раза в сутки и широкий диапазон форм выпуска препарата Пентаса (в том числе суппозиторий в дозе 1 г для местного применения) повышают комплаентность и качество жизни пациентов [32].

Согласно Европейскому консенсусу ЕССО и Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению язвенного колита, для индукции ремиссии месалазин назначают в дозе 2–4 г/сут (в зависимости от эндоскопической активности) перорально в сочетании с местной терапией препаратами 5-АСК или местными ГКС. Частота приема препарата – одна из составляющих высокой приверженности терапии, а следовательно, снижения риска развития рецидива заболевания, потребности в хирургических вмешательствах, госпитализации и соответственно экономических затрат на лечение больных ЯК [33]. У пациентов, не приверженных терапии 5-АСК, риск рецидива в пять раз выше [34].

По данным Капе и соавт., приверженность пациентов с ЯК поддерживающей терапии составляет 39% при двукратном, 27% при трехкратном и 6% при четырехкратном приеме препарата. Приверженность терапии 5-АСК представляется основой для достижения лучших



результатов лечения у пациентов с ЯК и остается определяющим фактором, ассоциированным с рецидивом заболевания.

Идентифицированы следующие факторы, определяющие приверженность лечению: пол, возраст, прием ГКС, влияние сопутствующего диагноза или иного хронического заболевания. Например, результаты регрессионного анализа показали, что мужчины пожилого возраста (старше 60 лет), принимавшие ГКС, имели более высокую приверженность приему 5-АСК. Отсутствие приверженности терапии у пациентов с хроническими заболеваниями достигает 50% в развитых странах. В развивающихся странах этот показатель еще выше. Отсутствие приверженности у пациентов ВЗК связано с повышением активности заболевания, рецидивом заболевания, потерей ответа к анти-ФНО-терапии, высокой морбидностью и смертностью (например, от колоректального рака), повышением расходов на медицинское обслуживание, низким качеством жизни и высокой частотой инвалидности. При достижении клинического ответа доза препаратов 5-АСК может быть уменьшена до 2 г/сут.

Согласно Российским клиническим рекомендациям, для поддерживающей терапии месалазин (5-АСК) назначается перорально 1,5–2 г/сут. Дополнительно рекомендуется ректальное введение месалазина 1–2 г три раза в неделю [35]. Назначение 5-АСК в дозах ниже рекомендованных или их самостоятельное снижение пациентом могут привести к срыву клинической ремиссии. Эффективность месалазина при БК ограничена. В случае первой легкой атаки БК илеоцекальной локализации при достижении клинической ремиссии (индекс активности болезни Крона ≤ 150) допустима поддерживающая противорецидивная терапия месалазином или сульфасалазином не менее 2 г/сут, однако доказательной базы для этого положения пока нет [26].

При ВЗК крайне важна своевременная оценка эффективности проводимой терапии. В ходе ведения

больного возможна неинвазивная оценка заживления слизистой оболочки (эндоскопической ремиссии, адекватности поддерживающей терапии) – исследование концентрации фекального кальпротектина с периодичностью не реже одного раза в три месяца. Отсутствие эффекта при использовании пероральных форм 5-АСК в сочетании с местным месалазином – показание к назначению ГКС. В настоящее время помимо системных ГКС (преднизолон, метилпреднизолон) доступны топические формы ГКС – будесонид для лечения БК илеоцекальной локализации легкой и среднетяжелой атаки и будесонид ММХ (мультиматричная система доставки – Кортимент) в случае легкой и среднетяжелой атаки ЯК при проктите, левостороннем и тотальном поражении. Технология ММХ способствует целенаправленной доставке препарата по всей длине толстой кишки с минимизированными побочными системными эффектами. Активные субстанции препарата защищены от кислотной среды и ферментов верхних отделов ЖКТ. Благодаря ММХ-технологии индукция ремиссии ЯК легкой и среднетяжелого течения достигается в течение восьми недель применения Кортимента при однократном режиме дозирования, что с учетом низкой частоты системных побочных эффектов повышает приверженность пациентов терапии. ГКС не применяются в качестве поддерживающей терапии ВЗК, а также назначаются на период не более 12 недель [36]. Во время терапии и в течение 12 недель после окончания приема ГКС необходимо в ранние сроки распознать формирование гормональной зависимости и резистент-

ности к ним, поскольку следующая степень лечения больших ВЗК предполагает назначение иммуносупрессорной и биологической терапии.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), применяемые при ВЗК, способствуют увеличению длительности периода ремиссии, снижению риска рецидивов, преодолению гормонозависимости и гормонорезистентности, уменьшению частоты оперативных вмешательств и улучшению качества жизни больных [37]. При ВЗК применяют следующие ГИБП: инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол или ведолизумаб (табл. 2). Для больных с активной БК со стероидорезистентностью, стероидозависимостью или при неэффективности иммуносупрессоров (рецидив через 3–6 месяцев после отмены ГКС на фоне АЗА/6-МП (6-меркаптопурина)) показана биологическая терапия в виде индукционного курса с последующим переходом на длительное поддерживающее лечение [38]. Отсутствие ответа на биологическую терапию определяется в течение 12 недель. После достижения ремиссии любым из биологических препаратов следует перейти к поддерживающей терапии (с иммуносупрессорами или без них) по схеме, указанной в инструкции по применению [38]. Для повышения эффективности лечения инфликсимаб рекомендуется комбинировать с иммуносупрессорами (АЗА 2 мг/кг или 6-МП 1,5 мг/кг) [39]. Для адалимумаба, голимумаба, цертолизумаба пэгولا целесообразность такой комбинации не доказана [40, 41]. При эффективности индукционного курса биологических препаратов поддерживающая терапия проводится ими же как минимум

Таблица 2. Сравнительная характеристика генно-инженерных биологических препаратов

Препарат	Показания	Способ введения	Принцип действия
Ведолизумаб	ЯК/БК	Внутривенно	Селективный
Инфликсимаб	ЯК/БК	Внутривенно	Системный
Адалимумаб	ЯК/БК	Подкожно	Системный
Голимумаб	ЯК	Подкожно	Системный
Цертолизумаба пэгол	БК	Подкожно	Системный

гастроэнтерология



в течение двух лет. Ранняя отмена препаратов, как правило, приводит к рецидиву заболевания в короткие сроки [42].

В настоящее время зарегистрированы биосимиляры (биоаналоги) анти-ФНО-препаратов, схожие с оригинальными биологическими лекарственными средствами по эффективности и безопасности, однако их взаимозаменяемость с оригинальными препаратами не доказана. Потеря ответа на анти-ФНО-терапию может привести к нарастающей активности заболевания, осложнениям и необходимости хирургического лечения [35].

Заключение

Адекватная и своевременная диагностика ВЗК чрезвычайно важна для успешного лечения и прогноза заболевания в целом. Поздние сроки первичной диагностики ВЗК как в России, так и в странах Европы могут быть обусловлены наличием определенных недостатков в организации медицинской помощи больным, например ограниченным применением диагностических алгоритмов, отсутствием четкого порядка оказания помощи и маршрутизации пациентов на различных этапах оказания медицинской помощи.

В связи с этим особую актуальность приобретает создание региональных и городских центров ВЗК – объединений специалистов и ресурсов здравоохранения на базе лечебных учреждений, включающих гастроэнтерологов, колопроктологов, эндоскопистов, морфологов, специалистов УЗИ и лучевой диагностики, знакомых с проблематикой ВЗК. Мультидисциплинарный подход к лечению больных ВЗК позволит в ранние сроки выбрать индивидуальную эффективную стратегию лечения, модифицировать течение болезни и улучшить качество жизни пациентов. ©

Литература

1. M'Koma A.E. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem // Clin. Med. Insights. Gastroenterol. 2013. Vol. 6. P. 33–47.
2. Burisch J., Pedersen N., Cukovic-Cavka S. et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort // Gut. 2014. Vol. 63. № 4. P. 588–597.
3. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008.
4. Scaldaferrri F., Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis // J. Dig. Dis. 2007. Vol. 8. № 4. P. 171–178.
5. Zeissig S., Bürgel N., Günzel D. et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease // Gut. 2007. Vol. 56. № 1. P. 61–72.
6. Fava F., Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: friend or foe? // World J. Gastroenterol. 2011. Vol. 17. № 5. P. 557–566.
7. Jostins L., Ripke S., Weersma R.K. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease // Nature. 2012. Vol. 491. № 7422. P. 119–124.
8. Maillard M.H., Snapper S.B. Cytokines and chemokines in mucosal homeostasis / Targan S.R., Shanahan F., Karp L.C., eds. Inflammatory bowel disease. Translating basic science into clinical practice. Chichester: WileyBlackwell, 2010. P. 119–156.
9. Levine B., Mizushima N., Virgin H.W. Autophagy in immunity and inflammation // Nature. 2011. Vol. 469. № 7330. P. 323–335.
10. Kaser A., Blumberg R.S. Autophagy, microbial sensing, endoplasmic reticulum stress, and epithelial function in inflammatory bowel disease // Gastroenterology. 2011. Vol. 140. № 6. P. 1738–1747.
11. Masopust D., Choo D., Vezys V. et al. Dynamic T cell migration program provides resident memory within intestinal epithelium // J. Exp. Med. 2010. Vol. 207. № 3. P. 553–564.
12. Feagan B.G., Rutgeerts P., Sands B.E. et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 8. P. 699–710.
13. Peyrin-Biroulet L., Desreumaux P., Sandborn W.J., Colombel J.F. Crohn's disease: beyond antagonists of tumour necrosis factor // Lancet. 2008. Vol. 372. № 9632. P. 67–81.
14. Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management // J. Crohns Colitis. 2012. Vol. 6. № 10. P. 991–1030.
15. Гастроэнтерология. Национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР Медиа, 2008.
16. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: Издательство «Триада», 2002.
17. Fiorino G., Danese S. Diagnostic delay in Crohn's disease: time for red flags // Dig. Dis. Sci. 2016. Vol. 61. № 11. P. 3097–3098.
18. Vavricka S.R., Spigaglia S.M., Rogler G. et al. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease // Inflamm. Bowel Dis. 2012. Vol. 18. № 3. P. 496–505.
19. Ghosh S., Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey // J. Crohns Colitis. 2007. Vol. 1. № 1. P. 10–20.
20. Pellino G., Sciaudone G., Selvaggi F., Riegler G. Delayed diagnosis is influenced by the clinical pattern of Crohn's disease and affects treatment outcomes and quality of life in the long term: a cross-sectional study of 361 patients in Southern Italy // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 27. № 2. P. 175–181.
21. Li Y., Ren J., Wang G. et al. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with increased rate of abdominal surgery: a retrospective study in Chinese patients // Dig. Liver Dis. 2015. Vol. 47. № 7. P. 544–548.
22. Lee D.W., Koo J.S., Choe J.W. et al. Diagnostic delay in inflammatory bowel disease increases the risk of intestinal



Пентаса®
месалазин



Реклама



Язвенный колит под контролем: от индукции к ремиссии²

1. In the US, Shire US, Inc. sells PENTASA® under a trademark license from Ferring and in Japan Kyorin distributes PENTASA®. Source: IMS Health 2014. Контроль – лечение обострения, поддержание ремиссии и длительная терапия (инструкция по применению препарата Пентаса).
2. Dignass A. et al. Symptoms resolution and clinical remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: analysis of the PODIUM trial. ECCO poster 2013 P360.

Краткая информация о препарате Пентаса®

Регистрационный номер: П N010197. **Торговое наименование препарата:** Пентаса®. **МНН:** месалазин. **Лекарственная форма:** таблетки с пролонгированным высвобождением, 500 мг. **Показания к применению:** язвенный колит легкой или средней степени тяжести; болезнь Крона. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к салicyлатам и другим компонентам препарата; тяжелая печеночная или почечная недостаточность; детский возраст до 6 лет. Если есть одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата следует обязательно проконсультироваться с врачом. **Полный перечень ограничений и информация по применению при беременности и в период грудного вскармливания** содержится в инструкции по применению препарата. **Способ применения и дозы:** таблетки рекомендуется принимать после еды, не разжевывая и не измельчая. Для облегчения проглатывания таблетку можно разделить на несколько частей или растворить в 50 мл холодной воды непосредственно перед приемом. **Взрослые:** острый период: дозировка подбирается индивидуально. Рекомендованная доза в период обострения – до 4 г в сутки, разделенных на 2-4 приема. **Поддерживающая терапия:** дозировка подбирается индивидуально. Рекомендуемая доза – 2 г в сутки. Для лечения болезни Крона препарат может быть назначен в суточной дозе до 4 г, разделенной на несколько приемов. **Дети старше 6 лет:** острый период: дозировка подбирается индивидуально, рекомендованная доза в период обострения – 30-50 мг месалазина на 1 кг массы тела в сутки в несколько приемов, максимальная разовая доза – не более 75 мг/кг/сутки, максимальная суточная доза – не более 4 г. **Поддерживающая терапия:** доза подбирается индивидуально. **Рекомендованная поддерживающая доза – 15-30 мг/кг/сутки, разделенная на несколько приемов, максимальная суточная доза – не более 2 г (4 г – для лечения болезни Крона).** Детям с массой тела менее 40 кг рекомендуется назначать ½ дозы взрослых, детям с массой тела более 40 кг рекомендуется назначать дозы для взрослых. **Продолжительность терапии** определяется лечащим врачом. **Побочное действие.** Наиболее часто: диарея, тошнота, боль в животе, головная боль, рвота и кожные высыпания. **Полный перечень побочных эффектов, взаимодействий и особых указаний** содержится в инструкции по применению препарата. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Держатель регистрационного удостоверения и производитель:** Ферринг Интернешнл Сентер СА, Сан-Пре, Швейцария. С претензиями обращаться по адресу: ООО «Ферринг Фармасетикалз», 115054, г. Москва, Космодамианская наб., 52, стр. 4. Тел.: (495) 287-03-43.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Пентаса®.

Регистрационный номер: ЛП-002648. **Торговое наименование препарата:** Пентаса®. **МНН:** месалазин. **Лекарственная форма:** гранулы с пролонгированным высвобождением для приема внутрь. **Состав на 1 пакетик:** дозировка 1 г: действующее вещество: месалазин 1000 мг; вспомогательные вещества: этилцеллюлоза 4-15 мг, повидон К 29/32 50 мг; дозировка 2 г: действующее вещество: месалазин 2000 мг; вспомогательные вещества: этилцеллюлоза 8-30 мг, повидон К 29/32 100 мг. **Показания к применению:** язвенный колит легкой или средней степени тяжести; болезнь Крона. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к салicyлатам и другим компонентам препарата; тяжелая печеночная или почечная недостаточность; детский возраст до 6 лет. Если есть одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата следует обязательно проконсультироваться с врачом. **Полный перечень ограничений и информация по применению при беременности и в период грудного вскармливания** содержится в инструкции по применению препарата. **Способ применения и дозы:** гранулы рекомендуется принимать после еды, не разжевывая. Содержимое одного пакетика высыпать на язык и запить водой или апельсиновым соком. **Взрослые:** острый период: дозировка подбирается индивидуально. Рекомендованная доза в период обострения – до 4 г в сутки, разделенных на 2-4 приема. **Поддерживающая терапия:** дозировка подбирается индивидуально. Рекомендуемая доза – 2 г в сутки. Для лечения болезни Крона препарат может быть назначен в суточной дозе до 4 г, разделенной на несколько приемов. **Дети старше 6 лет:** острый период: дозировка подбирается индивидуально, рекомендованная доза в период обострения – 30-50 мг месалазина на 1 кг массы тела в сутки в несколько приемов, максимальная разовая доза – не более 75 мг/кг/сутки, максимальная суточная доза – не более 4 г. **Поддерживающая терапия:** доза подбирается индивидуально. **Рекомендованная поддерживающая доза – 15-30 мг/кг/сутки, разделенная на несколько приемов, максимальная суточная доза – не более 2 г (4 г – для лечения болезни Крона).** Детям с массой тела менее 40 кг рекомендуется назначать ½ дозы взрослых, детям с массой тела более 40 кг рекомендуется назначать дозы для взрослых. **Продолжительность терапии** определяется лечащим врачом. **Побочное действие.** Наиболее часто: диарея, тошнота, боль в животе, головная боль, рвота и кожные высыпания. **Полный перечень побочных эффектов, взаимодействий и особых указаний** содержится в инструкции по применению препарата. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Держатель регистрационного удостоверения и производитель:** Ферринг Интернешнл Сентер СА, Сан-Пре, Швейцария. С претензиями обращаться по адресу: ООО «Ферринг Фармасетикалз», 115054, г. Москва, Космодамианская наб., 52, стр. 4. Тел.: (495) 287-03-43.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Пентаса®.

Регистрационный номер: П N010197/01. **Лекарственная форма:** суппозитории ректальные 1,0 г. **Показания к применению:** язвенный колит с поражением дистальных отделов толстой кишки (язвенный проктит). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, тяжелое поражение печени и/или почек, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, геморрагический диатез; противопоказан для применения в педиатрической практике. **С осторожностью:** аллергия на сульфосалозин, так как возможны реакции гиперчувствительности к салicyлатам, нарушение функции печени и почек. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** допускается применять по времени беременности, только если ожидаемая польза превышает над потенциальным риском для плода. На последних 2-4 неделях беременности прием препарата следует отменить. На время приема препарата грудное вскармливание следует прекратить. **Способ применения и дозы:** по 1 суппозиторию 1-2 раза в день. Максимальная суточная доза составляет 6-8 суппозитория. Если в течение 10 минут после введения суппозитория выведется, то следует ввести другой суппозиторий. Средняя продолжительность лечения составляет 8-12 недель. Максимальная длительность лечения, включая поддерживающую и противорецидивную терапию, не ограничена. **Побочное действие:** наиболее часто – диарея, тошнота, боль в животе, головная боль, рвота, кожные высыпания. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Производитель:** Ферринг Интернешнл Сентер СА, Сан-Пре, Швейцария. С претензиями и за дополнительной информацией обращаться по адресу: ООО «Ферринг Фармасетикалз», 115054, г. Москва, Космодамианская наб., 52, стр. 4. Тел.: (495) 287-03-43.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата Пентаса®.

GASTRO/PENTASA/003/2018



ООО «НоваМедика»
125047, Москва, 1-ая Брестская ул., д. 29
Тел.: (495) 230 0290
E-mail: novamedica@novamedica.com
www.novamedica.com



ООО «ФЕРРИНГ ФАРМАСЕТИКАЛЗ»
115054, Москва, Космодамианская наб., д. 52, стр. 4,
БЦ «Риверсайд Тауэрз»
Тел.: (495) 287 0343, факс: (495) 287 0342
E-mail: info@ferring.ru, www.ferring.ru



- surgery // World J. Gastroenterol. 2017. Vol. 23. № 35. P. 6474–6481.
23. Nahon S., Lahmek P., Lesgourgues B. et al. Diagnostic delay in a French cohort of Crohn's disease patients // J. Crohns Colitis. 2014. Vol. 8. № 9. P. 964–969.
 24. Danese S., Fiorino G., Mary J.Y. et al. Development of Red Flags Index for early referral of adults with symptoms and signs suggestive of Crohn's disease: an IOIBD Initiative // J. Crohns Colitis. 2015. Vol. 9. № 8. P. 601–606.
 25. Jess T., Loftus E.V.Jr., Velayos F.S. et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota // Gastroenterology. 2006. Vol. 130. № 4. P. 1039–1046.
 26. Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O. et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management // J. Crohns Colitis. 2010. Vol. 4. № 1. P. 28–62.
 27. Carter M.J., Lobo A.J., Travis S.P. et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults // Gut. 2004. Vol. 53. Suppl. 5. P. V1–16.
 28. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Подикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения // Фарматека. 2013. № 2. С. 42–46.
 29. Ham M., Moss A.C. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis // Expert. Rev. Clin. Pharmacol. 2012. Vol. 5. № 2. P. 113–123.
 30. M'Koma A.E. Diagnosis inflammatory bowel disease: an expanding global health problem // Clin. Med. Insights Gastroenterol. 2013. Vol. 6. P. 33–47.
 31. D'Inca R., Paccagnella M., Cardin R. et al. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19. № 34. P. 5665–5670.
 32. Freeman H.J. Medical management of ulcerative colitis with a specific focus on 5-aminosalicylates // Clin. Med. Insights Gastroenterol. 2012. Vol. 5. P. 77–83.
 33. Lachaine J., Yen L., Beauchemin C., Hodgkins P. Medication adherence and persistence in the treatment of Canadian ulcerative colitis patients: analyses with the RAMQ database // BMC Gastroenterol. 2013. Vol. 13. ID23.
 34. Kane S., Huo D., Aikens J., Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis // Am. J. Med. 2003. Vol. 114. № 1. P. 39–43.
 35. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита // Колопроктология. 2017. № 1 (59).
 36. Steinhart A.H., Ewe K., Griffiths A.M. et al. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. Vol. 4. CD000301.
 37. Князев О.В., Чурикова А.А. Антицитокиновая терапия и качество жизни больных воспалительными заболеваниями кишечника // Доказательная гастроэнтерология. 2014. № 2. С. 17–23.
 38. Feagan B.G., Sandborn W.J., Baker J.P. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha, in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 21. № 4. P. 373–384.
 39. Colombel J.F., Sandborn W.J., Reinisch W. et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. № 15. P. 1383–1395.
 40. Yarur A.J., Rubin D.T. Therapeutic drug monitoring of anti-tumor necrosis factor agents in patients with inflammatory bowel diseases // Inflamm. Bowel Dis. 2015. Vol. 21. № 7. P. 1709–1718.
 41. Steenholdt C., Bendtzen K., Brynskov J., Ainsworth M.A. Optimizing treatment with TNF inhibitors in inflammatory bowel disease by monitoring drug levels and antidrug antibodies // Inflamm. Bowel Dis. 2016. Vol. 22. № 8. P. 1999–2015.
 42. Panaccione R., Ghosh S., Middleton S. et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis // Gastroenterology. 2014. Vol. 146. № 2. P. 392–400.e3.

Relevant Problems of Diagnosis and Therapy of Inflammatory Bowel Diseases

A.V. Kagramanova, A.I. Parfyonov, O.V. Knyazev

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Health Department of Moscow

Contact person: Anna Valeryevna Kagramanova, kagramanova@me.com

Inflammatory bowel disease (IBD) occupies one of the leading positions in the structure of diseases of the gastrointestinal tract due to the severity of the course, the frequency of complications and mortality. Late, untimely diagnosis of IBD leads to an increase in the frequency of relapses, the number of severe forms of the disease, complications and increases the frequency of complex surgical interventions, and consequently, the percentage of young patients of working age disability. The article analyzes the current approaches to the diagnosis and therapy of IBD. It is important to inform therapists and doctors of other specialties about the GCS diagnosis basic principles. This will ensure an adequate approach to the selection of personalized treatment regimen for IBD. The conclusion is made about the need for early detection of resistance to therapy with glucocorticoids and administration in the presence of indications of immunosuppressive, biological therapy, as well as surgical treatment in the case of life-threatening complications.

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, timely diagnosis, adherence to therapy

06 сентября **2018**

**XXVII Научно-практическая конференция
ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЕЗНЕЙ
ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ
С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ
МЕДИЦИНЫ**

**Москва, Новый Арбат, 36
Здание правительства Москвы**

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7 (495) 699-14-65; 699-81-84
info@medq.ru; www.medq.ru



Актуальные вопросы лечения и профилактики дивертикулярной болезни

Е.А. Сабельникова

Адрес для переписки: Елена Анатольевна Сабельникова, e.sabelnikova@mknc.ru

В статье представлен обзор литературы по актуальным вопросам лечения симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни и профилактики рецидивов. Согласно результатам последних исследований, количество пациентов с дивертикулярной болезнью ежегодно увеличивается, пропорционально этому возрастает число осложнений данного заболевания. Несмотря на множество проведенных клинических исследований и опубликованных рекомендаций, вопросы выбора лекарственных препаратов, их дозировок и длительности приема остаются открытыми. Основопологающими принципами лечения больных с симптоматической неосложненной дивертикулярной болезнью в настоящее время считаются употребление достаточного количества пищевых волокон, циклическое применение противовоспалительных препаратов и рифаксимина-α.

Ключевые слова: симптоматическая неосложненная дивертикулярная болезнь толстой кишки, дивертикулит, лечение, месалазин, рифаксимин-α

Дивертикулы толстой кишки относятся к наиболее частому анатомическому образованию, которое выявляют при выполнении рутинной колоноскопии [1]. Различают несколько понятий, связанных с дивертикулярной болезнью (ДБ):

- ✓ бессимптомную форму ДБ (дивертикулез) – наличие дивертикулов толстой кишки без каких-либо клинических проявлений заболевания;
- ✓ неосложненную форму с клиническими проявлениями (клинически выраженный дивертикулез), обусловленными висцеральной

гиперчувствительностью ободочной кишки, играющей одну из ведущих ролей в развитии клинических симптомов заболевания [2];

- ✓ осложненную форму ДБ ободочной кишки с воспалением и другими осложнениями, связанными с наличием дивертикулов.

Неосложненная форма ДБ с клиническими проявлениями (symptomatic uncomplicated diverticular disease, SUDD) характеризуется абдоминальным болевым синдромом у пациентов с дивертикулами ободочной кишки в отсутствие макроскопических признаков колита или дивертикулита.

Дивертикулит диагностируется при макроскопическом воспалении слизистой оболочки дивертикулов и может приводить к развитию осложнений. При неосложненном дивертикулите наблюдается утолщение стенки ободочной кишки, по данным ультразвукового исследования (УЗИ) толстой кишки, магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ). При осложненном течении имеют место признаки абсцесса, перитонита, обструкции, свищи или кровотечение.

Сегментарный колит, связанный с ДБ, – еще одна форма заболевания, которая, по мнению ряда исследователей, относится к предвестникам воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в силу эндоскопических и гистологических характеристик [3].

В настоящее время показатель истинной распространенности ДБ неизвестен. Результаты последних исследований указывают на рост числа вновь выявляемых больных в мире. Ранее считалось, что распространенность ДБ в высокоразвитых странах Европы и Америки, где отмечается дефицит в рационе пищевых волокон, существенно выше, чем в странах Азии и Африки [4, 5]. Кроме того, в странах с преобладанием представителей европеоидной расы чаще регистрируется левостороннее располо-

жение дивертикулов в ободочной кишке [6], в азиатских странах – правостороннее.

Как известно, распространенность ДБ увеличивается с возрастом. В США около 70% больных – лица в возрасте 80 лет и старше, в европейских странах около 50–60% пациентов данной возрастной группы имеют ДБ [1]. Ежегодно число госпитализаций по поводу ДБ превышает 300 000, что требует затрат в размере 2,4 млрд долларов [1].

По данным исследований, проведенных в США с 1998 по 2005 г., общее число госпитализаций по поводу острого дивертикулита увеличилось с 120 500 в 1998 г. до 151 900 в 2005 г. (на 26%). При этом частота госпитализаций среди лиц в возрасте от 18 до 44 лет возросла на 82%, среди лиц в возрасте 45–74 лет – на 36%. Число операций, проведенных по поводу осложненного дивертикулита, увеличилось с 16 100 до 22 500, причем также за счет лиц более молодого возраста (от 18 до 44 лет – 73%) [7]. В европейских странах ежегодно регистрируется около 13 000 летальных исходов от осложненной ДБ [8].

Примерно у 80% пациентов с дивертикулами толстой кишки симптоматика отсутствует. В то же время почти у 20% не исключено развитие клинических симптомов – симптоматической неосложненной ДБ. У 15% из них в конечном итоге заболевание может протекать с осложнениями [9].

Симптоматическая неосложненная ДБ клинически проявляется периодической болью в животе, вздутием живота, нарушением частоты и формы стула. Эти симптомы схожи с таковыми синдрома раздраженного кишечника (СРК), что в ряде случаев затрудняет постановку правильного диагноза. Вместе с тем для больных СРК характерна боль в животе без четкой локализации. При ДБ боль чаще локализуется в одном месте, чаще в левой подвздошной области. Имеются также различия в длительности болевого синдрома: при СРК боль кратковременна, при ДБ она сохраняется более суток [10]. Диагностика ДБ основана на физическом осмотре, результатах ла-

бораторных и инструментальных исследований (колоноскопия, УЗИ толстой кишки, КТ и/или МРТ). При подозрении на дивертикулит и его осложнения предпочтение отдается менее инвазивным инструментальным методам. Чувствительность и специфичность абдоминального УЗИ толстой кишки и КТ практически сопоставимы. Тем не менее КТ считается золотым стандартом диагностики дивертикулита и его осложнений. Применение КТ и МРТ в качестве скрининговых методов диагностики ДБ ограничено в силу недоступности и высоких финансовых затрат [11].

Причины развития ДБ остаются не до конца изученными. Традиционно считается, что ограниченное употребление пищевых волокон служит предрасполагающим фактором развития ДБ. Дефицит растительной клетчатки приводит к уменьшению объема и повышению плотности каловых масс, что на фоне нарушения моторики повышает внутрипросветное давление. В участках, испытывающих повышенную нагрузку, возникают пролапсы слизистой оболочки. Впоследствии формируются дивертикулы. При скудном употреблении клетчатки в стенке кишки существенно увеличиваются доля коллагена 3-го типа и концентрация эластина, что снижает растяжимость и вязкоупругие свойства соединительной ткани. Она становится более плотной и хрупкой. Одновременно в стенке кишки снижается число клеток Кахаля (основных пейсмейкеров моторики) и количество нейронов в интрамуральных ганглиях, что усугубляет выраженность двигательных нарушений и формирует порочный круг. Как правило, развитие дивертикулита связывают с обструкцией шейки дивертикула частицей плотного кала, в результате чего возникают ишемические изменения в шейке дивертикула и воспаление в его стенке.

В то же время некоторые исследователи полагают, что в развитии ДБ и ее осложнений ведущую роль играют изменения состава микробиоты кишечника [12, 13].

Считается, что нарушения состава микробиоты способны приводить к развитию дивертикулита даже в отсутствие уплотненных фекальных масс. Наличие дефектов в иммунной системе и нарушение барьерной функции слизистой оболочки являются причинами повышенной адгезии бактерий к слизистой оболочке, способствуют их транслокации и развитию воспалительной реакции с высвобождением провоспалительных цитокинов. Нарушение соотношения анаэробных и аэробных бактерий в составе микробиоты кишечника при дефиците пищевых волокон также индуцирует иммунные реакции, связанные с накоплением коллагена в тканях, и приводит к структурным изменениям слизистой оболочки толстой кишки. Кроме того, рацион с низким содержанием пищевых волокон служит причиной избыточного бактериального роста, что также способствует повышению кишечного внутрипросветного давления и провоцирует развитие клинических симптомов и осложнений у больных ДБ.

Таким образом, патогенез ДБ – сложный процесс взаимодействий микробиоты кишечника и других этиопатогенетических факторов. Считается, что совокупность всех факторов риска (курение, ожирение, возраст, дефицит клетчатки в рационе и др.) на фоне изменения состава микробиоты кишечника увеличивает вероятность развития дивертикулита и его осложнений у пациентов с симптоматической неосложненной ДБ. Дискутабельным остается вопрос лечения симптоматической неосложненной ДБ, профилактики ее рецидивов и предотвращения развития дивертикулита. В рекомендациях и руководствах многих стран основные методы лечения ДБ сводятся к облегчению болевого синдрома, коррекции состава кишечной микрофлоры и изменению рациона питания с увеличением количества пищевых волокон.

На протяжении нескольких лет одной из основных рекомендаций по лечению неосложненной ДБ остается диетическая кор-



рекция рациона с его обогащением продуктами, содержащими клетчатку, или дополнительное применение специальных добавок в виде пищевых волокон. Как показывают данные ряда исследований, пищевые волокна положительно влияют на уменьшение клинических симптомов при неосложненной ДБ. У пациентов с ДБ в составе кишечной микробиоты снижается доля таких бактерий, как *Clostridium cluster IV*, *Clostridium cluster IX*, *Fusobacterium* и *Lactobacillaceae*, обладающих противовоспалительными свойствами, что влияет на иммунную защиту слизистой оболочки [13]. Результаты других исследований показывают, что микробиота кишечника подвержена быстрым положительным изменениям при добавлении в рацион пищевых волокон. Именно поэтому употребление пищи с высоким содержанием клетчатки – перспективный вариант лечения пациентов с ДБ [14].

Аналогичные выводы опубликованы в одном из последних метаанализов [15]. Метаанализ включал все рандомизированные (открытые, слепые и/или плацебоконтролируемые) и нерандомизированные исследования, в том числе все работы на немецком, французском, итальянском и испанском языках, опубликованные до октября 2016 г. На основании анализа данных ученые пришли к выводу, что отобранные исследования гетерогенны по количеству и качеству используемых волокон (несмотря на отдельную оценку пищевых волокон, входящих в пищевой рацион и используемых в качестве пищевой добавки) и характеризуются недостаточно высоким качеством. Поэтому исходя из имеющихся данных сделать однозначные выводы не представляется возможным. Однако авторы подчеркивают, что на основании результатов проведенных исследований можно рекомендовать добавление к рациону пищевых волокон для лечения симптоматической неосложненной ДБ. Не случайно во многих странах пищевые волокна включены в клинические

рекомендации по лечению симптоматической неосложненной ДБ [16–19].

Еще одним из вариантов лечения симптоматической неосложненной ДБ является применение пробиотиков. Как известно, пробиотики способны изменять микробный баланс и предотвращать избыточный бактериальный рост в ободочной кишке. В одном из последних систематических обзоров проанализированы данные 11 исследований (два двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых, пять открытых рандомизированных и четыре нерандомизированных открытых). Авторы обзора подчеркивают, что в данных исследованиях пробиотики продемонстрировали положительный клинический эффект [20]. Однако часть исследователей расценивают полученные данные лишь как положительную тенденцию, не позволяющую сделать однозначных выводов [9, 21].

К лекарственным препаратам, которые в течение длительного периода используются для лечения пациентов с ДБ и хорошо зарекомендовали себя, относятся месалазин и рифаксимин.

Месалазин (5-аминосалициловая кислота) – лекарственный препарат, который используется у пациентов с ВЗК в терапии первой линии. Однако благодаря противовоспалительному эффекту его успешно применяют при симптоматической неосложненной ДБ. Об этом свидетельствуют данные многочисленных исследований оценки эффективности месалазина у пациентов с данным заболеванием. Вместе с тем не все результаты проведенных исследований трактуются однозначно. Так, W. Kruis и соавт. в двойном слепом плацебоконтролируемом многоцентровом шестинедельном исследовании с участием пациентов с симптоматической неосложненной ДБ анализировали эффективность гранул месалазина 3 г/сут. По сравнению с плацебо положительный эффект был достигнут в группе пациентов «без отклонений от протокола» (per-protocol, PP) ($p=0,053$), в то

время как эффект в группе «всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению» (intent-to-treat, ИТТ) не отличался от эффекта плацебо ($p=0,374$). Последующая корректировка данных привела к значительным положительным изменениям в группе PP ($p=0,005$) и позволила авторам сделать вывод об эффективности препарата [22].

В итальянском многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании показана эффективность месалазина в комбинации с пробиотиком *Lactobacillus casei*. Исследователи оценивали клиническую ремиссию и предотвращение рецидивов. Положительный эффект был достигнут при циклическом применении месалазина 1,6 г/сут (десять дней в месяц в течение года) в комбинации с указанным пробиотиком [23].

Кроме того, эффективность месалазина при неосложненном течении ДБ анализировали в нескольких открытых рандомизированных исследованиях, результаты которых обобщены в одном из последних обзоров [9]. Однако анализ исследований проводился с использованием разных конечных точек, доз и продолжительности лечения, что не позволяет сделать однозначное заключение об эффективности препарата у пациентов с симптоматической неосложненной ДБ.

Итогом неоднозначной трактовки результатов проведенных исследований стали противоречивые рекомендации по применению месалазина у пациентов с неосложненной ДБ. Например, в итальянских руководствах утверждается: четких доказательств, что монотерапия месалазином способствует уменьшению клинических симптомов при симптоматической неосложненной ДБ, нет [18]. Между тем немецкие руководства рекомендуют при ДБ использовать данный препарат [24]. В российских рекомендациях по диагностике и лечению взрослых больных с ДБ ободочной кишки предусмотрен прием месалазина в виде циклической терапии еже-

месячно по десять дней в течение года в дозе 400 мг два раза в сутки при неосложненной форме с целью уменьшения клинической симптоматики [19].

Еще одним лекарственным средством, широко и успешно применяемым у российских пациентов с ДБ, является рифаксимин- α – антибиотик с минимальным всасыванием. Твердотельное рентгенографическое исследование показало, что формула рифаксиминона- α имеет два противоположно заряженных атома азота, обеспечивающих разность потенциалов ко всем значениям pH желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что предотвращает всасывание препарата путем пассивной диффузии. Вследствие минимального системного всасывания рифаксиминона- α достигает высоких концентраций в тканях (8000 мкг/г в образцах кала) после трех дней приема в суточной дозе 800 мг [25].

Рифаксимин- α – препарат широкого спектра действия, влияющий на грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные бактерии. Он также воздействует на вирулентность бактерий за счет ингибирования адгезии и транслокации [26, 27]. Помимо бактерицидного действия в отношении патогенов и противовоспалительных свойств рифаксиминона- α характеризуется положительным влиянием на состав кишечной микрофлоры [28]. В недавно проведенном метагеномном исследовании микробиома кишечника пациентов с различными заболеваниями ЖКТ и печени (СРК, ВЗК, цирроз и ДБ) на фоне применения рифаксиминона- α увеличивалась численность полезных бактерий тонкого кишечника при сохранении общего состава кишечного микробиома. Рифаксимин- α назначали в дозе 1200 мг/сут десять дней. Сбор образцов стула выполняли до начала терапии, по ее завершении и через месяц после курса лечения рифаксиминоном- α . По окончании курса лечения рифаксиминоном- α и через месяц отмечалось увеличение численности рода *Lactobacillus* при от-

сутствии изменений общего состава микробиома, даже после стратификации пациентов в соответствии с временными точками и типом заболевания [29].

Кроме того, в ряде исследований зафиксирован рост *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii* у пациентов, принимавших рифаксиминона- α [30–32].

Использование рифаксиминона- α при ДБ обобщено в двух систематических обзорах [33, 34]. Один из них [33], объединивший четыре проспективных рандомизированных исследования, показал, что 64% пациентов, получавших комплексное лечение «рифаксимин- α + пищевые волокна (клетчатка)», имели безрецидивное течение заболевания и меньшее число осложнений в течение года по сравнению с 34,9% пациентов, получавших только клетчатку. Еще несколько клинических исследований подтвердили положительный эффект рифаксиминона- α и профиль его безопасности при циклическом применении (семь – десять дней ежемесячно в течение трех месяцев) [35, 36].

Таким образом, широкий спектр антимикробной активности в совокупности с эубиотическим эффектом послужил основой для включения рифаксиминона- α в рекомендации многих европейских стран [16–18, 37] по лечению пациентов с симптоматической неосложненной ДБ, а также для профилактики острого дивертикулита. В российских рекомендациях по лечению ДБ сказано, что применение рифаксиминона- α 400 мг два раза в день в течение недели один раз в месяц в течение года в дополнение к высокошлаковой диете повышает результативность терапии в два раза [19].

Профилактика острого дивертикулита у больных с симптоматической неосложненной ДБ предполагает снижение влияния факторов риска, увеличение в рационе пищевых волокон, применение лекарственных средств с противовоспалительной активностью (месалазин) и рифаксиминона- α . Рекомендуется также ограничить

прием препаратов, характеризующихся высоким риском развития кровотечения и перфорации, в частности нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикоидов и опиатов.

По мнению диетологов, количество клетчатки, необходимое для профилактики развития ДБ и ее осложнений, в среднем составляет 14 г на 1000 ккал, или 25 г для взрослых женщин и 38 г для взрослых мужчин [38]. В случае увеличения количества клетчатки только за счет пищевых продуктов (фруктов, овощей и злаков) рекомендуется поддерживать высокошлаковую диету за счет введения в рацион адекватного количества клетчатки в виде пищевых добавок.

Исследования эффективности месалазина в предотвращении рецидива дивертикулита после первого эпизода обострения продолжают. Так, N. Stollman и соавт. оценивали эффективность месалазина или его комбинации с *Bifidobacterium infantis* 35624 в годичном двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании. Достоверных различий в группах не выявлено [39].

В двух других исследованиях с участием 590 и 592 пациентов соответственно оценивали эффективность месалазина (в дозах 1,2, 2,4 или 4,8 г) в предотвращении рецидива дивертикулита. Результаты показали высокий процент безрецидивного течения (от 53 до 69%) в обеих группах. Однако эти показатели не отличались от показателей группы плацебо [40].

В недавно опубликованном Кокрейновском обзоре говорится, что эффективность месалазина в профилактике рецидива дивертикулита до конца не изучена в силу небольшого числа доступных гетерогенных исследований [41].

В немецких [24], польских [17], итальянских [21] и американских [39] руководствах использовать месалазин в качестве вторичной профилактики острого дивертикулита не рекомендуется.

На эффективность рифаксиминона в профилактике осложнений, а именно развития острого ди-



вертикулита указывали ранее М. Bianchi и соавт. [33]. Метаанализ, основанный на результатах четырех исследований, показал эффективность рифаксимины- α в комбинации с клетчаткой в целях предотвращения острого дивертикулита у пациентов с ДБ толстой кишки. G. Masoni и соавт. в плацебоконтролируемом исследовании также подтвердили эффективность рифаксимины- α в комбинации с клетчаткой для профилактики развития острого дивертикулита у пациентов с ДБ ($p=0,012$) [34]. Интерес представляет одно из последних ретроспективных исследований, подтвердивших эффективность циклического приема рифаксимины- α 400 мг два раза в сутки в течение семи дней в месяц каждые три месяца в течение года для предотвращения развития острого дивертикулита. Минимальное число реци-

дивов авторы отмечали между шестым и 12-м месяцами приема рифаксимины- α , что положительно сказывалось на качестве жизни пациентов [42]. Эффективность циклического применения рифаксимины- α для профилактики острого дивертикулита у больных с симптоматической неосложненной ДБ нашла отражение в резолюции Итальянского общества гастроэнтерологов [37]. Согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению взрослых больных ДБ ободочной кишки [19], профилактика рецидивов ДБ и ее осложнений предполагает коррекцию диеты (употребление растительной клетчатки в количестве не менее 25 г/сут), контроль частоты и консистенции стула, профилактику ожирения. Таким образом, международные практические руководства могут принципиально различаться подходами к лечению ДБ. Тем не ме-

нее основополагающие принципы общие – профилактика развития осложнений ДБ за счет употребления адекватного количества пищевых волокон и циклического применения противовоспалительных препаратов и рифаксимины- α в качестве лечения и профилактики рецидивов у больных с симптоматической неосложненной ДБ. В то же время в зависимости от индивидуальных особенностей возможно применение симптоматической терапии – спазмолитиков, пробиотиков и слабительных. Приходится констатировать, что, несмотря на большое количество опубликованных данных, касающихся лечения и профилактики ДБ, хорошо спланированных многоцентровых плацебоконтролируемых клинических исследований, которые в дальнейшем помогут оптимизировать терапевтический подход к лечению данной патологии, недостаточно. ☉

Литература

1. *Strate L.L., Modi R., Cohen E., Spiegel B.M.* Diverticular disease as a chronic illness: evolving epidemiologic and clinical insights // *Am. J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 107. № 10. P. 1486–1493.
2. *Clemens C.H., Samsom M., Roelofs J. et al.* Colorectal visceral perception in diverticular disease // *Gut.* 2004. Vol. 53. № 5. P. 717–722.
3. *Tursi A., Inchingolo C.D., Picchio M. et al.* Histopathology of segmental colitis associated with diverticulosis resembles inflammatory bowel diseases // *J. Clin. Gastroenterol.* 2015. Vol. 49. № 4. P. 350–351.
4. *Fong S.S., Tan E.Y., Foo A. et al.* The changing trend of diverticular disease in a developing nation // *Colorectal. Dis.* 2011. Vol. 13. № 3. P. 312–316.
5. *Alatise O.I., Arigbabu A.O., Agbakwuru E.A. et al.* Spectrum of colonoscopy findings in Ile-Ife Nigeria // *Niger. Postgrad. Med. J.* 2012. Vol. 19. № 4. P. 219–224.
6. *Tănase I., Păun S., Stoica B. et al.* Epidemiology of diverticular disease – systematic review of the literature // *Chirurgia (Bucur).* 2015. Vol. 110. № 1. P. 9–14.
7. *Etzioni D.A., Mack T.M., Beart R.W.Jr., Kaiser A.M.* Diverticulitis in the United States: 1998–2005: changing patterns of disease and treatment // *Ann. Surg.* 2009. Vol. 249. № 2. P. 210–217.
8. *Delvaux M.* Diverticular disease of the colon in Europe: epidemiology, impact on citizen health and prevention // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 18. Suppl. 3. P. 71–74.
9. *Carabotti M., Annibale B.* Treatment of diverticular disease: an update on latest evidence and clinical implications // *Drugs Context.* 2018. Vol. 7. ID212526.
10. *Cremon C., Bellacosa L., Barbaro M.R. et al.* Diagnostic challenges of symptomatic uncomplicated diverticular disease // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2017. Vol. 63. № 2. P. 119–129.
11. *Pfützer R.H., Kruis W.* Management of diverticular disease // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 12. № 11. P. 629–638.
12. *Daniels L., Philipszoon L.E., Boermeester M.A.* A hypothesis: important role for gut microbiota in the etiopathogenesis of diverticular disease // *Dis. Colon. Rectum.* 2014. Vol. 57. № 4. P. 539–543.
13. *Barbara G., Scaioli E., Barbaro M.R. et al.* Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease // *Gut.* 2017. Vol. 66. № 7. P. 1252–1261.
14. *David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N. et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome // *Nature.* 2014. Vol. 505. № 7484. P. 559–563.
15. *Carabotti M., Annibale B., Severi C., Lahner E.* Role of fiber in symptomatic uncomplicated diverticular disease: a systematic review // *Nutrients.* 2017. Vol. 9. № 2.
16. *Andersen J.C., Bundgaard L., Elbrønd H. et al.* Danish national guidelines for treatment of diverticular disease // *Dan. Med. J.* 2012. Vol. 59. № 5. C4453.
17. *Pietrzak A., Bartnik W., Szczepkowski M. et al.* Polish interdisciplinary consensus on diagnostics and treatment of colonic diverticulosis (2015) // *Pol. Przegl. Chir.* 2015. Vol. 87. № 4. P. 203–220.
18. *Binda G.A., Cuomo R., Laghi A. et al.* Practice parameters for the treatment of colonic diverticular disease: Italian Society of Colon and Rectal Surgery (SICCR) guidelines // *Tech. Coloproctol.* 2015. Vol. 19. № 10. P. 615–626.
19. *Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И. и др.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015. № 1. С. 65–80.



20. Lahner E., Bellisario C., Hassan C. et al. Probiotics in the treatment of diverticular disease. A systematic review // *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2016. Vol. 25. № 1. P. 79–86.
21. Cuomo R., Barbara G., Pace F. et al. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease // *United European Gastroenterol. J.* 2014. Vol. 2. № 5. P. 413–442.
22. Kruis W., Meier E., Schumacher M. et al. Randomised clinical trial: mesalazine (Salofalk granules) for uncomplicated diverticular disease of the colon – a placebo-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 37. № 7. P. 680–690.
23. Tursi A., Brandimarte G., Elisei W. et al. Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease – a double-blind, randomised, placebo-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 38. № 7. P. 741–751.
24. Kruis W., Germer C.T., Leifeld L., German Society for Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases and the German Society for General and Visceral Surgery. Diverticular disease: guidelines of the German Society for Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases and the German Society for General and Visceral Surgery // *Digestion.* 2014. Vol. 90. № 3. P. 190–207.
25. Jiang Z.D., Ke S., Palazzini E. et al. In vitro activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000. Vol. 44. № 8. P. 2205–2206.
26. Brown E.L., Xue Q., Jiang Z.D. et al. Pretreatment of epithelial cells with rifaximin alters bacterial attachment and internalization profiles // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010. Vol. 54. № 1. P. 388–396.
27. Schrodt C., McHugh E.E., Gawinowicz M.A. et al. Rifaximin-mediated changes to the epithelial cell proteome: 2-D gel analysis // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 7. P. e68550.
28. Ponziani F.R., Zocco M.A., D'Aversa F. et al. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation // *World J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 23. № 25. P. 4491–4499.
29. Ponziani F.R., Scaldaferrri F., Petito V. et al. The role of antibiotics in gut microbiota modulation: the eubiotic effects of rifaximin // *Dig. Dis.* 2016. Vol. 34. № 3. P. 269–278.
30. Soldi S., Vasileiadis S., Uggeri F. et al. Modulation of the gut microbiota composition by rifaximin in non-constipated irritable bowel syndrome patients: a molecular approach // *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2015. Vol. 8. P. 309–325.
31. Maccaferri S., Vitali B., Klinder A. et al. Rifaximin modulates the colonic microbiota of patients with Crohn's disease: an in vitro approach using a continuous culture colonic model system // *J. Antimicrob. Chemother.* 2010. Vol. 65. № 12. P. 2556–2565.
32. Brigidi P., Swennen E., Rizzello F. et al. Effects of rifaximin administration on the intestinal microbiota in patients with ulcerative colitis // *J. Chemother.* 2002. Vol. 14. № 3. P. 290–295.
33. Bianchi M., Festa V., Moretti A. et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 33. № 8. P. 902–910.
34. Maconi G., Barbara G., Bosetti C. et al. Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: a systematic review // *Dis. Colon. Rectum.* 2011. Vol. 54. № 10. P. 1326–1338.
35. Stallinger S., Eller N., Högenauer C. Non-interventional study evaluating efficacy and tolerability of rifaximin for treatment of uncomplicated diverticular disease // *Wien. Klin. Wochenschr.* 2014. Vol. 126. № 1–2. P. 9–14.
36. Moniuszko A., Rydzewska G. The effect of cyclic rifaximin therapy on symptoms of diverticular disease from the perspective of the gastroenterology outpatient clinic: a real-life study // *Prz. Gastroenterol.* 2017. Vol. 12. № 2. P. 145–151.
37. Cuomo R., Barbara G., Annibale B. Rifaximin and diverticular disease: position paper of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE) // *Dig. Liver Dis.* 2017. Vol. 49. № 6. P. 595–603.
38. Dahl W.J., Stewart M.L. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: health implications of dietary fiber // *J. Acad. Nutr. Diet.* 2015. Vol. 115. № 11. P. 1861–1870.
39. Stollman N., Magowan S., Shanahan F. et al. A randomized controlled study of mesalamine after acute diverticulitis: results of the DIVA trial // *J. Clin. Gastroenterol.* 2013. Vol. 47. № 7. P. 621–629.
40. Raskin J.B., Kamm M.A., Jamal M.M. et al. Mesalamine did not prevent recurrent diverticulitis in phase 3 controlled trials // *Gastroenterology.* 2014. Vol. 147. № 4. P. 793–802.
41. Carter E., Alsayb M., Marshall J.K., Yuan Y. Mesalamine (5-ASA) for the prevention of recurrent diverticulitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 10. CD009839.
42. Banasiewicz T., Francuzik W., Bobkiewicz A. et al. The influence of rifaximin on diverticulitis rate and quality of life in patients with diverticulosis // *Pol. Przegl. Chir.* 2017. Vol. 89. № 1. P. 22–31.

РАССТРЕВАННЯ

Urgent Issues of Treatment and Prevention of Diverticular Disease

E.A. Sabelnikova

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Health Department of Moscow

Contact person: Elena Anatolyevna Sabelnikova, e.sabelnikova@mknc.ru

The article presents a review of the literature on urgent issues of treatment of symptomatic uncomplicated diverticular disease and prevention of relapse. According to the results of recent studies, the number of patients with diverticular disease increases annually, in proportion to this the number of complications of the disease as well increases. Despite the many clinical studies and published recommendations, questions about the choice of drugs, their dosages and duration of administration remain open. The basic principles of treatment of patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease are currently considered to be the use of sufficient dietary fiber, cyclic use of anti-inflammatory drugs and rifaximin alpha.

Key words: symptomatic uncomplicated diverticular colon disease, diverticulitis, treatment, mesalazine, rifaximin alpha



Панкреонекроз в послеродовом периоде

С.Н. Стяжкина, Д.Р. Валимухаметова, А.В. Федорова,
И.Н. Овчинникова, А.А. Акимов

Адрес для переписки: Дарья Равилевна Валимухаметова, dbaitemirova8@gmail.ru

Рассмотрен случай заболевания молодой женщины панкреонекрозом в послеродовом периоде на фоне желчнокаменной болезни. Этиология панкреонекроза в период гестации и после родов различна. Заболевание развивается постепенно на фоне желчнокаменной болезни. Индуктором процесса служат неблагоприятные факторы: несбалансированное питание, чрезмерное употребление жирной и острой пищи. Дефицит белков и витаминов в организме на фоне возросшей потребности в них способствует переходу процесса в хронический. Пусковым механизмом является и беременность. У беременных может развиваться так называемый метаболический панкреатит, сначала гиперлипидемия (гипертриглицеридемия), затем первичный гиперпаратиреоз, который в периоде гестации сопровождается гиперкальциемией, повышением внутриклеточного кальция, что может приводить к деструкции ацинарных клеток. У больных желчнокаменной болезнью временное затруднение оттока желчи приводит к повышению давления и ее рефлюксу в панкреатический проток. Подобные изменения связывают с миграцией мелких конкрементов или песка (микролитиаз).

Ключевые слова: панкреонекроз в послеродовом периоде; панкреонекроз, осложнение желчнокаменной болезни

- ✓ операции на поджелудочной железе;
- ✓ повреждение протоков железы при проведении ретроградной панкреатографии;
- ✓ травмы панкреатического ациноуса;
- ✓ тяжелые и частые отравления;
- ✓ проблемы со свертываемостью крови внутри сосудов, характерные для диссеминированного синдрома;
- ✓ нарушения микроциркуляции при шоковом состоянии [1–5].

Гипертензия в желчных протоках, развивающаяся на фоне холелитиаза, приводит к повреждению и повышению проницаемости стенок желчных протоков. Как следствие – отек паренхимы, разрушение ацинусов поджелудочной железы, преждевременная активация протеолитических ферментов, в свою очередь способствующие развитию массивного некроза ткани железы [2, 6–10].

Введение

Острый панкреатит – асептическое воспаление поджелудочной железы. В основе воспаления лежат ферментативная аутоагрессия и развитие некроза железы с присоединением вторичной инфекции. Этиологическими факторами развития некроза поджелудочной железы являются злоупотребление алкогольными

напитками и желчнокаменная болезнь, приводящая к рефлюксу ферментов в поджелудочной железе. Реже заболевание обусловлено переизбытком и злоупотреблением жирной пищей. Кроме того, развитию симптомов панкреонекроза способствуют:

- ✓ переизбыток витаминов Е и А;
- ✓ тяжелые инфекционные и вирусные заболевания;

Материал и методы

Работа основана на ретроспективном анализе истории болезни пациентки с панкреонекрозом в анамнезе, интервьюировании и результатах исследования. Пациентка С., 25 лет, считает себя больной с декабря 2016 г. На 32-й неделе беременности впервые имел место приступ – боль в левом подреберье и острая



нехватка воздуха. Для купирования боли применяла Но-шпу. Приступы периодически повторялись. Пациентка обратилась за медицинской помощью по месту жительства. После амбулаторного лечения отмечалось улучшение самочувствия. На второй день после родов перенесла приступ холецистита. В ходе ультразвукового исследования (УЗИ) выявлены конкременты. При выписке из роддома получила рекомендацию обратиться к гастроэнтерологу. Назначений гастроэнтеролога не соблюдала, лекарственных средств не принимала, поскольку кормила ребенка грудью.

Резкое ухудшение самочувствия наблюдалось 8 января 2018 г. после нарушения диеты. С болью в левом подреберье и опоясывающей болью в эпигастриальной области, тошнотой, онемением тела, помутнением сознания бригадой скорой помощи была госпитализирована в городскую больницу. 9 января прооперирована по поводу острого панкреатита и обострения калькулезного холецистита. 11 и 14 января выполнены плановые санации. Улучшения самочувствия не наблюдалось. 17 января доставлена в хирургическое отделение Республиканской больницы.

С 18 января по 7 февраля находилась в отделении анестезиологии и реанимации. С 7 февраля переведена в хирургическое отделение для дальнейшего лечения. В анамнезе: острые респираторные вирусные инфекции, острые респираторные заболевания, ветряная оспа, краснуха, кесарево сечение.

Объективно при поступлении: состояние тяжелое, сознание ясное, адекватно. Дыхание везикулярное, в нижних отделах несколько ослабленное, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 28 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ясные. Пульс – 68 ударов в минуту, ритмичный. Артериальное давление – 100/70 мм рт. ст. Умеренное вздутие живота, при паль-

пации живот умеренно болезненный в области раны и около дренажей из брюшной полости. Из холецистостомы отделяется до 50 мл желчи. Из дренажей сальниковой сумки промывная жидкость грязно-коричневого цвета. Из дренажа в малом тазу скудное серозное отделяемое.

Результаты

Общий анализ крови: лейкоцитоз ($23,1 \times 10^9/\text{л}$), снижение уровней гемоглобина – 103 г/л и эритроцитов – $3,75 \times 10^{12}/\text{л}$.

Биохимический анализ крови: общий билирубин – 6,1 мкмоль/л, увеличение протромбинового времени – 75 с, международное нормализованное отношение – 6,27, активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время – 100,9 с, D-димеры – 13 710,0 мкг/л.

Рентгенография области грудной клетки в прямой проекции от 17 января: практически по всем полям обоих легких – инфильтративные тени, жидкость в плевральных полостях. Диафрагма на уровне IV ребра. Боковые синусы завуалированы. Тень сердца широко лежит на диафрагме. В проекции верхней полой вены – тень центрального венозного катетера. Воздух в плевральных полостях достоверно не определяется. Заключение: двусторонняя полисегментарная пневмония. Двусторонний гидроторакс.

УЗИ от 16 января: в плевральной полости слева жидкость 300–350 мл в положении лежа, справа жидкость в положении лежа достоверно не просматривается. Мочевой пузырь $7,3 \times 9,0 \times 7,7$ см, объем – 360 мл мочи. В брюшной полости и сальниковой сумке жидкость достоверно не визуализируется. Поджелудочная железа достоверно не дифференцируется от окружающих тканей.

Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 17 января: уменьшение левого легкого в объеме за счет полиморфных диффузно располо-

женных участков уплотнения сливного характера, частичное коллабирование нижней доли. Аналогичные участки уплотнения наблюдаются в верхней и нижней долях правого легкого, с тенденцией к слиянию, сосудистый рисунок усилен. Просветы бронхов свободны, равномерно сужены к периферии. В обеих плевральных полостях определяется жидкость максимальным слоем справа 24 мм, слева – 32 мм. Поджелудочная железа выражено увеличена в размерах, преимущественно за счет головки, гипозохогенной точечной структуры, с размытыми нечеткими контурами. Большое количество жидкости в околопанкреатическом, подпеченочном пространстве с распространением на брюшину, выраженная отечность. Отечность мягких тканей в забрюшинном пространстве, по ходу фасции с утолщением, отечностью и размытостью их контуров. В подпеченочном, парапанкреатическом пространстве, малом тазу определяются дренажные трубки. Форма и структура остальных паренхиматозных органов не изменены. Заключение: косвенные признаки тотального панкреонекроза. Косвенные КТ-признаки флегмоны забрюшинного пространства. Свободная жидкость в брюшной полости. Постоперационные изменения брюшной полости. Дренажирование брюшной полости. Двусторонняя полисегментарная пневмония. Двусторонний плеврит.

Лечение

Режим стационарный. Диета. Консервативная терапия с применением антикоагулянтов прямого действия, антибактериальная терапия с использованием препаратов широкого спектра действия, дезинтоксикационная терапия, иммуномодулирующие препараты, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, полиферментная терапия, средства, снижающие желудочную секрецию, аналог соматостатина синтетический, опиоидные анальгети-

гастроэнтерология



ки. Переливание эритроцитной взвеси, плазмы, тромбоцитной массы.

Оперативное лечение: релапаротомия, ревизия, частичная некрсеквестрэктомия поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки, открытая интраоперационная холангиография, десятикратная санация брюшной полости. Продолжительность нахождения в стационаре – 70 дней. После оперативного и консервативного лечения, заживления послеоперационных ран пациентка выписана из хирургического стационара в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

В рассмотренном случае, по данным лабораторных и инструментальных исследований, у пациентки выявлены желчнокаменная болезнь, калькулезный холецистит, идиопатический панкреатит, тотальный геморрагический панкреонекроз, флегмона забрюшинной клетчатки, разлитой перитонит. На фоне воспалительных процессов в поджелудочной железе развивался панкреатогенный сахарный диабет.

Выводы

Учитывая клинические данные, можно сделать вывод, что

панкреонекроз развился на фоне желчнокаменной болезни и имел билиарную природу.

Беременность и изменения гормонального фона послужили пусковым механизмом развития данного заболевания в раннем послеродовом периоде.

Профилактика панкреонекроза в периоде гестации и после родов состоит в комплексном подходе, включающем раннюю диагностику, наблюдение врача, лечение желчнокаменной болезни до планирования беременности, диету (рациональное питание), устранение вредных производственных факторов. ●

Литература

1. Стяжкина С.Н., Ситников В.А. Панкреонекроз во время беременности и в послеродовом периоде // Международный студенческий научный вестник. 2016. № 6; <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=16765>.
2. Кузин М.И., Шкраб О.С., Кузин Н.М. и др. Хирургические болезни. Учебник / под ред. М.И. Кузина. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
3. Кириенко А.И., Савельев В.С. Клиническая хирургия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
4. Стяжкина С.Н., Идиятова И.Ю., Кузьмина Л.К. Острый панкреатит // Международный научный студенческий вестник. 2016. № 6. С. 36.
5. Кузин М.И., Данилов М.В., Благовидов Д.Ф. Хронический панкреатит. М.: Медицина, 2013.
6. Ромащенко П.Н., Струков Е.Ю. Острый панкреатит. Аспекты диагностики и лечения. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2013.
7. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. и др. Хронический панкреатит: новые подходы к диагностике и терапии. Учебно-методическое пособие для врачей. М., 2014.
8. Дунаевская С.С., Антюфриева Д.А. Прогнозирование возможного исхода при тяжелом остром панкреатите // Врач. 2013. № 1. С. 203–207.
9. Хмара М.Б., Козлов В.В., Гнилосыр П.А. Анализ летальности при остром деструктивном панкреатите // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. № 2. С. 42–43.
10. Винокуров М.М., Савельев В.В., Аммосов В.Г. Хирургические вмешательства при инфицированных формах панкреонекроза // Хирургия. 2009. № 11. С. 23–26.

Necrotizing Pancreatitis in the Postpartum Period

S.N. Styazhkina, D.R. Valimukhametova, A.V. Fyodorova, I.N. Ovchinnikova, A.A. Akimov
Izhevsk State Medical Academy

Contact person: Darya Ravilevna Valimukhametova, dbaitemirova8@gmail.ru

This article presents the case of a young woman with pancreatic necrosis in the postpartum period, which developed against a background of cholelithiasis. The etiology of pancreatic necrosis during pregnancy and in the postpartum period is diverse. Formation of the disease occurs gradually, against the background of cholelithiasis. The inductor of the process are unfavorable factors: unbalanced nutrition of the pregnant woman, excessive consumption of fatty and spicy food. Against the backdrop of the increased body requirement for protein foods and vitamins, there is a deficit in the body, which facilitates the transition of the process to chronic. Pregnancy in turn, so the hedgehog is the starting factor. Pregnant women may develop a so-called metabolic pancreatitis. First of all it is hyperlipidemia (hypertriglyceridemia), then primary hyperparathyroidism, which is more or less present in pregnancy and is accompanied by hypercalcemia, increased intracellular calcium, which can lead to the destruction of acinar cells. In patients with cholelithiasis, a temporary difficulty in the outflow of bile leads to an increase in pressure and reflux into the pancreatic duct. These changes are associated with the migration of small stones or sand (microlithiasis).

Key words: pancreatic necrosis in the postpartum period; pancreatic necrosis, complication of cholelithiasis



Общероссийская общественная организация
«Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России»,
117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6
Тел. (495) 518-31-09, www.adair.ru

23-24 НОЯБРЯ 2018
МОСКВА

IV ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД АДАИР И ПЕДИАТРОВ, РАБОТАЮЩИХ С ДЕТЬМИ, СТРАДАЮЩИМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ



Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России и ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» Федерального медико-биологического агентства приглашают:

- педиатров и аллергологов-иммунологов,
 - детских дерматологов,
 - детских пульмонологов,
 - детских оториноларингологов,
 - всех специалистов,
работающих в смежных областях,
- принять участие в работе IV Всероссийского съезда

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗЛОЖЕНА НА САЙТЕ
WWW.ADAIR.RU



Патогенетическое обоснование терапии частых проявлений гастроинтестинальной патологии

В рамках 106-й Международной весенней сессии национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии Российской гастроэнтерологической ассоциации по непрерывному последипломному развитию врачей гастроэнтерологов, терапевтов, эндоскопистов, педиатров, а также врачей общей практики при поддержке компании «Валента Фарм» была организована сессия «Патогенетическое обоснование терапии частых проявлений гастроинтестинальной патологии (боль в животе, метеоризм, запоры)» под председательством д.м.н., профессора, академика РАН, директора Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Владимира Тимофеевича ИВАШКИНА. В ходе мероприятия прозвучали доклады и тандем-лекции ведущих российских специалистов в области гастроэнтерологии по актуальным вопросам диагностики и лечения распространенных симптомов нарушений пищеварительного процесса.

Абдоминальная боль и новые возможности ее купирования. Клиническое наблюдение. Биохимическое, фармакологическое, клиническое обоснование выбора метода лечения

Свое выступление к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Татьяна Львовна ЛАПИНА начала с описания клинического случая. Пациентка, 35 лет, с тянущей болью в левой и правой подвздошных областях, иногда в околопупочной области, стихающей после акта дефекации. Кашицеобразный стул до трех раз в сутки без патологических примесей. Постоянная ноющая боль или жжение в эпигастральной области, не связанные с приемом пищи, тошнота. Впервые боль в эпигастральной области пациентка отмечала в 2009 г. Результаты эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) показали наличие хронического гастрита. Быстрый уреазный тест (БУТ) положительный.

Пациентке назначили терапию, направленную на элиминацию *Helicobacter pylori*.

В 2014 г. с жалобами на боль в эпигастрии пациентка вновь обратилась за медицинской помощью.

Повторная ЭГДС показала неатрофический антральный гастрит, БУТ положительный (наличие *H. pylori*). Больной назначили эрадикационную терапию второй линии с левофлоксацином, амоксициллином, омепразолом, усиленную висмута трикалия дицитратом. Состояние несколько улучшилось, но спустя два-три месяца возникли боль и жжение в эпигастральной области, а также боль в подвздошных и околопупочной областях, кашицеобразный стул до трех раз в сутки. После дефекации пациентка отмечала облегчение.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости органических изменений не выявлено. Регулярно, небольшими

курсами (две-три недели) больная принимала ингибиторы протонной помпы (ИПП), спазмолитические, ферментные препараты – без особого улучшения самочувствия. Семейный, аллергологический анамнез – без особенностей.

В сентябре 2017 г. пациентка обратилась в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко. При осмотре – состояние удовлетворительное, масса тела нормальная, лимфатические узлы не увеличены, тоны сердца ясные, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастрии, правой и левой подвздошных областях. Симптомов раздражения брюшины нет. Общий анализ, биохимический анализ крови – без отклонений от нормы. Анализ кала на токсины *Clostridium difficile A* и *B* отрицательный. При УЗИ органов брюшной полости обнаружены перигиб шейки желчного пузыря, уплотнение его стенок, УЗ-признаки диффузных изменений ткани печени. По данным ЭГДС, пищевод проходим, просвет не изменен, его слизистая оболочка незначитель-

Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

но гиперемирована в дистальном отделе, зубчатая линия выражена, кардия смыкается. В желудке умеренное количество секрета с примесью желчи, складки рельефные, невысокие, продольно расположенные. Слизистая оболочка неравномерно гиперемирована, отечна, угол желудка не изменен, привратник свободно проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки без особенностей, область большого дуоденального сосочка без видимой патологии, пассаж желчи не нарушен. На основании результатов биопсии слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка сделано заключение о хроническом поверхностном гастрите, БУТ отрицательный. Гистологическое заключение: хронический неактивный антральный гастрит, хронический неактивный фундальный гастрит.

При выполнении видеокolonоскопии органических изменений дистального отдела подвздошной и толстой кишки не обнаружено.

Таким образом, после исключения органических заболеваний, с которыми могут быть связаны боль в эпигастрии и абдоминальная боль, у пациентки диагностированы синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи, функциональная диспепсия – синдром эпигастральной боли, хронический гастрит *H. pylori*-негативный (после курса эрадикационной терапии в 2014 г.). Назначены тримебутин (Тримедат) 200 мг три раза в сутки в течение четырех недель, омепразол 20 мг один раз в сутки. На фоне лечения отмечалось улучшение состояния. Пациентке назначен курс поддерживающей терапии препаратом Тримедат 300 мг/сут в течение 12 недель.

В рамках тандем-лекции выступление продолжила д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель группы кафедры биохимии биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова Ольга Дмитриевна ЛОПИНА. Она

обосновала использование тримебутина при абдоминальной боли. Тримебутин впервые был синтезирован в Laboratoires Jouveinal (Франция) в 1969 г. Уже много лет он применяется в разных странах мира для лечения пациентов с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В России он широко известен под названием Тримедат. Препарат является агонистом трех типов опиатных рецепторов. При этом он не проникает через гематоэнцефалический барьер, действует исключительно вне центральной нервной системы.

Как известно, регуляция моторики ЖКТ достигается взаимодействием нервных и гуморальных механизмов. Энтеральная нервная система – часть вегетативной нервной системы, регулирующая работу гладких мышц внутренних органов и секреторную активность слизистой оболочки. Нервные сплетения, составляющие энтеральную нервную систему, располагаются в оболочках полых органов ЖКТ (пищевод, желудок, кишечник, желчевыводящие и панкреатические протоки, сфинктер Одди). Энтеральная нервная система выполняет управляющую функцию в отношении ритмической мо-

торной активности тонкой и толстой кишки. На уровне стенки кишечника нейроны объединены в сплетения – подслизистое (мейсснеровское) и межмышечное (ауэрбаховское). Энтеральная нервная система содержит около 10^8 нейронов различного типа.

Между отдельными нейронами энтеральной нервной системы и центральной нервной системы существует тесная взаимосвязь. Возбуждающими медиаторами энтеральной нервной системы являются ацетилхолин и серотонин. В свою очередь к медиаторам, обеспечивающим торможение, относят норадреналин, дофамин, оксид азота. Опиоидные пептиды выполняют регуляторную функцию по отношению к этим двум типам медиаторов. В норме возбуждающие и тормозные стимулы находятся в равновесии, а регуляторная система – в состоянии относительного покоя (рис. 1). Опиатные рецепторы располагаются в ЖКТ на разных уровнях – в мышечном слое, подслизистом и миентеральном сплетениях. Тримебутин, воздействуя на периферические опиатные рецепторы мю, сигма и каппа, оказывает комплексный регулирующий эффект на моторику пищева-



Рис. 1. Равновесие между возбуждающими и тормозящими стимулами, относительный «покой» регуляторной системы

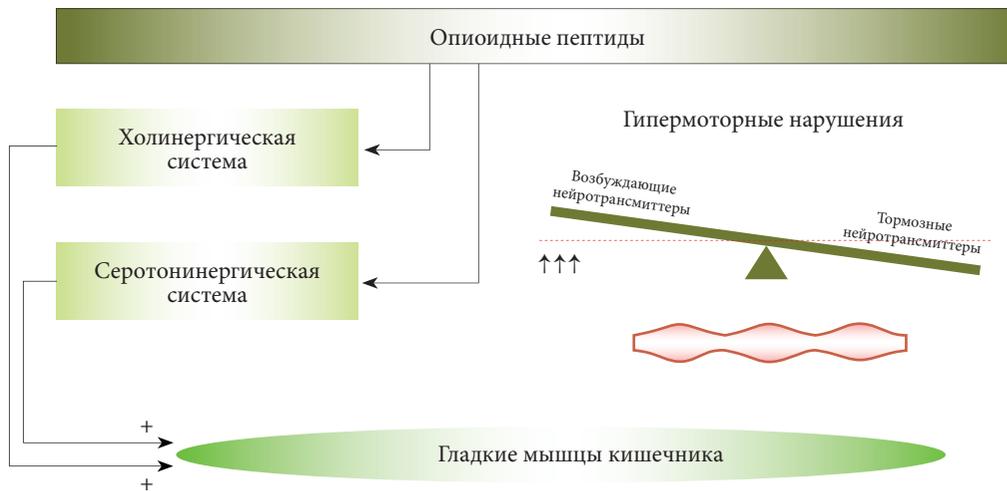


Рис. 2. Гипермоторные нарушения

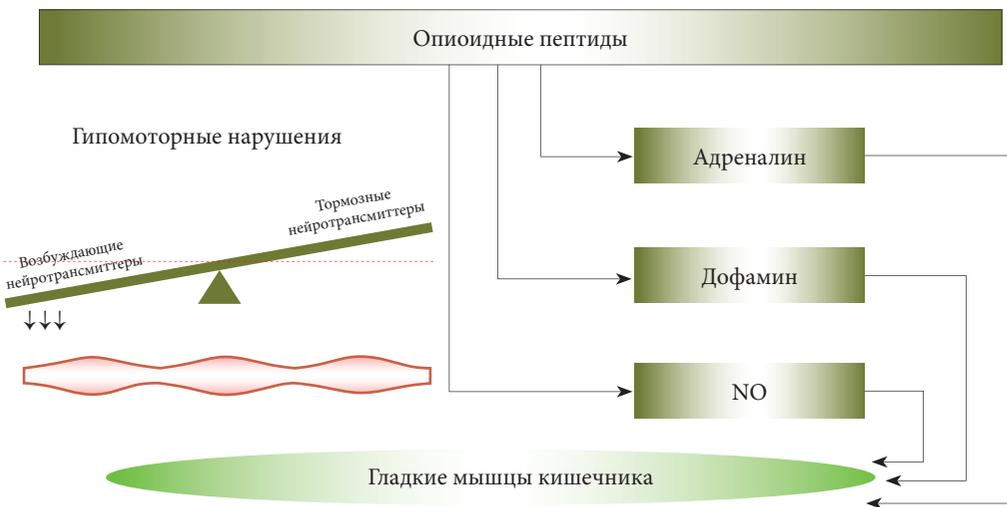


Рис. 3. Гипомоторные нарушения

рительного тракта (рис. 2 и 3). Кроме того, он влияет на висцеральную чувствительность ЖКТ, оказывает местное обезболивающее действие. Спазмолитические свойства тримебутина обусловлены его влиянием на активность кальциевых и калиевых каналов, что способствует расслаблению гладкомышечной клетки кишечника. Тримебутин

восстанавливает нормальную физиологическую активность мускулатуры кишечника, оказывает регулирующий эффект при гипо- и гипермоторных нарушениях и местное анальгезирующее действие. Таким образом, Тримедат (тримебутин) можно рассматривать как универсальный регулятор мышечной активности кишечника.

Далее Т.Л. Лапина представила результаты исследования эффективности наиболее часто назначаемых групп препаратов пациентам с функциональными расстройствами ЖКТ¹. Регулятор моторики тримебутин был назначен 258 (67,4%) пациентам с различными заболеваниями: 30 (60%) больным с синдромом раздраженного кишечника, 67 (73,6%) пациентам с синдромом функциональной диспепсии и 157 (64,8%) больным с сочетанием этих заболеваний. Частота назначения Тримедата среди предпочтений практикующих врачей в этом исследовании составила 67,4%. Схемы лечения с тримебутином продемонстрировали большую эффективность по сравнению со схемами, в которые включались спазмолитики, в отношении уменьшения выраженности всех симптомов заболевания (согласно данным, полученным с помощью опросника «7×7»). У пациентов, получавших тримебутин, уменьшилась выраженность боли и жжения в эпигастральной области, боли в животе, ощущения переполнения, чувство раннего насыщения. Эффективность тримебутина при функциональных расстройствах превысила таковую спазмолитика (сравнительная эффективность тримебутина – 76,5%, спазмолитиков – 45,2%). Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), тримебутин включен в схему ведения пациентов с абдоминальной болью, синдромом раздраженного кишечника, функциональной диспепсией. Завершая тандем-лекцию, Т.Л. Лапина отметила, что на отечественном фармацевтическом рынке скоро появится новая форма препарата Тримедат – Тримедат форте в дозе 300 мг. Снижение кратности приема препарата до двух раз в сутки позволит повысить приверженность пациентов лечению, особенно при сочетанных функциональных расстройствах.

¹ Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В. и др. Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника) (результаты наблюдательного исследования) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26. № 4. С. 7–14.

Дифференциальный диагноз при метеоризме: от переданности к целиакии

Как отметила аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Екатерина Андреевна КАШУХ, метеоризм – одна из наиболее частых причин обращения пациентов к гастроэнтерологу на этапе амбулаторного приема.

Метеоризм – накопление избыточного количества газов в просвете ЖКТ. Клинически метеоризм проявляется избыточной отрыжкой, вздутием живота, избыточным отхождением кишечных газов.

В норме в ЖКТ содержится не более 500 мл кишечных газов. В большинстве своем (99%) это азот, кислород, водород, углекислый газ и метан, причем концентрация азота максимальна, кислорода – минимальна. Кроме того, в небольшом количестве (1%) в кишечнике присутствуют другие газы. Неприятный запах, на который часто жалуются пациенты с повышенным метеоризмом, – следствие содержания сульфидных примесей (диметилсульфид, сульфид водорода).

В пищеварительном тракте газообразование является нормальным процессом. Под влиянием различных факторов этот процесс нарушается, что приводит к избыточному газообразованию. Среди причин возникновения метеоризма выделяют как физиологические, так и обусловленные заболеваниями ЖКТ и других органов.

В ЖКТ газы образуются вследствие заглатывания воздуха. При накоплении избыточного количества воздуха в верхних отделах ЖКТ появляется физиологическая отрыжка. Под избыточной отрыжкой понимают приносящее дискомфорт отрыгивание воздуха из пищевода или желудка, возникающее более трех раз в неделю в течение последних трех месяцев от начала появления симптомов как минимум за шесть месяцев перед

установлением диагноза. Органическими причинами избыточной отрыжки могут быть язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Метеоризм у относительно здоровых лиц нередко наблюдается при переедании, несбалансированном питании, избыточном употреблении жареной, жирной, мучной пищи. Повышенному газообразованию и вздутию живота способствует употребление в пищу неперевариваемой клетчатки и крахмала, бобовых, грибов, газированной воды, а также курение.

Метеоризм при переедании возникает из-за относительной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Снижается всасывание питательных компонентов, нарушается расщепление поступающей пищи. Нерасщепленная пища, попадая в толстую кишку, служит субстратом для переваривания микрофлорой, что приводит к повышенному газообразованию. При этом основная жалоба пациентов – вздутие живота. Структурных изменений поджелудочной железы, факторов развития хронического панкреатита не наблюдается.

Другими причинами вздутия живота и газообразования могут быть изменения уровня половых гормонов. Так, нарушения гормонального баланса перед наступлением менструации приводят к повышенному газообразованию, развитию эпизодов запоров или диарей².

Безусловно, не последнюю роль в избыточном газообразовании играет состав микрофлоры толстой кишки. При дисбиозе микрофлоры нарушается целостность кишечного барьера, снижаются функции местной энтеральной системы. При определенных изменениях микрофлоры

иногда отмечается местное воспаление, усиливающее висцеральную гиперчувствительность.

В структуре газообразующей микрофлоры огромное значение играют бактерии, образующие метан. На долю *Methanobrevibacter smithii* приходится 94%. Кроме того, микрофлора в определенных количествах обитает не только в толстой, но и тонкой кишке. При ряде заболеваний, таких как воспаление двенадцатиперстной кишки, заболевания печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, а также после длительной антибиотикотерапии, оперативных вмешательств повышается бактериальная обсемененность тонкой кишки. Заподозрить синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке позволяют анамнестические указания на данные заболевания. В диагностических целях проводят дыхательный водородный тест.

В клинической гастроэнтерологической практике пациенты нередко обращаются с жалобами на вздутие живота, метеоризм на фоне продолжающегося запора. Наиболее частыми причинами запоров являются малоподвижный образ жизни, прием определенных лекарственных средств, дефицит в пищевом рационе клетчатки и воды, синдром раздраженного кишечника, гипотиреоз, неврологические заболевания, стресс и др. Устойчивый характер запоров, метеоризм и сильные боли могут свидетельствовать о наличии серьезной патологии. У ряда пациентов боль и метеоризм имеют постоянную локализацию, что позволяет выделить так называемые синдромы печеночного и селезеночного угла. При синдроме селезеночного угла пациенты отмечают боль и жжение в левом верхнем квадранте живота, боль в левой половине грудной клетки. Синдром печеночного изгиба проявляется чувством давления, болью в правом подреберье. В ряде случаев пациенты с подобными симптомами госпитализируются в стационар с подозрением на острый коронар-

гастроэнтерология

² Mulak A., Taché Y., Larauche M. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 10. P. 2433–2448.



ный синдром, хронический панкреатит, хронический холецистит. Еще одна гастроэнтерологическая проблема – непереносимость углеводов, или неспособность переваривать конкретные углеводы из-за недостатка кишечных ферментов. Клинические проявления непереносимости углеводов включают диарею, вздутие живота, повышенное газообразование. Среди наиболее известных типов врожденной непереносимости углеводов – лактазная недостаточность, обусловленная неспособностью расщеплять лактозу из-за отсутствия или снижения активности фермента лактазы. Диагностика лактазной недостаточности включает водородный дыхательный тест, нагрузочный (провокационный) тест с лактозой, а также генетическое определение полиморфизма гена лактазы. При функциональных заболеваниях ЖКТ, к которым относятся синдром раздраженного кишечника, функциональная диарея, запор, одним из ведущих симптомов является мете-

оризм. Согласно Римским критериям – IV, функциональное вздутие живота – повторяющееся чувство вздутия или увеличение живота в объеме, по крайней мере один раз в неделю, которые доминируют над другими симптомами. Среди редких причин вздутия живота и метеоризма выделяют целиакию, аутоиммунное заболевание, связанное с дефицитом ферментов, расщепляющих пептид глютен. Диагностические исследования обычно выявляют у больных целиакией расширение петель тонкой кишки, избыточное скопление жидкости и газов в просвете, лимфаденопатию. К редким причинам метеоризма относят также склеродермию, разнообразные органические стриктуры двенадцатиперстной и тонкой кишки. Докладчик отметила, что лечение пациентов с метеоризмом зависит от этиологии последнего и подразумевает применение комплексных мер. Речь прежде всего идет о коррекции рациона питания, изменении обра-

за жизни (отказ от курения, применения жевательной резинки и др.), а также этиотропном лечении. Особое внимание следует уделять симптоматической терапии, предполагающей использование различных лекарственных средств. Орликс помогает предотвратить вздутие живота, обусловленное употреблением в пищу продуктов, вызывающих метеоризм. Биологически активная добавка (БАД) Орликс рекомендована к применению у пациентов с метеоризмом и вздутием живота как источник пищеварительного фермента альфа-галактозидазы. Орликс содержит природный активный компонент альфа-галактозидазу – фермент, расщепляющий так называемые олигосахариды (сложные сахара) до более простых, легко усваиваемых форм. Для купирования симптомов вздутия целесообразно применение рифаксимины – кишечного антисептика, эффективного в отношении широкого спектра газообразующей микрофлоры кишечника.

Магалдрат – уникальный антацид нового поколения. Обоснование целесообразности использования антацидов в клинической практике: гастроэнтеролог и фармаколог

Профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, руководитель лаборатории исследований двигательной функции желудочно-кишечного тракта Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, главный ученый секретарь РГА, д.м.н. Александр Сергеевич ТРУХМАНОВ и профессор кафедры фармакологии с клинической фармакологией Ивановской государственной медицинской академии, заместитель директора по научной работе РСЦ Института

микроэлементов ЮНЕСКО, д.м.н. Ольга Алексеевна ГРОМОВА в рамках тандем-лекции рассмотрели вопросы применения антацидных препаратов в лечении ГЭРБ. Как отметил профессор А.С. Трухманов, проблема лечения ГЭРБ сегодня далека от решения, что обусловлено прежде всего высоким уровнем распространенности заболевания. По данным эпидемиологических исследований, в России распространенность ГЭРБ среди взрослого населения составляет 40–60%, причем у 45–80% лиц с ГЭРБ обнаруживается эзофагит. Кроме того, в настоящее время существенная роль

в развитии ГЭРБ отводится ожирению. По данным литературы, каждый второй пациент с избыточной массой тела или ожирением имеет признаки ГЭРБ³. Избыточная масса тела приводит к повышению риска развития симптомов ГЭРБ⁴. Симптомы заболевания, в том числе изжога, мучительны для пациентов, негативно отражаются на качестве их жизни. Нередко при ведении пациентов с ГЭРБ врачи отмечают сохранение клинических симптомов, несмотря на проводимую антисекреторную терапию ИПП. Термин «рефрактерная ГЭРБ» используют в случае неполного заживления слизистой оболочки пищевода и/или сохранения типичных симптомов ГЭРБ после проведения полного курса (четыре – восемь недель) лечения ИПП в стандартной (один раз

³ Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 4. С. 75–95.

⁴ Nilsson M., Johnsen R., Ye W. et al. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms // JAMA. 2003. Vol. 290. № 1. P. 66–72.



Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

в сутки) дозе. Одной из причин рефрактерного течения заболевания рассматривают недостаточную эффективность ИПП. Дуоденогастральный рефлюкс относится к важным патогенетическим факторам развития и рефрактерного течения ГЭРБ. Частота его обнаружения варьируется в широких пределах: при хроническом гастрите – 47–98%, хроническом гастродуодените – 45–85,7%, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки – 47,9–100%. У практически здоровых лиц дуоденогастральный рефлюкс встречается в 0,5–15,5%, а по некоторым данным – в 20–25% случаев⁵. Следует отметить, что желчнокаменная болезнь является одним из наиболее распространенных заболеваний в абдоминальной хирургии и уступает лишь острому аппендициту и панкреатиту. Нарушение регуляции и координации моторной функции ЖКТ у пациентов с желчнокаменной болезнью приводит к замедлению опорожнения желудка, нарушению пассажа желчи и панкреатического сока, гастроэзофагального и дуоденогастрального рефлюксу. При этом дуоденогастральный рефлюкс различной степени интенсивности выявляется у 51–89% пациентов, перенесших холецистэктомию⁶.

Среди факторов, определяющих успех терапии ГЭРБ, особое место занимает комплаентность. Уровень удовлетворенности пациентов лечением зависит от эффективности, безопасности и удобства применения лекарственных средств. По данным метаанализа исследований уровня удовлетворенности больных ГЭРБ проводимым лечением, ИПП остаются золотым стандартом в лечении

ГЭРБ. Однако наиболее высокий уровень удовлетворенности больных ГЭРБ лечением отмечается в группах комплексного лечения (ИПП, прокинетики, антациды/альгинаты)⁷.

Таким образом, самый высокий процент эффективного лечения обострений ГЭРБ и сохранения ремиссии достигается при комбинированном применении ИПП, прокинетиков, альгинатов/антацидов, адсорбентов. Антациды (Антарейт) могут быть добавлены к ИПП в качестве адьювантной терапии на всех этапах лечения ГЭРБ.

Профессор А.С. Трухманов рассмотрел клинический случай.

Больная К., 40 лет, жалобы на изжогу, возникающую спустя 20–30 минут после приема пищи, особенно выраженную при погрешностях в диете, периодическое чувство кислого во рту, кашель.

Ранее пациентке назначали ИПП омепразол 20 мг один раз в сутки в течение восьми недель, затем два раза в сутки, без выраженного положительного эффекта. Данные ЭГДС: слизистая оболочка гиперемирована в средней и нижней трети, кардия зияет, гиперемия слизистой оболочки желудка, анализ на наличие *H. pylori* – отрицательный. Пациентка обратилась за медицинской помощью в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко. Из анамнеза: вредных привычек нет, алергоанамнез и наследственность не отягощены, лекарственные препараты в настоящее время не принимает. Питание нерегулярное – два раза в день.

Пациентке с рефрактерным течением заболевания, внепищеводными проявлениями и катаральным рефлюкс-эзофагитом

проведена 24-часовая рН-импедансометрия. Предварительно для контроля установки зонда выполнена манометрия высокого разрешения, показавшая наличие преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера. При анализе данных 24-часовой рН-импедансометрии у пациентки выявлены положительные индекс-симптомы – изжога и кашель, ассоциированные с гастроэзофагальным рефлюксом. Кроме того, установлено наличие дуоденогастрального рефлюкса в ночное время (жидкий слабокислый рефлюкс). На основании данных исследования у больной диагностированы неэрозивная рефлюксная болезнь, преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера, дуоденогастральный рефлюкс.

Пациентке назначили антисекреторную терапию рабепразолом 20 мг один раз в сутки в течение четырех недель, а также препарат Антарейт по одной-две таблетки (разжевывать или рассасывать) после еды и при изжоге.

В заключение докладчик отметил, что антацидные средства остаются препаратами выбора для быстрого достижения эффекта в отношении купирования симптомов ГЭРБ.

Лекцию продолжила профессор О.А. Громова. Она представила клинико-фармакологический анализ антацида нового поколения магалдрата.

Уже на протяжении 1000 лет для лечения повышенной кислотности, рефлюкс-эзофагита, изжоги, отрыжки кислым используются антациды (сода, или натрия гидрокарбонат, карбонаты магния, кальция и др.). Однако устаревшие антацидные средства только нейтрализуют соляную кислоту, что вызывает вторичную гиперсекре-

гастроэзофагеальная

⁵ Зубарев А.П., Мидленко В.И., Зайцев А.А. и др. Диагностика нарушений моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта при развитии дуоденогастрального рефлюкса у больных острым холециститом // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2.

⁶ Mercan E., Duman U., Tihan D. et al. Cholecystectomy and duodenogastric reflux: interacting effects over the gastric mucosa // Springerplus. 2016. Vol. 5. № 1. P. 1970.

⁷ Bretagne J.F., Honnorat C., Richard-Molard B. et al. Comparative study of characteristics and disease management between subjects with frequent and occasional gastro-oesophageal reflux symptoms // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 23. № 5. P. 607–616.



цию желудочного сока и усугубляет эрозивные процессы.

На сегодняшний день для лечения пациентов с повышенной кислотностью разработаны современные антацидные средства. Оптимальное антацидное средство должно удовлетворять следующим требованиям:

- быстрое начало действия (одна-две минуты);
- сохранение процесса пищеварения;
- удержание уровня pH в диапазоне 3–5;
- отсутствие вторичной гиперсекреции желудочного сока;
- низкое газообразование и вспенивание;
- защита слизистой оболочки желудка;
- связывание желчных кислот;
- отсутствие алюмотоксикоза.

Антарейт – антацид нового поколения, препарат, который работает по принципу фармакологического синергизма. Особенности состава и структуры магалдрата определяют механизм его действия. В отличие от смеси аморфных по структуре веществ, которыми являются антациды на основе гидроксидов алюминия/магния, магалдрат представляет собой специфическое кристаллическое (упорядоченное стабильное) вещество.

Исследования показали, что частицы магалдрата и аморфных смесей гидроксидов алюминия/магния ведут себя по-разному при растворении в соляной кислоте. Помещенные в раствор соляной кислоты

кристаллические стабильные частицы магалдрата имеют одинаковый размер и состоят из плотного ядра гидроксида алюминия и тонкой оболочки из гидроксида магния. Сначала они уменьшаются в размере в зависимости от концентрации соляной кислоты, затем размер частиц в растворе увеличивается до 2 мкм и остается стабильным. При растворении смесей на основе гидроксидов алюминия/магния в соляной кислоте образуются нестабильные частицы разного размера, состоящие из рыхлого ядра гидроксида магния, окруженного оболочкой из гидроксида алюминия.

При этом слоисто-сетчатая кристаллическая структура магалдрата служит основой для поддержания оптимальных значений pH. Поверхностные слои магалдрата последовательно взаимодействуют с HCl. В течение одной-двух минут значение pH в желудке достигает 3–5. Как только показатель pH становится больше 5, реакция останавливается. Оставшиеся слои решетки сохраняются до тех пор, пока секреция кислоты вновь не возрастет. Далее включается в действие следующий слой магалдрата. На фоне применения магалдрата наблюдается стабильное удержание значений pH в диапазоне 3–5 в течение трех часов⁸.

Кроме того, магалдрат способствует устойчивой секреции катиона гексаакваалюминия, тем самым обеспечивая синтез простагландина E₂ в слизистой оболочке желудка, антиоксидантный эффект, увеличение

секреции слизи, связывание желчных кислот и блокаду H₂-рецепторов антральных G-клеток^{9–13}.

Эффективность магалдрата для заживления язв двенадцатиперстной кишки сравнима с эффективностью блокатора H₂-гистаминовых рецепторов циметидина. Результаты эндоскопических исследований продемонстрировали, что через восемь недель лечения значение индекса заживления достигло 81% в группе пациентов, принимавших магалдрат, а в группе больных, получавших терапию циметидином, – 88%⁹.

Кроме того, магалдрат демонстрирует наилучшие показатели адсорбции желчных кислот. Так, при сравнительной оценке адсорбции желчных кислот различными антацидами было показано, что магалдрат активно адсорбирует соли дигидроксижелчных кислот, которые вызывают повреждение слизистой оболочки желудка. Магалдрат также адсорбирует токсичное производное желчных кислот лизолецитин, который вызывает гемолиз эритроцитов и повышает проницаемость эндотелия сосудов желудка, создает угрозу геморрагических осложнений, в то время как смеси Al(OH)₃/Mg(OH)₂ и другие антациды слабо адсорбируют соли желчных кислот^{10, 14, 15}.

Подводя итог, профессор О.А. Громова подчеркнула, что уникальные фармакологические свойства магалдрата позволяют отнести его к оптимальному антацидному средству.

⁸ Громова О.А., Торшин И.Ю., Максимов В.А. Магалдрат как антацид с мультитаргетным воздействием: клинико-фармакологическое эссе // Лечащий врач. 2018. № 2. С. 67–73.

⁹ Zaterka S., Cordeiro F., Lyra L.G. et al. Very-low dose antacid in treatment of duodenal ulcer. Comparison with cimetidine // Dig. Dis. Sci. 1991. Vol. 36. № 10. P. 1377–1383.

¹⁰ Cousar G.D., Gadacz T.R. Comparison of antacids on the binding of bile salts // Arch. Surg. 1984. Vol. 119. № 9. P. 1018–1020.

¹¹ Patel A.V., Santani D.D., Goyal R.K. Antiulcer activity and the mechanism of action of magaldrate in gastric ulceration models of rat // Indian J. Physiol. Pharmacol. 2000. Vol. 44. № 3. P. 350–354.

¹² Schmidt C., Baumeister B., Kipnowski J. et al. Magaldrate stimulates endogenous prostaglandin E₂ synthesis in human gastric mucosa in vitro and in vivo // Hepatogastroenterology. 1998. Vol. 45. № 24. P. 2443–2446.

¹³ Borella L.E., DiJoseph J.F., Mir G.N. Cytoprotective and antiulcer activities of the antacid magaldrate in the rat // Arzneimittelforschung. 1989. Vol. 39. № 7. P. 786–789.

¹⁴ Бельмер С.В., Коваленко А.А., Гасилина Т.В. Антацидные препараты в современной клинической практике // Доктор Ру. 2004. № 4. С. 19–22.

¹⁵ McCafferty D.F., Woolfson A.D. A comparative assessment of a new antacid formulation based on magaldrate // J. Clin. Hosp. Pharm. 1983. Vol. 8. № 4. P. 349–355.



Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

Клиническая фармакология современных слабительных средств

Профессор кафедры терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург), д.м.н. Наталья Валерьевна БАКУЛИНА обратила внимание на высокую распространенность запоров различной этиологии в популяции. При постановке диагноза хронического запора важно своевременно выявить симптомы тревоги, наличие которых предполагает тщательное обследование больных. Различают первичный (функциональный) и вторичный запор. Возникновению вторичного запора могут способствовать неврологические и эндокринные заболевания, органическая патология кишечника, прием лекарственных препаратов и др. Именно поэтому при обнаружении симптомов тревоги пациент должен пройти дополнительные обследования, в том числе колоноскопию, для выявления возможной органической патологии кишки. Первичный запор встречается чаще, чем вторичный. Кроме того, запор может быть проявлением синдрома раздраженного кишечника¹⁶. Успешное лечение хронического запора должно основываться прежде всего на выявлении причины его возникновения и адекватном подборе схемы лечения.

Слабительные препараты не относятся к одной группе лекарственных средств. Эксперты Всемирной организации здравоохранения разработали анатомо-терапевтическо-химическую классификацию – международную систему классификации лекарственных средств, согласно которой подраздел «Слабительные» включает в себя группу препаратов – код А06А. Далее для выделения подгрупп используется буквенная и численная аббревиатура. Так, в первую подгруппу слабительных средств входят смягчающие препараты (А06АА), прежде всего

парафин жидкий (А06АА01). К наиболее распространенным контактным (раздражающим) слабительным средствам (А06АВ) относят бисакодил, сенну, касторовое масло, натрия пикосульфат. Слабительные средства, увеличивающие объем кишечного содержимого (А06АС), – семена подорожника (псиллиум), метилцеллюлоза, поликарбофил кальция.

Наиболее популярна в клинической гастроэнтерологической практике группа осмотических слабительных (А06АD) – магнезия, сорбитол, макрогол (полиэтиленгликоль), лактулоза, лактитол. Кроме того, ряд препаратов используется в виде свечей или клизм (А06АG). К новой группе слабительных препаратов, не зарегистрированной в России, относятся антагонисты периферических опиоидных рецепторов (А06АH) – метилналтрексон бромид, алвимопан, налоксегол. В подгруппу «Прочие» (А06АХ) входит препарат прукалоприд, зарегистрированный в России с 2009 г. В Европе активно используются слабительные средства лубипростон и линаклотид¹⁷.

Лекарственные препараты для лечения запора различаются механизмом действия. Так, прокинетики оказывают слабительный эффект за счет подавления непропульсивных сокращений или стимуляции перистальтики, но в целом не являются слабительными. Слабительные препараты (лаксативы) задерживают жидкость в просвете кишечника за счет гидрофильной структуры или осмотического действия. Слабительные препараты раздражающего действия стимулируют секрецию и моторику ЖКТ. Соответственно у каждой группы препаратов слабительный эффект наступает через разные промежутки времени.

По словам докладчика, одна из проблем, связанных с использованием слабительных препаратов, – отсут-

ствие стандартизации дозы. У слабительных препаратов каждой группы есть преимущества и недостатки.

Псиллиум (оболочки семян подорожника *Plantago ovata*) относится к группе

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация лекарственных средств для лечения запора (А06А)

А06АА. Смягчающие препараты
А06АА01. Парафин жидкий

А06АВ. Контактные (раздражающие) слабительные

А06АВ02. Бисакодил
А06АВ05. Касторовое масло
А06АВ06. Сенны гликозиды
А06АВ08. Натрия пикосульфат

А06АС. Слабительные, увеличивающие объем кишечного содержимого

А06АС01. Исфагула (псиллиум – семена подорожника)
А06АС06. Метилцеллюлоза
А06АС08. Поликарбофил кальция

А06АD. Осмотические слабительные

А06АD01. Магнезия
А06АD11. Лактулоза
А06АD12. Лактитол
А06АD15. Макрогол (ПЭГ)
А06АD18. Сорбитол

А06АG. Слабительные препараты в клизмах

А06АG02. Бисакодил
А06АG04. Глицерин
А06АG10. Докузат натрия

А06АH. Антагонисты периферических опиоидных рецепторов

А06АH01. Метилналтрексон бромид
А06АH02. Алвимопан
А06АH03. Налоксегол

А06АХ. Прочие

А06АХ03. Лубипростон
А06АХ04. Линаклотид
А06АХ05. Прукалоприд
А06АХ06. Тегасерод

¹⁶ Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шентулин А.А. и др. Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 3. С. 75–83.

¹⁷ <http://www.gastroscan.ru/handbook/121/686#a06>.



гастроэнтерология



Рис. 4. Лактулоза и лактитол – осмотические слабительные препараты с выраженным пребиотическим действием

лекарственных средств, поглощающих большое количество воды, вследствие чего увеличивается объем каловых масс, возникает пропульсивное сокращение и возрастает частота дефекаций. Применение средств, увеличивающих объем кишечного содержимого, требует обязательного соблюдения водного баланса. Без достаточного приема жидкости на фоне терапии (2–1,5 л/сут) возможна обструкция. Псиллиум с осторожностью назначают пожилым лицам и пациентам с сердечной недостаточностью¹⁸. Он противопоказан при беременности. Средства, повышающие осмотическое давление кишечного содержимого, удерживают в кишечнике воду,

увеличивая ее содержание в каловых массах, что вызывает раздражение рецепторов и, как следствие, пропульсию. В качестве осмотических препаратов при лечении запора применяют макрогол (полиэтиленгликоль), лактулозу и лактитол. Особенностью полиэтиленгликоля является быстрый и стабильный слабительный эффект. Согласно результатам исследований, эффективность полиэтиленгликоля превышает эффективность лактулозы. При этом применение полиэтиленгликоля реже сопровождается тошнотой и вздутием живота¹⁹. При курсовом лечении полиэтиленгликолем отмечается эффект последствия – со-

Сравнительный анализ концентрации метаболитов лактитола и лактулозы (in vitro)

Метаболиты – КЦЖК*	Лактитол	Лактулоза
Пропионовая кислота C ₂ H ₅ COOH	13 ± 4	15 ± 6
Масляная кислота C ₃ H ₇ COOH	23 ± 16	2 ± 1

* КЦЖК (короткоцепочечные жирные кислоты) (ммоль/л) после 24 часов инкубации.

хранение нормальной функции кишечника после отмены препарата. Лактулоза и лактитол – осмотические слабительные препараты с выраженным пребиотическим действием (рис. 4)^{20–22}.

В нашей стране в качестве слабительного средства широкое распространение получила лактулоза. Однако ее большую популярность приобретает лактитол, который много лет успешно используется за рубежом. Лактитол представляет собой полусинтетический дисахарид. Продукты его метаболизма – короткоцепочечные жирные кислоты (молочная, уксусная, масляная, пропионовая) обладают осмотическими свойствами. Они вызывают снижение внутрикишечного pH, что способствует активации пропульсивной перистальтики толстой кишки, возникновению слабительного эффекта. При лечении лактитолом наблюдается пребиотический эффект – стимуляция сахаролитических бактерий и торможение роста протеолитических бактерий, нарушающих баланс микрофлоры кишечника.

При расщеплении лактитола образуются короткоцепочечные жирные кислоты – масляная (бутират) и пропионовая (пропионат). Доказано, что бутират и пропионат усиливают моторику толстого кишечника²³. При сравнительном анализе концентрации метаболитов лактитола и лактулозы на модели *in vitro* показано, что концентрация бутирата в десять раз больше при ферментации лактитола по сравнению с лактулозой. Среди короткоцепочечных жирных кислот бутират обладает доказанным влиянием на моторику кишечника (таблица)²⁴.

¹⁸ Eswaran S., Muir J., Chey W.D. Fiber and functional gastrointestinal disorders // Am. J. Gastroenterol. 2013. Vol. 108. № 5. P. 718–727.

¹⁹ Lee-Robichaud H., Thomas K., Morgan J., Nelson R.L. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Vol. 7. CD007570.

²⁰ Tack J., Müller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2009. Vol. 7. № 5. P. 502–508.

²¹ Gwee K.A., Ghoshal U.C., Gonlachanvit S. et al. Primary care management of chronic constipation in Asia: the ANMA chronic constipation tool // J. Neurogastroenterol. Motil. 2013. Vol. 19. № 2. P. 149–160.

²² Panesar P.S., Kumari S. Lactulose: production, purification and potential applications // Biotechnol. Adv. 2011. Vol. 29. № 6. P. 940–948.

²³ Tazoe H., Otomo Y., Kaji I. et al. Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions // J. Physiol. Pharmacol. 2008. Vol. 59. Suppl. 2. P. 251–262.

²⁴ Patil D.H., Westaby D., Mahida Y.R. et al. Comparative modes of action of lactitol and lactulose in the treatment of hepatic encephalopathy // Gut. 1987. Vol. 28. № 3. P. 255–259.

Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

В сравнительном исследовании эффективности лактитола и лактулозы участвовали 349 взрослых пациентов от 19 до 85 лет и 81 ребенок в возрасте от восьми месяцев до 16 лет с хроническим запором. Продолжительность наблюдения составила от трех дней до четырех недель. В группе пациентов, принимавших лактитол, быстрее восстанавливалась нормальная моторика. По оценке врачей, лактитол обладал большей эффективностью, чем лактулоза (61,91 против 47,83%)²⁵. Частота возникновения побочных эффектов, например вздутия, была значительно выше в группе лактулозы: 62% по сравнению с 31% в группе лактитола. Осмотическое слабительное Экспортал (лактитол) включен в национальные клинические рекомендации 2017 г. РГА по лечению пациентов с хроническим запором как препарат первой линии. Результаты мета-анализа 11 исследований свидетельствуют об эффективности лактитола при лечении больных с хроническим запором и хорошей переносимости препарата. Благоприятный профиль безопасности осмотических слабительных позволяет применять их у беременных и кормящих женщин¹⁶. Стимулирующие слабительные (бисакодил, пикосульфат натрия, антрахиноны) усиливают перистальтику кишечника благодаря стимуляции нервных окончаний его слизистой оболочки. Однако применение стимулирующих слабительных нередко сопряжено с различными побочными эффектами. Такие препараты в ряде случаев вызывают повышенное газообразование, приводят к развитию дегенеративных изменений клеток мейснеровского и ауэрбаховского сплетений, снижению нейротрансмиттеров, способствуют развитию гипокалиемии, меланоза толстой кишки и «синдрома ленивого кишечника» (рис. 5)²⁶. Среди энтерокинетиических препаратов на российском фармацевтическом рынке представлен препарат

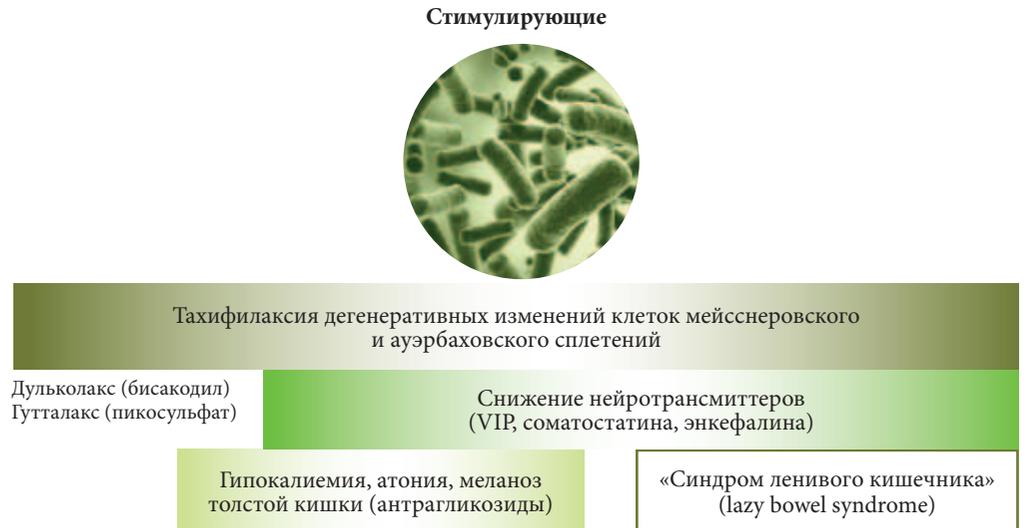


Рис. 5. Действие стимулирующих слабительных средств

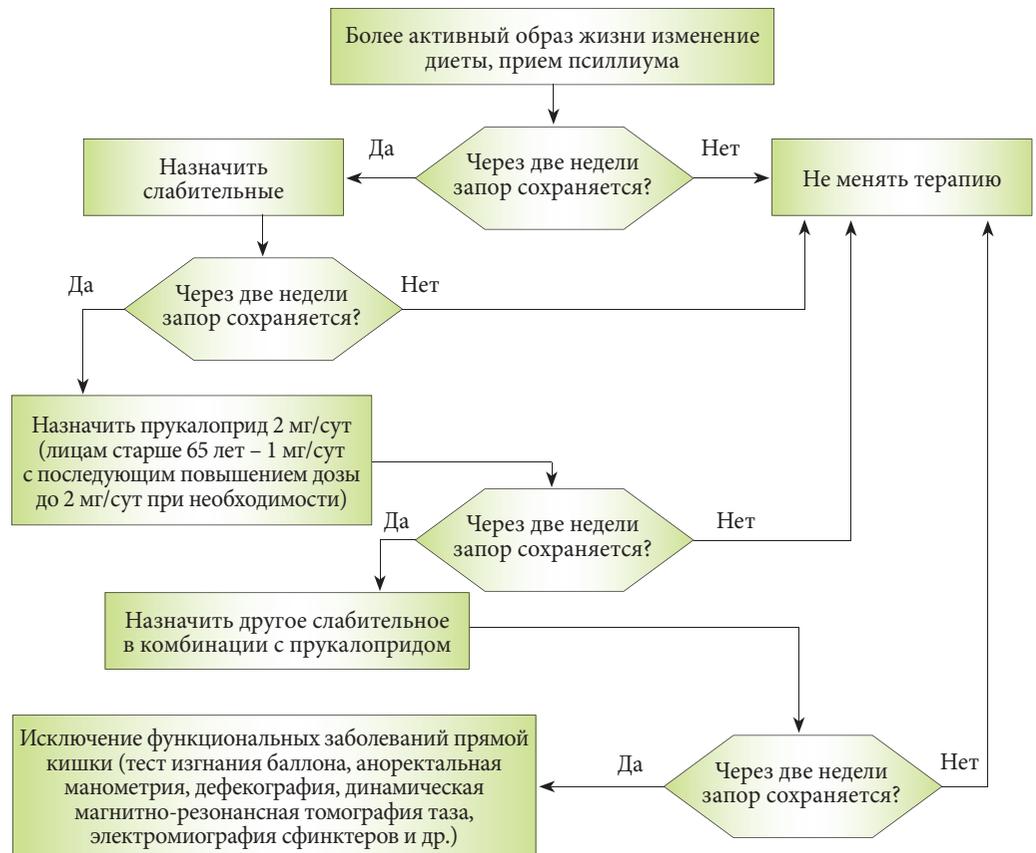


Рис. 6. Алгоритм ведения пациента с запором

²⁵ Maydeo A. Lactitol or lactulose in the treatment of chronic constipation: result of a systematic // J. Indian Med. Assoc. 2010. Vol. 108. № 11. P. 789–792.

²⁶ Bassotti G., Villanacci V., Creţoiu D. et al. Cellular and molecular basis of chronic constipation: taking the functional/idiopathic label out // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19. № 26. P. 4099–41105.



прукалоприд – агонист 5-НТ₄ холинергических нейронов.

Таким образом, лечение констипационного синдрома с позиции доказательной медицины включает использование ряда препаратов с различными механизмами действия и подтвержденной эффективностью: макрогол, лактитол, лактулоза, прукралоприд и новый препарат, относящийся к классу активаторов хлорных каналов, любипростон.

Экспертами РГА предложен алгоритм ведения больного с запором. Рекомендованы увеличение физических нагрузок, употребление в течение дня большого объема жидкости, изменение диеты, прием псиллиума. При сохранении симптомов запора в течение двух недель целесообразно назначение слабительных средств. В отсутствие эффекта в последующие две недели назначают прукралоприд. Далее прокинетики можно соче-

тать со слабительными препаратами. При недостаточной эффективности терапии необходимо провести ряд обследований для исключения функциональных заболеваний прямой кишки (рис. 6)¹⁶.

В заключение профессор Н.В. Бакулина подчеркнула, что своевременная и адекватная коррекция запоров предотвращает развитие осложнений и улучшает качество жизни пациентов.

Заключение

Тримедат («Валента Фарм») – препарат, действующий на периферические опиатные рецепторы. Препарат обладает спазмолитическим и прокинетицическим свойствами, оказывает спазмолитическое или прокинетицическое действие в зависимости от исходного состояния моторики ЖКТ, влияет на гуморальную регуляцию ЖКТ. Благодаря фармакологическим свойствам Тримедат способствует ускорению эвакуации содержимого из желудка, модулирует двигательную способность толстой кишки и висцеральную чувствительность. Тримедат действует на всем протяжении пищеварительного тракта, включая желчные протоки вместе с желчным пузырем.

Показаниями к применению препарата Тримедат являются моторные расстройства при функциональных заболеваниях ЖКТ, ГЭРБ, диспепсические расстройства при гастродуоденальных заболеваниях, синдром раздраженного кишечника, послеоперационная паралитическая кишечная непроходимость, подготовка к рентгенологическому и эндоскопическому исследованиям ЖКТ.

Антарейт («Валента Фарм») – комбинированный препарат, в состав которого входят антацид магалдрат и симетикон – дополнительный противопенный компонент для уменьшения метеоризма и вздутия.

Действие магалдрата направлено на нейтрализацию свободной соляной кислоты в желудке. Препарат не вызывает вторичной гиперсекреции желудочного сока. В связи с повышением рН при его приеме снижается пептическая активность желудочного сока. Оказывает адсорбирующее и обволакивающее действие, благодаря чему уменьшается влияние повреждающих факторов на слизистую оболочку желудка, связывает желчные кислоты.

Симетикон изменяет поверхностное натяжение пузырьков газа, образующихся в содержимом желудка и слизи кишечника, и вызывает их разрушение. Высвобождаемые при этом газы могут поглощаться клетками стенок кишечника или выводиться. Симетикон не всасывается при приеме внутрь и не метаболизируется, а выводится кишечником в неизменном виде.

Антарейт – единственный²⁷ комбинированный препарат, основанный на синергидной комбинации магалдрата и симетикона. Препарат показан при симптомах, связанных с повышенной кислотностью желудочного сока и рефлюкс-эзофагитом, и диспепсии. Препарат Антарейт производится в виде жевательных таблеток.

Орликс («Валента Фарм») – БАД, которая благодаря входящему в состав ферменту альфа-галактозидазе препятствует образованию газов. Аль-

фа-галактозидаза обеспечивает отсутствующую в организме человека ферментную активность, предотвращая поступление олигосахаридов в толстый кишечник в нерасщепленном виде. БАД Орликс рекомендуется к применению как источник пищеварительного фермента альфа-галактозидазы.

Экспортал («Валента Фарм») является слабительным средством последнего поколения²⁸ с осмотическими свойствами. Активное вещество Экспортала – лактитол – олигосахарид, который производится из молочного сахара лактозы. Лактитол под действием кишечной флоры расщепляется в толстом кишечнике на низкомолекулярные органические кислоты, вследствие чего повышается осмотическое давление. Это приводит к увеличению объема каловых масс, размягчению их консистенции. Кроме того, лактитол характеризуется пребиотическим эффектом. Концентрация бутирата при ферментации лактитола в десять раз выше, чем при ферментации лактулозы кишечной флорой. Таким образом, Экспортал одновременно обладает деликатным слабительным действием, нормализует состав кишечной микрофлоры, обладая при этом лечебным эффектом на кишечник. Бутират, выделяющийся при ферментации лактитола, обладает трофическим, канцеропротективным и другими эффектами, за счет чего оказывает дополнительное полезное действие на колоноциты. ☉

²⁷ <http://grls.rosminzdrav.ru>.

²⁸ Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черемушкин С.В. Хронический запор: актуальность, проблемы и современные возможности лечения // Consilium Medicum. 2017. Т. 19. № 8. С. 116–120.

ТРИМЕДАТ®

РИТМ
ПИЩЕВАРЕНИЯ,
КАК ПО НОТАМ



Предназначено для медицинских и фармацевтических работников.

- **Контроль спазма¹**

Воздействие на натриевые и кальциевые каналы гладкой мускулатуры ЖКТ

- **Контроль боли¹**

Снижение висцеральной гиперчувствительности, местное анестетическое действие

- **Контроль моторики²**

Замедление моторики при гиперкинезии (диарея, спазмы), стимуляция перистальтики и восстановление тонуса (тяжесть, запор, застой желчи)

РУ ЛСР-005534/07



Детям – 3 раза в день³

3-5 лет - по 25 мг (1/4 таблетки)³
5-12 лет - по 50 мг (1/2 таблетки)³
с 12 лет 100-200 мг (1-2 таблетки)³

Реклама

РУ ЛП-004600 от 20.12.2017 г.



Взрослым

200 мг - 3 раза в день³
или
300 мг - 2 раза в день⁴

Курс 4 недели⁴

1. Яковенко Э. П. и др. Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии//РМЖ (Русский медицинский журнал). -2009. - Т.11. - №.2. - С. 48-53.
2. Агафонова Н. А. Механизмы формирования моторных нарушений при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. От патогенеза к лечению //Доктор. Ру. – 2015. – №. 2-1. – С. 55-58.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Тримедат®
4. Инструкция по медицинскому применению Тримедат® Форте

Имеются противопоказания, перед назначением препарата ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению.



Печень, сердце и кишечный микробиом

На симпозиуме отечественные эксперты в области гепатологии и кардиологии изложили современные представления о взаимосвязи неалкогольной жировой болезни печени с основными компонентами метаболического синдрома и факторами риска, ассоциированными с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. С учетом доказательной базы были проанализированы подходы к терапии, роль урсодезоксихолевой кислоты в профилактике метаболических нарушений, атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений.



Профессор, д.м.н.
М.В. Маевская

Чтобы нагляднее проиллюстрировать причинно-следственную связь между неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и метаболическим синдромом, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета), вице-президент Российского общества по изучению печени, д.м.н. Марина Викторовна МАЕВСКАЯ привела клинический пример. Пациент С., 54 года, поступил в стационар с желудочно-кишечным кровотечением. Из анамнеза: в 2011 г. (за пять лет до манифестации болезни) диагностированы сахарный диабет (СД) 2-го типа и артериальная гипертензия, в 2015 г. имело место кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП), в 2016 г. – эндоскопическое лигирование ВРВП.

НАЖБП как печеночный компонент метаболического синдрома

Пациент с 30 лет страдает избыточным весом. В возрасте 46 лет индекс массы тела (ИМТ) достиг максимального значения – 49,3 кг/м² (морбидное ожирение). Наследственность по ожирению, сахарному диабету и циррозу печени отягощена. Алкоголем не злоупотребляет, последние 15 лет не курит.

Объективные данные осмотра: состояние удовлетворительное, рост – 175 см, вес – 108 кг, ИМТ – 37,2 кг/м². Дыхание везикулярное. Границы сердца в пределах нормы, тоны ясные. Частота сердечных сокращений – 68 уд/мин, артериальное давление (АД) – 140/90 мм рт. ст. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Предварительный диагноз: НАЖБП – цирроз печени, класс А по классификации Чайлда – Пью, синдром портальной гипертензии, осложненный кровотечением из ВРВП (2015 г.) с последующим эндоскопическим лигированием ВРВП с эрадикацией вен. Фоновое заболевание – ожирение 2-й степени (ИМТ – 37,2 кг/м²). Сопутствующие заболевания – СД 2-го типа в стадии компенсации, гипертоническая болезнь 2-й степени высокого риска.

По мнению профессора М.В. Маевской, порядок заболеваний при постановке диагноза можно было бы поменять, выделив в качестве основного заболевания, например, ожирение.

Ожирение играет важную роль в патогенезе СД 2-го типа и артериальной гипертензии, являясь признанным фактором риска развития НАЖБП. К основному заболеванию можно было бы отнести СД 2-го типа и рассматривать ожирение, НАЖБП и артериальную гипертензию как следствие диабета. В качестве основного диагноза можно было бы рассматривать и наличие сочетанных заболеваний: НАЖБП, ожирения, СД 2-го типа, артериальной гипертензии. И все варианты оказались бы верными.

В данном контексте возникает вопрос: НАЖБП – причина или следствие? Точка зрения международных экспертов весьма противоречива. Между тем не подвергается сомнению тот факт, что НАЖБП на разных стадиях играет принципиальную роль в развитии атерогенной дислипидемии, избыточной массы тела, СД 2-го типа, артериальной гипертензии, то есть заболеваний, которые являются компонентами метаболического синдрома.

В экспериментальных и популяционных исследованиях доказано, что спектр заболеваний, приводящих к формированию НАЖБП, расширяется. Это не только стеатогепатит, фиброз, цирроз печени, но и сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт. Высокое АД относится к фак-



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

торам, ассоциированным с прогрессирующим фиброзом¹.

Установлена взаимосвязь между НАЖБП и атерогенезом. Хроническое провоспалительное состояние у пациентов с НАЖБП с более или менее выраженным компонентом метаболического синдрома способствует постепенному формированию в стенке кровеносного сосуда атеросклеротической бляшки. Впоследствии это может сопровождаться и осложняться развитием тромбоза и сердечно-сосудистых событий.

Определенный вклад в развитие клинически значимого атеросклероза вносит как НАЖБП с выраженным фиброзом и доказанным провоспалительным действием, так и НАЖБП без явных воспалительных признаков, но поддерживающая хроническое воспаление. Этот более медленный процесс способен приводить к развитию субклинического атеросклероза с переходом в клиническую стадию¹.

Проанализировав данные 440 пациентов за пять лет (1988–1993 гг.), M. Ekstedt и соавт. пришли к выводу, что стадия фиброза – самый сильный предиктор смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с НАЖБП².

В 2016 г. были опубликованы результаты масштабного наблюдательного исследования с участием свыше 6000 пациентов в возрасте 20–75 лет с не менее чем двумя факторами риска ССЗ. Атеросклеротические изменения оценивали

методом ультразвуковой доплерографии с измерением толщины комплекса «интима – медиа» (КИМ) и атеросклеротических бляшек сонных артерий. Диагноз стеатоза устанавливали на основании расчетных данных индекса стеатоза печени (Fatty Liver Index, FLI) ≥ 60 . Результаты показали, что стеатоз печени достоверно связан с ранним атеросклерозом и его последующим прогрессирующим³. Таким образом, у врача есть время, чтобы вмешаться в процесс и предупредить развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Кроме того, прогрессирующее НАЖБП от слабой до умеренной и тяжелой степени достоверно коррелирует с увеличением частоты развития СД 2-го типа¹.

Метаанализ 16 ретроспективных и проспективных исследований показал, что наличие НАЖБП достоверно связано с 64-процентным повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них. В то же время на фоне НАЖБП значительно чаще развиваются нефатальные сердечно-сосудистые осложнения⁴.

Одним из основных методов лечения и профилактики НАЖБП считаются модификация образа жизни, достижение и поддержание нормальной массы тела.

Медикаментозная терапия НАЖБП направлена на коррекцию метаболических нарушений. Особый интерес представляют лекарственные средства многофак-

торной направленности, например метформин. Препарат оказывает гипогликемическое действие за счет снижения инсулинорезистентности и влияет на уровень активности патологического процесса в печени.

Мультитаргетным действием характеризуется и урсодезоксихолевая кислота (УДХК)⁵. Эффективность УДХК в виде монотерапии НАЖБП или в комбинации с витамином Е, силимарином, глицерризиновой кислотой оценивали в ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). В метаанализ 12 РКИ были включены 1160 пациентов с НАЖБП (период наблюдения от трех до 24 месяцев). Исследователи сделали заключение, что УДХК, способствуя улучшению печеночных функциональных тестов, а в ряде исследований – уменьшению стеатоза и фиброза, эффективна при НАЖБП как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. У пациентов, принимавших УДХК в высоких дозах (28–35 мг/кг/сут), зафиксировано значительное снижение уровня глюкозы крови и гликированного гемоглобина⁶.

Терапия УДХК у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) приводит к статистически значимому уменьшению толщины КИМ сонных артерий за счет уменьшения инсулинорезистентности и повышения уровня липопротеинов высокой плотности и аполипопротеинов А1⁷.

гастроэнтерология

¹ *Lonardo A., Nascimbeni F., Mantovani A., Targher G.* Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: cause or consequence? // *J. Hepatol.* 2018. Vol. 68. № 2. P. 335–352.

² *Ekstedt M., Hagström H., Nasr P. et al.* Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up // *Hepatology.* 2015. Vol. 61. № 5. P. 1547–1554.

³ *Pais R., Giral P., Khan J.F. et al.* Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65. № 1. P. 95–102.

⁴ *Targher G., Byrne C.D., Lonardo A. et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65. № 3. P. 589–600.

⁵ *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.

⁶ *Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. et al.* The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review // *BMC Gastroenterol.* 2013. Vol. 13. ID140.

⁷ *Ozel Coskun B.D., Yucesoy M., Gursoy S. et al.* Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 27. № 2. P. 142–149.



Российское многоцентровое наблюдательное исследование РАКУРС было посвящено оценке влияния УДХК (Урсосан) на эффективность и безопасность терапии статинами у пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и нарушенной функцией печени⁸. На фоне применения Урсосана и статинов у пациентов с НАСГ снижался уровень сывороточных трансаминаз. Дельта снижения уровня холестерина при исполь-

зовании комбинации Урсосана и статинов была больше, чем при использовании только статинов. В настоящее время стартовала Всероссийская неинтервенционная наблюдательная программа «Урсосан как средство профилактики раннего атеросклероза и фиброза печени». В ней задействованы ведущие центры Москвы, Тюмени и Челябинска. Результаты исследования должны быть опубликованы в 2019 г. Резюмируя сказанное, профессор М.В. Маевская подчеркнула, что

НАЖБП – это и причина, и следствие метаболического синдрома и его основных компонентов – артериальной гипертензии, СД 2-го типа и клинически значимого атеросклероза. Пациенты с НАЖБП должны быть обследованы для выявления ранних признаков атеросклероза. Урсодезоксихолевая кислота – мультитаргетная молекула, обладающая определенным потенциалом в отношении профилактики клинически значимого атеросклероза и его осложнений.



К.м.н.
М.Р. Схиртладзе

Печень и ранний атеросклероз

Термин «атеросклероз» был предложен F. Marchand в 1904 г. Большой вклад в изучение данной проблемы внесли русские ученые. В 1913 г. известный патофизиолог Н.Н. Аничков определил роль холестерина в развитии атеросклероза. В последующих исследованиях на моделях животных было показано, что в основе атеросклеротических поражений артерий лежит инфильтрация липидов, в основном холестерина, в стенки сосудов.

Знаменитый советский кардиолог профессор А.Д. Мясников в 1960 г. сформулировал и обосновал роль состояния сосудистой стенки в атерогенезе. Перспективной оказалась вирусная гипотеза, предложенная в 1973 г. E. Benditt и J. Benditt. В 1983 г. американский ученый J.R. Naver открыл строение липопротеинов, а в 1985 г. J. Goldstein и M. Brown получили Нобелевскую премию за открытие рецепторов липопротеинов низкой плотности.

Липопротеины в зависимости от плотности и размера входящих в их состав липидов и апобелков подразделяют:

- ✓ на хиломикроны (ХМ);
- ✓ липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП);

- ✓ липопротеины промежуточной плотности (ЛППП);
- ✓ липопротеины низкой плотности (ЛПНП);
- ✓ липопротеины высокой плотности (ЛПВП).

ЛПВП – единственный класс антиатерогенных липопротеинов, способных снижать скорость окисления ЛПНП.

Заслуга американских ученых J. Goldstein и M. Brown еще и в том, что они описали транспорт и метаболизм липопротеинов, начиная с попадания пищевого холестерина в кишечник, образования ХМ, действия на них липопротеинлипазы, формирования реминантных ХМ, которые распознаются реминантными рецепторами, синтеза холестерина в печени из ацетилкофермента А под действием ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза). Эндогенный путь формирования метаболизма липопротеинов осуществляется через ЛПОНП с постепенным превращением в ЛППП и ЛПНП. ЛПНП – основная атерогенная частица. Из крови ЛПНП поступают в печень и другие ткани, которые имеют на своей поверхности рецепторы ЛПНП. Если транспортный метаболизм липопротеинов происходит в пе-

Атеросклероз – хроническое системное воспалительное заболевание, характеризующееся возникновением в стенках артерий очагов липидной инфильтрации и разрастанием соединительной ткани с образованием фиброзных бляшек, суживающих просвет сосуда и нарушающих физиологические функции пораженных артерий. По словам заведующей кардиологическим отделением клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета), к.м.н. Мананы Ревазовны СХИРТЛАДЗЕ, еще Леонардо да Винчи отмечал, что у пожилых людей сосуды сильно утолщены, а наличие окостеневших венечных артерий сердца у умерших стариков рассматривал как возможную причину смерти.

⁸ Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю. и др. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10. № 2. С. 147–152.

чени, то возникает закономерный вопрос: какова связь между заболеваниями печени и риском развития ССЗ?

Факторы риска ССЗ и НАЖБП схожи: пол, возраст, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, курение (факторы, объединенные Фрамингемской шкалой), ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром (традиционные факторы). Среди новых факторов к более изученным относятся увеличение толщины эпикардiallyного жира, эндотелиальная дисфункция, утолщение КИМ и уровень С-реактивного белка.

Около 30% населения страдают НАЖБП. У таких пациентов достоверно чаще наблюдается атеросклероз. Его развитию способствуют эндотелиальная дисфункция, повреждение миокарда, атерогенная дислипидемия и системное воспаление. Существенную роль в развитии НАЖБП играет дислипидемия. Например, распространенность стеатоза печени зависит от типа дислипидемии: если гиперхолестеринемия отмечается при стеатозе в 24% случаев, то смешанная гиперлипидемия в сочетании с повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) – в 83% случаев. Дислипидемия при НАЖБП характеризуется повышением уровней триглицеридов, ЛПОНП, снижением содержания ЛПВП, аполипопротеинов А (апоА), повышением уровня апоВ-100, увеличением мелких плотных ЛПНП, снижением активности липопротеинлипазы, повышением активности печеночной липазы.

Метаанализ 27 перекрестных исследований показал устойчивую связь между НАЖБП и маркерами

субклинического течения атеросклероза, такими как утолщение КИМ сонных артерий, усиление кальцификации коронарных артерий, нарушение вазодилатации, обусловленное током крови, снижение эластичности артерий. Подобная взаимосвязь не зависит от классических факторов риска ССЗ и признаков метаболического синдрома у большинства пациентов⁹. Скорость распространения пульсовой волны считается интегральным показателем сосудистой жесткости и маркером субклинического атеросклероза. В одном из исследований показатель скорости пульсовой волны (СПВ) сравнивали у больных НАЖБП и пациентов контрольной группы. У пациентов с НАЖБП и метаболическим синдромом СПВ превышала норму (7,5 м/с) – 8 и 8,3 м/с соответственно. В контрольной группе СПВ составила 7,4 м/с¹⁰.

Утолщение КИМ – признак субклинического поражения сонных артерий. Увеличение толщины КИМ на 0,1 мм чревато повышением риска развития инфаркта миокарда на 10–13%, риска инсульта – на 13–18%.

В исследовании с участием 1021 пациента (556 мужчин и 465 женщин) в возрасте 30–79 лет оценивали связь между НАЖБП и толщиной КИМ в зависимости от наличия метаболического синдрома. Значения толщины КИМ у пациентов с НАЖБП оказались достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы (0,034 мм; $p=0,016$). Однако разница в толщине КИМ была значительной только у пациентов с метаболическим синдромом (0,060 мм; $p=0,015$)¹¹.

У больных НАЖБП риск развития раннего атеросклероза в 0,85 раза выше, чем в популяции. У пациентов с НАЖБП корреляция с поражением коронарных артерий более выражена, чем при других факторах риска¹².

В исследовании S.V. Puchner и соавт.¹³ нестабильные атеросклеротические бляшки были выявлены почти у 60% пациентов с НАЖБП и только у 19% пациентов без НАЖБП. Результаты исследования подтвердили наличие связи между НАЖБП и формированием нестабильной бляшки независимо от выраженности коронарного атеросклероза и традиционных факторов риска.

В случае изменения показателей АЛТ по сравнению с нормальными сердечно-сосудистый риск возрастает. Оценка по Фрамингемской шкале показала наличие риска у мужчин при АЛТ > 43 ЕД/л, у женщин – при АЛТ 26–39 ЕД/л. Относительные риски развития ишемической болезни сердца и острого нарушения мозгового кровообращения также зависели от уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Однако механизмы, лежащие в основе этой ассоциации, до конца не понятны и требуют дальнейшего изучения. Известно, что развитие НАЖБП сопровождается воспалительным процессом с высвобождением провоспалительных цитокинов. В свою очередь атеросклероз – системное воспалительное заболевание, в развитии которого не последнюю роль играет С-реактивный белок. В ряде исследований связи между НАЖБП и маркерами воспаления у больных НАЖБП отмечались повышенные уровни

⁹ Oni E.T., Agatston A.S., Blaha M.J. et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? // *Atherosclerosis*. 2013. Vol. 230. № 2. P. 258–267.

¹⁰ Salvi P., Ruffini R., Agnoletti D. et al. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: the Cardio-GOOSE study // *J. Hypertens*. 2010. Vol. 28. № 8. P. 1699–1707.

¹¹ Kim H.C., Kim D.J., Huh K.B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome // *Atherosclerosis*. 2009. Vol. 204. № 2. P. 521–525.

¹² Mirbagheri S.A., Rashidi A., Abdi S. et al. Liver: an alarm for the heart? // *Liver Int*. 2007. Vol. 27. № 7. P. 891–894.

¹³ Puchner S.B., Lu M.T., Mayrhofer T. et al. High-risk coronary plaque at coronary CT angiography is associated with nonalcoholic fatty liver disease, independent of coronary plaque and stenosis burden: results from the ROMICAT II trial // *Radiology*. 2015. Vol. 274. № 3. P. 693–701.

гастроэнтерология



C-реактивного белка (в два раза), фибриногенов, гликопротеина плазмы крови, ингибитора активатора пламиногена I.

Как показывают данные эхокардиографии пациентов, толщина эпикардального жира коррелирует с толщиной подкожного жира. С наличием эпикардального жира, служащего своеобразным буфером для сердца, связаны развитие диастолической дисфункции, гипертрофии миокарда левого желудочка, нарушения ритма сердца. Причем коронарные артерии настолько интимно окутаны эпикардальным жиром, что секреция адипокинов, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов 1 и 6, лептина, свободных жирных кислот, ангиотензина II, вырабатываемых этим жиром, происходит непосредственно в коронарных артериях, что безусловно влияет на процессы атерогенеза. Доказано более значимое увеличение толщины экстраперикардального и интраперикардального жира у пациентов с НАЖБП.

Сказанное позволяет рассматривать НАЖБП как предвестник атерогенеза.

М.Р. Схиртладзе привела пример из клинической практики.

Пациент К., 33 года, обратился с жалобами на боль в затылочной области (один раз в десять дней), не связанную с приемом алкоголя, физическими нагрузками и стрессом. Диагноз: артериальная гипертензия 1-й степени.

Пациент курит (одна пачка в сутки), окружность талии (ОТ) – 119 см, ИМТ – 31 кг/м². Электрокардиограмма (ЭКГ) показала синусовую тахикардию, ЭхоКГ – толщину эпикардального жира 7 мм, ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости – признаки стеатоза печени, УЗИ брахиоцефальных артерий – толщину КИМ 0,9 мм.

Конъюнктивная биомикроскопия позволила помимо ангиоспазма диагностировать отложение липидов в лимбальной зоне.

Анализ крови: дислипидемия и повышение ГГТП (96,16 ЕД/л).

Риск развития ССЗ по Фрамингемской шкале – 2 балла (низкий). Однако наличие у пациента метаболического синдрома и ранних признаков атеросклероза предусматривало лечение как артериальной гипертензии, так и дислипидемии.

Пациенту К. были даны рекомендации по модификации образа жизни с использованием диеты и физических нагрузок, для коррекции редких подъемов АД – применение гипотензивных препаратов короткого действия по требованию. В качестве базового лекарственного средства был назначен препарат Урсосан, обладающий гепатопротективным, гиполипидемическим и ангиопротективным действием. Осмотр пациента во время промежуточного визита показал эффективность назначенного лечения: снижение веса на 4 кг, ОТ – на 5 см. В течение последних трех месяцев не зафиксировано ни одного слу-

чая повышения АД. Показатель ГГТП в норме.

Докладчик отметила, что пациент стал одним из участников Всероссийской неинтервенционной наблюдательной программы, целью которой является изучение практики применения Урсосана у больных НАЖБП и субклиническим атеросклерозом, наблюдающихся у гастроэнтеролога, терапевта или кардиолога в условиях стационара или амбулаторно-поликлинического звена.

Основные задачи программы:

- установить связь между стеатозом печени и риском развития сердечно-сосудистых осложнений, согласно Фрамингемской шкале;
- проследить динамику толщины КИМ у пациентов с НАЖБП, включая стадию стеатоза, на фоне приема препарата Урсосан в течение шести месяцев;
- изучить динамику стеатоза печени на фоне приема препарата Урсосан в течение шести месяцев с помощью индекса FLI;
- проанализировать динамику фиброза печени при использовании препарата Урсосан в течение шести месяцев с помощью индекса NFS.

В заключение М.Р. Схиртладзе констатировала, что представленные данные о роли НАЖБП в развитии сердечно-сосудистых событий позволяют предположить, что НАЖБП в ближайшем будущем займет одно из ведущих мест в сердечно-сосудистом континууме.



Д.м.н.
И.Ю. Пирогова

Влияние препарата Урсосан на стеатоз и фиброз печени, показатели метаболического синдрома у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: сравнительное исследование

По данным заведующей центром гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии медицинского центра «Лотос» (г. Челябинск), д.м.н. Ирины Юрьевны ПИРОГОВОЙ, на долю НАЖБП в структуре заболеваний печени у жителей Челябинска приходится 51%. При этом око-

ло 30% населения региона имеют ИМТ > 25 кг/м².

В целях предотвращения прогрессирования заболевания прежде всего необходимо стимулировать пациентов к изменению образа жизни и снижению веса. Речь идет об отказе от алкоголя, использовании специальной ди-



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

еты, неотягощенной животными жирами, физических нагрузках. Необходимо также контролировать уровень сахара и холестерина в крови.

Немедикаментозные методы назначаются в сочетании с фармакотерапией, в схеме которой важное место отводится УДХК (Урсосан).

УДХК считается наиболее оптимальным лекарственным средством для патогенетической терапии ряда заболеваний печени. УДХК (Урсосан) оказывает цитопротективный и гипохолестеринемический эффект, уменьшает инсулинорезистентность, участвует в регуляции апоптоза, оказывает антифибротическое, антиоксидантное и протективное действие.

Эффективность УДХК при НАЖБП подтверждена в многочисленных исследованиях. Причем УДХК эффективна как в виде монотерапии НАЖБП, так и в комбинации с другими препаратами⁶.

Особый интерес, по мнению И.Ю. Пироговой, представляет исследование эффективности терапии высокими дозами УДХК у пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ¹⁴. Результаты исследования продемонстрировали достоверное преимущество УДХК перед плацебо в отношении снижения уровней АЛТ, аспартатаминотрансферазы (АСТ), ГГТП, а также показателей стигм инсулинорезистентности.

Докладчик ознакомила участников симпозиума с результатами исследования, проведенного специалистами Челябинского медицинского центра и Южно-Уральского медицинского университета. В открытом рандомизированном сравнительном исследовании в параллельных группах оценивали влияние препарата Урсосан 15 мг/кг/сут на фоне модификации образа жизни

больных НАЖБП с алиментарным ожирением на стеатоз и фиброз печени, инсулинорезистентность и дислипидемию. В исследовании участвовали 90 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст – 45 лет) с ИМТ ≥ 30 кг/м², синдромом цитолиза ($\geq 1,5$ нормы), фиброзом и стеатозом печени (стадия 1 и выше). У каждого десятого участника отмечался сахарный диабет, у каждого четвертого – нарушение гликемии натощак. 50% пациентов имели гипертоническую болезнь, дислипидемию, патологию билиарного тракта. Для количественного подбора диеты (-500 ккал/сут) и индивидуальной ЛФК (+500 ккал/сут) была проведена оценка метаболизма (непрямая калориметрия и импедансометрия). Участники исследования были рандомизированы на две группы. В течение 24 недель 63 пациента основной группы получали препарат Урсосан и выполняли рекомендации по модификации образа жизни, 27 пациентов группы сравнения не получали Урсосан, но соблюдали рекомендации по модификации образа жизни. Об эффективности терапии судили по динамике стигм инсулинорезистентности, липидного спектра, синдрома цитолиза и стигм воспаления, метаболизма, индекса массы тела, стадии стеатоза и фиброза, а также приверженности лечению.

Оценка активности инсулинорезистентности показала наличие у пациентов пограничного с нормальным уровнем гликемии (6–6,1 ммоль/л) при повышенном НОМА-индексе (3,7–3,6). У большинства пациентов основной группы и группы сравнения зарегистрированы 1-я стадия фиброза и 2-я или 3-я стадия стеатоза.

Стадия фиброза коррелировала ($r \geq 0,3$) с уровнями АСТ, ГГТП,

креатинина, НОМА-индекса, ИМТ, количеством жировой массы и отклонением общего обмена, стадией стеатоза – с уровнями триглицеридов, холестерина, ЛПВП, С-реактивного белка, коэффициентом атерогенности, стадией фиброза, весом, количеством жировой массы и отклонением общего обмена.

Согласно данным пищевого дневника участников исследования, общая суточная калорийность рациона была высокой (≥ 3000 ккал), в рационе преобладали углеводы, прием пищи в вечернее время на фоне гиподинамии. Пациентам была рекомендована низкоуглеводная и высокобелковая диета, способствующая снижению массы тела на фоне снижения гепатоспленомегалии, активности АСТ, АЛТ и коррелирующая с регрессом стеатоза печени. Для взрослых пациентов с ожирением и НАЖБП безопасным и эффективным считается снижение массы тела на 1600 г в неделю.

Для подбора физических нагрузок использовались биоимпедансометрия и непрямая калориметрия. На основании результатов биоимпедансометрии (оценка состава тела) для каждого участника исследования разрабатывались индивидуальные рекомендации. Непрямую калориметрию проводили для оценки уровня основного обмена организма и метаболического возраста, уровня энергозатрат в покое и при физической нагрузке. В результате формировалась персональная программа физической нагрузки и диеты для снижения и контроля веса.

При оценке состава тела и метаболизма у пациентов с НАЖБП отмечалось повышение всех показателей на 20–30%. Отклонение ИМТ и жировой массы коррелировало с женским полом, возрастом, уровнем триглицеридов,

гастроэнтерология

¹⁴ Ratziu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H. et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference // J. Hepatol. 2010. Vol. 53. № 2. P. 372–384.



коэффициентом атерогенности, стадией фиброза и стеатоза. Метаболический возраст участников исследования в среднем на девять-десять лет превышал паспортный.

На фоне лечения в обеих группах отмечался регресс основных показателей (индекс массы тела, общий обмен, жировая масса), но более значимый в основной группе. В среднем участники исследования за шесть месяцев потеряли 8–10% исходной массы тела, их метаболический возраст уменьшился по сравнению с исходным.

Оценка динамики клинических симптомов показала более выраженное уменьшение дискомфорта и тяжести в правом подреберье, тошноты, нарушения стула и метеоризма в основной группе, менее значимое – в группе сравнения ($p < 0,05$). Терапия Урсосаном в сочетании с диетой и физическими нагрузками приводила к более значимому уменьшению активности инсулинорезистентности, дислипидемии, фиброза и стеатоза.

Согласно результатам фибросканирования печени, снижение стеатоза на одну стадию за 24 недели комплексной терапии с применением Урсосана отмечалось у 73% пациентов основной группы и 33% пациентов группы сравнения. Комплексное лечение с использованием Урсосана в течение 24 недель способствовало снижению стадии фиброза на 1 балл у 40% пациентов основной группы и 7% пациентов группы сравнения.

Анализ динамики показателей качества жизни пациентов (SF-36) продемонстрировал их повышение в обеих группах, но в основной группе показатели физического здоровья были лучше за счет купирования болевого синдрома, отсутствия необходимости четко соблюдать диету. Необходимо отметить, что не все пациенты, включенные в исследование, смогли сохранить приверженность лечению – четверть из них выбыла из исследования до его завершения.

На основании изложенного И.Ю. Пирогова сделала следующие выводы:

- согласно региональным данным, НАЖБП становится более распространенной патологией печени;
- модификация образа жизни с разработкой индивидуальных рекомендаций составляет основу терапии НАЖБП, а применение непрямой калориметрии и биоимпедансометрии делает возможным разработку персональных рекомендаций по модификации образа жизни;
- корреляция количества жировой ткани, по данным биоимпедансометрии, со стадией фиброза и стеатоза печени позволяет рекомендовать этот метод для косвенной оценки НАЖБП или скрининга пациентов с НАЖБП для дальнейшего углубленного обследования;
- фибросканирование печени с оценкой стадии фиброза и стеатоза является высокоинформативным экспресс-методом

диагностики стадии НАЖБП, определения тактики ведения пациентов и оценки эффективности терапии;

- стадия фиброза печени при НАЖБП коррелирует с уровнями АСТ, ГГТП, креатинина, НОМА-индекса, ИМТ, отклонением общего обмена, изменения этих показателей можно рассматривать как предикторы прогрессирования заболевания;
- стадия стеатоза печени при НАЖБП коррелирует с уровнями триглицеридов, холестерина, ЛПВП, С-реактивного белка, коэффициентом атерогенности, стадией фиброза, ИМТ, отклонением общего обмена, что также необходимо учитывать при ведении данной группы пациентов;
- применение Урсосана на фоне индивидуально подобранной диеты и ЛФК достоверно уменьшает частоту клинических симптомов, стигмы воспаления, инсулинорезистентности, дислипидемии по сравнению с немедикаментозной терапией;
- использование Урсосана в комбинации с индивидуально подобранной диетой и ЛФК достоверно снижает стадии фиброза и стеатоза печени по сравнению с немедикаментозной терапией;
- применение Урсосана в течение не менее 24 недель в сочетании с модификацией образа жизни профилактирует риски и осложнения метаболического синдрома, улучшает качество жизни и прогноз пациентов с НАЖБП.

Заключение

Развитие НАЖБП неразрывно связано с метаболическими показателями, влияющими на прогноз заболевания, который определяется не только прогрессированием патологического процесса в печени, но и увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений.

Установлена причинно-следственная связь между НАЖБП и основными компонентами метаболического синдрома – ожирением, артериальной гипертензией, СД 2-го типа и клинически значимым атеросклерозом.

В данном контексте перспективным представляется применение

УДХК (Урсосана) для предупреждения прогрессирования НАЖБП и профилактики атеросклероза и его осложнений. Результаты многочисленных РКИ подтвердили клиническую эффективность Урсосана как средства профилактики и лечения НАЖБП и других заболеваний органов пищеварения. Исследования в этом направлении продолжаются. ●

УРСОСАН® БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

NEW! Теперь и в форме таблеток в дозе **500 мг**

- ЗАЩИЩАЕТ ПЕЧЕНЬ
- ОБЕРЕГАЕТ СОСУДЫ*
- ПОМОГАЕТ ПРИ РЕФЛЮКСЕ



Реклама
П N016302/01 от 26.02.2010

УРСОСАН – препарат с высоким уровнем эффективности, доказательности и множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей, билиарного рефлюкса и метаболического синдрома.

УРСОСАН – ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ

- Основные исследования эффективности УДХК в России выполнены именно на препарате Урсосан*.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.**

* Мультицентровое исследование РАКУРС, исследование СТОПГЭРБ. ** ГФК, 2017 г.

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



Международный образовательный эндоскопический видеофорум

1–3 ноября 2018 МОСКВА

Подробная информация, программа, регистрация на официальном сайте форума WWW.IEEFORUM.RU



ENDOCLUBNORD

Трансляция live-демонстраций из экспертных клинических центров Гамбурга 02.11.2018

Технический организатор:

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7 (495) 699-14-65; 699-81-84 info@medq.ru; www.medQ.ru

Научно-организационный комитет:

Веселов В.В.
Дуванский В.А.
Иванова Е.В.
Князев М.В.

Королев М.П.
Павлов П. В.
Пирогов С.С.
Федоров Е.Д.

Шаповальянц С.Г.
Шишин К.В.
Щербаков П.Л.

Организатор:



При поддержке:



Реклама

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



- Только **НОВИНКИ**
- Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- Ежедневное обновление
- Без регистрации
- ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

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



**РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ПРОФИЛЬНАЯ КОМИССИЯ
ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ»
МИНЗДРАВА РОССИИ**

**XXVII Всероссийская
научно-практическая конференция
с международным участием**

**«PANCREAS 2018. КАК СОХРАНИТЬ ЖИЗНЬ
БОЛЬНЫМ С ПАТОЛОГИЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ»**

7 июня 2018 года

**Москва, гостиница «Холидей Инн Москва Сокольники»
ул. Русаковская, д. 24 (ст. м. «Сокольники»)**

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) совместно с профильной комиссией Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «гастроэнтерология» и клиникой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко – сертифицированным Центром Европейского совета по гастроэнтерологии, гепатологии – приглашают вас 7 июня 2018 года принять участие в работе очередной XXVII Всероссийской научно-практической монотематической конференции с международным участием «Pancreas 2018. Как сохранить жизнь больным с патологией поджелудочной железы»

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

УЧАСТИЕ В КОНФЕРЕНЦИИ СВОБОДНОЕ



IV МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ

17–19 октября 2018 года

ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ В ПЕДИАТРИИ

Организаторы

- Департамент здравоохранения города Москвы
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»

В рамках съезда пройдет представление педиатрических лечебно-профилактических учреждений:

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

Основные темы научной программы

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

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

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

Место проведения: здание правительства Москвы, Новый Арбат, д. 36

Подробности на сайте: www.pediatr-mos.ru

Технический организатор

Организационно-технические вопросы,
участие в выставочной экспозиции

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

Научный комитет

По вопросам участия в научной программе
Петрайкина Елена Ефимовна
Москва, 4-й Добрынинский переулок, дом 1/9
административный корпус, 3-й кабинет
телефон: +7 (903) 170-23-69
электронная почта: lepet_morozko@mail.ru



IV РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

3–5 ОКТЯБРЯ 2018 | МОСКВА | ВДНХ, ПАВИЛЬОН 75

8000 СЛУШАТЕЛЕЙ

Более **300 ДОКЛАДЧИКОВ** российских и иностранных
Более **150 КОМПАНИЙ-УЧАСТНИКОВ** – ведущих российских
и зарубежных производителей и поставщиков лабораторного
оборудования и расходных материалов
Свыше **50 НАУЧНЫХ СЕКЦИЙ**

ТРАДИЦИОННЫЕ ФОРУМЫ

- День сепсиса
- Клиническая цитология
- Этиология, диагностика и профилактика инфекционных заболеваний
- Лабораторная диагностика социально значимых инфекций
- Обращение медицинских изделий in vitro
- Экономика и организация лабораторной службы
- Медицина 5П
- Молекулярно-генетическая лабораторная диагностика в онкологии

НОВЫЕ ТЕМАТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Цифровая медицина. Big data и системы поддержки врачебных решений
- Стандартизация и гармонизация – пути к сопоставимости результатов исследований. Где мы сейчас?
- Хромато-масс-спектрометрия – ключ к решению сложных диагностических задач
- Мужское здоровье и новые маркеры в практике уролога

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КОНФЕРЕНЦИИ

Лабораторная диагностика в клинической практике:

- Кардиология
- Эндокринология
- Гематология
- Урология
- Дерматовенерология
- Орфанные заболевания

IV МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «ЛАБОРАТОРНЫЙ ГОРОД»

- ПОСТЕРНАЯ ЗОНА
- ГАЛЕРЕЯ ART LAB – специальные арт-зоны (музей, художественные выставки)
- ФОТОВЫСТАВКА «Израиль глазами российских лабораторных работников», «Лабораторный город и его жители»
- МУЗЫКА И ИСКУССТВО

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ

- ДЕНЬ ИЗРАИЛЯ
- ПРЕМИЯ В ОБЛАСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ им. В.В. МЕНЬШИКОВА
- КОНКУРС ДЛЯ ЖУРНАЛИСТОВ «СПЕКТР»



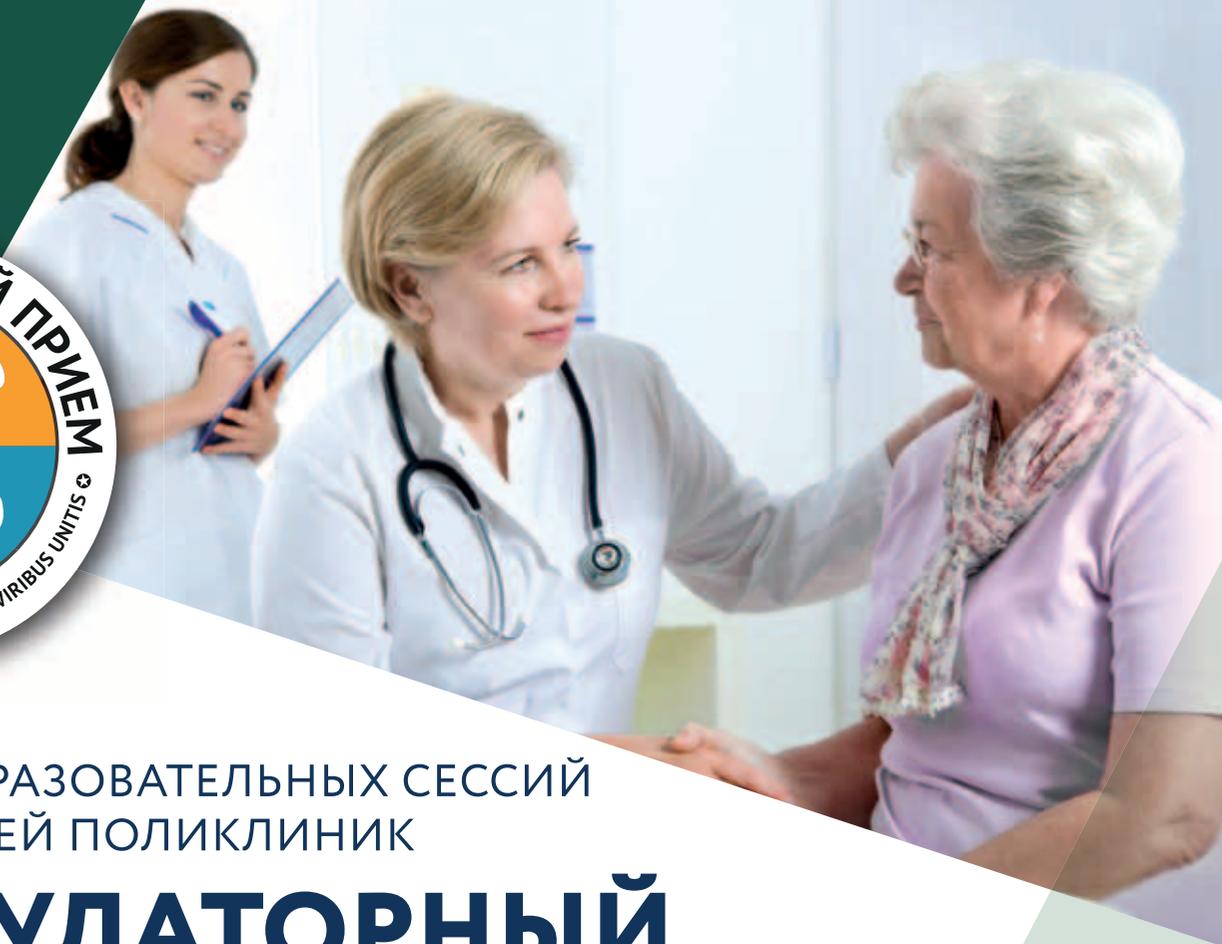
Реклама

ОРГКОМИТЕТ:
АССОЦИАЦИЯ «ФЛМ»



+7 (499) 348-21-06
congress@fedlab.ru
www.congress.fedlab.ru





ЦИКЛ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СЕССИЙ
ДЛЯ ВРАЧЕЙ ПОЛИКЛИНИК

АМБУЛАТОРНЫЙ ПРИЕМ

г. Москва, Малый конференц-зал административного здания
(м. Смоленская, ул. Новый Арбат, д. 36)

2018

10
сентября

«Клинические рекомендации
для терапевта поликлиники»

Заявка по учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке НМО.
Регистрация открыта на сайте www.mediexpo.ru



РЕКЛАМА

УЧАСТИЕ В СЕССИЯХ БЕСПЛАТНОЕ!

kafedrakf@mail.ru | reg@mediexpo.ru | +7 (495) 721-88-66 | www.mediexpo.ru | ambulatory-doctor.ru



27 сентября 2018

Междисциплинарная научная конференция
**СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕНДЫ РАЗВИТИЯ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ: НОВЫЕ
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ
И РЕКОМЕНДАЦИИ**

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Участие бесплатное

Онлайн-регистрация
umedp.ru/gastrotrend

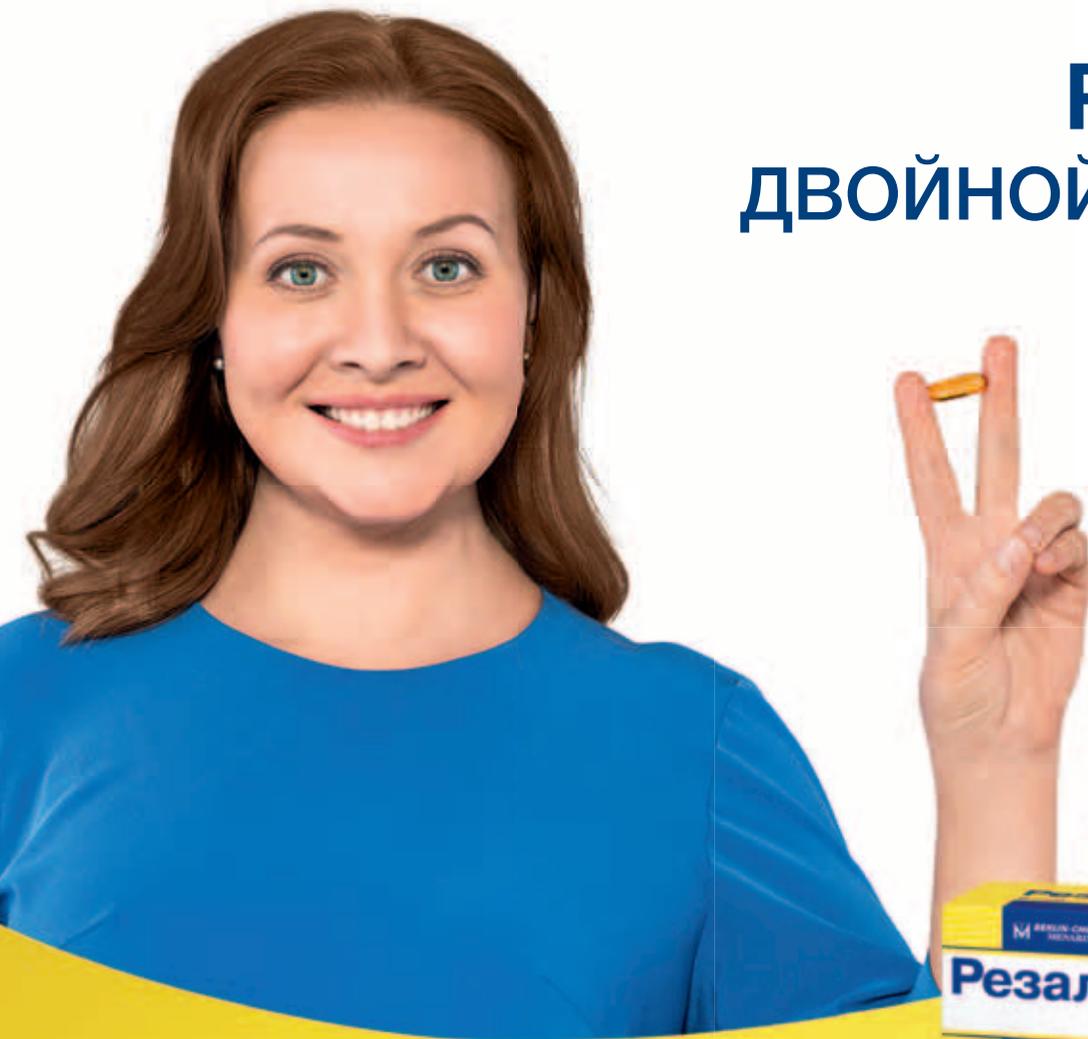
 **КОНГРЕСС-ЦЕНТР ПЕРВОГО МГМУ ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА**
Москва, ул. Трубецкая, д. 8

 +7 (495) 234-07-34, +7 (916) 584-94-24

 i.fuzeinikova@medforum-agency.ru

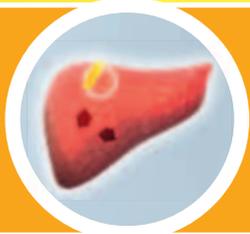


фосфолипиды®
Резалют®
ДВОЙНОЙ ЭФФЕКТ!¹



ХОРОШО ДЛЯ ПЕЧЕНИ, ХОРОШО ДЛЯ СОСУДОВ

1



Помогает восстановить мембраны клеток печени

Содержит фосфатидилхолин в высокой концентрации (76%)¹

«Без химии»: без красителей и консервантов¹

2



Помогает регулировать уровень холестерина

Био-фосфолипиды* Резалюта обогащены ПНЖК¹

Способствует снижению атерогенных фракций крови ЛПНП²

* Био - фосфолипиды: без красителей и консервантов.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Резалют® Про от 23.01.2014 г.

2. Адаптировано из: Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Гиполипидемическая терапия и печень. Российские медицинские вестн, 2012, том XVIII, №1.

Информация для специалистов здравоохранения. Показания к применению: жировая дегенерация печени различной этиологии; хронические гепатиты; токсические поражения печени; цирроз печени; гиперхолестеринемия при неэффективности диеты. Противопоказания: повышенная чувствительность к фосфолипидам (арахису, сое и другим компонентам), антифосфолипидный синдром. Побочные действия: иногда дискомфорт в эпигастриальной области, диарея; в редких случаях кожная сыпь, крапивница, крайне редко петехиальные высыпания. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению от 23.01.2014 г. Отпускается без рецепта. RU_REZ_02_2018, дата одобрения - 04.2018 г.

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123317, Москва, Пресненская наб. д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел: (495) 785-01-00. Факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>