

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

9 (306) 2017



MEDICAL ALPHABET Practical
Russian Professional Medical Journal Gastroenterology

Практическая ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

том № 1

- Опыт российских кафедр
- Клинические исследования
- Опыт применения
- Лекции для врачей
- Обзоры
- Новинки фармпрепаратов
- Новые технологии
- Конференции и выставки

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru

РАБЕПРАЗОЛ-С3 *Радуйся жизни без изжоги!*

ингибитор протонной помпы



- Капсулы кишечнорастворимые¹
- Время суток и прием пищи** не влияют на активность Рабепразола-С3¹
- Действие начинается в течение **1 часа** после приема, достигает **максимума через 2-4 часа** и длится до **48 часов**¹

10 мг 14, 28 капсул **20 мг** 14, 28 капсул

¹Из инструкции по медицинскому применению препарата Рабепразол-С3



УРСОДЕЗ®

урсодезоксихолевая кислота

250 мг 50, 100 капсул

500 мг 30, 50 капсул

УДОБСТВО В ПРИМЕНЕНИИ: **2** капсулы **250 мг**  **1** капсула **500 мг**

Лечение печени и ЖКТ



www.ursodez.ru

ГАРАНТИЯ
КАЧЕСТВА

GMP

www.ns03.ru

Северная
ЗВЕЗДА 



Практическая гастроэнтерология. Том 1

Медицинский алфавит №9 (306) 2017

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы ООО «Альфамед»
Тел.: (495) 616-48-00
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор
издательства Т. В. Сеница

Почтовый адрес редакции:

129344, г. Москва, ул. Верхоянская, д. 18, к. 2
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Главный редактор серии журналов
«Медицинский алфавит» А. С. Ермолов

Редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

В. Г. Акимкин, д.м.н., проф.
А. Ж. Гильманов, д.м.н., проф.
В. А. Голубев, д.м.н., проф.
Е. А. Евдокимов, д.м.н., проф.
А. С. Ермолов, д.м.н., проф.
А. А. Кулаков, д.м.н., проф.
Р. Г. Оганов, д.м.н., проф.
В. И. Покровский, д.м.н., проф.
С. А. Рабинович, д.м.н., проф.
В. Е. Сеницын, д.м.н., проф.
С. К. Терновой, д.м.н., проф.
Е. И. Ткаченко, д.м.н., проф.
Н. В. Шестопалов, д.м.н., проф.
С. Н. Шербо, д.м.н., проф.

Руководитель отдела маркетинга
и рекламы журнала «Практическая
гастроэнтерология» Е. П. Гершман,
medalfavit1@mail.ru, (495) 221-76-48

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной
деятельности
Б. Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения
и стилистической правки текста без дополнительных
согласований с авторами. Мнение редакции
может не совпадать с точкой зрения авторов
опубликованных материалов. Редакция не несет
ответственности за последствия, связанные
с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством
РФ по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций.

Рег. номер ПИ № 77-1514 от 04.01.2002

Уст. тираж 12 000. Формат А4.

Цена договорная.

Подписан в печать 4 апреля 2017 года

При перепечатке ссылка на журнал «МА»
обязательна. За содержание рекламы
ответственность несет рекламодатель.

За достоверность сведений, изложенных
в статьях, ответственность несет автор.

Содержание

- 5 Распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с хроническим панкреатитом
О. Н. Минушкин, Л. В. Масловский, Т. Б. Топчий, О. Ф. Шапошникова, А. Е. Евсиков
- 8 Инициальная и поддерживающая терапия у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью
В. И. Симаненков, С. В. Тихонов, Н. Б. Лищук
- 13 Функция щитовидной железы и сократительная способность желчного пузыря у больных желчнокаменной болезнью
Э. В. Трифонова, Р. Г. Сайфутдинов
- 17 Гастро- и энтеропротекция — важный компонент профилактики функциональной диспепсии и острых эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта
Л. Н. Костюченко, М. В. Костюченко
- 23 Новый метод эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*
Б. Д. Старостин
- 30 Острая перемежающаяся порфирия. Обзор литературы и анализ собственного наблюдения
А. Б. Кривошеев, К. Ю. Бойко, Л. А. Хван, О. А. Добрачева, Л. Я. Куприянова, И. А. Кривошеева
- 34 Рак поджелудочной железы: повреждения генома и возможности персонализированной медицины
Т. И. Романова, И. Н. Григорьева, О. В. Ефимова
- 40 Клиническая эффективность рабепразола
Е. Ю. Плотникова, А. С. Сухих, Т. Ю. Грачева, Л. Г. Вологжанина
- 46 Влияние пробиотических бактерий на пищеварение в кишечнике при коррекции экспериментального дисбиоза у крыс
Л. В. Громова, А. С. Алексеева, Ю. В. Дмитриева, Е. В. Савочкина, А. А. Грудсков, М. П. Котылева, Е. И. Ермоленко, А. Н. Суворов
- 50 Обострение панкреатита: диагностика и лечение
В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко, У. А. Халилова
- 58 Подписка

Contents

- 5 Prevalence of syndrome of excessive bacterial growth in small intestine in patients with chronic pancreatitis
O. N. Minushkin, L. V. Maslovsky, T. B. Topchiy, O. F. Shaposhnikova, A. E. Evsikov
- 8 Initial and maintenance therapy in patients with gastroesophageal reflux disease
V. I. Simanenko, S. V. Tikhonov, N. B. Lishchuk
- 13 Function of thyroid gland and contractility of gallbladder at patients with gallstone disease
E. V. Trifonova, R. G. Saifutdinov
- 17 Gastro- and enteroprotection as important component of prophylaxis of functional dyspepsia and acute erosive-ulcerative lesions of gastrointestinal tract
L. N. Kostyuchenko, M. V. Kostyuchenko
- 23 New method of eradication therapy of *Helicobacter pylori*
B. D. Starostin
- 30 Acute intermittent porphyria. Literature review and analysis of own observations
A. B. Krivosheev, K. Y. Boyko, L. A. Khvan, O. A. Dobrachyova, L. Ya. Kupriyanova, I. A. Krivosheeva
- 34 Pancreatic cancer: genome damage and possibilities of personalized medicine
T. I. Romanova, I. N. Grigoryeva, O. V. Efimova
- 40 Clinical efficacy of rabeprazole
E. Yu. Plotnikova, A. S. Sukhikh, T. Yu. Grachyova, L. G. Vologzhanina
- 46 Effect of probiotic bacteria on intestinal digestion in correction of experimental dysbiosis in rats
L. V. Gromova, E. I. Ermolenko, A. S. Alekseeva, Y. V. Dmitrieva, E. V. Savochkina, M. P. Kotyleva, A. A. Gruzdkov, A. N. Suvorov
- 50 Aggravation of pancreatitis: diagnostics and treatment
V. V. Skvortsov, A. V. Tumarenko, U. A. Khalilova
- 58 Subscription

Для подписки в каталоге РОСПЕЧАТЬ
Индекс 36228 «Медицинский алфавит» (комплект)

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.



Редакционный совет

Главный редактор

Минушкин Олег Николаевич (г. Москва), д.м.н., проф., вице-президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России по ЦФО, гл. гастроэнтеролог Главного медицинского управления УД Президента России, зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента России

Ткаченко Евгений Иванович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова», первый вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), вице-президент НОГР по Северо-Западному федеральному округу, член правления Ленинградского научного общества терапевтов имени С.П. Боткина

Алексеев Сергей Алексеевич (г. Хабаровск), д.м.н., проф., гл. гастроэнтеролог Дальневосточного федерального округа, гл. гастроэнтеролог Хабаровского края, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ДВГМУ», рук. клиники внутренних болезней Дорожной клинической больницы на ст. Хабаровск-1 ДВЖД

Григорьева Ирина Николаевна (г. Новосибирск), д.м.н. проф. кафедры терапии центра постдипломного образования врачей медицинского факультета БГУ ВПО «Новосибирского государственного университета» (НГУ), вед. научный сотрудник, рук. сектора биохимических исследований в гастроэнтерологии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»

Еремина Елена Юрьевна (г. Саранск), д.м.н. проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО «МГУ имени Н.П. Огарева», директор гастроэнтерологического центра, гл. гастроэнтеролог Минздрава Республики Мордовия, заслуженный врач Республики Мордовия

Журавлева Марина Владимировна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Лазебник Леонид Борисович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова», президент Научного общества гастроэнтерологов России, член президиума Национальной медицинской палаты, член правления Московского научного общества терапевтов, вице-президент Общества геронтологов

Левченко Светлана Владимировна (г. Москва), к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии ГБОУ ВПО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»

Ливзан Мария Анатольевна (г. Омск), д.м.н., проф., гл. гастроэнтеролог Омской области зав. кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней лечебного факультета и проректор по научно-исследовательской работе ГБОУ ВПО «ОмГМУ»

Максимов Валерий Алексеевич (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры диетологии и нутрициологии ГБОУ ДПО «РМАПО», заслуженный врач России, заслуженный деятель науки России, академик Российской академии медико-технических наук, вице-президент научного общества гастроэнтерологов России

Орешко Людмила Саварбековна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова»

Осипенко Марина Федоровна (г. Новосибирск), д.м.н., проф., врач высшей категории, гл. терапевт и гл. гастроэнтеролог г. Новосибирска Минздрава Новосибирской области, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ученый секретарь, член центральной методической комиссии по терапии лечебного факультета, руководитель департамента по науке, инновациям и информатизации, член проблемной комиссии по внутренним болезням, член диссертационного совета по внутренним болезням ФГБОУ ВО «НГМУ»

Сайфутдинов Рафик Галимзянович (г. Казань), д.м.н., проф., гл. гастроэнтеролог Республики Татарстан, председатель Общества гастроэнтерологов РТ, заслуженный деятель науки РТ, академик ЕА АМН, член-корр. АН ВШ, гл. ред. журнала «Дневник казанской медицинской школы», зав. кафедрой терапии ГБОУ ДПО «КГМА»

Скворцов Всеволод Владимирович (г. Волгоград), д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «ВолГМУ»

Стрюк Раиса Ивановна (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней ГБОУ ВПО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова», зам. гл. врача по терапевтической помощи ЦКБ гражданской авиации

Шатихин Андрей Ионович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Editorial Board

Editor-in-Chief

Minushkin O. N.
MD, DMSci, professor

Tkachenko E. I.
MD, DMSci, professor

Alekseenko S. A.,
MD, DMSci, professor

Grigoryeva I. N.
MD, DMSci, professor

Eryomina E. Yu.
MD, DMSci, professor

Zhuravlyova M. V.
MD, DMSci, professor

Lazebnyk L. B.
MD, DMSci, professor

Levchenko S. V.
MD, PhD, assistant professor

Livzan M. F.
MD, DMSci, professor

Maksimov V. A.
MD, DMSci, professor

Oreshko L. S.
MD, DMSci, professor

Osipenko M. F.
MD, DMSci, professor

Saifutdinov R. G.
MD, DMSci, professor

Skvortsov V. V.
MD, DMSci, assistant professor

Struk R. I.
MD, DMSci, professor

Shatikhin A. I.
MD, DMSci, professor

ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

О цитировании и правилах оформления использованной литературы

Список литературы — органичная часть научной статьи. Он включает указание на конкретные прямо цитируемые или косвенно использованные в публикации материалы с указанием всех их авторов.

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ), в целях унификации ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи. // Медицинский алфавит. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Лобанков В. М., Фомина М. Б. Острый аппендицит. // *Медицинский алфавит. — 2015. — Том 2 (Практическая гастроэнтерология), № 7. — С. 24–27.*

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты medalfavit@mail.ru.

Распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с хроническим панкреатитом

О. Н. Минушкин, д.м.н., проф., зав. кафедрой гастроэнтерологии

Л. В. Масловский, д.м.н., доцент кафедры

Т. Б. Топчий, к.м.н., врач-гастроэнтеролог, доцент кафедры гастроэнтерологии

О. Ф. Шапошникова, врач отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ «ГКБ №51» ДЗ г. Москвы

А. Е. Евсиков, клинический ординатор кафедры терапии и гастроэнтерологии

Кафедра гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

Prevalence of syndrome of excessive bacterial growth in small intestine in patients with chronic pancreatitis

O. N. Minushkin, L. V. Maslovsky, T. B. Topchiy, O. F. Shaposhnikova, A. E. Evsikov

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Резюме

В статье приводятся результаты изучения 48 больных, страдавших хроническим панкреатитом поджелудочной железы в стадии внешнесекреторной недостаточности с оценкой частоты развития у них синдрома избыточного бактериального роста (СИБР). СИБР установлен у 50 % больных. Адекватная ферментная терапия приводит к устранению СИБР у 47 % больных, у остальных потребовалась антибактериальная терапия, так как СИБР утяжеляет клиническую симптоматику и пролонгирует стадию обострения панкреатита.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, хронический панкреатит, водородный дыхательный тест, лечение.

Summary

The article presents the results of a study of 48 patients who suffered from chronic pancreatitis in the stage of exocrine insufficiency with an assessment of the incidence of their excess bacterial growth syndrome (EGBS). EGBS was established in 50 % of patients. Adequate enzyme therapy leads to the elimination of EGBS in 47 % of patients, the rest required antibacterial therapy, since EGBS weighted clinical symptoms and prolonged the stage of exacerbation of pancreatitis.

Key words: syndrome of excessive bacterial growth, chronic pancreatitis, hydrogen respiratory test, treatment.

Введение

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) — патологическое состояние, характеризующееся бактериальной контаминацией тонкой кишки, превышающей уровень 10^5 КОЕ/мл (колониеобразующих единиц на мл) [1].

Распространенность СИБР, по данным литературы, составляет 0–20 % у практически здоровых пациентов, 9–67 % при целиакии, 25–88 % при воспалительных заболеваниях кишечника, 34–92 % при ХП, 4–78 % при синдроме раздраженного кишечника (СРК) [1, 2].

Причины развития СИБР разнообразны и могут быть представлены в виде нескольких групп в соответствии с патогенетическими механизмами [2, 3, 4, 5, 6].

1. Нарушение функции илеоцекального клапана (при воспалительных, опухолевых процессах, первичной функциональной недостаточности).
2. Стаз кишечного содержимого (последствия хирургических операций; анастомозы; свищи; дивертикулы).

3. Моторные расстройства ЖКТ.

4. Снятие верхнего кислотного барьера ЖКТ (ахлоргидрия вследствие операций, хронического атрофического гастрита, длительного приема ИПП; внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы; патология гепатобилиарной системы).
5. Хронические воспалительные заболевания кишечника, неуточненные энтеропатии.
6. Иммунные нарушения (лучевое воздействие; иммуносупрессивная терапия; СПИД).

Клиническая картина СИБР неспецифична и, как правило, сочетается с проявлениями основного заболевания. С развитием СИБР тонкой кишки эти проявления усиливаются, и появляются симптомы кишечной диспепсии (метеоризм, нелокализованные боли в животе, нарушения стула) [1, 3, 7].

Диагностика СИБР основана на выявлении изменений клинической симптоматики основного заболевания и симптомов кишечной диспепсии, связанной с нарушением



О. Н. Минушкин



Л. В. Масловский



Т. Б. Топчий

микробиоты кишечника, а также на проведении определенных лабораторных и инструментальных исследований, подтверждающих СИБР. Наиболее достоверным методом диагностики СИБР считается интестиноскопия с аспирацией содержимого тонкой кишки и посевом его на питательные среды. Тем не менее данное исследование не получило широкого распространения в связи с его инвазивностью, сложностью выполнения и необходимостью использования дорогостоящего оборудования [1, 3, 7, 8, 9].

Наиболее доступным методом диагностики СИБР в настоящее время являются дыхательные тесты с углеводсодержащими субстратами. Эти методы основаны на способности кишечной микрофлоры метаболизировать углеводы с образованием газов — водорода, углекислого газа и метана, регистрирующихся измеряющим прибором в выдыхаемом воздухе. Преимуществами этих исследований являются неинвазивность, доступность, легкость выполнения и сравнительно небольшая стоимость. К недостаткам относятся отсутствие специализированного дыхательного теста для диагностики СИБР, недостаточная выработка того или иного газа кишечной микрофлорой в ряде случаев, что может приводить к ложноотрицательным результатам, отсутствие общепринятых положений об оптимальной продолжительности исследования и об интерпретации его результатов, а также вероятность получения ложных результатов в связи с индивидуальными особенностями моторики кишечника [1, 3, 7, 8, 9, 10, 11].

Так как СИБР не является самостоятельной патологией, лечение должно быть направлено в первую очередь на основное заболевание. Терапия СИБР как таковая целесообразна при неэффективности воздействия на основную патологию либо при отсутствии возможности ее коррекции. Для лечения СИБР в настоящее время наиболее часто применяются невсасывающиеся в кишечнике антибиотики широкого спектра действия (рифаксимин). При непереносимости антибактериальных средств могут применяться препараты непатогенных грибов (*S. boulardii*) и спорообразующие непатогенные средства на основе *B. subtilis* и *B. cereus*. Для восстановления нормальной микрофлоры и профилактики рецидивов СИБР после антибактериального лечения применяют про- и пребиотики [12, 13, 14, 15].

Цель исследования

Оценить распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с хроническим панкреатитом.

Критерии включения

Пациенты в возрасте старше 18 лет, имеющие ультразвуковые и клинические признаки хронического панкреатита.

Критерии исключения

Проведение колоноскопии в течение двух недель до исследования. Прием антибактериальных препара-

тов в течение двух недель до исследования. Прием слабительных средств в течение недели до исследования. Базальный уровень водорода в выдыхаемом воздухе выше 10 ppm.

Методы исследования

Пациентам выполнялся водородный дыхательный тест (ВДТ) с нагрузкой лактулозой с использованием анализатора Gastrolyzer. Измерения проводились на 0-й, 15-й, 30-й, 60-й, 90-й и 120-й минутах исследования. Тест считался положительным при повышении уровня водорода по сравнению с базальным более чем на 10 ppm в течение первого часа исследования. Исследование было выполнено 48 пациентам с ХП, из них 32 мужчины и 16 женщин, средний возраст $51,4 \pm 15,8$ года. У 18 пациентов (37,5 %) имелась внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВСНПЖ), диагностированная посредством эластазного теста. У 11 больных имела умеренная степень ВСНПЖ (эластаза кала от 100 до 200 мкг/кг), у 7 — выраженная (эластаза кала менее 100 мкг/кг).

Результаты исследования

СИБР был выявлен у 15 пациентов (31,3 %) с ХП, у пациентов с ВСНПЖ СИБР был выявлен в девяти случаях (50 %), в частности, у шести больных с тяжелой степенью ВСНПЖ и у трех с легкой степенью.

Больные с ВСНПЖ получали ферментную терапию, у семи больных (46,7 %) СИБР был купирован без дополнительных назначений, остальным больным была назначена антибактериальная терапия СИБР: трем больным рифаксимин в дозе 800 мг в сутки в течение пяти дней, пяти больным бисептол в дозе 1920 мг в сутки в течение семи дней, что привело к купированию СИБР у этих больных.

У пациентов с СИБР отмечались такие симптомы, как ощущения урчания и переливания в животе, метеоризм и нарушение консистенции стула. Купирование СИБР привело к уменьшению выраженности этих симптомов и болевого абдоминального синдрома.

Обсуждение

Полученные результаты о распространенности СИБР при ХП несколько ниже по сравнению с литературными данными. Это может быть обусловлено такими факторами, как наличие водород-непродуцирующей микрофлоры у части пациентов, а также относительно медленным пассажем кишечного содержимого. В первом случае для обнаружения СИБР требуется проведение дополнительных исследований, в частности, дыхательных тестов с углекислым газом и метаном, а также копрологического исследования с короткоцепочечными жирными кислотами, однако эти методы не имеют широкого распространения. Во втором случае целесообразно проводить оценку скорости кишечного пассажа при помощи, к примеру, карболеновой пробы, и на основании полученных результатов определять время проведения и критерии трактовки результатов дыхательного теста в каждом конкретном случае.

Выводы

1. У больных ХП СИБР был выявлен в 31 %, при наличии ВСНПЖ в 50 % случаев.
2. Развитие СИБР ухудшает клиническую картину ХП; купирование СИБР приводит к более быстрому регрессу клинических проявлений и пролонгирует стадию ремиссии.
3. Адекватная ферментная терапия больных ХП с ВСНПЖ, осложненным СИБР, приводит к купированию СИБР у 47% больных без дополнительных назначений.
4. Больным ХП с СИБР, у которых применение ферментной терапии не привело к купированию СИБР, показано назначение адекватной антибактериальной терапии.

Список литературы

1. Small Intestinal Bacterial Overgrowth / E. Grace [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2013.— Vol. 38, N7.— P. 674–688.
2. Sachdev A. H. Gastrointestinal Bacterial Overgrowth Pathogenesis and Clinical Significance / A. H. Sachdev, M. Pimentel // Ther. Adv. Chronic Dis.— 2013 Sep.— Vol. 4, N5.— P. 223–231.
3. Quigley E. M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: What It Is and What It Is Not / E. M. Quigley // Current Opinion in Gastroenterology.— 2014 Mar.— Vol. 30, N2.— P. 141–146.
4. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO / D. Compare [et al.] // Eur. J. Clin. Invest.— 2011 Apr.— Vol. 41, N4.— P. 380–386.
5. Логинов В. А., Минушкин О. Н. Синдром избыточного бактериального роста у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, длительно принимающих ингибиторы протонной помпы. // Кремлевская медицина. Клинический вестник.— 2014, № 2.— С. 30–33.
6. Минушкин О. Н., Кручинина М. А. Синдром избыточного бактериального роста у больных дивертикулярной болезнью толстой кишки. // Кремлевская медицина. Клинический вестник.— 2014, № 1.— С. 99–104.
7. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome / J. Bures [et al.] // World J. Gastroenterol.— 2010 Jun.— Vol. 16, N24.— P. 2978–2990.
8. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth / R. Khoshini [et al.] // Dig. Dis. Sci.— 2008 Jun.— Vol. 53, N6.— P. 1443–1454.
9. Кучерявый Ю. А. Синдром избыточного бактериального роста / Ю. А. Кучерявый, Т. С. Оганесян // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.— 2010.— Т. 20, № 5.— С. 63–68.
10. Quigley E. M. Small intestinal bacterial overgrowth / E. M. Quigley, A. Abu-Shanab // Infect. Dis. Clin. North. Am.— 2010 Dec.— Vol. 24, N4.— P. 943–959.
11. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference / A. Gasbarrini [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2009 Mar.— Vol. 29, Sup. 1.— P. 1–49.
12. Bures J., Cyrany J., Kohoutova D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome // World J. Gastroenterol.— 2010.— Vol. 16.— P. 2978–2990.
13. Barrett J. S., Canale K. E., Geary R. B. et al. Probiotic effects on intestinal fermentation patterns in patients with irritable bowel syndrome // World J. Gastroenterol.— 2008.— Vol. 14, N32.— P. 5020–5024.
14. Lauritano E. C., Gabrielli M., Lupascu A. et al. Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2005.— Vol. 22.— P. 31–35.
15. Белоусова Е. А., Никитина Н. В., Мишуровская Т. С., Златкина А. Р. Возможности препаратов на основе микробных метаболитов для восстановления кишечной микрофлоры // Консилиум, 2005, № 1, с. 9–13.



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



Гастроэнтерология
Санкт-Петербурга

XIX МЕЖДУНАРОДНЫЙ СЛАВЯНО-БАЛТИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – ГАСТРО-2017»

15 – 17 МАЯ 2017 ГОДА

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

Санкт-Петербург, Московский пр., 97а

www.gastroforum.ru

+7 (812) 644-53-44

gastroforum@list.ru



В. И. Симаненков



С. В. Тихонов



Н. Б. Лищук

Инициальная и поддерживающая терапия у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

В. И. Симаненков, д.м.н., проф., зав. кафедрой

С. В. Тихонов, к.м.н., ассистент кафедры

Н. Б. Лищук, аспирант кафедры

Кафедра терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Initial and maintenance therapy in patients with gastroesophageal reflux disease

V. I. Simanenkov, S. V. Tikhonov, N. B. Lishchuk

North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Статья посвящена результатам собственного проспективного исследования эффективности инициальной и поддерживающей терапии ингибиторами протонной помпы у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). В работе оценивается эффективность постоянной, курсовой терапии и терапии «по требованию» у пациентов с неэрозивными и эрозивными формами ГЭРБ, исследуется приверженность данным вариантам лечения.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, приверженность лечению, поддерживающая терапия.

Summary

The article presents the results of the investigation of effectiveness of initial and maintenance treatment with proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). The dates of effectiveness of constant, course treatment and therapy 'on demand' in patients with non-erosive and erosive forms of GERD and adherence to this options of therapy are in this article.

Key words: gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, adherence to treatment, maintenance therapy.

Введение

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются высокоэффективными препаратами для лечения различных вариантов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Так, при динамическом микроскопическом исследовании слизистой дистального отдела пищевода выявляется, что восьминедельная терапия ИПП приводит к восстановлению ширины межклеточных пространств примерно у 85 % пациентов с рефлюксной болезнью [1]. Исчезновение беспокоящей изжоги отмечается у 30 % пациентов уже после первой дозы ИПП, причем скорость купирования симптоматики ГЭРБ на фоне назначения ИПП имеет не только клиническое, но и прогностическое значение. Исчезновение симптомов рефлюкса у пациентов с НЭРБ в течение первой недели терапии ИПП и у пациентов с рефлюксным эзофагитом (РЭ) в течение

первых дней терапии имеет хорошее прогностическое значение и коррелирует с отсутствием симптомов рефлюкса через четыре недели [2, 3].

Несмотря на высокую эффективность инициального курса кислотосупрессивной терапии, рецидив заболевания в виде возникновения беспокоящих жалоб и (или) эрозивного эзофагита возникает примерно у 90 % больных с РЭ и у 80 % больных с НЭРБ в течение шести месяцев в отсутствии поддерживающего лечения [4]. Данный факт отчасти может быть объяснен тем, что у пациентов сохраняются факторы, предрасполагающие к возникновению гастроэзофагеального рефлюкса и повреждению слизистой: избыточная масса тела, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, нарушение клиренса, дефекты

на презпителиальном, эпителиальном и постэпителиальном уровнях защиты слизистой пищевода [5].

Необходимо отметить, что залогом эффективности данных мероприятий является высокая приверженность пациентов проводимому медикаментозному лечению и рекомендациям по изменению образа жизни [6].

Инициальная кислотосупрессивная терапия

Инициальная терапия ИПП является важной не только в тактическом, но и в стратегическом плане, поскольку ее эффективность может в значительной степени определять длительность без рецидивного периода. Так, в исследовании Carlsson et al. было продемонстрировано, что 100-процентный контроль изжоги возможен лишь у пациентов с сузившимися на фоне проведенного лечения межклеточными

пространствами, что достигается лишь на фоне четкого ежедневного 4–8-недельного приема ИПП [7].

Несмотря на наличие детальных российских и зарубежных рекомендаций, посвященных тактике инициального кислотосупрессивного лечения у пациентов с ГЭРБ, в реальности положение дел далеко от идеального. Маркетинговое исследование PrIndex о назначении лекарственных препаратов в России выявило, что только около 30 % врачей назначают ИПП на срок более 30 дней, тогда как подавляющее большинство используют неоправданно короткие курсы кислотосупрессивной терапии [8]. Кроме того, в ряде исследований было продемонстрировано, что не более 60 % пациентов принимают прописанные им ИПП в течение 30 дней, в то время как около 25 % прекращают их прием на первой неделе лечения. Возможным объяснением данного феномена может являться тот факт, что ИПП являются высокоэффективными препаратами в плане купирования основного симптома заболевания — изжоги: так, данный симптом купируется у 30 % пациентов уже в первый день лечения [9]. В случае отсутствия объяснения со стороны лечащего врача о необходимости продолжения лечения несмотря на купирование симптоматики, у пациента может снижаться мотивация к продолжению лечения.

Поддерживающая терапия

Целями поддерживающей терапии у пациентов с ГЭРБ являются контроль симптоматики заболевания, препятствование рецидиву рефлюксного эзофагита и возникновения осложнений рефлюксной болезни, таких как стриктуры, язвы, пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода.

В настоящее время общепризнано, что ИПП достоверно более эффективны, чем плацебо, антациды или H₂-гистаминоблокаторы в плане поддерживающего лечения у пациентов с различными вариантами ГЭРБ [10].

В арсенале врачей есть несколько тактик поддерживающей терапии ИПП для пациентов с ГЭРБ: «по требованию», терапия «выходного дня», курсовая терапия, постоянная терапия в облегченном режиме и стандартная постоянная терапия.

Под терапией «по требованию» понимают прием стандартных доз ИПП в случае возникновения жалоб длительностью не более пяти дней. Прием ИПП лишь по субботам и воскресеньям определяется как терапия «выходного дня». Под курсовой терапией понимают курсы терапии ИПП в стандартной дозе в течение четырех недель с перерывами на 2–8 недель или 1–2-недельные курсы, применяемые после возникновения симптомов заболевания. Постоянная терапия подразумевает под собой прием стандартной или, как правило, половинной дозы ИПП ежедневно в течение длительного времени. Прием стандартных дозировок через день обозначается как постоянная поддерживающая терапия в облегченном или щадящем режиме [11].

В настоящее время наиболее эффективным вариантом поддерживающего лечения признается постоянная терапия, однако основными претензиями к данному варианту являются высокая стоимость и проблема приверженности лечению, обусловленная необходимостью длительного ежедневного приема лекарственного препарата [12].

Необходимо отметить, что тактика поддерживающего лечения отличается у пациентов с различными вариантами ГЭРБ. Так, в случае НЭРБ врач может ориентироваться на симптоматику заболевания, выбирая тот или иной вариант поддерживающего лечения. В то же время у пациентов с эрозивным эзофагитом выраженность симптоматики заболевания не является критерием назначения кислотосупрессивного лечения, поскольку широко известно отсутствие корреляционной связи между беспокоящими жалобами и выраженностью эндоскопических изменений слизистой пищевода [13]. Данная диссоциация наиболее характерна для пациентов старших возрастных групп. Так, снижение встречаемости изжоги с возрастом сочетается с ростом распространенности рефлюксного эзофагита, при этом около трети пациентов пожилого возраста с эзофагитом могут не испытывать никаких жалоб [14].

По всей видимости, у пациентов с НЭРБ врач может ориентироваться на симптоматику заболевания при выборе тактики поддерживающего лече-

ния, двигаясь от простого к сложному в случае неэффективности лечения: терапия «по требованию», курсовая терапия, терапия «выходного дня», постоянная терапия в щадящем режиме, постоянная поддерживающая терапия в полном объеме.

При РЭ лишь постоянная поддерживающая терапия обладает значимым противорецидивным потенциалом. Прием ИПП в половинной дозировке на протяжении длительного времени обуславливает отсутствие рецидива РЭ у 93 % пациентов по сравнению с 29 % на плацебо [15]. В ряде исследований также была продемонстрирована эффективность облегченного варианта постоянного поддерживающего лечения [16].

Можно предположить, что наиболее удобной для больных с ГЭРБ является терапия «по требованию», когда возникшая клиническая симптоматика заболевания как бы напоминает о необходимости возобновления лечения. Проведенные исследования продемонстрировали преимущество терапии ИПП в режиме on demand перед плацебо, причем пациенты имели высокую приверженность к проводимому лечению: 60–90 % больных с ГЭРБ были удовлетворены проводимой терапией [17, 28].

В проведенном мета-анализе было продемонстрировано, что эффективность терапии «по требованию» разнится у пациентов с НЭРБ и с различными вариантами РЭ. Так, поддерживающая терапия on demand может быть эффективна у больных с НЭРБ и у больных, которым проводится лечение в соответствии со стратегией treat and test, тогда как у больных с РЭ и с внепищеводными проявлениями ГЭРБ данная стратегия неэффективна [18]. При исследовании пациентов с пролеченным эрозивным эзофагитом частота рецидивов при противорецидивной терапии ИПП «по требованию» в течение шести месяцев составила 42 %, тогда как при ежедневном приеме ИПП всего 19 % [19, 20].

Проведенные исследования также продемонстрировали, что и курсовая поддерживающая терапия ИПП неэффективна у больных с рефлюксным эзофагитом и может рассматриваться в качестве терапии выбора лишь у больных с НЭРБ [21].

К настоящему времени эффективность терапии выходного дня у пациентов с ГЭРБ изучалась лишь в ограниченном числе исследований. В работах, посвященных эффективности терапии выходного дня у пациентов с эрозивным эзофагитом, было показано, что данная стратегия не обладает противорецидивным потенциалом [22]. Хотя большого количества работ, посвященных использованию данной стратегии у пациентов с НЭРБ, в настоящее время нет, однако, по всей видимости, она может быть использована у пациентов с НЭРБ при условии их удовлетворенности проводимым лечением.

В настоящей статье представлено собственное исследование, посвященное изучению эффективности инициальной и поддерживающей терапии ИПП у пациентов с ГЭРБ. В процессе проспективного наблюдения оценивается приверженность лечению, выявляются факторы, влияющие на приверженность.

Собственное исследование

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 63 пациента с ГЭРБ: 40 (63%) мужчин и 23 (37%) женщины в возрасте от 18 до 72 лет. Средний возраст пациентов составил $41 \text{ год} \pm 14 \text{ лет}$. По результатам проведенной фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) и морфологического исследования слизистой у 24 (38,1%) пациентов диагностировалась неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), у 39 (61,9%) обнаруживался рефлюксный эзофагит (РЭ): у 25 (64,4%) пациентов степени А, у 10 (25,6%) степени В, у 3 (7,7%) степени С и у одного (2,5%) степени D по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации.

Общий срок наблюдения за пациентами составлял 12 месяцев, на протяжении которых больные совершали пять визитов в исследовательский центр: инициальный, через полтора, три, шесть и двенадцать месяцев.

Инициальный курс кислотосупрессивной терапии осуществлялся пантопразолом (Нольпаза) в дозировке 20 мг два раза в сутки в течение 45 дней. Нольпаза (KRKA, Словения) является однокомпонентным препаратом. Пантопразол, входящий в ее

состав, характеризуется наиболее благоприятным профилем лекарственного взаимодействия за счет минимального метаболизма через *CYP2C19* по сравнению с другими ИПП [23].

Второй визит проходил по завершении 45-дневного курса инициальной терапии. На этапе завершения второго визита больные рандомизировались при помощи таблицы случайных чисел в соотношении 1 : 1 : 1 в три группы: группа, получающая постоянную поддерживающую терапию, терапию «по требованию» и курсовую поддерживающую терапию. Поддерживающая терапия осуществлялась в течение 10,5 месяцев. Под курсовой поддерживающей терапией подразумевался 2,5-месячный перерыв приема ИПП после завершения инициальной полуторамесячной кислотосупрессивной терапии, а затем прием Нольпазы курсами по одному месяцу в дозировке 20 мг один раз в сутки с перерывами на 2,5 месяца между ними. Прием Нольпазы по 20 мг один раз в двое суток обозначался как постоянная поддерживающая терапия. Использование Нольпазы в дозировке 20 мг в течение пяти дней в случае возникновения изжоги и (или) регургитации обозначалось терапией в режиме «по требованию». На 3-м, 4-м и 5-м визитах, проходивших соответственно через 3, 6 и 12 месяцев после начала исследования, регистрировались клинические данные, свидетельствующие об обострении ГЭРБ, определялась приверженность пациентов лечению.

В процессе проведения исследования всем пациентам на каждом из пяти визитов проводилось динамическое экспериментально-психологическое тестирование опросниками Спилберга-Ханина, Бека, SF-36, сокращенным многофакторным опросником личности (СМОЛ).

Приверженность лечению оценивалась на основании длительности участия в исследовании, кроме того, больные самостоятельно оценивали приверженность лечению на 2-м, 3-м, 4-м и 5-м визитах при заполнении опросника Мориски-Грина и пятибалльных аналоговых шкал по определению приверженности приему препарата и изменению образа жизни.

Полученные данные статистически обрабатывались в программе Statistica 6.0.

Результаты исследования

Из 63 участников исследования 11 (17,4%) не явились на второй визит, проходивший по окончании 45-дневной инициальной кислотосупрессивной терапии. Логистический регрессионный анализ не выявил факторов, ответственных за ранний низкий комплаенс.

24 участника (38%) совершили все пять визитов на протяжении 12 месяцев. Данные пациенты достоверно отличались от пациентов, выбывших из исследования на различных этапах: так, они имели большее количество хронических заболеваний ($p < 0,01$); принимали большее количество лекарственных препаратов на постоянной основе ($p < 0,01$); имели меньшее количество баллов по шкале паранойальности опросника СМОЛ ($p < 0,05$). Путем проведения логистического регрессионного анализа были выявлены факторы, влияющие на долгосрочную приверженность: количество хронических заболеваний (ОШ = 1,74; $p = 0,003$), количество получаемых лекарственных препаратов (ОШ = 1,59; $p = 0,017$), количество баллов по шкале паранойальности опросника СМОЛ (ОШ = 0,91; $p = 0,04$).

Пациенты, находившиеся на различных схемах противорецидивного лечения, отличались по динамике симптоматики, количеству обострений и приверженности рекомендациям. Целостная картина изменения клинических, психометрических показателей была возможна лишь для 24 пациентов, завершивших все визиты в рамках диссертационного исследования: 10 в группе постоянной поддерживающей терапии, 8 в группе терапии «по требованию» и 6 в группе курсовой терапии.

Длительность участия в исследовании пациентов, получавших различные варианты поддерживающей терапии, варьировалась: так пациенты, рандомизированные в группу поддерживающей терапии в режиме «по требованию», достоверно раньше отказывались от участия в исследовании. Пациенты, получавшие терапию «по требованию», участвовали в исследовании $5,6 \pm 4,3$ месяца; получавшие постоянную терапию — $8,5 \pm 4,5$ месяца; получавшие поддерживающую терапию в курсовом режиме — $8,4 \pm 4,8$ месяца ($p < 0,05$). В группе паци-

ентов, получавших поддерживающую терапию в режиме «по требованию», было достоверно меньше пациентов, завершивших 12-месячное исследование, по сравнению с группами пациентов, получавших постоянную и курсовую поддерживающую терапию.

Количество обострений у пациентов, находящихся на постоянной поддерживающей терапии, было достоверно меньше по сравнению с группами курсовой поддерживающей терапии и терапии *on demand*: 4 (66%) пациента в группе курсовой, 2 (20%) в группе постоянной терапии и 5 (83%) в группе терапии «по требованию» ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов

По результатам проведенного исследования можно сделать вывод о низкой приверженности к лечению у отечественных пациентов с ГЭРБ, не отличающейся у пациентов с НЭРБ и рефлюксным эзофагитом: лишь 32 (38%) пациента совершили все пять визитов в рамках диссертационного протокола. Схожие данные были получены и в зарубежных исследованиях [24]. Предикторами высокой приверженности к лечению являются наличие хронических заболеваний и прием лекарственных средств по поводу других заболеваний на постоянной основе, минимальная выраженность аффективно-ригидных черт личности.

Ряд авторов демонстрировали связь между приверженностью к лечению и количеством принимаемых препаратов: так, полипрагмазия значительно снижает приверженность к лечению [25]. Результаты, полученные в работе, по всей видимости, обуславливаются тем, что большая часть участников протокола принимала от 1 до 3 лекарственных препаратов ежедневно и лишь два пациента принимали больше пяти наименований лекарственных препаратов на постоянной основе. Возможно, пациенты, имеющие хронические заболевания и уже принимающие прописанные лекарственные препараты на постоянной основе, имеют адекватную внутреннюю картину болезни и гармоничный тип реагирования на заболевания, что предполагает высокую приверженность назначаемому им новому тера-

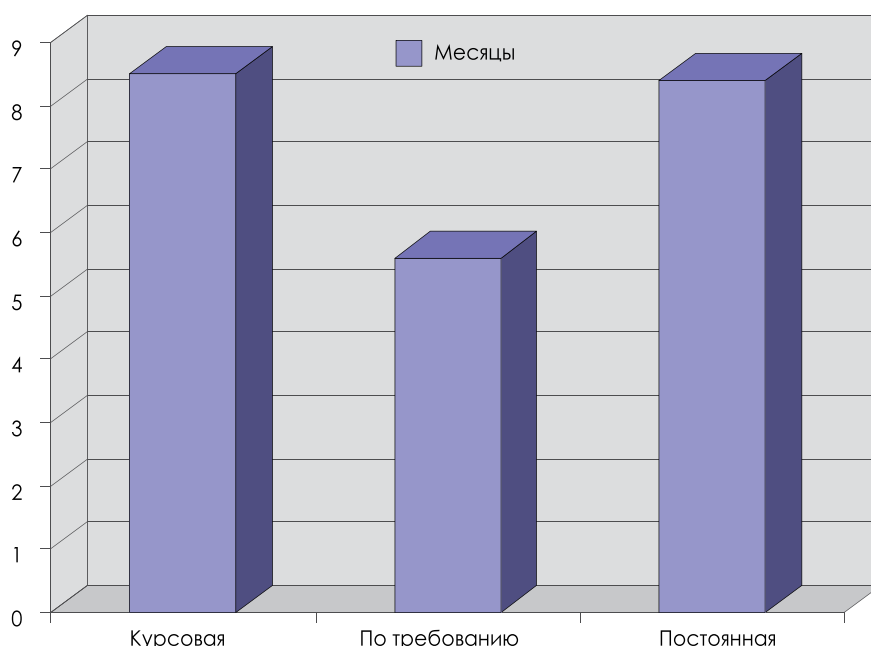


Рисунок. Длительность участия пациентов в исследовании в зависимости от варианта поддерживающей терапии.

певтическому воздействию. По всей видимости, данное правило действует при приеме больным до пяти наименований лекарственных средств, назначение же большего количества лекарственных препаратов одновременно способно негативно сказаться на приверженности к лечению. Необходимо отметить, что использование Нольпазы у пациентов с ГЭРБ, принимающих другие лекарственные препараты на постоянной основе, видится наиболее целесообразным, учитывая минимальный риск развития неблагоприятных лекарственных взаимодействий при применении пантопразола.

В проведенной работе изучалась эффективность и приверженность к трем вариантам поддерживающей терапии. Наименее эффективной поддерживающей стратегией у пациентов с ГЭРБ оказалась терапия в режиме «по требованию». Данный вариант лечения не смог адекватно предотвратить обострений заболевания, кроме того, больные, получавшие поддерживающую терапию в режиме *on demand*, достоверно раньше отказывались от участия в исследовании по сравнению с пациентами, находящимися на курсовой и постоянной поддерживающей терапии, что свидетельствует о низкой приверженности к данному варианту терапии у российских пациентов. Полученные данные отличаются от результатов

зарубежных исследований, в которых была продемонстрирована высокая приверженность именно к терапии в режиме «по требованию» [26].

Столь значимое отличие в приверженности к поддерживающей терапии может быть объяснено тем, что демократическая модель взаимодействия врача и пациента еще не столь востребована в российской популяции в отличие от западной. По всей видимости, российские пациенты более склонны следовать четким рекомендациям лечащего доктора и не привыкли к гибкому самостоятельно определяемому режиму лечения.

Низкая приверженность к терапии «по требованию» обуславливает постепенное расширение межклеточных пространств в слизистой пищевода и снижение порога болевой чувствительности и (или) развитие эрозивного повреждения слизистой вследствие патологических гастроэзофагеальных рефлюксов. Досрочное прекращение участия в исследовании пациентов может быть также обусловлено отсутствием адекватного контроля симптоматики рефлюксной болезни на фоне приема ИПП в режиме «по требованию» и возникновением вторичного недоверия у пациента по отношению к лечащему доктору, назначившему неэффективный вариант лечения.

Несмотря на одинаковую приверженность к постоянной и курсовой

поддерживающей терапии, эффективность данных режимов нельзя признать идентичной. Достоверно большее количество обострений, потребовавших проведения дополнительного курса кислотосупрессивной терапии на фоне курсового лечения по сравнению с постоянной поддерживающей терапией, делает последнюю наиболее подходящей для пациентов с ГЭРБ. Однако сочетание достоверно большего количества обострений на фоне курсовой поддерживающей терапии с относительно высокой приверженностью к данному варианту лечения свидетельствует о наличии определенных позитивных моментов в данном подходе.

Заключение

Таким образом, у больных с пролежненным эрозивным рефлюксным эзофагитом единственным эффективным вариантом поддерживающего лечения является постоянная терапия в полной или половинной дозе. Необходимо отметить, что противорецидивный потенциал постоянной терапии в облегченном режиме требует дальнейшего изучения, учитывая небольшое количество исследований. В случае выбора поддерживающего лечения у больного с НЭРБ врач обладает большей свободой выбора и в первую очередь должен ориентироваться на симптоматику заболевания. Терапия в режиме on demand, курсовое лечение, терапия выходного дня доказали свое преимущество перед плацебо, что позволяет считать перспективным их применение у ряда пациентов с НЭРБ, особенно учитывая фармакоэкономические аспекты лечения.

В качестве препарата выбора для проведения и инициального и поддерживающего курса кислотосупрессивной терапии у пациентов с ГЭРБ может рассматриваться ИПП пантопразол (Нольпаза). Данный дженерический препарат, производимый компанией KRKA (Словения), имеет наиболее благоприятный профиль лекарственного взаимодействия среди ИПП, а его высокая эффективность и безопасность были доказаны в ряде пострегистрационных клинических исследований, в том числе и российских [27].

Список литературы

1. Tao J., Xiao Y.L., Chen M.H. et al. Changes of intercellular spaces of esophageal epithelium in patients with gastroesophageal reflux disease before and after esomeprazole treatment // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*— 2007.— Vol. 87.— № 6.— P. 392–395.
2. McQuaid K.R., Laine L. Early heartburn relief with proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2005.— Vol. 3.— № 6.— P. 553–563.
3. Talley N.J., Armstrong D., Junghard O. et al. Predictors of treatment response in patients with non-erosive reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2006.— Vol. 24.— № 2.— P. 371–376.
4. Carlsson R., Dent J., Watts R. et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1998.— Vol. 10.— № 2.— P. 119–124.
5. Fauci A. S. *Harrison's principles of internal medicine.*— NY.: McGraw Hill Medical, 2010.— 2754 p.
6. Haynes R.B., McDonald H., Garg A.X. et al. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst. Rev.*— Ontario: McMaster University Medical Centre, 2008.— 345 p.
7. Carlsson R., Dent J., Watts R. et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1998.— Vol. 10.— № 2.— P. 119–124.
8. PrIndex (Prescription Index). «Мониторинг назначений лекарственных препаратов врачами». COMCON Pharma. Доступно на www.comcon-2.com/default.asp?trID=284.
9. McQuaid K.R., Laine L. Early heartburn relief with proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2005.— Vol. 3.— № 6.— P. 553–563.
10. Allaix M.E., Patti M.G. Current status of diagnosis and treatment of GERD in the US // *Minerva Gastroenterol. Dietol.*— 2013.— Vol. 59.— P. 41–48.
11. Venkataraman J., Krishnan A. Long-term medical management of gastro-esophageal reflux disease: how long and when to consider surgery? // *Trop Gastroenterol.*— 2012.— Vol. 33.— P. 21–32.
12. Lee T.J., Fennerty M.B., Howden C.W. Systematic review: is there excessive use of proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease? // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2004.— Vol. 20.— P. 1241–1251.
13. Carlsson R. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1998.— Vol. 33.— № 10.— P. 1023–1029.
14. Pilotto A., Di Mario F., Malfertheiner P. et al. Upper gastrointestinal diseases in the elderly // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1999.— Vol. 11.— № 7.— P. 801–808.
15. Johnson D., Benjamin S., Vakil N. et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 96.— P. 27–34.
16. Аникина Н. Ю. Оценка эффективности и выбор различных режимов поддерживающей терапии у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью 0–1 степени тяжести. Автореферат дис. канд. мед. наук.— М., 2009.— 26 с.
17. Hughes D. A., Bodger K., Bytzer P. et al. Economic analysis of ondemand maintenance therapy with proton pump inhibitors in patients with non-erosive reflux disease // *Pharmacoeconomics.*— 2005.— Vol. 23.— P. 1031–1041.
18. Pace F., Tonini M., Pallotta S. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand' // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2007.— Vol. 26.— № 2.— P. 195–204.
19. Kahrilas P. J., Shaheen N. J., Vaezi M. F. et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology.*— 2008.— Vol. 135.— P. 1383–1391.
20. Donnellan C., Sharma N., Preston C. et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2005.— CD003245.
21. Fass R., Delemos B., Nazareno L. et al. Clinical trial: maintenance intermittent therapy with rabeprazole 20 mg in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease—a double-blind, placebo-controlled, randomized study // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2010.— Vol. 31.— № 9.— P. 950–960.
22. Vasilidis K. V., Viazis N., Vlachogiannakos J. et al. Efficacy of three different dosages of esomeprazole in the long-term management of reflux disease: a prospective, randomized study, using the wireless Bravo pH system // *Am. J. Gastroenterol.*— 2010.— Vol. 105.— № 2.— P. 308–313.
23. Бордин Д. С. Безопасность лечения как критерий выбора ингибитора протонной помпы больному гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Consilium Medicum.*— 2010.— Том 12.— № 8.— С. 25–39.
24. Van Soest E. M., Siersema P. D., Dieleman J. P. et al. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice // *Alimentary Pharmacology Therapeutics.*— 2006.— Vol. 24.— № 2.— P. 377–385.
25. Claxton A. J., Cramer J., Pierce C. A. Systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance // *Clin. Ther.*— 2001.— Vol. 23.— № 8.— P. 1296–1310.
26. Tsai H. H., Chapman R., Shepherd A. et al. Esomeprazole 20 mg on-demand is more acceptable to patients than continuous lansoprazole 15 mg in the long-term maintenance of endoscopynegative gastro-oesophageal reflux patients: the COMMAND Study // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2004.— Vol. 20.— № 6.— P. 657–665.
27. Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Абдулхаков Р. А. и др. Эффективность пантопразола (Нольпаза) при однократном утреннем приеме 40 мг у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: исследование PAN-STAR // *Consilium medicum.*— 2013.— Том 15.— № 8.— P. 24–29.



Функция щитовидной железы и сократительная способность желчного пузыря у больных желчнокаменной болезнью

Э. В. Трифонова, к.м.н., научный сотрудник ЦНИЛ КГМА

Р. Г. Сайфутдинов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной и поликлинической терапии

Кафедра госпитальной и поликлинической терапии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Казань

Function of thyroid gland and contractility of gallbladder at patients with gallstone disease

E. V. Trifonova, R. G. Saifutdinov

Kazan State Medical Academy — the Branch of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Kazan, Russia

Резюме

В статье представлены данные о взаимосвязи между сократительной функцией желчного пузыря (ЖП) и уровнем гормонов щитовидной железы (ЩЖ) (трийодтиронина, тироксина, тиреотропного гормона [ТТГ]) и антител к тиреопероксидазе (АткТПО) в плазме крови у 470 здоровых лиц и 540 больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Сократительная способность ЖП по УЗИ у лиц с ЖКБ слабее, чем у здоровых лиц. У женщин с ЖКБ обнаружена дисфункция ЩЖ: увеличение ТТГ и АткТПО. Среди мужчин гормональные сдвиги не выявлены. Контактный химический литолиз метил-трет-бутиловым эфиром холестериновых камней в ЖП кроме их растворения, улучшает его двигательную активность.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, сократительная функция желчного пузыря, тиреоидный статус, контактный химический литолиз, метил-трет-бутиловый эфир.

Summary

Introduction: In article the data on interrelation between gallbladder contractility and a level of hormones of a thyroid gland (threeiodothyronine, thyroxine, thyrotropin hormone [TTH] and antibodies to thyreoperoxidase [ATtoTPO]) in plasma of blood at 470 healthy persons and 540 patients with gallstone disease are submitted. The contractility function of a gallbladder on ultrasonic at persons with gallstone disease is authentic less, than at healthy persons. Dysfunction of a thyroid gland is found out in women with gallstone disease: increase TTH and ATtoTPO. Among men hormonal shifts are not revealed. Contact chemical litholysis with methyl tert butyl ether of cholesterol stones in gallbladder except for their dissolution, improves its contractility activity.

Key words: gallbladder disease, gallbladder contractility, level of hormones of a thyroid gland, healthy persons, contact chemical litholysis, methyl tert butyl ether.

Актуальность

Эвакуация желчи в двенадцатиперстную кишку (ДПК) — одна из основных функций желчного пузыря (ЖП). В ее регуляции принимают участие вегетативная нервная система и некоторые эндокринные органы [2]. Их физиология подробно изложена у А. А. Ильченко (2011) [8]. Нужно отметить, что одной из причин формирования желчных камней одним является снижение эвакуаторной функции ЖП [8]. Ее нарушение некоторые рассматривают как основную причину образования камней [4, 20]. Так, среди больных ЖКБ гипокINETическая дискинезия ЖП выявляется у 61,1 % пациентов [14].

Щитовидная железа (ЩЖ) играет важную роль в обмене организма. J. Laukkarinen et al. (2003) обнаружили связь между состоянием гипотиреоза и образованием камней в общем желчном протоке. При динамической гаммасцинтиграфии они отметили за-

медление выведения радиофармпрепарата в ДПК, связанное с отсутствием прорелаксирующего влияния тироксина на функцию сфинктера Одди. По их мнению, это является причиной камнеобразования в холедохе [19]. Показано уменьшение тока желчи в ДПК при гипотиреозе и увеличение его при гипертиреозе J. Laukkarinen, et al. (2002) [18]. Однако H. Völzke (2005) не отметил взаимосвязи между уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и ЖКБ у женщин, хотя гипотиреоз у мужчин он рассматривает как фактор риска развития холелитиаза [24]. В связи с этим исследование патогенетических механизмов, лежащих в основе взаимосвязи ЖКБ и функции ЩЖ, является актуальным.

Важная роль в патогенезе ЖКБ отводится гиперхолестеринемии так как встречается в 61 % случаев у больных с холелитиазом [11, 23]. При холестериновых камнях выявлена ассоциация между уровнями общего холестерина

(ОХ) и триглицеридов крови и концентрацией ОХ и общих желчных кислот желчи [5, 6]. Так, Н. М. Козлова (2005) обнаружила у пациентов с хроническим калькулезным холециститом повышение концентрации ОХ крови на 28 %, ХС-ЛПНП на 51 % и снижение ХС-ЛПВП на 16 % [9]. Возможно, холестерин не только участвует в формировании камней в ЖП, но и, откладываясь в его стенке, снижает сократительную способность органа.

Цель

Оценить у больных с ЖКБ уровень в крови гормонов ЩЖ, сократительную функцию ЖП и влияние на нее растворения холестериновых камней метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЭ).

Материалы и методы

Пациенты обследовались в МСЧ ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска. УЗИ органов брюшной полости

Таблица 1
Данные УЗИ ЩЖ у больных ЖКБ в зависимости от пола (n = 391)

Изменения ЩЖ	Пол				p
	Женщины, n = 274		Мужчины, n = 117		
	п	Процент	п	Процент	
Гиперплазия	21	7,7	27	23,1	0,005
Гипоплазия	12	4,4	3	2,6	0,063
Гипер-, гипозохогенные включения	144	52,5	33	28,2	0,032

и ЩЖ выполнено 320 здоровым лицам (средний возраст $45,2 \pm 0,4$ года) и 391 (70,1 %) женщинам и (29,9 %) мужчинам) больным ЖКБ. Их средний возраст составил $46,6 \pm 0,7$ года (женщин — $46,1 \pm 0,3$ лет, мужчин — $46,9 \pm 0,9$ года; $p = 0,073$).

УЗИ печени, ЖП, поджелудочной железы и ЩЖ проводили на ультразвуковом сканирующем комплексе HDI-3000, работающем в режиме реального времени с использованием секторных датчиков с углом сканирования 115 град. и частотой 3,5 и 5,0 МГц в отделении лучевой диагностики МСЧ ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска. Исследование ЖП включало определение его длины, ширины, толщины стенки. О сократительной функции ЖП судили по данным его объема натощак и после желчегонного завтрака (20 г сорбита на 100 мл воды) по формуле, предложенной А. А. Ильченко (2011). При ФВ менее 50 % сократительная функция оценивалась как сниженная; 50–70 % — нормальная; более 70 % — повышенная [8].

Величину тиреоидного объема (см^3) рассчитывали по формуле J. Brunn (1981). При этом нормальные показатели составляли для женщин 4,4–18,0 см^3 , для мужчин 7,7–25,0 см^3 .

Уровень трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), тиреотропного гормона (ТТГ) и антител к тиреопероксидазе (АТ ТПО) в плазме крови определяли иммуноферментным анализом микропластинным методом на аппарате, автоматическом ридере и вошере фирмы Bio-tek (США) с использованием реагента «Алкор-био» (Россия).

Консервативное лечение ЖКБ провели контактным химическим литолизом (КХЛ) с помощью МТБЭ пяти женщинам с множественными (10–15)

рентгеннегативными камнями ЖП, отказавшимся от холецистэктомии. Их средний возраст составил $43,2 \pm 0,3$ года. Давность холецистолитиаза была $5,3 \pm 0,5$ года. Средний диаметр конкрементов равен $12,3 \pm 0,8$ мм. Сократительная способность ЖП оценивалась до и после КХЛ.

В работе строго соблюдались требования Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, все больные выражали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel. Определяли стандартные статистические параметры: средние арифметические (М) значения с ошибкой средней (m): $M \pm m$; стандартное отклонение при нормальном распределении с помощью t-критерия Стьюдента; при проверке гипотез для выборок, не имеющих нормального распределения, с помощью теста Уилкоксона (χ -квадрат), критерия Фишера. Изучение статистических связей между показателями выборки проводили с помощью корреляционного анализа. Линейность корреляции исследовали по значению F-критерия и его уровня значимости (p). Направление корреляционной связи оценивали по знаку коэффициента корреляции (rxy): (+) — прямая, положительная и (–) — обратная, отрицательная. Силу корреляционной связи определяли по значению коэффициента корреляции (rxy): ниже 0,3 зависимость считали слабой, при 0,3–0,7 — средней, при 0,7–1,0 — сильной. Величину влияния одного коррелируемого признака на величину другого оценивали по коэффициенту регрессии $b_{y/x}$. Различия показателей считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сократительная способность ЖП у лиц с ЖКБ ($21,5 \pm 1,5$ %) оказалась достоверно меньше, чем у здоровых лиц ($50,2 \pm 9,2$ %); $p = 0,012$. На УЗИ гиперплазия ЩЖ выявлена в 12,2 %, гипоплазия в 3,8 %, структурные изменения в паренхиме ЩЖ, независимые от ее размеров, в виде гипер- или гипозоногенных включений в 45,3 % случаев. Соответствующие результаты в зависимости от пола представлены в табл. 1.

Из данной таблицы видно, что увеличение ЩЖ статистически значимо чаще (в три раза) фиксировалось у мужчин; гипер-, гипозоногенные включения — у женщин (в 1,9 раза). Гипоплазия органа примерно одинаково часто встречалась у мужчин и женщин.

При ЖКБ уровень Т3 составил $1,5 \pm 0,1$ нмоль/л (норма 1,1–2,8 нмоль/л), Т4 — $92,3 \pm 2,4$ нмоль/л (норма 54–156 нмоль/л), ТТГ — $2,9 \pm 0,3$ мкМЕ/мл (норма 0,3–3,4 мкМЕ/мл), АТкТПО — $37,9 \pm 14,7$ Е/мл (норма менее 40,0 Е/мл). Уровень гормонов в плазме крови в зависимости от пола представлен в табл. 2.

Таким образом, у женщин с ЖКБ выявлена дисфункция ЩЖ: увеличение ТТГ и АТкТПО.

Тиреоидный дисбаланс отмечен у 145 (52,9 %) женщин. Из них низкий уровень Т3 при нормальном содержании Т4 и ТТГ зарегистрирован у 1 (0,4 %), снижение ТТГ при нормальном количестве гормонов ЩЖ у 8 (2,9 %), повышение уровня ТТГ у 142 (51,8 %), АТкТПО у 64 (23,4 %) женщин. Среди мужчин гормональные сдвиги не выявлены. Сократительная способность ЖП у больных с ЖКБ, имеющих тиреоидный дисбаланс ($20,7 \pm 1,0$ %), была меньше, чем без него ($24,1 \pm 0,9$ %); $p = 0,041$. Обнаружена отрицательная корреляция между уровнем ТТГ и сократимостью

Таблица 2

Уровень гормонов ЩЖ ($M \pm m$) у больных ЖКБ в зависимости от пола ($n = 391$)

Гормоны	Пол		Р
	Женщины, $n = 274$	Мужчины, $n = 117$	
Т3, нмоль/л	$1,4 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$	0,075
Т4, нмоль/л	$94,5 \pm 2,4$	$91,6 \pm 4,2$	0,068
ТТГ, мкМЕ/мл	$3,7 \pm 1,0$	$1,4 \pm 0,3$	0,042
АТкТПО, Е/мл	$47,6 \pm 19,7$	$3,2 \pm 0,8$	0,031

ЖП ($r = -0,64$; $p = 0,001$). У обследованных женщин с ЖКБ в 20,3 % случаев диагностированы признаки гипотиреоза. Не отмечено зависимости наличия желчных конкрементов от уровня Т3, Т4. У больных ЖКБ выше показатели ТТГ, чем в контрольной группе ($3,1 \pm 0,4$ и $1,5 \pm 0,5$ мкМЕ/мл соответственно; $p = 0,03$) и статистически достоверно меньше сократительная функция ЖП. У 22 (31 %) женщин с гипофункцией ЩЖ конкременты в ЖП образовались спустя 1,0–1,5 года после выявления у них гипотиреоза. Таким образом, при ЖКБ сопутствующая патология ЩЖ способствует снижению двигательной активности ЖП.

Ряд авторов нарушение сократительной функции ЖП рассматривают как первопричину камнеобразования, считая, что уменьшение объема выбрасываемой желчи приводит к изменениям в энтерогепатической циркуляции ЖК и снижению поступления их в печень, что создает условия для агломерации компонентов желчи и нуклеации [8, 3, 20]. Сократительная способность ЖП у обследованных нами лиц с ЖКБ оказалась ниже, чем у здоровых ($21,7 \pm 1,5$ и $50,2 \pm 9,2$ %; $p = 0,01$).

Заболевания желчевыделительной системы среди женщин с тиреоидной патологией диагностированы нами в 21 % наблюдений, из них ЖКБ в 37 %. Холелитиаз в 53,5 % случаев выявлен у лиц старше 60 лет. Н. Д. Бекк с соавт. (2006) ЖКБ выявили у 44,6 % пациентов с узловыми образованиями ЩЖ, у 33,3 % с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), у 22,2 % с первичным и послеоперационным гипотиреозом, что в 3,6 раза чаще, чем у лиц с хроническим холециститом [1]. Е. В. Лузина (2004) обнаружила у 40,5 % больных с различными заболеваниями желчевыделительной системы структурные изменения ЩЖ [10]. По нашим данным, у больных ЖКБ гиперплазия ЩЖ выявлена в 12,2 %, гипоплазия в 3,8 %, структурные изменения в паренхиме ЩЖ, независимые от ее размеров, в виде гипер- или гипозохонных включений в 45,3 % случаев.

Сочетание гипоплазии ЩЖ с ЖКБ выявлено в 50 % случаев [10]. При этом у 15,2 % пациентов с ЖКБ за-

регистрирован низкий уровень Т3, Т4 при нормальном содержании ТТГ; у 9,1 % снижение ТТГ при нормальном количестве гормонов ЩЖ; у 18,2 % повышение уровня ТТГ. У 14,3 % больных после холецистэктомии зафиксировано повышение Т3 при нормальном содержании остальных гормонов [10]. С. С. Слесаренко (2001) отмечает, что среди пациентов с сочетанием патологии ЩЖ и холелитиаза у 96,3 % больных ЖКБ развивалась на фоне гипо- и эутиреоза [12].

У наших больных тиреоидный дисбаланс отмечен у 145 (52,9 %) женщин. Из них низкий уровень Т3 при нормальном содержании Т4 и ТТГ зарегистрирован у 1 (0,4 %); снижение ТТГ при нормальном количестве гормонов ЩЖ у 8 (2,9 %); повышение уровня ТТГ у 142 (51,8 %), АТкТПО у 64 (23,4 %) женщин. Среди мужчин гормональные сдвиги не отмечены.

У больных, подвергшихся лечению методом КХЛ, исходная сократительная функция ЖП составила $23,8 \pm 0,4$ %, толщина стенки — $4,1 \pm 0,5$ мм. Успешный литолиз отмечен у всех пациентов. Время полного растворения составило $12,3 \pm 0,6$ часа, для лечения требовалось от 7 до 12 дней. КХЛ длился $65 \pm 1,2$ минуты в сутки (от 15 минут до 3 часов). После удаления катетера осложнений не отмечено. При динамическом наблюдении конкрементов в полости ЖП не было. У одной женщины выявлен холестероз. После КХЛ толщина стенки составила $2,7 \pm 0,8$ мм, сократительная функция ЖП — $37,5 \pm 0,8$ %, то есть она улучшилась в 1,6 раза ($p = 0,01$).

Чем можно объяснить полученные результаты?

Некоторыми исследователями гипофункция ЖП на ранних стадиях холелитиаза рассматривается как следствие изменения содержания холестерина в мембране клеток его

стенки [11, 21, 16], липидов в полости ЖП, в частности, концентрации ЖК и соотношения ЖК/ФЛ [13, 17]. В. J. van de Heijning et al. (1999) показали, что лечение препаратами УДХК вызывает улучшение сократительной функции ЖП благодаря уменьшению насыщения желчи холестерином [22].

Т. В. Вихрова (2004) снижение сократительной функции ЖП у 35 % больных с билиарным сладжем объясняет изменениями самой стенки ЖП. Так, в этой группе ослабление сократительной функции ЖП выявлено в большинстве случаев (92 %), с холестерозом в 38,6 %, с холециститом в 52,5 % случаев [3].

Также существует мнение, что наличие значительного количества муцина в желчном пузыре (с кристаллами холестерина или без них) приводит к его дисфункции [17].

По-видимому, не зря в последнее время обсуждается проблема холецистостеатоза и стеатохолецистита [7, 15].

Возможно, МТБЭ растворяет наложения в стенке ЖП (холестерин, муцин и др.), тем самым улучшая его сократительную функцию.

Выводы

1. Выявлена взаимосвязь между состоянием гепатобиллиарной системы и функции ЩЖ.
2. После растворения холестериновых камней желчного пузыря с использованием МТБЭ сократительная функция желчного пузыря достоверно усиливается.

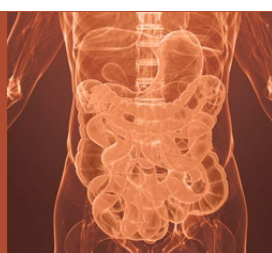
Список литературы

1. Бекк Н.Д., Шпагина Л.А., Зюбина Л.Ю. Частота и особенности поражения желчевыделительной системы у больных с патологией щитовидной железы // VI Съезд научного общества гастроэнтерологов России: материалы конференции. — М., 2006. — С. 114.

2. Вахрушев Я. М., Петрова Л. И., Сучкова Е. В., Муфаздалова И. В. Изучение уровня гормонов в крови у больных с деформацией желчного пузыря // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2003. — № 2–3. — С. 31–33.
3. Вихрова Т. В. Сократительная способность желчного пузыря у больных с билиарным сладжем // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2004. — № 5. — С. 95–96.
4. Вовк Е. И. Желчнокаменная болезнь в XXI веке: лечение или профилактика? // Consilium medicum. — 2010. — № 2. — С. 37–44.
5. Григорьева И. Н., Никитенко Т. М., Тихонов А. В., Онищенко В. В. Литогенность желчи и концентрация липидов сыворотки крови у больных холестериновой желчнокаменной болезнью // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2004. — № 5. — С. 145.
6. Григорьева И. Н. Билиарный сладж // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2010. — № 3. — С. 32–37.
7. Ильченко А. А., Долгашева Г. М. Ожирение как фактор риска неалкогольной жировой болезни желчного пузыря (холестеатоза, стеатохолестистита) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. Т. 8. № 8. С. 80–93.
8. Ильченко А. А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. М.: МИА. — 2011. — 880 с.
9. Козлова Н. М., Тюрюмина Е. Э., Тюрюмин Я. А., Утяшева Э. Б. Повышение уровня липидов в сыворотке крови и снижение portalного кровотока у больных с заболеланиями желчевыводящих путей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2005. — № 5. — С. 328.
10. Лузина Е. В., Алексенко Ю. И., Стомба Е. С., Бакшеева Е. В. Изменения тиреоидного статуса у больных с различной патологией билиарного тракта // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2004. — № 2–3. — С. 82–83.
11. Максимов В. А., Чернышев А. А., Тарасов К. М., Неронов В. А. Билиарная недостаточность. — М.: ИТ «Адаманты», 2008. — 232 с.
12. Слесаренко С. С., Коссович М. А. Сочетанные малоинвазивные операции при патологии щитовидной железы и желчнокаменной болезни // Эндоскопическая хирургия. — 2001. — № 5. — С. 123–125.
13. Тюрюмин Я. А. Закономерности морфофункциональных нарушений в желчном пузыре и печени в патогенезе холестеринового холелитиаза: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — Иркутск, 2000. — 19 с.
14. Федоров Н. Е., Немцов Л. М., Солодов А. П., Кичигина Т. Н. Показатели секреции холецистокинина, вегетативной регуляции сердечного ритма и уровень тревожности у больных с моторной дисфункцией желчного пузыря // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2003. — № 1. — С. 53–56.
15. Al-Azzawi H. H., Nakeeb A., Saxena R. et al. Cholecystosteatosis: an explanation for increased cholecystectomy rates. J. Gastrointest. Surg. — 2007. — V. 7. — P. 835–842.
16. Chen O., Amaral J., Biancani P., Behar J. Excess membrane cholesterol alters human gallbladder muscle contractility and membrane fluidity // Gastroenterol. — 1999. — V. 116. — P. 678–685.
17. Jacuna M. Interaction between gall blade bile and mucosa; relevance to gall formation // Gut. — 1990. — V. 31. — P. 568–570.
18. Laukkanen J., Koobi P., Kalliovalkama J., Sand J., Mattila J., Turjanmaa V., Porsti I., Nordback I. Bile flow to the duodenum is reduced in hypothyreosis and enhanced in hyperthyreosis // Neurogastroenterology and Motility. — 2002. — V. 14. — P. 183–188.
19. Laukkanen J., Sand J., Saaristo R., Salmi J. Is bile flow reduced in patients with hypothyroidism? // Surgery. — 2003. — V. 133. — P. 288–293.
20. Lee S. P., La Mont J. T., Carey M. C. Role of gallbladder mucus hyper secretion in the evolution of cholesterol gallstones: studies in prairie dog // J. Clin. Invest. — 1981. — V. 67. — P. 1712–1723.
21. Qi-Wei Xu, Shatter A. The potential site of impaired gallbladder contractility in animal model of cholesterol gallstone disease // Gastroenterol. — 1999. — V. 110. — P. 251–257.
22. van de Heijning, B J. van de Meeberg, P C. Portincasa, P. Doornwaard, H. Hoebers, F J. van Erpecum, K J. Vanberge-Henegouwen, G P. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on in vitro gallbladder contractility in patients with cholesterol gallstones // Digestive Diseases & Sciences. — 1999. — V. 44 (1). — P. 190–196.
23. Van Erpecum Karel Johannes Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: an update. [Review] // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. — 2011. — V. 35 (4). — P. 281–287.
24. Völzke H., Robinson D. M., John U. Association between thyroid function and gallstone disease // World J. Gastroenterol. — 2005. — V. 11. — P. 5530–5534.



Планы Российской гастроэнтерологической ассоциации на 2017 год



Вход на научные
заседания
Гастронедели
свободный

101 Выездная Сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	28 апреля	Нижний Новгород
XXIII Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Pancreas 2017. Как сохранить жизнь больным с патологией поджелудочной железы»	8 июня	Москва
102 Выездная Сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	23–24 июня	Сочи
XXIV Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Пищевод 2017. Нейрогастроэнтерология, моторика, канцерпрвенция»	14 сентября	Москва
103 Выездная Сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	22 сентября	Ялта
104 Осенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	6–8 октября	Москва
XXIII Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя	9–11 октября	Москва
105 Выездная Сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	16 ноября	Новосибирск
XXIV Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция с международным участием (Intestinum 2017. Воспаление, моторика, микробиом)	Декабрь	Москва
106 Выездная Сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	14 декабря	Тула

www.gastro.ru
www.liver.ru

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСПРО».
Телефоны для справок: +7 926 213-25-52.
Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.
Адреса в интернете: www.gastro.ru, www.liver.ru.

Гастро- и энтеропротекция — важный компонент профилактики функциональной диспепсии и острых эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта

А. Н. Костюченко, д.м.н., проф., зам. директора¹

М. В. Костюченко, д.м.н., проф. кафедры медицины катастроф²

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научный центр» Департамента здравоохранения г. Москвы

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Gastro- and enteroprotection as important component of prophylaxis of functional dyspepsia and acute erosive-ulcerative lesions of gastrointestinal tract

L. N. Kostyuchenko, M. V. Kostyuchenko

Moscow Clinical Scientific Centre, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov; Moscow, Russia



А. Н. Костюченко



М. В. Костюченко

Резюме

В статье рассматриваются основные механизмы развития и профилактики функциональной диспепсии и стресс-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта в хирургической гастроэнтерологии. Приведены схемы комплексного лечения больных и особенности применения висмутсодержащих препаратов. Комплексный дифференцированный подход к лечению функциональной диспепсии хеликобактерного генеза и профилактике стрессовых эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта, включающий непосредственное воздействие на желудок, слизистую оболочку кишечника, является наиболее эффективным в прерывании механизмов развития функциональной диспепсии и образования стресс-язв.

Ключевые слова: гастропротекция, функциональная диспепсия, стресс-язвы, эндотоксикоз.

Summary

The main mechanisms of development and prevention of functional dyspepsia and stress-ulcerative lesions of the gastrointestinal tract in surgical gastroenterology are considered in the article. The schemes of complex treatment of patients and features of the use of bismuth-containing drugs are presented. The complex differentiated approach to the treatment of functional dyspepsia of helicobacterial genesis and the prevention of stress erosive and ulcerative lesions of the gastrointestinal tract, including direct exposure to the stomach and intestinal mucosa, is most effective in interrupting the mechanisms of development of functional dyspepsia and the formation of stress ulcers.

Key words: gastroprotection, functional dyspepsia, stress ulcers, endotoxikosis.

Проблема профилактики развития функциональной диспепсии (ФД) и стресс-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта остается весьма актуальной из-за распространенности названных заболеваний. В странах Западной Европы ФД обнаруживается у 30–40 % населения, в США и Великобритании у 26 и 41 % соответственно, а в РФ у 30–40 % (В. Т. Ивашкин, 2006). Диагностика ФД осуществляется при наличии соответствующих жалоб (боль и дискомфорт по средней линии живота продолжительностью не менее последних 12 недель в течение шести месяцев, боль не проходит после дефекации и не связана с изменением частоты и формы стула, жжение, отсутствие симптомов тревоги: дисфагии, лихорадки, немотивированной

потери массы, крови в стуле, лейкоцитоза, повышенной СОЭ, анемии) при инструментально подтвержденном отсутствии органической патологии. Лекарственная терапия зависит от варианта заболевания (ФД протекает в виде трех основных вариантов: а) синдром эпигастральной боли или по старому названию язвенноподобная диспепсия, б) постпрандиальный дистресс-синдром или по прежнему названию дискинетическая форма, в) собственно функциональная диспепсия или по прежнему названию неспецифическая форма), меры профилактики должны быть направлены на предупреждение перехода от более легких форм в более тяжелые. Так, при язвенноподобном варианте ФД назначают антациды, антисекреторные препараты, при дискинетическом

варианте назначают прокинетики, при неспецифической ФД — прокинетики в сочетании с антисекреторными препаратами. ФД, ассоциированная с *H. pylori*, требует эрадикационной терапии, так как может предвещать язвенный процесс. Для эрадикации при этом используют квадротерапию (при кларитромицинустойчивых формах показана квадротерапия на основе препаратов висмута (ИПП в стандартной дозировке два раза в день плюс препарат коллоидного субцитрата висмута 120 мг четыре раза в день за 20–30 минут до еды плюс тетрацилин 500 мг четыре раза в день до еды плюс метронидазол 500 мг три раза в день во время еды).

Эффект висмута субсалицилата в лечении диспептических симптомов обеспечивает протекторное действие

Линии терапии	Резистентность <i>H. pylori</i>	Регионы с низкой распространенностью кларитромицин-резистентных штаммов <i>H. pylori</i>	Регионы с высокой распространенностью кларитромицин-резистентных штаммов <i>H. pylori</i>
I		Тройная ИПП-кларитромицин-амоксикаллин / метронидазол- или последовательная sequential-терапия или висмутсодержащая квадротерапия	Висмут-содержащая квадротерапия, если невозможна последовательная sequential- или квадротерапия, не содержащая препаратов висмута
II		Висмутсодержащая квадротерапия или ИПП-левофлоксацин-амоксикаллин	ИПП-левофлоксацин-амоксикаллин
III		Выбор лечения основывается на определении чувствительности	

на пристеночный надэпителиальный слой слизи кишечника и цитопротекторное действие в отношении слизистой желудка.

В качестве висмутсодержащего препарата в данном случае наиболее применим отечественный препарат Новобисмол®.

Висмутсодержащую гастро- и энтеропротективную коррекцию целесообразно также проводить не только при лечении хеликобактерной патологии, но и в отношении стресс-язв при критических состояниях, с которыми обязательно следует проводить дифференциальную диагностику при наличии сопутствующей хирургической патологии. Дело в том, что осложнения в виде стресс-язв в хирургической гастроэнтерологии (кровотечения, перфорация) — одна из проблем современной хирургии. Пациенты, длительно страдавшие ФД, не менее часто, чем лица без нее попадают в хирургические стационары после тяжелых травм, производственных ожогов, тяжелой онкопатологии поджелудочной железы и других органов, после минно-взрывной травмы и пр.). Благодаря современной оперативной и анестезиологической помощи эти пациенты выживают. Однако при этом именно у них чаще встречаются и стрессовые повреждения — ответы со стороны желудочно-кишечного тракта, являющегося одной из мишеней посттравматической реакции при критических состояниях. При заранее скомпрометированной слизистой желудка и кишечника, несомненно, стресс-язвенная патология встречается чаще. В целом, по данным ряда авторов, стрессовые язвы в раннем послеоперационном периоде развиваются у 2,5–24,0% больных, у пациентов

с синдромом полиорганной недостаточности 2–3 степени, которым соответствуют показатели APACHE выше 15, MODS выше 8 баллов, они обнаруживаются более чем в 50%, а у оперированных больных с высоким риском эрозивно-язвенных повреждений они манифестируются в 64% случаев, при этом у 6–19% манифестация сопровождается желудочно-кишечным кровотечением, у 6–14% перфорацией, что не только значительно отражается на течении послеоперационного периода, восстановлении пациента, но и сопровождается значительно возрастающими (вплоть до 80–95%) показателями летальности (А. А. Курыгин, 2004; С. В. Силуянов, 2009; Б. С. Запороженко, 2012). При этом морфологические аспекты и патогенез острого эрозивно-язвенного повреждения желудочно-кишечного тракта при острой хирургической патологии значительно отличаются от хронических гастродуоденальных эрозий и язв (Л. И. Аруин, 1998). В развитии стресс-повреждений играют существенную роль:

- централизация кровообращения с развитием циркуляторной гипоксии и дефицитом свободной энергии в данном случае в желудке и кишечнике;
- интенсификация симпатических влияний;
- парез кишечника;
- хирургический эндотоксикоз, ведущий к метаболическим нарушениям на уровне клетки, в том числе к развитию оксидативного стресса.

Известно, что наиболее подвержены микроциркуляторным расстройствам проксимальные отделы

желудочно-кишечного тракта вследствие наибольшего содержания в них сосудистых α -адренорецепторов. При этом от эрозивно-язвенных поражений в 72–79% случаев страдает желудок, в 21–54% двенадцатиперстная кишка, в 20% пищевод, у 38–48% больных отмечается одновременное поражение пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (Б. Р. Гельфанд, 2003; В. А. Кубышкин, 2004; С. В. Силуянов, 2009).

В табл. 1 представлены основные отличительные особенности стресс-повреждений ЖКТ и острых язвенных поражений.

В исследованиях показано, что в 80% случаев, развиваясь в течение 3–5 суток после операции, острые изменения слизистой в первые часы представляют собой чередование очагов бледности и гиперемии, через 24 часа появляются петехии и поверхностные эрозии до 1–2 мм, а через 48 часов размеры повреждений уже более значительные вплоть до глубоких язв с кровотечением и перфорированием (В. А. Кубышкин, 2004). Значительно тяжелее протекают острые эрозивно-язвенные поражения у пациентов на фоне прогрессирующего эндотоксикоза при срыве печеночно-почечных компенсаторных возможностей с развитием полиорганной дисфункции. При этом отмечаются дистрофические изменения, истончение слизистой оболочки с угнетением секреции соляной кислоты и ферментов, микробной гиперколонизацией (анаэробная флора, колонизация верхних отделов кишечной флорой), бактериальная транслокация и практически полное истощение регенераторного потенциала (П. Ф. Литвицкий, 2002; В. А. Кубышкин, 2004; N. Stollman,

Таблица 1
Отличия стрессовых и острых язв желудочно-кишечного тракта

Признак	Стрессовые язвы	Острые язвы
Исходный фон возникновения язв	На фоне стресса: психического, операционного, травматического, раневого	Механизм возникновения не связан с острой агрессией операционного, травматического, хирургического характера
Сроки	От нескольких часов до нескольких суток (3–5 суток) после воздействия стрессовых факторов	Острые язвы возникают значительно позже: начиная с 11–13-х суток после начала заболевания, выполнения операции, получения травмы или ранения
Скорость развития и выраженность	Развитие более быстрое, чем при острых язвах другой этиологии, более агрессивные клинические проявления	Скорость развития большая, но меньшая, чем при острых язвах другой этиологии, менее агрессивные клинические проявления
Прогноз	Чаше благоприятный	Чаше менее благоприятный с возможными рецидивами
Роль эндотоксикоза	Велика	Малозначима
Предрасполагающие факторы	- Искусственная вентиляция легких более 48 часов - Коагулопатия - Острая печеночная недостаточность - Выраженная артериальная гипотензия и шок - Сепсис - Хроническая почечная недостаточность - Алкоголизм - Лечение глюкокортикоидами - Длительная назогастральная интубация - Тяжелая черепно-мозговая травма - Ожоги более 30% площади поверхности тела (По Б.Р. Гельфанду, 2010)	- Инфекция (<i>H. pylori</i>) - Нарушение функций вегетативной нервной системы с преобладанием тонуса блуждающего нерва - Алкоголь, курение - Нарушения питания (грубая и острая пища) - Плохая наследственность - Бесконтрольный прием некоторых лекарств (резерпин, кортикостероидные гормоны, ацетилсалициловая кислота)
Орган-мишень	Преимущественно желудок (79%), в 21–54% случаев двенадцатиперстная кишка, в 20% случаев пищевод	Желудок или 12-перстная кишка — 8–10%

Таблица 2
Оценка степени выраженности эндотоксикоза (по В.Н. Чернову с соавт., 1997)

Критерии	Степень интоксикации		
	I	II	III
Частота пульса, уд./мин.	До 110	110–130	Более 130
Частота дыхания, раз в мин.	До 22	22–23–30	Более 30
Нарушения функции центральной нервной системы	Легкая эйфория	Заторможенность, психомоторное возбуждение	Интоксикационный делирий
Суточный диурез (мл) или почасовой диурез (мл/кг/час)	Более 1000,0 Более 7	800–1000,0 0,7–0,5	Менее 800,0 Менее 0,5
Перистальтика кишечника	Вялая	Отсутствует, стимуляция малоэффективна	Отсутствует
ЛИИ, у.е. (в норме 1,5 $\pm$ 0,5)	Менее 3	3–6	Более 6
ЦИК, у.е.	Менее 110	110–150	Более 150
Мочевина сыворотки крови, ммоль/л (норма 6,64 $\pm$ 0,47)	Менее 10,0	10,0–12,9	Более 13
Миоглобин, мг/л	Менее 512	512–1024	Более 1024
Концентрация СМП крови (г/л)	Менее 3	3,0–6,0	Более 6,0
Креатинин сыворотки крови, мк моль/л (в норме 57,29 $\pm$ 2,15)	90,31 $\pm$ 5,54 и менее	128,57 $\pm$ 7,89	139,46 $\pm$ 8,82 и более

Таблица 3

Основные направления профилактики острых эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта

- Ликвидация эндотоксикоза
- Устранение микроциркуляторных расстройств
- Поддержание функции лимитирующих эндотоксикоз органов (печень, почки)
- Обязательная гастропротекция, протекция слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и стимуляция репаративных процессов, введение антиоксидантов и стабилизаторов мембран для протекции ишемизированной слизистой
- Нормализация моторно-эвакуаторной деятельности желудочно-кишечного тракта

2005). На тяжесть развивающихся эрозивно-язвенных проявлений влияют также и исходное состояние организма, особенности течения самой хирургической патологии, предшествующие заболевания и состояния, а также выраженность органных функциональных и метаболических расстройств на фоне хирургического эндотоксикоза и операционной травмы. При этом важна и выраженность эндоинтоксикации (табл. 2) как фактора, определяющего степень повреждения пристеночного слизистого слоя и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и развитие его стресс-повреждений.

Важно обращать внимание также на функциональные возможности печени, выделительной системы почек, кишечника, легких (монооксигеназная система печени, специфическая и неспецифическая иммунная система).

Все перечисленные факторы, в том числе эндотоксикоз, учитываются в современной концепции *pre-emptive treatment of complications*, учитываемой в направлении неотложной хирургии, заключающейся в определении групп риска и поиске возможностей своевременных и адекватных мер профилактики, учитывающих патофизиологические механизмы развития стрессовых повреждений желудочно-кишечного тракта.

Так, обязательная профилактика осложнений в виде стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта проводится у экстренно оперированных пациентов, больных на искусственной вентиляции легких, при развитии или высоком риске органных дисфункций (острая дыхательная недостаточность, печеночно-почечная дисфункция, недостаточность кишечника), гипотензии, коагулопатии, ДВС-синдроме (B. Raynard, 1999;

W. P. Geus, 1999). Учитывая патогенетические аспекты формирования острых эрозивно-язвенных повреждений, новая концепция профилактических мероприятий включает не только непосредственное локальное воздействие на стенку желудка и кишки, но и прерывание основного пускового механизма патологической цепи — хирургического эндотоксикоза (табл. 3).

Как видно из таблицы, профилактика стрессовых язв включает как мероприятия общего порядка (направленные на ликвидацию нарушений гемодинамики, гипоксии, метаболических расстройств, эндотоксикоза), так и мероприятия, оказывающие непосредственное воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (табл. 4).

Из перечисленных лекарственных средств в последнее время активно применяются с выраженным положительным воздействием на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта препараты висмута, в частности, висмута трикалия дицитрат (Новобисмол®).

Новобисмол® обладает выраженным цитопротективным свойством, способностью функционировать в условиях кислой среды желудка, повышать устойчивость слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта к влиянию различных факторов агрессии (рис. 1).

В качестве препаратов, восстанавливающих структуру надэпителиального слизистого слоя применяют сукралфат, висмута трикалия дицитрат (Новобисмол). В кислой среде желудочного содержимого (при $\text{pH} < 4$) они, образуя хелатные соединения в виде пленки с белковым субстратом — нерастворимые оксихлорид и цитрат висмута, осаждаются, за-

щищая эрозированную поверхность слизистой от действия соляной кислоты, пепсина и желчных кислот. При этом висмута трикалия дицитрат (Новобисмол) стимулирует синтез простагландинов, увеличивая таким образом выработку слизи и секрецию бикарбонатов, приводит к накоплению эпидермального фактора роста в зоне язвенного дефекта. Он же усиливает кровоток в слизистой оболочке, повышает пролиферативную способность эпителиальных клеток слизистой желудка за счет увеличения концентрации ионов кальция и активности MAP-киназы, участвует в реконструкции экстрацеллюлярного матрикса и полноценном ангиогенезе, а также подавляет продукцию провоспалительных цитокинов (Т. Л. Лапина, 2006; А. А. Шептулин, 2010; J. Gilster, 2004). Повышение уровня простагландинов и обнаруженное у больных повышение соотношения пепсиногена I к пепсиногену II, по данным ряда авторов (И. В. Маев, 2004; Т. Л. Лапина, 2009), свидетельствует об улучшении процессов регенерации в слизистой тела желудка. По данным Московского научного клинического центра, у пациентов, в анамнезе которых имела место функциональная диспепсия, использование висмутпротекции в 1,5 раза снижает процент образования стресс-язв в постагрессивном периоде. Все эти позиции позволяют оценивать высокую целесообразность препаратов висмута для протекции слизистых желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, комплексный дифференцированный подход к лечению функциональной диспепсии хеликобактерного генеза и профилактике стрессовых эрозивно-язвенных повреждений желудочно-

Таблица 4

Основные препараты, применяющиеся для защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта

Препараты	Механизм защиты слизистой	Особенности применения
Антациды	Нейтрализация соляной кислоты	Применение сопровождается активной выработкой углекислоты, что вследствие растяжения желудка и повышения в нем давления увеличивает опасность регургитации и аспирации желудочного содержимого, а также может приводить к вторичному увеличению выделения HCl, развитию системного алкалоза
Синтетические аналоги простагландинов	Антисекреторная активность - подавляет базальную и стимулированную выработку соляной кислоты, - стимулирует выработку гликопротеинов желудочной слизи, - увеличивает секрецию бикарбонатов	Усиление перистальтики кишечника, повышение тонуса гладкой мускулатуры
Препараты алюминия	- Пленкообразование - Повышение содержания простагландинов в слизистой желудка - Увеличивает выработку желудочной слизи и бикарбонатов - Улучшает кровоток в слизистой и ускоряет регенерацию эпителиальных клеток - Адсорбирует пепсин и снижает чувствительность париетальных клеток	- В кислой среде желудка (при pH ниже 4) распадается на алюминий и сульфат сахарозы. Первый денатурирует белки слизи, а последний соединяется с ними, фиксируется на некротических массах язвенного поражения, образует защитную пленку, которая является барьером для действия пепсина, соляной кислоты и забрасываемой желчи. Адсорбирует желчные кислоты, продукты жизнедеятельности микрофлоры ЖКТ, уменьшает местный воспалительный процесс - Ослабляет всасывание фосфатов в кишечнике - Снижает всасывание многих препаратов в желудочно-кишечном тракте (тетрациклины, фторхинолоны, H₂-блокаторы, дигоксин, теофиллины пролонгированного действия), поэтому интервалы между их приемами должны составлять не менее 2 часов
Препараты висмута	- Пленкообразование - Усиливает образование слизи, стимулирует секрецию бикарбонатов и синтез простагландинов в стенке желудка - Стимуляция кровотока в слизистой - Усиливает пролиферацию клеток и регенерацию слизистой оболочки - Приводит к накоплению эпидермального фактора роста в зоне дефекта - Антихеликобактерная активность	- В кислой среде образует пленку (осаждаются нерастворимые оксихлорид и цитрат висмута, образуются хелатные соединения с белковым субстратом), покрывающую язвенную поверхность от воздействия кислоты, пепсина и желчи - Коагулирует белки и вызывает гибель <i>H. pylori</i> - Снижает активность пепсина и пепсиногена - Уменьшает всасывание тетрациклина
H ₂ -блокаторы	Подавление секреции соляной кислоты	- Нестабильность антисекреторного эффекта, проявляющуюся снижением интрагастрального pH до уровня меньше 3,5–4,0 как при болюсном, так и при непрерывном режиме введения препаратов из-за эффекта «усталости» H₂-рецепторов (P. Netzer, 1999; Erstad и соавт., 1999; M. Feldman, 1990) - Вазоконстрикции артерий подслизистого и мышечного слоев с уменьшением объемной скорости кровотока и усугубление ишемии желудочной или дуоденальной стенки за счет блокирования H₂-рецепторов (М.А. Евсеев, 2010) - Применение H₂-блокаторов в больших дозах крайне негативно сказывается на дезинтоксикационной функции печени - Угнетение системы цитохрома P450 (М.А. Евсеев, 2010) - Тормозят дегрануляцию тучных клеток, снижают содержание гистамина в зоне язвы
Блокаторы протонной помпы	Снижает уровень базальной и стимулированной (независимо от вида раздражителя) секреции соляной кислоты в желудке	Являются кислотонестойчивыми соединениями, инактивирующимися при контакте с соляной кислотой, что требует в послеоперационном периоде применения внутривенных форм (М.А. Евсеев, 2010)

кишечного тракта, заключающийся не только в мероприятиях общего порядка (коррекции возникших метаболических нарушений и гипоксии, коагулопатии, нарушений гемодинамики, борьбе с эндотоксикозом, гепато- и нефропротекции, коррекции макро- и микроциркуляторных расстройств, антиоксидантной терапии, седации), но и в непо-

средственном воздействии на желудок, слизистую оболочку кишечника (лечение нарушений структуры их гликопротеинового надэпителиального слизистого слоя), то есть в прерывании механизмов развития ФД и образования стресс-язв. Помимо применения эффективных антисекреторных препаратов в целях лечения ФД и профилактики стресс-язв,

необходимым является применение препаратов висмута, обеспечивающих защитное пленкообразование, усиливающих образование слизи и стимуляцию секреции бикарбонатов, синтез простагландинов в стенке желудка, а также накопление эпидермального фактора роста в зоне дефекта, стимуляцию кровотока в слизистой оболочке, проли-

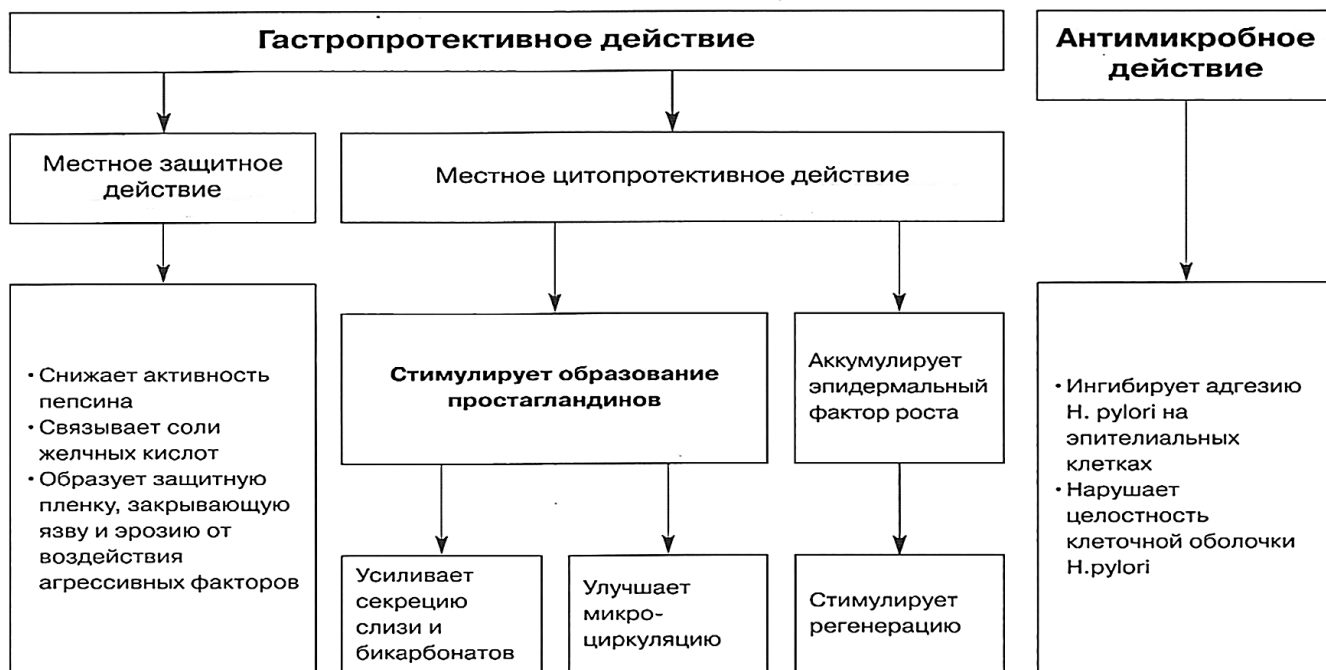


Рисунок 1. Механизмы гастро- и энтеропротективного действия висмутсодержащего препарата.

ферацию клеток и ее регенерацию. Продолжение интенсивных научных исследований патофизиологических и клинических аспектов проблемы функциональной диспепсии (уточнение механизмов ее развития) позволит в ближайшем будущем лучше понять причины и биохимические перемены при возникновении этого частого заболевания, а также откроет новые возможности его успешного лечения.

Список литературы

1. Аруин Л. И., Капулер Л. А., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М., 1998. — С. 165–222.
2. Гельфанд Б. Р., Мартынов А. Н., Гурьянов В. А., Шпилова О. С. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях // *Consilium Medicum. Хирургия.* — 2003. — Т. 5, № 8. — http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/03_08c/16.shtml.
3. Гельфанд Б. Р., Филимонов М. И., Мамонтова О. А. и др. Профилактика и лечение стресс-повреждений ВО ЖКТ у больных в критических состояниях // *Методические рекомендации.* — Москва. — 2010. — 34 с.
4. Евсеев М. А. Профилактика стрессового эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны у пациентов в критических состояниях // *Медицина неотложных состояний.* — 2010. — № 6(31). — http://www.mif-ua.com/archive/article_print/15135.
5. Запороженко Б. С., Горбунов А. А., Муравьев П. Т. Современные подходы к ведению раннего послеоперационного периода у больных в аспекте профилактики стрессового эрозивно-язвенного повреждения желудочно-кишечного тракта // *Медицина неотложных состояний.* — 2012. — № 4 (43). — http://www.mif-ua.com/archive/article_print/30830.
6. Кубышкин В. А., Шишин К. В. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде // *Consilium Medicum. Хирургия.* — 2004. — Т. 6, № 1. — http://old.consilium-medicum.com/media/surgery/04_01/29.shtml.
7. Курыгин А. А., Скрыбин О. Н. Острые послеоперационные гастродуоденальные язвы. — СПб., 2004. — 370 с.
8. Лапина Т. Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2006. — Т. 16, № 5. — С. 75–80.
9. Лапина Т. Л., Коньков М. Ю., Ивашкин В. Т. и др. Отдаленные результаты эрадикационной терапии при атрофическом гастрите // *Врач.* — 2009. — № 3. — С. 47–50.
10. Литвицкий П. Ф. Патофизиология. В 2-х т. Т. 1. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 752 с.
11. Маев И. В., Вьюнова Е. С., Стасева И. В. Сравнительная оценка различных схем терапии гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами // *Тер. арх.* — 2004. — № 2. — С. 27–30.
12. А. С. Рудой, А. Н. Януль Вопросы диагностики, лечения и профилактики функциональной диспепсии. — М. — 2012. — 35с.
13. Силуянов С. В., Смирнова Г. О., Лучинкин И. Г. Кровотечения из острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки в клинической практике // *РМЖ.* — Т. 17. — № 5. — 2009.
14. Шептулин А. А., Визе-Хрипунова М. А. Современные возможности применения препаратов висмута в гастроэнтерологии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* — 2010. — Т. 20, № 3. — С. 63–67.
15. В. Н. Чернов, В. Г. Химичев, И. И. Таранов, А. И. Маслов. — Ростов/Д: изд-во Ростовского гос. мед. ин-та, 1997. — 320с.
16. Geus WP, Lamers CB. Intravenous gastric acid inhibition for stress ulcers and bleeding peptic ulcers. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143 (50): 2514–8.
17. Gilster J., Bacon K., Marlink K. et al. Bismuth subsalicylate increases intracellular Ca²⁺, MAP-kinase activity, and cell proliferation in normal human gastric mucous epithelial cells // *Dig. Dis. Sci.* — 2004. — Vol. 49. — P. 370–378.
18. Raynard B., Nitenberg G. Is prevention of upper digestive system hemorrhage in intensive care necessary? *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129 (43): 1605–12.
19. d prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients / N. Stollman, D. C. Metz // *J Crit Care.* — 2005. — № 20(1). — P. 35–45.
20. Yoshida K. et al. Gastrointestinal complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting // *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* — 2005. — Vol. 11, № 1. — P. 25–28.



Новый метод эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*



Б. Д. Старостин, рук. Гастроэнтерологического Центра № 1,
Главный Гастроэнтеролог Центрального района, г. Санкт-Петербург

Гастроэнтерологическое отделение СПб ГБУЗ «Городская больница № 38
имени Н. А. Семашко», г. Санкт-Петербург

New method of eradication therapy of *Helicobacter pylori*

B. D. Starostin, The City Hospital № 38 n.a. N. A. Semashko, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Введение. Огромная роль *Helicobacter pylori* в развитии ряда заболеваний, значение эрадикации *H. pylori* в лечении этих заболеваний и предупреждении развития рака желудка на фоне снижения эффективности режимов первой линии анти-*H. pylori* терапии требует поиска новых более эффективных режимов лечения. Цель исследования. Определить эффективность модифицированной антихеликобактерной терапии в комбинации с комплексным синбиотическим препаратом Натума Бактофлор 12+ у *H. pylori*-инфицированных пациентов. Материалы и методы. Проведено двойное маскируемое контролируемое двухцентровое исследование по специально составленному протоколу. В первой группе (n = 31) пациенты получали 14-дневную модифицированную последовательную терапию (МПТ) на фоне синбиотического препарата Натума Бактофлор 12+. Во второй группе (n = 31) пациенты получали только МПТ. Сравниваемые группы не имели значимых различий по всем критериям, которые могли бы оказать влияния на конечные результаты исследования. Результаты. Эрадикация *H. pylori* в первой группе 93,5% (ITT) и 97% (PP) соответственно, во второй группе — 77,4 и 85,7%. Суммарно развитие нежелательных явлений в первой группе 19,4% среди всех вошедших в исследование и 20% пролеченных по протоколу, а во второй группе соответственно 38,7 и 42,9% (p < 0,05). Активность воспалительного процесса в слизистой антрального отдела и тела желудка, не имевшая различий до лечения, статистически значимо была меньше после лечения в исследуемой группе при адъювантном применении Натума Бактофлор 12+, чем в контрольной группе (p < 0,001). Выводы. Применение Натума Бактофлор 12+ на фоне модифицированной последовательной антихеликобактерной терапии повышает процент эрадикации *H. pylori*, уменьшает выраженность воспаления в слизистой желудка, снижает частоту нежелательных явлений как среди вошедших, так и закончивших исследование, и повышает комплаенс.

Ключевые слова: синбиотик, эрадикация, *Helicobacter pylori*.

Summary

Introduction. The huge role of *Helicobacter pylori* in the development of a number of diseases, the importance of eradication of *H.p.* in the treatment of these diseases, and the prevention of stomach cancer on the background of reducing the effectiveness of the modes of the 1st line anti-*H.p.* therapy requires a search for new more effective modes. The aim of the study was to determine the effectiveness of the modified antihelicobacter therapy in combination with complex synbiotic preparation of Natuma Bactoflor 12+. Materials and methods. It was conducted a double-masked controlled study of a tailor-made protocol. In the 1st group (n = 31) patients received a 14-day modified sequential therapy (MST) on the background of a synbiotic preparation of Natuma Bactoflor 12+. In the 2nd group (n = 31) patients received only MST. The comparison group had not significant differences in all criteria, which could influence the final results of the study. Results. Eradication of *H.p.* in the 1st group of 93.5% (ITT) and 97% (PP), respectively, in the 2nd group of 77.4 and 85.7%. In total, the development of adverse events in the 1st group, with 19.4% of all the surveyed and 20% of patients treated according to protocol, and in the 2nd group respectively 38.7 and 42.9% (p < 0.05). The activity of the inflammatory process in the mucosa of antrum and body of stomach had no differences before treatment and was significantly less after treatment in the study group when the adjuvant use Natuma Bactoflor 12+ than in the control group (p < 0.001). Conclusions. The use of Natuma Bactoflor 12+ on the background of modified sequential therapy, increases the percentage of eradication of *H. pylori*, reduces the severity of inflammation in gastric mucosa, reduces the frequency of adverse events among included and completed the study and increases compliance.

Key words: synbiotic, eradication, *Helicobacter pylori*.

Введение

Не вызывает сомнений роль хеликобактерной инфекции в развитии хронического гастрита, язвенной болезни с локализацией дефекта в двенадцатиперстной кишке и (или) желудке, мальтоме желудка, рака дистального отдела желудка.

Эрадикация *Helicobacter pylori* приводит к гистологической ремиссии хронического гастрита, снижению выраженности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка, уменьшению выраженности атрофии слизистой оболочки желудка, уменьшению степени активности процесса и стадии по классификации

OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment), а следовательно, имеет превентивное значение по отношению к раку дистального отдела желудка, что подтверждается данными снижения заболеваемости раком желудка при активной эрадикации *H. pylori*. По данным Кохрейновского обзора, эрадикация *H. pylori* снижает заболеваемость раком желудка на 34% [1]; по данным мета-анализа Yi-Chia Lee и соавт., также доказана высокая эффективность эрадикации *H. pylori* в предупреждении развития рака желудка [2]. Заболеваемость раком желудка в России, по данным

проф. А. В. Шапошниковой, снизилась на 41,3% [3]; а по данным анализа заболеваемости раком желудка в Московском районе г. Санкт-Петербурга, снизилась с 1990-го по 2015 год на 65,2% (рис. 1). Существенное снижение риска развития рака желудка после эрадикации *H. pylori* отмечено в Киотском соглашении по хеликобактерному гастриту и Маастрихтским IV и Флорентийским V соглашениями.

Учитывая огромное значение эрадикации *H. Pylori*, в одном из положений Киотского соглашения указано, что все *H. pylori*-инфицированные

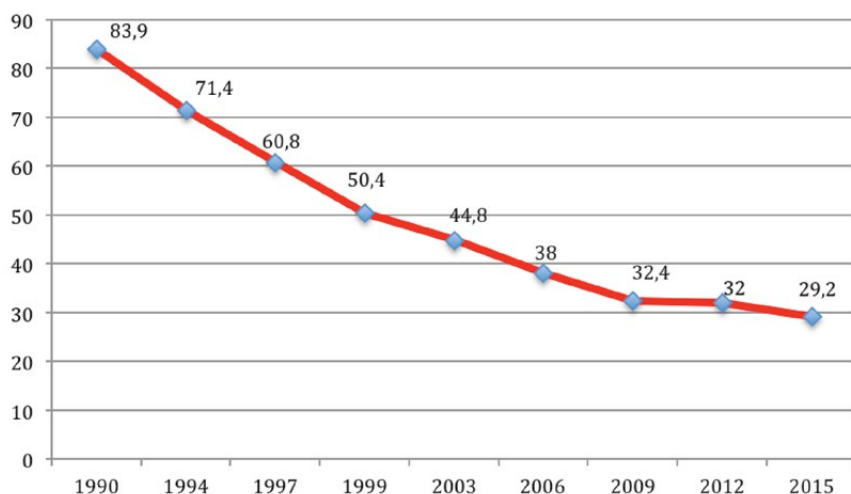


Рисунок 1. Заболеваемость раком желудка в г. Санкт-Петербурге (Московский район). Снижение заболеваемости раком желудка с 1990 по 2015 год включительно на 65,2%. Показатель заболеваемости 1 : 100000.

пациенты должны быть подвергнуты эрадикации, если нет других конкурентных состояний [4].

В последние годы отмечено существенное снижение показателей эрадикации *H. pylori* при проведении анти-*H. pylori* режимов первой линии — ингибитор протонной помпы плюс два антибиотика — ниже 50% [5, 6], что обуславливает поиск новых методов повышения показателей эрадикации *H. pylori*, новых анти-*H. pylori* режимов, в том числе направленной антихеликобактерной терапии [7].

В соответствии с данными Кохрейновского обзора (только рандомизированные контролируемые исследования, 7–10–14 дней) установлено, что оптимальная продолжительность анти-*H. pylori* режима составляет 14 дней [8]. Проведенные ранее нами исследования подтверждали высокую значимость увеличения продолжительности анти-*H. pylori* режима, увеличения дозы ИПП и адьювантного применения про- или пребиотика [9].

В многочисленных исследованиях были доказаны эффективность и целесообразность применения в составе антихеликобактерных режимов пробиотиков и пребиотиков в повышении показателей эрадикации и снижении частоты нежелательных явлений, однако противоречивость в целесообразности применения пробиотиков

и (или) пребиотиков при проведении антихеликобактерной терапии сохраняется.

Это послужило основанием для изучения эффективности применения комплексного синбиотического препарата Натума Бактофлор 12+ в составе модифицированного антихеликобактерного режима.

Цель исследования

Определить эффективность модифицированной антихеликобактерной последовательной терапии в комбинации с комплексным синбиотическим препаратом Натума Бактофлор 12+ у инфицированных *H. pylori* пациентов.

Для осуществления намеченной цели поставлены следующие задачи:

1. оценить показатели эрадикации *H. pylori* среди всех вошедших в исследование;
2. оценить показатели эрадикации *H. pylori* среди всех пролеченных в исследовании;
3. оценить частоту нежелательных явлений среди всех вошедших в исследование (intention to treat, ITT) и всех пролеченных (per protocol, PP);
4. оценить влияние синбиотика Natuma Бактофлор 12+ на активность воспаления в слизистой оболочке желудка, по данным гистологического исследования;
5. определить приверженность к проводимой терапии.

Материалы и методы исследования

Проведено контролируемое многоцентровое исследование по специально составленному протоколу. В первой исследуемой группе ($n = 31$) 21 мужчина и 10 женщин. Возраст варьировал от 18 до 85 лет (средний возраст $43,9 \pm 6,4$ года). Средний рост $167,3 \pm 8,7$ см. Масса тела $75,7 \pm 11,7$ кг. Двадцать пациентов с *H. pylori*-индуцированным хроническим гастродуоденитом, 9 пациентов с язвенной болезнью с локализацией язвы в луковице двенадцатиперстной кишки и 2 пациента с язвенной болезнью с локализацией язвы в желудке. Пациенты первой группы получали 14-дневную модифицированную последовательную терапию — МПТ (первые семь дней ингибитор протонной помпы — ИПП пантопразол 0,04 два раза в день за 30–60 минут до завтрака и ужина плюс амоксициллин 1,0 два раза в день, следующие семь дней пантопразол 0,04 два раза в день за 30–60 минут до завтрака и ужина плюс кларитромицин и тинидазол, каждый по 0,5 два раза в день). Дополнительно пациенты первой группы с первого дня лечения принимали комплексный синбиотический препарат Натума Бактофлор 12+ по одному саше один раз в день в течение 24 дней. Особенностью данного препарата является его состав: *Lactobacillus acidophilus* LA 14 — $5,0 \times 10^9$ КОЕ, *Bifidobacterium lactis* HN019 — $1,0 \times 10^9$ КОЕ, цинка оксид, витамин B₆, лактоферрин, фруктоза, мальтодекстрин. Во второй контрольной группе ($n = 31$) 20 мужчин и 11 женщин. Возраст варьировал от 18 до 82 лет (средний возраст $43,5 \pm 6,6$ года). Средний рост $165,3 \pm 9,1$ см. Масса тела $73,9 \pm 13,1$ кг.

Пациенты контрольной группы принимали МПТ аналогично пациентам первой, но без приема синбиотика Натума Бактофлор 12+.

Критерием включения в группы являлось наличие *H. pylori* по данным быстрого уреазного теста Biochit в биоптате слизистой антрального отдела желудка, взятого во время фиброэзофагогастродуоденоскопии, гистологического подтверждения наличия *H. pylori*.

Таблица 1

Состав групп по характеру метаболизма ИПП

Генотип	I группа, n = 31	II группа, n = 31
1/1 (БМ)	11	12
1/1 + 17; 1/1 + 17/17 (УБМ)	12	11
1/2; 1/3; 2/3 + 17 (ПМ)	8	8
2/2; 2/3 (ММ)	—	—

Примечание: ИПП — ингибиторы протонной помпы; БМ — быстрые метаболизаторы, УБМ — ультрабыстрые метаболизаторы; ПМ — промежуточные метаболизаторы; ММ — медленные метаболизаторы.

Критерием эрадикации *H. pylori* являлось отсутствие *H. pylori* по данным быстрого уреазного теста Biochit, гистологического исследования и определения антигена *H. pylori* в стуле (моноклональный тест). Все тесты проводились через один месяц после окончания приема всех препаратов анти-*H. pylori* режима, а в случаях необходимости продолжения приема ИПП после анти-*H. pylori* режима через один месяц после прекращения их применения. У всех пациентов проводилось гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка для определения степени активности воспалительного процесса.

Сравниваемые группы не имели значимых различий по возрастным признакам, употреблению алкоголя, курению, длительности анамнеза заболевания и других факторов, которые могли бы оказать влияние на конечные результаты исследования.

В обеих группах был также исследован генотипический полиморфизм *CYP2C19* с целью определения состава групп по данному признаку и исключения влияния на результаты исследования.

Выбор Natuma Бактофлор 12+ был обоснован его составом и существующими данными об эффективном влиянии *Bifidobacterium lactis* HN019 на адгезию *H. pylori*, влиянии на микрофлору организма, снижении синтеза провоспалительных маркеров, доказанной пробиотической активности, в том числе за счет применения другого компонента бактофлора *Lactobacillus acidophilus* LA, данными о влиянии лактоферрина на биопленку бактерий, который входит в состав исследуемого препарата, проявляя антибактериальные способности, в том числе против *H. pylori*, повышении показателей эрадикации *H. pylori* при адьювантном применении лактоферрина (при $p < 0,01$) и безопасности препарата [10–18]. Особенностью Натума Бактофлор 12+ является наличие в составе фруктозы и мальтодекстрина, которые являются пребиотиками, поэтому препарат обладает не только пробиотическими, но и пребиотическими свойствами

и, по сути, является синбиотиком. Natuma Бактофлор 12+ — единственный в России синбиотик, который содержит штамм *Bifidobacterium lactis* HN019.

Результаты и обсуждение

Состав групп по результатам генетического тестирования *CYP2C19* представлен в табл. 1.

Экстенсивные метаболизаторы (БМ + УБМ) составили в первой группе 74,2%; во второй группе также 74,2%.

Анализ групп свидетельствует об отсутствии различий между группами по наличию быстрых, ультрабыстрых, промежуточных и медленных метаболизаторов ИПП.

В первой группе при дополнительном использовании Natuma Бактофлор 12+ на фоне МПТ эрадикация *H. pylori* наблюдалась у 29 из 31 пациента (PP) — 93,5% и у 29 из 30 (ИТТ) — 97,0%.

Во второй группе при проведении СПТ без Natuma Бактофлор 12+ эрадикация *H. pylori* у 24 из 31 пациента, вошедшего в исследование — 77,4% и у 24 из 28 пациентов, закончивших исследование, — 85,7%; статистически значимых различий нет.

Таким образом, добавление Natuma Бактофлор 12+ в режим МПТ повышало процент эрадикации *H. pylori* на 16,1% (ИТТ) и на 11,3% (PP). Несмотря на то что различия не являются статистически значимыми, что объясняется лишь недостаточным количеством пролеченных пациентов в данном исследовании, следует отметить: увеличение эрадикации *H. pylori* на 11,3% (PP) и на 16,1% (ИТТ) превышает увеличение показателя эрадикации *H. pylori*, полученное от увеличения продол-

жительности тройной антихеликобактерной терапии от 7 до 10 дней (4%) и даже до 14 дней (5–6%) [19, 20] или увеличения дозы ИПП в два раза (6–10%) [21,22].

Более выраженное повышение показателя эрадикации *H. pylori* среди всех вошедших в исследование, чем среди прошедших по протоколу, согласуется с данными другого исследования и объясняется более высоким комплаенсом и количеством пациентов, которые эффективно выполнили полностью протокол исследования [23, 24].

Повышение показателей эрадикации *H. pylori* у пациентов, принимавших дополнительно Natuma Бактофлор 12+, объясняется синбиотическим эффектом данного препарата, способствующего увеличению роста лактобактерий и бифидобактерий, которые оказывают прямое антихеликобактерное воздействие, продуцируя метаболиты с антимикробными свойствами (бактериоцины, аутолизины, органические кислоты и другие) и конкурируя с *H. pylori* за адгезию к эпителиальным клеткам, антихеликобактерным действием лактоферрина, а также за счет иммунологического влияния. Наличие в составе оксида цинка обуславливает дополнительный местный противовоспалительный эффект, а витамин В₆ влияет на иммунную систему.

По данным гистологического исследования, активность воспалительного процесса в слизистой антрального отдела и тела желудка, не имевшая различий до лечения, статистически значимо была меньше после лечения в первой группе при адьювантном применении Natuma Бактофлор 12+, чем в контрольной группе ($p < 0,001$),

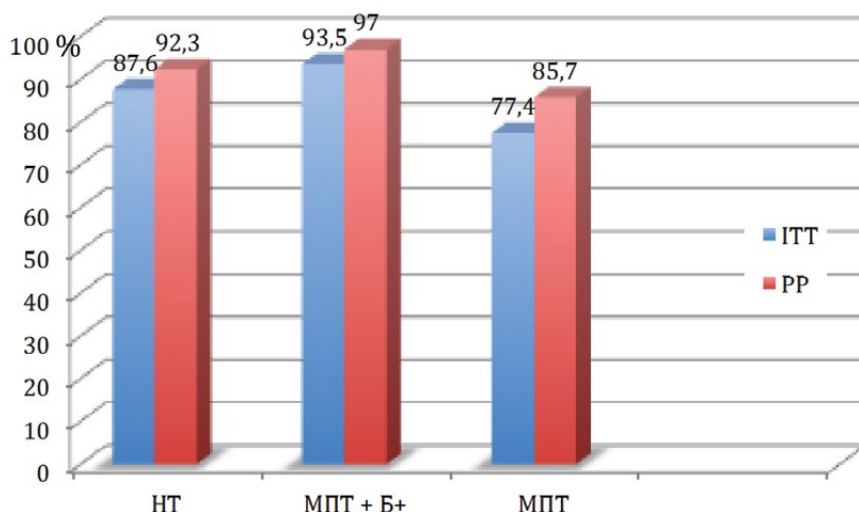


Рисунок 2. Сравнительная эффективность HT, МПТ + Natuma Бактофлор 12+ и МПТ. HT — направленная терапия; МПТ + Б+ — модифицированная последовательная терапия плюс Natuma Бактофлор 12+ (первая группа); МПТ — модифицированная последовательная терапия (вторая группа). ITT — intention to treat; PP — per protocol.

что согласуется с данными ранее проведенных исследований по оценке влияния пробиотиков и (или) пребиотиков на активность воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка [25]. У пациентов с наличием *H. pylori* после проведенного лечения существенно снизилась степень обсемененности слизистой оболочки желудка в обеих группах, но более выражено в первой группе при адъювантном применении Natuma Бактофлор 12+.

Высокая эффективность МПТ с адъювантным применением Натума Бактофлор 12+ по результатам эрадикации *H. pylori* превышала показатели эрадикации *H. pylori* при направленной терапии, проводимой с учетом антибактериальной чувствительности *H. pylori* и (или) генотипического полиморфизма *CYP2C19*. Так, в испанском исследовании направленная тройная терапия с учетом антибактериальной чувствительности была более эффективна в сравнении с эмпирической сопутствующей терапией (квадротерапия) при одинаковой продолжительности 10 дней, соответственно 94,5 против 88,7 % [26]. По данным Zhou Liya, направленная терапия с учетом антибактериальной чувствительности и генотипа *CYP2C19* была более эффективна, чем при висмут-содержащей квадротерапии и сопутствующей

квадротерапии как среди всех вошедших в исследование — 88,7 против 77,4 % и 78,3 % (различия статистически значимы; $p < 0,001$), так и по протоколу — 87,0 против 87,4 % (различия не значимы), но при двойной резистентности *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу показатели эрадикации при висмут-содержащей квадротерапии — 78,7 %, а сопутствующей квадротерапии — 75,9 % [27].

Мета-анализ различных исследований направленной терапии доказывает ее более высокую эффективность в сравнении с эмпирической терапией (13 рандомизированных контролируемых исследований, 3 512 пациентов) [28]. $M_{\text{ср.ITT}} = 87,6\%$ и $M_{\text{ср.PP}} = 92,3\%$ для направленной терапии.

Таким образом, исследованный режим МПТ с адъювантным приемом Натума Бактофлор 12+ является более эффективным, чем направленная терапия (рис. 2).

Кроме того, при определении антибактериальной чувствительности *H. pylori* также, как и при определении метаболизма ИПП (генетическое тестирование), требуется определенное время, и лечение не может быть назначено сразу же. К тому же это ведет к дополнительным материальным затратам.

Мета-анализ L. V. McFarland, Y. Huang, L. Wang и P. Malfetheriner

комплексного применения пробиотических штаммов свидетельствовал, что именно сочетание штаммов оказывает наиболее сильное влияние на эрадикацию *H. pylori* и снижение нежелательных явлений [29]. Особенно эффективным является сочетание *Lactobacillus acidophilus* LA и *Bifidobacterium lactis*, а также *Lactobacillus helveticus* и *Lactobacillus rhamnus*. Многочисленные другие сочетания пробиотических штаммов были неэффективны. Наиболее часто при повышении показателей эрадикации *H. pylori* пробиотическая терапия использовалась в течение 3–5 недель, что и обусловило применение Натума Бактофлор 12+ в проведенном исследовании 24 дня.

Таким образом, препарат Натума Бактофлор 12+ соответствует данным этого мета-анализа, что объясняет высокую эффективность сочетания пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* LA и *Bifidobacterium lactis* в эрадикации *H. pylori* в данном исследовании.

Анализ различных пробиотических штаммов в ранее проведенных исследованиях показывает, что *Bifidobacterium lactis* имеет наиболее значимую доказательную базу (более высокий процент рандомизированных контролируемых исследований), а *Lactobacillus acidophilus* является одним из наиболее исследованных штаммов, по данным Pubmed.

Появление антибиотико-ассоциированной диареи отмечено соответственно у одного пациента из 31, вошедшего в исследование, — 3,2 % и у одного пациента из 30, закончивших исследование — 3,3 % в первой группе при дополнительном приеме Натума Бактофлор 12+ на фоне МПТ против четырех пациентов без приема Натума Бактофлор 12+ из 31 (ITT) — 12,9 % ($p < 0,05$) и у 4 из 28 (PP) — 14,3 % (различия статистически значимы; $p < 0,05$).

Другие нежелательные явления (тошнота, абдоминальный дискомфорт, изменения вкуса) антихеликобактерного режима соответственно в первой группе при проведения лечения на фоне адъювантной терапии Натума Бактофлор 12+ — тошнота,

абдоминальный дискомфорт, изменения вкуса (чаще всего металлический привкус или горечь во рту) отмечены у пяти пациентов из 31 (ИТТ) — 16,1 против 25,8% во второй группе (у 8 из 31 ИТТ), различия между группами статистически значимы, при $p < 0,05$. Суммарно нежелательные явления в первой группе отмечены у шести пациентов из 31 вошедшего в исследование, что составило 19,4 и 20,0% по протоколу, а во второй группе у 12 пациентов из 31 вошедшего в исследование, что составило 38,7 (ИТТ) и у 42,9% (РР); различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$ (рис. 3).

Приверженность к проводимой терапии также была существенно выше в первой группе при дополнительном приеме Натума Бактофлор 12+ в сравнении с пациентами второй группы, соответственно 96,8 против 77,4% (различия статистически значимы, $p < 0,01$). Более высокий комплаенс при проведении анти-*H. pylori* терапии при адъювантном применении комбинации с пробиотиками и лактоферрином выявлялся ранее в других исследованиях [30, 31].

Таким образом, при адъювантном приеме Натума Бактофлор 12+ возникновение нежелательных явлений происходило более чем в два раза реже. Существенное снижение частоты нежелательных явлений при проведении анти-*H. pylori* терапии при введении в режим пробиотиков или пребиотиков отмечалось ранее в других исследованиях и рекомендуется Маастрихтским IV и Флорентийским V соглашениями по лечению хеликобактерной инфекции как один из методов, улучшающих анти-*H. pylori* терапию, а также данными мета-анализов и ранее проведенных нами исследований [32–37, 21]. Положения Киотского соглашения, Маастрихта V и позиций Американского колледжа гастроэнтерологии повысили значимость про- и пребиотиков в лечении *H. pylori*. Целесообразность и эффективность исследованного варианта лечения (МПТ + Натума Бактофлор 12+) согласуются с анализом различных лечебных антихе-

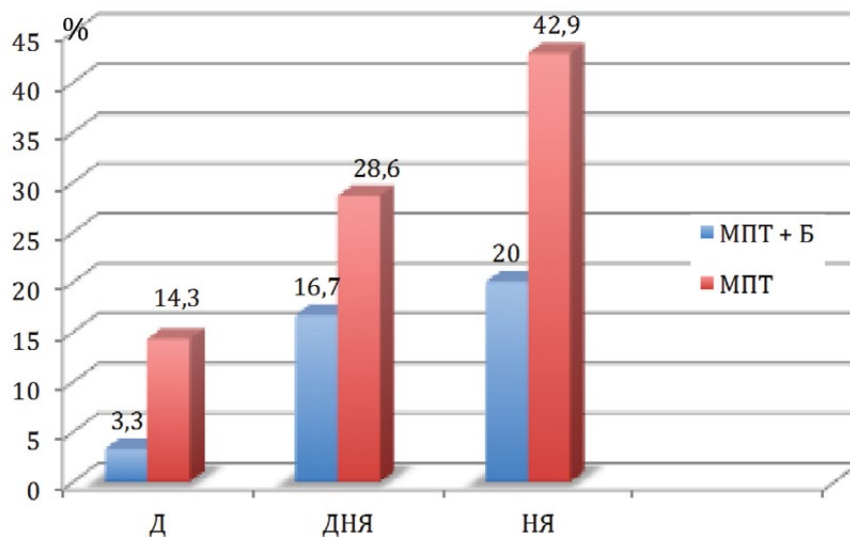


Рисунок 3. Нежелательные явления при МПТ + Бактофлор Natuma 12+ и МПТ среди пролеченных по протоколу. МПТ + Б+ — модифицированная последовательная терапия плюс Natuma Бактофлор 12+ (первая группа); МПТ — модифицированная последовательная терапия (вторая группа); Д — диарея; ДНЯ — другие нежелательные явления; НЯ — все нежелательные явления суммарно.

ликобактерных режимов с применением пробиотиков в исследованиях, проведенных ранее и за последний год [37–39].

Анализ данных эрадикации *H. pylori*, нежелательных явлений, динамики гистологических изменений и приверженности к проводимой терапии в проведенном исследовании по специально составленному протоколу свидетельствует, что данный режим, включающий синбиотик Натума Бактофлор 12+, отвечает всем современным требованиям антихеликобактерной терапии (эффективность и безопасность) и может быть рекомендован эмпирически как альтернативный режим первой линии терапии заболеваний, индуцированных *H. pylori*.

Более высокий уровень эрадикации *H. pylori* за счет дополнительного применения Натума Бактофлор 12+ является крайне важным, так как предупреждает развитие вторичной резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам, уменьшает материальные затраты на лечение и дополнительный прием лекарств.

Выводы

1. Применение Natuma Бактофлор 12+ на фоне модифицированной последовательной антихеликобактерной терапии повышает про-

цент эрадикации *H. pylori* как среди вошедших, так и закончивших исследование.

2. Введение синбиотика Natuma Бактофлор 12+ существенно снижает частоту нежелательных явлений антихеликобактерного режима — более чем в два раза.
3. Адъювантное применение Натума Бактофлор 12+ статистически значимо уменьшает выраженность активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка.
4. Анти-*H. pylori*-режим, представленный 14-дневной модифицированной последовательной терапией на фоне синбиотика Натума Бактофлор 12+, является высокоэффективным и достигает требуемых значений эрадикации *H. pylori*, в связи с чем может быть рекомендован для эмпирической антихеликобактерной терапии первой линии и включен в рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) по лечению *H. pylori*-индуцированных заболеваний.

Список литературы

1. Libanio D, Azevedo LF. Analysis of the Cochrane Review: *Helicobacter pylori* Eradication for the Prevention of Gastric Neoplasia. Cochrane Database Syst. Rev. — 2015; 7: CD005583.

2. Yi-Chia Lee et al. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis // *Gastroenterology*.— 2016; 1–11. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.028.
3. Шапошников А. В. Колоректальный рак. Канцерогенез и онкопревенция: пособие для врачей.— Москва, 2015.— с. 160.
4. Sugano K, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis // *Gut*.— 2015; 64: 1–15. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
5. Malfertheiner P, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report // *Gut*.— 2007; 56 (6): 772–781. DOI: 10.1136/gut.2006.101634.
6. Chey W.D., Wong B.C.Y. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of Helicobacter pylori Infection // *Am. J. Gastroenterol.*— 2007; 102 (8): 1808–1825. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01393.x.
7. Graham DY. Helicobacter pylori Update: Gastric Cancer, Reliable Therapy, and Possible Benefits // *Gastroenterology*.— 2015; 148: 719–731. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.040>.
8. Yuan Y, et al. Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication (Review) // *The Cochrane Library*.— 2013, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD008337.pub2.
9. Старостин Б. Д. Под редакцией проф. Ткаченко Е. И. Повышение эффективности эрадикации Helicobacter pylori при H.p.-ассоциированных заболеваниях. Практические рекомендации и схемы терапии.— СПб.: Инфо Ол, 2015.— 52 с.: ил.
10. Chang Liu, Zhuo-Yang Zhang, Ke Dong, Xiao-Kui Guo. Adhesion and immunomodulatory effects of *Bifidobacterium lactis* HN019 on intestinal epithelial cells INT-407 // *WJG*.— 2010; 16 (18): 2283–2290. DOI:10.3748/wjg.v16.i18.2283.
11. Achmed M, et al. Impact of consumption of different levels of *Bifidobacterium lactis* HN019 on the intestinal microflora of elderly human subjects // *J. Nutr. Health Aging*.— 2007; 11 (1): 26–31.
12. Technical Memorandum. TM 58–2e. Danisco. *Bifidobacterium lactis* HN019 — a probiotic with proven efficacy.
13. Bernini LJ, Simao AN, Alfieri DF, et al. Beneficial effects of *Bifidobacterium lactis* on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: A randomized trial. Effects of probiotics on metabolic syndrome // *Nutrition*.— 2016; 32 (6): 716–9. DOI: 10.1016/j.nut.2015.11.001.
14. Sachdeva A, Rawat S, Nagpal J. Efficacy of fermented milk and whey proteins in Helicobacter pylori eradication: A review // *WJG*.— 2014; 20 (3): 724–737. DOI: 10.3748/wjg.v20.i3.724.
15. Ammons M. C. and Copié V. Lactoferrin: A bioinspired, anti-biofilm therapeutic // *Biofouling*.— 2013; 29 (4): 443–455. DOI: 10.1080/08927014.2013.773317.
16. Fulgione Andrea, et al. Lactoferrin Adsorbed onto Biomimetic Hydroxyapatite Nanocrystals Controlling — In Vivo — the Helicobacter pylori Infection // *PLOS one*.— 2016; July 6: 1–16. DOI:10.1371/journal.pone.0158646.
17. Sachdeva A & Nagpal J. Meta-analysis: efficacy of bovine lactoferrin in Helicobacter pylori eradication // *Aliment Pharmacol Ther.*— 2008; 29: 720–730. DOI:10.1111/j.1365-2036.2009.03934.x.
18. Lebrós-Pantoflickova D, Cortesy-Theulaz I, and Blum L. Helicobacter pylori and Probiotics // *J. Nutr.*— 2007; 137: 812S–818S.
19. Calvet X, Garcia N, Lopez T, et al. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating Helicobacter pylori infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2000; 14: 603–9.
20. Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for Helicobacter pylori eradication therapy be improved? // *Can. J. Gastroenterol.*— 2003; 17 (Suppl. B): 36B–40B.
21. Peter Malfertheiner, Francis Megraud, Colm A O'Morain, John Atherton, Anthony T R Axon, Franco Bazzoli, Gian Franco Gensini, Javier P Gisbert, David Y Graham, Theodore Rokkas, Emad M El-Omar, Ernst J Kuipers, The European Helicobacter Study Group (EHSG). Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht IV / Florence Consensus Report // *Gut*.— 2012; 61: 646–664. DOI:10.1136/gutjnl-2012-302084.
22. Villoria A. Acid-related diseases: are higher doses of proton pump inhibitors more effective in the treatment of Helicobacter pylori infection? // *Gastroenterol Hepatol*.— 2008; 31: 546–7.
23. Sheu B-S, Wu J-J, Lo C-Y, et al. Impact of supplement with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt on triple therapy for Helicobacter pylori eradication // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2002; 16: 1669–1675. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01335.x.
24. Medeiros Jose A, and Pereira Marta-Isabel. The use of Probiotics in Helicobacter pylori Eradication Therapy // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2013; 47 (1): 1–5. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182702dbc.
25. Emara Mohamed Y, et al. Emerging Role of Probiotics in the Management of Helicobacter Pylori Infection: Histopathologic Perspectives // *Helicobacter*.— 2016; 21: 3–10. DOI: 10.1111/hel.12237.
26. Cosme Angel, et al. Antimicrobial Susceptibility-Guided Therapy Versus Empirical Concomitant Therapy for Eradication of Helicobacter pylori in a Region with High Rate of Clarithromycin Resistance // *Helicobacter*.— 2016; 21 (1): 29–34. DOI: 10.1111/hel.12231.
27. Zhou Liya, et al. Tailored versus Triple plus Bismuth or Concomitant Therapy as Initial Helicobacter pylori Treatment: A Randomized Trial // *Helicobacter*.— 2016; 21 (2): 91–99. DOI: 10.1111/hel.12242.
28. Chen Han, et al. Tailored Therapy Versus Empirical Chosen Treatment for Helicobacter pylori Eradication // *Medicine*.— 2016; 95 (7): 1–10. DOI: 10.1097/MD.0000000000002750.
29. McFarland LV, Huang Y, Wang L and Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for Helicobacter pylori eradication and prevention of adverse events // *UEG journal*.— 2016; 4 (4): 546–561. DOI: 10.1177/2050640615617358.
30. Manfredi M, et al. Helicobacter pylori Infection in Clinical Practice: Probiotics and a Combination of Probiotics + Lactoferrin Improve Compliance, But Not Eradication, in Sequential Therapy // *Helicobacter*.— 2012; 17 (4): 254–263. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00944.x.
31. Tong JL, Ran ZH, Shen J, et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2007; 25: 155–68. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x.
32. Sachdeva A, Nagpal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on H. pylori eradication: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*.— 2009; 1: 45–53. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32830d0eff.
33. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment // *Aliment Pharmacol Ther.*— 2010; 32: 1069–79. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04457.x.
34. Bumjo Oh, Bong-Soo Kim, Ji Won Kim, et al. The Effect of Probiotics on Gut Microbiota during the Helicobacter pylori Eradication: Randomized Controlled Trial // *Helicobacter*.— 2016; 21 (3): 165–174. DOI: 10.1111/hel.12270.
35. Min-Min Zhang, Wei Qian, Ying-Yi Qin, Jia He, Yu-Hao Zhou. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: A systematic review and meta-analysis // *WJG*.— 2015; 21 (14): 4345–4357. DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4345.
36. Старостин Б. Д., Старостина Г. А. Флоролакт при проведении антихеликобактерного режима // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*.— 2013; 1: 15–18.
37. P Malfertheiner, F Megraud, CA O'Morain, JP Gisbert, EJ Kuipers, AT Axon, F Bazzoli, A Gasbarrini, J Atherton, DY Graham, R Hunt, P Moayyedi, T Rokkas, M Rugge, M Selgrad, S Suerbaum, K Sugano, EM El-Omar, on behalf of the European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel // *Gut*.— 2017; 66: 6–30. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312288.
38. O'Connor A, Fishback W, Gisbert J, O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection 2016 // *Helicobacter*.— 2016; 21 (Suppl. 1): 55–61. DOI: 10.1111/hel.12342.
39. De Witte C, Sculz C, Smet A, Malfertheiner P. Other Helicobacter and gastric microbiota // *Helicobacter*.— 2016; 21 (Suppl. 1): 62–68. DOI: 10.1111/hel.12343.



НАТУМА БАКТОФЛОР

ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ СТАРШЕ 12 ЛЕТ



Новый помощник в борьбе с бактериями *Helicobacter pylori**

- *Lactobacillus acidophilus* LA14 – $5,0 \times 10^9$ КОЕ
- *Bifidobacterium lactis* HN019 – $1,0 \times 10^9$ КОЕ
- Цинка оксид
- Витамин В₆
- Лактоферрин



6 миллиардов
живых полезных
бактериальных культур в 1 саше



НЕ ТРЕБУЕТ
ХРАНЕНИЯ
В ХОЛОДИЛЬНИ



НИЗКАЯ
КРАТНОСТЬ
ПРИЕМА



НЕ СОДЕРЖИТ
СИНТЕТИЧЕСКИХ
КОНСЕРВАНТОВ
И КРАСИТЕЛЕЙ



СДЕЛАНО
В ИТАЛИИ

Bifidobacterium lactis* HN019* – единственный штамм бифидобактерий, подтвердивший эффективность в снижении времени транзита по кишечнику и купировании запоров.

***Lactobacillus acidophilus* LA14** – подавляет рост патогенных микроорганизмов, играет важную роль в синтезе витаминов группы В и витамина К, стимулирует рост полезной флоры кишечника. Обладает высокой устойчивостью к антибиотикам. Стимулирует различные звенья иммунного ответа. Обладает выраженным противовирусным действием.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ:

- Добавление в схему эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*
- Антибиотик-ассоциированная диарея
- Функциональные нарушения ЖКТ (запор, диарея, колики, вздутие и т. д.)
- Острые кишечные инфекции
- Кожные проявления аллергии
- Укрепление иммунной системы

НАТУМА

Дополнительную информацию
вы можете получить на сайте www.natuma.eu
ООО «ФармаСтар»,
105005, Москва, 2-я Бауманская ул., д. 7, стр. 1А
Телефон: +7 (495) 969 -21-84

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов.
Свидетельство о гос. регистрации НАТУМА БАКТОФЛОР № RU.77.99.11.003.E.006325.05 от 13.05.2015 г.

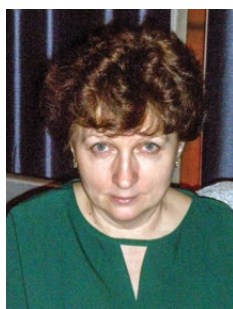
БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ



А. Б. Кривошеев



Л. А. Хван



О. А. Добрачева



Л. Я. Куприянова



И. А. Кривошеева

Острая перемежающаяся порфирия. Обзор литературы и анализ собственного наблюдения

А. Б. Кривошеев, д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии¹

К. Ю. Бойко, клинический ординатор кафедры неотложной терапии
с эндокринологией и профпатологией¹

Л. А. Хван, врач высшей категории, зав. отделением гастроэнтерологии²

О. А. Добрачева, врач высшей категории, гастроэнтеролог²

Л. Я. Куприянова, врач высшей категории, врач лаборант-генетик медико-генетического отдела²

И. А. Кривошеева, к.м.н., врач высшей категории, зав. отделением
эндокринологии²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Новосибирск

²ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 1», г. Новосибирск

Acute intermittent porphyria. Literature review and analysis of own observations

A. B. Krivosheev, K. Y. Boyko, L. A. Khvan, O. A. Dobrachyova, L. Ya. Kupriyanova, I. A. Krivosheeva
Novosibirsk State Medical University, Municipal Clinical Hospital No. 7; Novosibirsk, Russia

Резюме

Представлен краткий обзор литературы по проблеме острой перемежающейся порфирии и анализ собственного наблюдения. Больная К., 18 лет, в течение года наблюдалась по поводу приступов абдоминальных болей, которые интерпретировались как обострения хронического панкреатита. Заболевание манифестировало классическим сочетанием синдромов: абдоминальный болевой, неврологические расстройства, изменение цвета мочи с желтого на красно-бордовый. При рецидиве был определен экскреторный профиль порфиринов и их предшественников. Обнаружено повышение аминолевулиновой кислоты в 3,5 раза и порфиобилиногена в 36 раз, что являлось подтверждением диагноза «острая перемежающаяся порфирия». Анализируются факторы риска и сопутствующая патология.

Ключевые слова: острая перемежающаяся порфирия, диагностика, экскреторный профиль порфиринов и их предшественников, факторы риска, сопутствующая патология.

Summary

A brief review of the literature on the problem of acute intermittent porphyria and analysis of their own observations. Patient K., 18 years old, throughout the year was observed on the attacks of abdominal pain, which were interpreted as an exacerbation of chronic pancreatitis. The disease manifest the classic combination of syndromes: abdominal pain, neurological disorders, changes in urine color from yellow to red and burgundy. At relapse there was defined excretory profile of porphyrins and their precursors. Aminolevulinic acid found to increase by 3.5 times and 36 times porphobilinogen, which confirms the diagnosis of acute intermittent porphyria. Risk factors and concomitant pathology are analyzed.

Key words: acute intermittent porphyria, diagnosis, excretory profile of porphyrins and their precursors, risk factors, comorbidities.

Острая перемежающаяся порфирия (ОПП) по биохимическим и клиническим признакам, неблагоприятному прогнозу занимает особое положение в группе печеночных порфирий. Заболевание впервые описано в 1889 году. В. J. Stokvis [1] сообщил о пациентке, у которой после приема сульфонала моча приобрела красный цвет, после чего больная погибла. М. R. Moore и соавт. [2] считают, что врачи, лечившие английского короля Георга III (конец XVIII и начало XIX века), наблюдали у него и его дочери Каролины Матильды, королевы Дании и Норвегии, типичную острую порфирию. По мнению W. N. Arnold [3], приступы острой порфирии наблюдались у нидерландского художника-постимпрессиониста Винсента Ван Гога. Н. Gunter [4] в 1912 году классифи-

цировал ОПП как самостоятельную нозологическую форму. Позднее была установлена взаимосвязь между приемом барбитуратов и обострением заболевания [5]. Первое сообщение о больном ОПП в России сделали А. Беюл и И. Гельман в 1928 году [6].

ОПП — самая распространенная во всем мире, кроме Южной Африки, форма острой печеночной порфирии [7]. Данная форма порфирии распространена повсеместно, но относительно чаще регистрируется у лиц скандинавского и англосакского происхождения. Средняя популяционная частота составляет 1 : 66 000 [8]. В Европе она встречается с частотой 7 : 1 000 000 [9]. В нашей стране специальные популяционные исследования не проводились.

ОПП наследуется по аутосомно-доминантному типу, поэтому у мужчин и женщин возникает практически с одинаковой частотой. Основным ферментативным дефектом при ОПП является генетически детерминированная недостаточная активность синтетазы уропорфириногена I — фермента, участвующего в превращении порфибилиногена (ПБГ) в уропорфириноген [10]. Наряду с этим у больных в печени обнаружено семикратное по сравнению с нормой повышение активности синтетазы аминолевулиновой кислоты (АЛК). В результате этих нарушений в организме больных происходит накопление предшественников порфиринов АЛК и особенно ПБГ [11]. Поскольку накапливающиеся при ОПП предшественники порфиринов АЛК и ПБГ не обладают фотосенсибилизирующими свойствами (в отличие от порфиринов, накапливающихся при вариегатной и поздней кожной порфирии), эта форма порфирии не сопровождается симптомами фотосенсибилизации кожи и ее вовлечением в патологический процесс [12]. Наиболее характерным биохимическим симптомом ОПП является очень высокое содержание ПБГ и АЛК в моче. Повышенная экскреция предшественников порфиринов относится к числу постоянных признаков болезни и наблюдается не только во время острого приступа, но и в период стойкой ремиссии, а также у лиц с латентной формой заболевания. При манифестации ОПП и во время острого приступа количество ПБГ и АЛК существенно увеличивается. Наряду с этим в моче у больных определяется умеренно повышенная экскреция уропорфирина (УП) и копропорфирина (КП), которые на 75–80% состоят из изомеров III типа. Содержание порфиринов в кале нормальное или слегка повышенное. В эритроцитах патологические порфирины отсутствуют. Описанный выше комплекс биохимических признаков считается типичным для ОПП и наряду с определением активности синтетазы уропорфириногена I в эритроцитах имеет решающее диагностическое значение [12].

Заболевание может протекать в манифестной и латентной форме. Клиническая манифестация ОПП обычно наступает в возрасте от 20

до 40 лет. [13]. Острые приступы болезни могут наступать спонтанно, но обычно они провоцируются различными факторами. К их числу относят алкоголь, интеркурентные заболевания, хирургические вмешательства и многие лекарственные препараты — барбитураты, транквилизаторы, гризеофульвин, оральные контрацептивы, сульфаниламиды и другие лекарственные препараты, широко применяемые в медицинской практике. У женщин в качестве провоцирующего фактора могут выступать беременность и роды [12].

Клиническая картина острой фазы болезни характеризуется большой вариабельностью, разнообразными сочетаниями симптомов и различной степенью выраженности и последовательностью их возникновения, что является причиной диагностических затруднений. Выделяют несколько групп клинических признаков острого приступа болезни: 1) абдоминальные симптомы (интенсивные коликообразные боли, задержка стула, тошнота, рвота), что нередко является поводом для экстренных хирургических вмешательств; 2) неврологические симптомы (вялые параличи и парезы, признаки полиневрита, бульбарные расстройства, нарушения чувствительности); 3) психические нарушения (эмоциональная лабильность, депрессивное состояние, реже наблюдаются слуховые и зрительные галлюцинации); 4) эпилептиформные припадки, которые нередко сочетаются с коматозным состоянием; 5) сердечно-сосудистые нарушения (синусовая тахикардия, гипертонические кризы); 6) нарушения функции почек с повышенным риском развития хронической почечной недостаточности [12, 14]; 7) выявлена четкая связь между этой формой порфирии и развитием гепатоцеллюлярной карциномы [15, 16].

Течение ОПП индивидуально — у больных варьирует от легкой до крайне тяжелой острой формы. Летальность составляет в среднем 10%. Смерть больного чаще всего наступает от паралича дыхания. Спонтанные рецидивы острых приступов могут повторяться в различные сроки: через несколько месяцев или

через 1–2 года. Обычно острая фаза болезни начинается с возникновения абдоминальных и неврологических симптомов. В дальнейшем к клинической картине могут присоединиться другие признаки. В связи с этим ОПП следует подозревать у каждого больного с неожиданно возникшей интенсивной болью, особенно при сочетании с признаками периферической нейропатии. Важным дополнительным диагностическим критерием при такой клинической ситуации является изменение цвета мочи, которая во время острого приступа приобретает розовый или красно-бордовый оттенок, а интенсивность ее окрашивания становится более заметной при стоянии на свету [17].

Учитывая редкость заболевания, вариабельность клинической картины и малую осведомленность об ОПП практических врачей, приводим собственное наблюдение.

Больная К., 18 лет, житель Республики Саха, поступила в отделение неотложной хирургии 26 августа 2013 года с жалобами на резкие боли в животе без четкой локализации, которые возникли после физической нагрузки и резкую общую слабость. Исключена острая хирургическая патология. 27 августа 2013 года пациентка переведена в отделение гастроэнтерологии для дальнейшего лечения и обследования.

Больна в течение года. В 2012 году неоднократно госпитализировалась в детское отделение ЦРБ г. Нерюнгли с диагнозами «панкреатит (болевая форма)», «хронический пиелонефрит». Манифестация болезни в марте 2013 года. На фоне переохлаждения и употребления пива (0,5 л) появились интенсивные опоясывающие боли в животе, затруднение при мочеиспускании, моча стала красно-бордового цвета. В динамике нарастали слабость во всех конечностях и боли в мышцах. ОПП была верифицирована клинически, показатели порфиринового обмена не определялись. При изучении семейного анамнеза удалось установить, что у матери в возрасте 22 лет возник аналогичный приступ болей с неврологическими расстройствами, который закончился летальным исходом.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, адекватно, в контакт вступает сразу, отвечает тихим голосом, быстро эмоционального истощения нет, правильно ориентирована во времени, пространстве, запахи различает. Физикальное обследование: телосложение правильное, кожа телесного цвета, патологических образований на коже нет, видимые слизистые бледные, рост 150 см, вес 42 кг, ИМТ 18,7 кг/м². В легких аускультативно дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Перкуторно по всем полям легочной звук. Частота дыхания 21 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, патологические тоны и шумы не выслушиваются, периферических отеков нет. АД 85 / 60 мм рт. ст., пульс ровный, ритмичный 76 ударов в минуту. Живот правильной формы, не напряжен, болезненный при пальпации во всех отделах, но преимущественно по ходу толстого кишечника, отделы которого спазмированы. Печень по краю реберной дуги, размеры по Курлову 10 × 8 × 6 см, нижний край закруглен. Селезенка не увеличена. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Физиологические отправления в норме, моча красно-бордового цвета. Суточный диурез 2,1 л.

Результаты обследования. Общий анализ крови: эритроциты $3,69 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 100 г/л, лейкоциты $16,81 \times 10^9/л$, тромбоциты $202 \times 10^9/л$, гематокрит 32,4%, п. 13%, сег. 71%, лимф. 11%, мон. 54%, СОЭ 52 мм в час. Общий анализ мочи: цвет темный, плотность 1020, лейкоциты 15–17 в поле зрения, pH 5,5. Биохимия крови: Общий билирубин 11,9 ммоль/л, АлАТ 0,36 мкмоль/л, АсАТ 0,25 мкмоль/л, общий белок 73,4 г/л, креатинин 82,2 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 142,2 ед/л, гаммаглутамилтранспептидаза 10 ед/л, железо сыворотки крови 8,6 мкмоль/л (норма 8,95–30,43 мкмоль/л), ферритин 36,0 мкг/л (норма 10–120 мкг/л), натрий 135 ммоль/л, калий 4,78 ммоль/л, кальций 2,24 ммоль/л, мочевина 12,7 ммоль/л, протромбиновый индекс 98%, сахар 4,89 ммоль/л. Скрининговые маркеры гепатита В (HBsAg) и гепатита С (AT-HCV) отрицательные.

Исследование экскреторного профиля показателей порфиринового обмена: АЛК 1831,2 нмоль в сутки (норма до 534 нмоль в сутки), ПБГ 3182,4 нмоль в сутки (норма до 88,4 нмоль в сутки), КП 487,6 нмоль в сутки (норма до 133 нмоль в сутки), УП 1565,2 нмоль в сутки (норма до 45 нмоль в сутки).

Инструментальные методы исследования. ЭКГ: ритм синусовый, 70 ударов в минуту, отклонений от нормы не выявлено. Рентген грудной клетки: патологии нет. Ультрасонография органов брюшной полости: полип желчного пузыря.

Консультация невролога. Неврологических расстройств не выявлено. По анамнезу полинейропатия на фоне порфирии.

Консультация офтальмолога. Ангиопатия сетчатки по гипотоническому типу обоих глаз. Консультация уролога. Острой урологической патологии не выявлено. Рекомендовано наблюдение у нефролога.

С учетом проведенных обследований выставлен диагноз «острая перемежающаяся порфирия, острая фаза, порфириновый криз, абдоминальный вариант, средней степени тяжести. Железодефицитная анемия. ХБП II степени, хронический пиелонефрит, обострение. Холестероз желчного пузыря». Проведено лечение. Панкреатин 25 000 ЕД по две драже два раза в день, мальтофер одна таблетка три раза в день, ципрофлоксацин 500 мг два раза в день пять дней, глюкозо-калевая смесь ежедневно, мексидол 2,0 внутривенно 10 дней, цитофлавин 10,0 внутривенно 10 дней, платифиллин 0,2-процентный 1,0 два раза в день, витаминами В₆, В₁, никотиновая кислота в течение 10 дней. На фоне проводимой терапии самочувствие пациентки улучшилось. Абдоминальные боли полностью купированы к 18 сентября 2013 года, нормализовался цвет мочи, улучшились показатели гемограммы: эритроциты $5,13 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 151,0 г/л, лейкоциты $8,1 \times 10^9/л$, тромбоциты $315,0 \times 10^9/л$, гематокрит 46,8%. Пациентка 20 сентября 2013 года выписана в удовлетворительном состоянии. Рекомендованы диспансерное наблюдение по месту жительства и профилактика контактов с факторами риска.

Представленное наблюдение предполагает обсудить ряд вопросов, касающихся ОПП. Во-первых, диагноз ОПП вызывает затруднения у врачей, что объясняется редкостью указанного заболевания и проблемами лабораторной диагностики (количественное определение показателей порфиринового обмена) [18]. Во-вторых, с учетом вариабельности симптоматики ОПП можно рассматривать как междисциплинарную проблему. Такие больные могут при манифестации и (или) рецидиве заболевания наблюдаться терапевтами, хирургами, гастроэнтерологами, неврологами [19]. Наблюдаемая нами пациентка в этом отношении не является исключением. При рецидиве заболевания, которое проявилось интенсивным болевым абдоминальным синдромом, в течение суток наблюдалась в отделении неотложной хирургии, а затем курс лечения и обследования проводила под наблюдением гастроэнтерологов. В-третьих, рецидивы ОПП клинически отчетливо проявляются лишь при действии особых, специфических провоцирующих факторов. В нашем случае это был прием небольших доз этанола. В-четвертых, биохимический спектр экскреторных порфиринов (УП и КП) и особенно их предшественников (АЛК и ПБГ) имеет решающее диагностическое значение в дифференциальной диагностике ОПП. Содержание АЛК превышало контрольное значение в 3,5 раза, а ПБГ в 36 раз, что согласуется с данными других авторов [20, 21]. Повышенное образование и накопление в организме больного АЛК и ПБГ обусловлено специфичной для ОПП ферментопатией — недостаточной активностью синтетазы уропорфириногена I. Повышенное содержание порфиринов в моче (в нашем случае УП и КП) объясняется спонтанным неферментативным образованием их из избыточного количества ПБГ [22].

Кроме того, у нашей пациентки наблюдались сопутствующие заболевания. Важное значение имеет патология почек, которая, вероятно, возникла до манифестации ОПП и клинически проявлялась симптоматикой пиелонефрита, что не характерно для рецидива ОПП [12]. Железодефицитную

анемию и холестероз желчного пузыря тоже можно рассматривать как коморбидную патологию при ОПП. Больные ОПП должны находиться на диспансерном учете. Из их повседневного быта должны полностью исключаться факторы, провоцирующие рецидивы болезни. Прогноз при ОПП всегда серьезный, особенно в случаях с крайне тяжелым течением и глубокими бульбарными расстройствами, летальный исход при которых может достигать 60–90% [23].

Список литературы

1. Stokvis B. J. Over twee zeldsame kleurstoffen in urine van zieken. *Nederlands tijdschr Geneeskunde*. 1889; 13.
2. Moore M. R., McColl K. E., Rimington C., Goldberg A. Disorders of porphyrin metabolism. New York: Plenum Publishing Corporation. 1987.
3. Arnold W. N. The illness of Vincent van Gogh. *J. Hist. Neurosci.* 2004; 13 (1): 22–43.
4. Gunter H. Dtsch. Arch. Klin. Med. 1912; 108: 88. Цит. по Идельсон Л. И. нарушения порфиринового обмена в клинике. М., Медицина. 1968.
5. Waldenstrom J. Studien uber Porphyrrie. *Acta Med. Scand.* 1937. Suppl. 82: 1–254.
6. Беул А., Гельман И. Тер. архив 1928; 5: 454. Цит. по Кривошеву Б. Н. и соавт. Заболевания внутренних органов при манифестных и латентных нарушениях порфиринового обмена. М., Инфра-М. 2014.
7. Richard J. H. The Acute Porphyrrias. *European Gastroenterology Hepatology Review*. 2012; 8 (1): 17–21.
8. Bylesjo I., Wikberg A., Andersson C. Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northern Sweden: a population-based study. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2009; 69: 612–618.
9. Puy H., Gouya L., Deybach J. C. Porphyrrias. *Lancet*. 2000; 375: 924–937.
10. Rimington C. Types of porphyria: some thoughts about biochemical mechanisms involved. *Ann. N. Y. Acad.* 1963; 104: 666–675.
11. Мур М. Р. Диагностика и лечение острых порфирий. *Гематол. трансфузиол.* 1992; 11–12: 33–40.
12. Кривошеев Б. Н., Куимов А. Д., Кривошеев А. Б. Заболевания внутренних органов при манифестных и латентных нарушениях порфиринового обмена. М., Инфра-М. 2014.
13. Козлова С. И., Семакова Е., Демикова Н. С., Блиникова О. Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Справочник. Л., Медицина, 1987.
14. Church S. E., McColl K. E., Moore M. R., Youngs G. R. Hypertension and renal impairment as complications of acute porphyria. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1992; 7: 986–990.
15. Deybach J. C., Puy H. Hepatocellular carcinoma without cirrosis: think acute hepatic porphyrias and vice versa. *J. Intern. Med.* 2011; 269: 521–524.
16. Innala E., Andersson C. Screening for hepatocellular carcinoma in acute intermittent porphyria: a 15-year follow up in northern Sweden. *J. Intern. Med.* 2011; 269: 538–545.
17. Идельсон Л. И. Нарушения порфиринового обмена в клинике. Л. Медицина, 1968.
18. Пивник А. В., Подберезин М. М., Пустовойт Я. С. Острая перемежающаяся порфирия: клиника, диагностика, лечение. Проблемы гематологии и переливания крови. 1998; 1: 36–42.
19. Идельсон Л. И. Патогенез, клиника и лечение порфирий. *Терапевтический архив*. 1987; 6: 143–150.
20. Карпова И. В., Пустовойт Я. С., Пивник А. В. Порфириновый обмен у больных острой перемежающейся порфирией на разных стадиях течения заболевания. *Гематология и трансфузиология*. 2004; 49 (2): 21–26.
21. Anderson K. E., Dloomer J. R., Bonkovsky H. L. et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann. Intern. Med.* Mar. 15. 2005; 142 (6): 933–938.
22. Martasek P., Kordac V., Tirska M., Kotla P. The induction of acute attack in acute hepatic porphyries — our thirty-year experiences with diagnosis and therapy. *Mechanisms of chemical-induced porphyriopathies: Abstract (October 27–29). New-York*. 1986: 8.
23. Кузнецова Н. П., Панков Б. С., Чубарова А. С., Кривошеев Б. Н., Капранов И. К. Порфирии. М., Медицина. 1981.



ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ БОТКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ

11-12 / 05 / 2017, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Актуальные вопросы современной кардиологии
- Ревматология в практике врача терапевта
- Лечение заболеваний органов дыхания
- Актуальные вопросы нефрологии в клинике внутренних болезней
- Современные аспекты гастроэнтерологической патологии
- Эндокринология в общеклинической практике
- Инновации в дерматологии
- Патофизиология боли
- Клиническая фармакология в системе современного здравоохранения

ВАЖНЫЕ СОБЫТИЯ И ДАТЫ

До 15 февраля 2017 г. - Прием заявок на доклады
До 1 апреля 2017 г. - Прием тезисов

До 7 апреля 2017 г. - Гарантированное бронирование гостиницы
До 17 апреля 2017 г. - Предварительная регистрация



ОО «Человек и его здоровье»
+7 (812) 380 3155; 380 3156
welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru

ICS INTERNATIONAL
CONGRESS
SERVICE

ООО «Ай Си Эс»
+7 (812) 380 3153; 380 3154
welcome@congress-ph.ru
www.medicine-congress.ru



И. Н. Григорьева



О. В. Ефимова

Рак поджелудочной железы: повреждения генома и возможности персонализированной медицины

Т. И. Романова, к.м.н., с.н.с. лаборатории гастроэнтерологии¹

И. Н. Григорьева, д.м.н., проф., вед. научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии¹, профессор кафедры терапии²

О. В. Ефимова, заочный аспирант¹, врач-гастроэнтеролог³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

²Центр постдипломного медицинского образования медицинского факультета ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск

³ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7», г. Новосибирск

Pancreatic cancer: genome damage and possibilities of personalized medicine

T. I. Romanova, I. N. Grigoryeva, O. V. Efimova

Institute for Internal Medicine and Preventive Medicine, Novosibirsk State University, Municipal Clinical Hospital No. 7; Novosibirsk, Russia

Резюме

В статье представлен обзор результатов ряда исследований в области генетики рака поджелудочной железы (РПЖ). Описаны наиболее часто выявляемые дефекты в генах *TP53*, *KRAS*, *TGFB2*, *PIK3CA*, *CDKN2A*, *SMAD4* и индуцируемые ими изменения основных сигнальных, а также некоторые иммунологические механизмы опухолевой прогрессии и метастазирования при РПЖ. В обзоре представлены возможности использования выявленных молекулярно-генетических особенностей для выбора новых мишеней для таргетной терапии этого злокачественного вида опухоли с целью повышения эффективности лечения больных РПЖ и дальнейшего развития персонализированной медицины.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, повреждения генома, сигнальные пути, персонализированная медицина.

Summary

In this review we described the most frequently detected genomic alterations, defects in the genes *TP53*, *KRAS*, *TGFB2*, *PIK3CA*, *CDKN2A*, *SMAD4*, changes of the main signaling pathways those genes, certain immunological mechanisms of tumor progression and metastasis in pancreatic cancer (PC). The review reflects the possibility of using the identified molecular and genomic alterations to choose new targets for targeted therapy in order to increase the effectiveness of treatment of patients with PC and further development of personalized medicine.

Key words: pancreatic cancer, genomic alterations, signaling pathways, personalized medicine.

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одним из самых угрожающих видов рака и пока нерешенной проблемой в современной медицине [1, 2]. При этой патологии уровень смертности почти равен уровню заболеваемости [2, 3]. У больных РПЖ пятилетняя выживаемость составляет около 5%, и этот показатель практически не меняется последние десять лет [2, 4, 5]. В структуре смертности от онкологических заболеваний в РФ в 2012 году РПЖ занимал пятое место, а по сравнению с мировыми показателями — девятое [1–5].

Данный вид опухоли имеет относительно низкую распространенность по сравнению с другими опухолями, что делает не рациональным поиск

скрининговых методов исследования в популяции [6, 7]. В связи с этим данный вид опухоли диагностируется на стадии неоперабельной опухоли и наличии отдаленных метастазов более чем у 80 % пациентов [7–9]. На поздних стадиях возможности и хирургического и химиотерапевтического лечения уже значительно ограничены. Стандартом лечения для пациентов с продвинутой стадией заболевания в течение многих лет остается гемцитабин, который имеет ряд существенных побочных эффектов и дает относительно небольшое увеличение выживаемости [8–10]. Различные комбинации с этим препаратом дают незначительное увеличение продолжительности жизни больных

РПЖ: 5–7 месяцев при монотерапии гемцитабином и 8,5–11,0 месяца при комбинированной терапии [11–13].

В последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в области генетики и молекулярной биологии РПЖ, расшифрованы отдельные тонкие механизмы канцерогенеза. Полученные данные начинают активно использоваться учеными для подбора мишеней для таргетной терапии данного вида рака, ведутся клинические испытания [13–15], и лечение больных РПЖ становится все более персонализированным.

Наиболее активно при РПЖ изучаются следующие гены и индуцируемые ими сигнальные пути: *KRAS*, *TP53*, *CDKN2A*, *PIK3CA*, *SMAD4*,

TGFR2 и *ARID1A* [13, 16, 17]. Наиболее распространенной мутацией при РПЖ является мутация *KRAS*-онкогена, она обнаруживается более чем в 90% случаев РПЖ [18, 19]. Другие общие мутации включают инактивацию генов-супрессоров опухолей *CDKN2A* и *TP53*, их находят в 90–85% случаев инвазивной аденокарциномы поджелудочной железы [20]. Ген *SMAD4*, ген-супрессор опухолевого роста, который участвует в сигнальной трансдукции TGF-бета (фактор роста опухоли бета), изменяется в 50–55% случаев РПЖ [4, 14, 21].

Эти гены активируются на различных этапах онкогенеза. На стадии PanIn-1 часто выявляются мутации гена *KRAS* [22]. Развитие инактивирующей мутации в гене *CDKN2A* совпадает с прогрессией PanIn-1 до поражения PanIn-2 [7]. Инактивирующие мутации в генах *TP53* и *SMAD4* наиболее часто обнаруживаются на поздней стадии поражения поджелудочной железы PanIn-3, когда клетки с выраженной ядерной атипией полностью утрачивают полярность [23, 24].

В ходе полногеномного секвенирования ДНК больных РПЖ выявлены не только качественные изменения в ДНК раковых клеток, но и количественные, которые поддерживают и усиливают биологическое значение возникших генетических поломок [25]. С помощью математического моделирования идентифицированы области генов опухолевых клеток со значительным числом делеций и амплификаций [26]. При РПЖ эти зоны обнаружены в генах-супрессорах опухолей, таких как *CDKN2A* и *SMAD4*, и в онкогенах *MYC* и *CCND1* [15, 27]. С учетом накопленных знаний, сигнальные пути генов *KRAS*, TGF-бета, *TP53*, *MYC*, ремоделирования хроматина, репарации ДНК, клеточного цикла, Notch-путь представляют наибольший интерес как мишени для возможной таргетной терапии при РПЖ [13–15].

Мутации гена *KRAS* обнаруживаются практически во всех случаях аденокарциномы поджелудочной железы [13–15]. Ген *KRAS* через рецептор EGFR активирует ряд сигнальных путей: RAF, MEK, ERK, MAPK. Передача сигнала от рецептора к белку *KRAS* происходит при

участии адапторных молекул, привлекающих переносчиков GTP (белков из семейства SOS). Образующаяся связь *KRAS* с GTP активирует протеин и ведет к передаче сигнала как минимум по 10 каскадам, регулирующим транскрипцию огромного количества генов, участвующих во всех основных процессах жизни клетки [10, 28, 29]. Очевидно, что сигнальные пути, запускаемые данным геном, являются перспективной целью для изучения возможностей таргетного воздействия. Был разработан ряд мощных ингибиторов MEK (метилэтилкетон [MEK] сигнализации), показавших высокую активность на моделях РПЖ [30]. Однако в ряде клинических испытаний MEK-ингибиторы (CI-1040A и AZD6244) не доказали свою эффективность [31, 32].

Ген *PIK3CA* кодирует синтез одной из субъединиц фосфатидилинозитол-3-киназы и запускает внутриклеточный сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR [14]. Этот универсальный для многих клеток организма путь отвечает за процессы клеточного роста, пролиферации, дифференциации, также обладая и онкогенной активностью. Фосфатидилинозитол-3-киназа также потенцирует действие других онкогенов, активируя и усиливая трансформирующую активность многих известных онкобелков. Активация *PIK3CA* происходит на ранней стадии РПЖ [33], но пока не найдены достаточно эффективные способы воздействия на сигнальные пути, запускаемые этим геном. В ходе доклинических исследований были получены обнадеживающие результаты ингибирования PI3K/AKT/mTOR-пути, но результаты клинических испытаний не доказали их преимуществ по сравнению с пероральными ингибиторами mTOR [34].

Члены семейства TGF-бета участвуют в регуляции роста клеток, их дифференцировке, апоптозе и модуляции иммунной системы [35], что и объясняет разнообразное участие TGF-бета в онкогенезе [13]. На ранних стадиях TGF-бета может действовать как супрессор опухолей [36]. Активированные рецепторы TGF-бета фосфорилируют специфические сигнальные эффекторы, белки Smad2 и Smad3, вызывая их связывание с опухолевым

супрессором Smad4. Образующиеся комплексы транслоцируются из цитоплазмы в ядро, где они регулируют транскрипцию специфических генов, в частности ингибиторов Cdk. На более поздних стадиях, когда клетки приобретают нечувствительность к ингибированию роста извне, TGF-бета может действовать, как промотор опухолеобразования [37], стимулируя ангиогенез, иммуносупрессию и синтез внеклеточного матрикса, что способствует росту и метастазированию опухолей. Именно ускользание клеток от ингибирующего действия TGF-бета путем активации экспрессии протоонкогенов MYC или MDM2, и инактивации в опухолевых супрессорах Smad4, p15INK4b, pRb является важным механизмом для развития РПЖ [38].

Данные, касающиеся роли *SMAD4* при РПЖ также различаются. В исследовании Tascilar M. и соавт. (2001) было показано увеличение общей выживаемости после хирургического лечения больных РПЖ, у которых выявлялась более выраженная экспрессия *SMAD4* в опухоли [39]. В исследовании другой группы ученых было выявлено, что потеря экспрессии *SMAD4* может быть маркером более агрессивного течения РПЖ с более высоким потенциалом прогрессирования и метастазирования [40]. Хотя недавнее исследование не выявило связи состояния экспрессии *SMAD4* в тканях хирургически удаленных опухолей поджелудочной железы с рецидивом заболевания [41]. Crane C. H. и соавт. (2011) доказали наличие связи между экспрессией *SMAD4* и более медленным прогрессированием заболевания, но не со скоростью появления отдаленных метастазов [42]. Blackford A. и соавт. (2009), выявили корреляцию инактивирующих мутаций *SMAD4* и худшей выживаемости больных РПЖ [43]. Учитывая столь противоречивые результаты, необходимо проведение клинических исследований, чтобы оценить потенциальные результаты ингибирования механизмов действия TGF-бета при РПЖ.

В отличие от ранней активации онкогена *KRAS*, соматические мутации в гене *TP53* происходят на бо-

лее поздней стадии развития опухоли [44]. Физиологические функции гена TP53 не ограничиваются контролем клеточного цикла и репарации ДНК. Если клеточный цикл происходит успешно, ген TP53 инициирует процесс апоптоза путем активации окислительно-восстановительных путей в митохондриях, генерации активных форм кислорода, вызывая экспрессию проапоптотических белков, таких как NOXA [45]. Учитывая сложное влияние сигнальных путей, индуцируемых данным геном, были проведены ряд доклинических исследований, связанных с реактивацией гена TP53. Так, в исследовании, проведенном на клеточных линиях, были выявлены ускорение апоптоза и сенсibilизация опухолевых клеток к химиотерапии под действием PRIMA-1 — мутантного активатора p53 [46]. В исследовании, выполненном на животной модели, также было установлено значительное ингибирование опухоли после воздействия нутлином (ингибитор MDM2, активатор p53 дикого типа) [47]. В целом эти данные указывают на выраженную взаимосвязь между развитием РПЖ и дисфункцией гена TP53. Кроме того, возможная взаимосвязь резистентности к традиционной химиотерапии при аденокарциноме поджелудочной железы с отключением апоптоза из-за дефекта данного гена требует проведения дальнейших исследований.

Ген *CDKN2A* кодирует выработку двух различных белков: p16 и p14. Белок p16 играет ключевую роль в контроле клеточного цикла, блокируя сигнальный путь циклин-D-Rb. Утрата этого белка или его инактивация ведут к тому, что клетка теряет контроль над клеточным циклом [48]. При этом другой продукт гена *CDKN2A*, белок p14 ингибирует MPC-2, блокирующий действие p53 [49].

Роль гена *CDKN2A* в возникновении и развитии РПЖ широко изучена [50, 51]. На стадии доклинических исследований было показано подавление роста опухолевых клеток поджелудочной железы *in vitro* и *in vivo* ингибитором CDK4/6 [52]. Хотя в другом исследовании, проведенном на клеточных линиях, вместе с замедлением роста было выявлено увеличе-

ние инвазивности опухолевых клеток поджелудочной железы под воздействием специфического ингибитором CDK4/6 (PD-0332991) [53]. В настоящее время проводятся исследования безопасности и эффективности при РПЖ ряда других препаратов, имеющих целевое воздействие на сигнальные пути, связанные с геном *CDKN2A* [54].

Сигнальный путь Notch участвует в механизмах развития и дифференциации клеток и тканей, активируется путем прямого взаимодействия поверхностей клеток. Путь Notch играет решающую роль в развитии рака легких, молочной железы, а также РПЖ [55]. Суперэкспрессия сигнального пути Notch связана с резистентностью к химиотерапии и высокой скоростью метастазирования опухоли [56, 57]. Для снижения активности Notch-пути есть широкий спектр фармакологических средств: ингибиторы и гамма-секретазы, антитела [57]. В настоящее время проводится фаза II (NCT01647828) рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования препарата Tarextumab (антитело против Notch2 и Notch3) в комбинации с гемцитабином и наб-паклитакселом у нелеченных больных с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы [58]. Также есть клинические данные о снижении резистентности к химиотерапии путем ингибирования пути Notch [58]. Таким образом, сигнальный путь Notch является перспективной целью для таргетной терапии.

Одним из видов геномной нестабильности является хромосомная нестабильность, при которой в дочерних поколениях делящихся клеток наблюдаются неклональные изменения кариотипа, а именно: потери или приобретения хромосом и их участков. В результате полногеномных исследований при РПЖ выявили подтипы опухоли, которые характеризуются хромосомной нестабильностью, связанной, вероятно, с дефектом генов BRCA или генов репарации ДНК [15, 59]. При этом в исследовании Waddell N. и соавт. (2015) было показано, что у некоторых пациентов с хромосомной нестабильностью наблюдается исключительный положительный ответ

на схемы лечения, включающие препараты платины [59]. Эти результаты доказывают необходимость дальнейших клинических исследований по изучению возможностей использования данных о хромосомной нестабильности клеток опухоли для подбора более целенаправленной терапии.

Важную роль в возникновении и прогрессировании любого типа опухоли играет иммунная система. В ряде исследований была выявлена связь более высокого уровня регуляторных Т-клеток с более неблагоприятным прогнозом течения РПЖ [60, 61]. Эти регуляторные Т-клетки являются важным иммуносупрессивным компонентом опухолевой микросреды за счет секреции подавляющих цитокинов [62–64]. Как правило, уже на ранних стадиях заболевания уменьшается количество натуральных киллеров (NK), изменяется их функциональная активность. В ряде клинических исследований было показано, что более высокий уровень NK-клеток приводит к улучшению прогноза [65], а увеличение числа M2 подтипа макрофагов (противовоспалительный) связано с плохим прогнозом, вероятно, из-за их иммуносупрессивной активности [66].

Интересен тот факт, что большинство объема опухоли при РПЖ состоит из стромы [67], а не из опухолевых клеток [68, 69]. При этом доказано, что строма является источником клеточных и молекулярных компонентов, активно способствующих опухолевой прогрессии и метастазированию [70, 71]. Важно отметить, что увеличение стромального компонента коррелирует с плохим прогнозом [72], а его уменьшение — с лучшим прогнозом как на стадии доклинических, так и клинических испытаний [73, 74, 75]. Эти факты делают строму опухоли поджелудочной железы действительной терапевтической мишенью [76].

В процессе развития опухоли изменяется генетический код клеток, и они начинают вырабатывать продукты с мощной антигенной активностью, поэтому иммунотерапия становится неотъемлемой частью персонализированной медицины. Центральной проблемой в области исследования

рака становится способность раковых клеток избегать иммунного надзора [77]. Кроме того, в ходе онкогенеза происходит снижение иммунного ответа, и опухоль продолжает расти. Недавние исследования выявили определенные пептиды, которые ответственны за провал иммунного ответа: мембранный белок, программирующий клеточную смерть PD-1 и его лиганды PD-L1 и PD-L2 [77]. В ряде исследований была выявлена значимая активность антител к PD-L1 в солидных опухолях поджелудочной железы [77], но в клиническом исследовании не было выявлено достаточной активности антител против PD-L1 у больных РПЖ [77]. Также проходят клинические испытания антител к ряду других иммуномодулирующих агентов (PD-1, CTLA-4, CXCR4), определяются их безопасность и эффективность при аденокарциноме поджелудочной железы. Другим перспективным направлением в лечении РПЖ является использование антитела — агониста к CD40. В ряде исследований была изучена эффективность этого препарата в комбинации с гемцитабином и показана его эффективность [78, 79].

В нашем исследовании больных РПЖ (диагноз был подтвержден гистологически) был оценен комплекс клиничко-биохимических и генетических показателей [80–84]. Прежде всего нас интересовала клиническая симптоматика у этих больных [80]. Все больные РПЖ жаловались на боли в правом подреберье, 28,6% лиц отметили частые боли. У 75% больных они были слабой интенсивности, у 25% лиц — умеренные. Эпизоды тошноты и рвоты отметили 25% больных РПЖ. Особенно частой жалобой оказалась изжога (71,4% лиц), при этом у 3/4 пациентов она была постоянной. Ощущение вздутия и переполнения в животе отметили 42,8% обследованных. У больных РПЖ уровень глюкозы был весьма высоким ($8,5 \pm 1,4$ ммоль/л). Уровни триглицеридов у больных с РПЖ составляли $1,7 \pm 0,3$ ммоль/л, общего холестерина — $5,0 \pm 0,6$ ммоль/л. У обследованных больных РПЖ были повышены некоторые показатели холестаза и цитолиза: ЩФ — $185 \pm 12,7$ Ед/л, АЛТ —

$108,4 \pm 33,5$ Ед/л, АСТ — $85,3 \pm 31,5$ Ед/л, билирубин — $89,9 \pm 27,5$ мкмоль/л, амилаза — $44,9 \pm 14,9$ Ед/л, фибриноген — $2696,6 \pm 398,6$ г/л, общий белок — $63,3 \pm 5,6$ г/л.

Суточный рацион питания больных РПЖ включал $135,2 \pm 18,1$ г в сутки общего жира, $102,3 \pm 12,2$ г в сутки общего белка, $235,3 \pm 27,2$ г в сутки общих углеводов [81]. Пищевая ценность рациона питания этих больных составила $2593,7 \pm 309,1$ ккал в сутки. Доля белка в рационе питания больных РПЖ была выше рекомендуемой физиологической нормы потребления: 16,2% от ккал в сутки. Содержание витаминов А и С в рационе питания больных РПЖ ($1787,8 \pm 558,4$ мкг рет. экв. и $335,5 \pm 84,1$ мг соответственно; $p < 0,05$) значительно превышает нормативы. Таким образом, мы пришли к выводу, что рацион питания больных РПЖ был разбалансирован.

Вероятно, по этим причинам у больных РПЖ показатели КЖ, оцененные по опроснику SF-36, были снижены по всем шкалам, кроме ментального здоровья и ролевого физического функционирования [82].

При генетическом тестировании частота аллелей гена TP53 у больных РПЖ и в популяционной группе контроля (266 лиц без РПЖ сопоставимого возраста) составила: Arg (82,5 и 68%), Pro (17,5 и 32%) [83]. У больных РПЖ частота гомозиготных генотипов по мажорному аллелю Arg гена TP53 составила 65 против 49% в контрольной группе. При этом у больных РПЖ отсутствовал гомозиготный генотип по минорному аллелю Pro (экзон 4, Arg72Pro), в группе контроля — 13%. Частота гетерозиготных генотипов составила 35% у больных РПЖ и 38% в группе контроля. Различия частот генотипов и аллелей гена TP53 были незначимыми ($p > 0,05$). Уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α) в сыворотке крови не различались у больных РПЖ при различных генотипах гена TP53 [84].

В последние годы достигнут значительный прогресс в технологии секвенирования, который позволил получить обширную информацию о геноме поджелудочной железы и расшифровать последовательность генетических событий, лежащих в ос-

нове канцерогенеза и его прогрессии при РПЖ и продвинуть нас в понимании ключевых молекулярных событий и механизмов (гены-драйверы, сигнальные пути). Полученные сведения открывают новые возможности при поиске мишеней для таргетной терапии и являются значимым потенциалом для улучшения результатов лечения больных РПЖ и дальнейшего развития персонализированной медицины.

Список литературы

1. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J. Clin.* 2016; 66: 7–30.
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. — 226 с.
3. Ryan D. P., Hong T. S., Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (11): 1039–49.
4. Котельников А. Г., Патютко Ю. И., Трякин А. А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных опухолей поджелудочной железы. Москва, 2014. — 44 с.
5. Yadav D., Lowenfels A. B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252–1261.
6. Goggins M. Markers of pancreatic cancer: working toward early detection. *Clin. Cancer. Res.* 2011; 5: 635–637.
7. Makohon-Moore A., Brosnan J. A., Iacobuzio-Donahue C. A. Pancreatic cancer genomics: insights and opportunities for clinical translation. *Genome Med.* 2013; 5: 26–37.
8. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 5: 1605–1617.
9. Wong K. K., Qian Z., Le Y. The Role of Precision Medicine in Pancreatic Cancer: Challenges for Targeted Therapy, Immune Modulating Treatment, Early Detection and Less Invasive Operations. *Cancer Transl. Med.* 2016; 2 (2): 41–47.
10. Takai E., Shinichi Yachida Genomic alterations in pancreatic cancer and their relevance to therapy. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2015; 7 (10): 250–258.
11. Vaccaro V., Sperduti I., Milella M. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 768–779.
12. Von Hoff D. D., Ervin T., Arena F. P. et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *The New England journal of medicine.* 2013; 369: 1691–1703.
13. Heestand G. M., Kurzrock R. Molecular landscape of pancreatic cancer: implications for current clinical trials. *Oncotarget.* 2015; 6: 4553–4561.
14. Sahin I. H., Iacobuzio-Donahue C. A., O'Reilly E. M. Molecular signature of pancreatic adenocarcinoma: An insight from genotype to phenotype and challenges for targeted therapy. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2016; 20 (3): 341–59.

15. Witkiewicz A.K., McMillan E.A., Balaji U. et al. Whole-exome sequencing of pancreatic cancer defines genetic diversity and therapeutic targets. *Nat. Commun.* 2015; 6: 6744–6755.
16. Forbes S.A., Bindal N., Bamford S. et al. COSMIC: mining complete cancer genomes in the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer. *Nucleic acids research*. 2011; 39: 945–950.
17. Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC) Wellcome Trust Sanger Institute; Hinxton, UK: <http://www.sanger.ac.uk/cosmic> accessed December 1, 2014.
18. Jamieson N.B., Chang D.K., Grimmond S.M., Biankin A.V. Can we move towards personalised pancreatic cancer therapy? *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 8 (4): 335–338.
19. Mohammed S., Van Buren G. 2nd. Fisher W.E. Pancreatic cancer: advances in treatment. *World J. Gastroenterol* 2014; 20 (28): 9354–9360.
20. Okano K., Suzuki Y. Strategies for early detection of resectable pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (32): 11230–11240.
21. Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Суворова Т.С., Тов Н.А. Генетические аспекты рака поджелудочной железы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2014; 110 (10): 70–76.
22. Jancik S., Drábek J., Radzich D., Hajdúch M. Clinical relevance of KRAS in human cancers. *Biomed. Biotechnol.* 2010; 5: 150960.
23. Heldin C.-H., Moustakas A. Role of Smads in TGF β signaling. *Cell Tissue Res.* 2012; 5: 21–36.
24. Lüttges J., Gallehdari H., Bröcker V. et al. Allelic loss is often the first hit in the biallelic inactivation of the p53 and DPC4 genes during pancreatic carcinogenesis. *Am. J. Pathol.* 2001; 5: 1677–1683.
25. Calhoun E.S., Hucl T., Gallmeier E. et al. Identifying allelic loss and homozygous deletions in pancreatic cancer without matched normals using high-density single-nucleotide polymorphism arrays. *Cancer Res.* 2006; 66 (16): 7920–7928.
26. Mermel C.H., Schumacher S.E., Hill B. et al. GISTIC 2.0 facilitates sensitive and confident localization of the targets of focal somatic copy-number alteration in human cancers. *Genome Biol.* 2011; 12 (4): R41.
27. Biankin A.V., Waddell N., Kassahn K.S. et al. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. *Nature* 2012; 491 (7424): 399–405.
28. Vakiani E., Solit D.B. KRAS and BRAF: drug targets and predictive biomarkers. *J. Pathol.* 2011; 223: 219–229.
29. Malumbres M., Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat. Rev. Cancer.* 2003; 3: 459–465.
30. Alagesan B., Contino G., Guimaraes A.R. et al. Combined MEK and PI3K inhibition in a mouse model of pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.* 2015; 21 (2): 396–404.
31. Infante J.R., Fecher L.A., Falchook G.S. et al. Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib: a phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet Oncology.* 2012; 13: 773–781.
32. Infante J.R., Somer B.G., Park J.O. et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of trametinib, an oral MEK inhibitor, in combination with gemcitabine for patients with untreated metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *European Journal of Cancer.* 2014; 50: 2072–2081.
33. Schonleben F., Qiu W., Ciau N.T. et al. PIK3CA mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm/carcinoma of the pancreas. *Clin. Cancer. Res.* 2006; 12 (12): 3851–3855.
34. Wolpin B.M., Hezel A.F., Abrams T. et al. Oral mTOR inhibitor everolimus in patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (2): 193–198.
35. Heldin C.-H., Miyazono K., ten Dijke P. TGF- β signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins *Nature.* 1997; 390: 465–471.
36. Massague J. The TGF- β family of growth and differentiation factors. *Cell* 1987; 49 (4): 437–438.
37. Ellenrieder V., Hendler S.F., Boeck W. et al. Transforming growth factor β 1 treatment leads to an epithelial-mesenchymal transdifferentiation of pancreatic cancer cells requiring extracellular signal-regulated kinase 2 activation. *Cancer Res.* 2001; 61 (10): 4222–4228.
38. Derynck R., Zhang Y., Feng X.H. Smads: transcriptional activators of TGF- β responses. *Cell.* 1998; 11: 95 (6): 737–740.
39. Tascilar M., Skinner H.G., Rosty C. et al. The SMAD4 protein and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2001; 7 (12): 4115–4121.
40. Iacobuzio-Donahue C.A., Fu B., Yachida S. et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (11): 1806–1813.
41. Winter J.M., Tang L.H., Klimstra D.S. et al. Failure patterns in resected pancreas adenocarcinoma: lack of predicted benefit to SMAD4 expression. *Ann. Surg.* 2013; 258 (2): 331–335.
42. Crane C.H., Varadhachary G.R., Yordy J.S. et al. Phase II trial of cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin followed by chemoradiation with cetuximab for locally advanced (T4) pancreatic adenocarcinoma: correlation of Smad4 (Dpc4) immunostaining with pattern of disease progression. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (22): 3037–3043.
43. Blackford A., Serrano O.K., Wolfgang C.L. et al. SMAD4 gene mutations are associated with poor prognosis in pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15 (14): 4674–4679.
44. Casey G., Yamanaka Y., Friess H. et al. p53 mutations are common in pancreatic cancer and are absent in chronic pancreatitis. *Cancer Lett.* 1993; 69 (3): 151–160.
45. Polyak K., Xia Y., Zweier J.L. et al. A model for p53-induced apoptosis. *Nature.* 1997; 389 (6648): 300–305.
46. Izetti P., Hautefeuille A., Abujamra A.L. et al. PRIMA-1, a mutant p53 reactivator, induces apoptosis and enhances chemotherapeutic cytotoxicity in pancreatic cancer cell lines. *Invest. New Drugs.* 2014; 32 (5): 783–794.
47. Azmi A.S., Philip P.A., Wang Z. et al. Re-activation of p53 by novel MDM2 inhibitors: implications for pancreatic cancer therapy. *Curr. Cancer Drug Targets.* 2010; 10 (3): 319.
48. Liggett W., Sidransky D. Role of the p16 tumor suppressor gene in cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16 (3): 1197–1206.
49. Stoff F.J., Bates S., James M.C. et al. The alternative product from the human CDKN2A locus, p14ARF, participates in a regulatory feedback loop with p53 and MDM2. *EMBO J.* 1998; 17 (17): 5001–5014.
50. Caldas C., Hahn S.A., da Costa L.T., et al. Frequent somatic mutations and homozygous deletions of the p16 (MTS1) gene in pancreatic adenocarcinoma. *Nature Genet.* 1994; 8 (1): 27–32.
51. Schutte M., Hruban R.H., Geradts J. et al. Abrogation of the Rb/p16 tumor-suppressive pathway in virtually all pancreatic carcinomas. *Cancer Res.* 1997; 57 (15): 3126–3130.
52. Heilmann A.M., Perera R.M., Ecker V. et al. CDK4/6 and IGF1 receptor inhibitors synergize to suppress the growth of p16IN-K4A-deficient pancreatic cancers. *Cancer Res.* 2014; 74 (14): 3947–3958.
53. Liu F., Korc M. Cdk4/6 Inhibition induces epithelial-mesenchymal transition and enhances invasiveness in pancreatic cancer cells. *Mol. Cancer Ther.* 2012; 11 (10): 2138–2148.
54. Finn R.S., Crown J.P., Lang I. et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (1): 25–35.
55. Allenspach E.J., Maillard I., Aster J.C., Pear W.S. Notch signaling in cancer. *Cancer Biol. Ther.* 2002; 1 (5): 466–476.
56. Ranganathan P., Weaver K.L., Capobianco A.J. Notch signalling in solid tumours: a little bit of everything but not all the time. *Nat. Rev. Cancer.* 2011; 11 (5): 338–351.
57. Andersson E.R., Lendahl U. Therapeutic modulation of Notch signalling — Are we there yet? *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2014; 13 (5): 357–378.
58. Lee J.Y., Song S.Y., Park J.Y. Notch pathway activation is associated with pancreatic cancer treatment failure. *Pancreatolgy* 2014; 14 (1): 48–53.
59. Waddell N., Pajic M., Patch A.M. et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015; 518 (7540): 495–501.
60. Hiraoka N., Onozato K., Kosuge T., Hirohashi S. Prevalence of FOXP3 + regulatory T cells increases during the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma and its premalignant lesions. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12 (18): 5423–5434.
61. Ikemoto T., Yamaguchi T., Morine Y. et al. Clinical roles of increased populations of Foxp3+CD4+T cells in peripheral blood from advanced pancreatic cancer patients. *Pancreas* 2006; 33 (4): 386–390.
62. Yamagiwa S., Gray J.D., Hashimoto S., Horwitz D.A. A role for TGF- β in the gen-

- eration and expansion of CD4+CD25+ regulatory T cells from human peripheral blood. *J. Immunol.* 2001; 166 (12): 7282–7289.
63. Blauenstein U. W. On the effects of moderate hypothermia on the acid base and electrolyte ratio in cerebrospinal fluid and arterial blood. *Anaesthesist* 1965; 14 (12): 361–366.
 64. Clark C. E., Hingorani S. R., Mick R. et al. Dynamics of the immune reaction to pancreatic cancer from inception to invasion. *Cancer Res.* 2007; 67 (19): 9518–9527.
 65. Davis M., Conlon K., Bohac G. C. et al. Effect of pemetrexed on innate immune killer cells and adaptive immune T cells in subjects with adenocarcinoma of the pancreas. *J. Immunother.* 2012; 35 (8): 629–640.
 66. Kurahara H., Shintani H., Mataka Y. et al. Significance of M2-polarized tumor-associated macrophage in pancreatic cancer. *J. Surg. Res.* 2011; 167 (2): e211–219.
 67. Rucki A. A., Zheng L. Pancreatic cancer stroma: understanding biology leads to new therapeutic strategies. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (9): 2237–2246.
 68. Farrow B., Albo D., Berger D. H. The role of the tumor microenvironment in the progression of pancreatic cancer. *J. Surg. Res.* 2008; 149: 319–328.
 69. Lewin C. S., Allen R. A., Amyes S. G. Mechanisms of zidovudine resistance in bacteria. *J. Med. Microbiol.* 1990; 33: 235–238.
 70. Waghray M., Yalamanchili M., di Magliano M. P., Simeone D. M. Deciphering the role of stroma in pancreatic cancer. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2013; 29: 537–543.
 71. Feig C., Gopinathan A., Neesse A. et al. The pancreas cancer microenvironment. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18: 4266–4276.
 72. Erkan M., Michalski C. W., Rieder S. et al. The activated stroma index is a novel and independent prognostic marker in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6: 1155–1161.
 73. Olive K. P., Jacobetz M. A., Davidson C. J. et al. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science.* 2009; 324: 1457–1461.
 74. Beatty G. L., Chiorean E. G., Fishman M. P. et al. CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans. *Science.* 2011; 331: 1612–1616.
 75. Heinemann V., Reni M., Ychou M. et al. Tumour-stroma interactions in pancreatic ductal adenocarcinoma: rationale and current evidence for new therapeutic strategies. *Cancer Treat. Rev.* 2014; 40: 118–128.
 76. Burris H. A., Moore M. J., Andersen J. et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 2403–2413.
 77. Brahmer J. R., Tykodi S. S., Chow L. Q. et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (26): 2455–2465.
 78. Beatty G. L., Chiorean E. G., Fishman M. P. et al. CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans. *Science* 2011; 331 (6024): 1612–1616.
 79. Vonderheide R. H., Bajor D. L., Winograd R. et al. CD40 immunotherapy for pancreatic cancer. *Cancer Immunol. Immunother.* 2013; 62 (5): 949–954.
 80. Григорьева И. Н., Романова Т. И., Суворова Т. С., Тов Н. А. Особенности клинической симптоматики и некоторых биохимических маркеров у больных раком поджелудочной железы. *РЖГК* 2015; том XXV, № 5 (прил. 46): № 500 (С. 136).
 81. Григорьева И. Н., Романова Т. И., Ефимова О. В., Суворова Т. С., Тов Н. А. Оценка суточного рациона питания больных раком поджелудочной железы. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга* 2016; № 1–2: с. М9–М10. № 27.
 82. Григорьева И. Н., Романова Т. И., Ефимова О. В., Суворова Т. С., Тов Н. А. Качество жизни у больных с различной патологией поджелудочной железы. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга* 2016; № 1–2: с. М10. № 28.
 83. Григорьева И. Н., Романова Т. И., Максимов В. Н., Суворова Т. С., Тов Н. А. Полиморфизм гена TP53 у больных раком поджелудочной железы. *РЖГК* 2015; том XXV, № 5 (прил. 46): № 192 (с. 53).
 84. Григорьева И. Н., Романова Т. И., Ефимова О. В., Максимов В. Н., Тов Н. А. Уровни провоспалительных цитокинов и полиморфизм гена TP53 у больных РПЖ. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга* 2016; № 1–2: с. М9. № 26.



Аутоиммунные заболевания в гастроэнтерологии

Место проведения:

г. Москва, ул. Охотный ряд, д. 2, под. 9, 5 этаж.

Участие в конференции бесплатное.

Обращаем ваше внимание, что регистрация открыта за месяц до начала мероприятия.

Уважаемые коллеги!

Аутоиммунные заболевания по-прежнему остаются актуальной проблемой в клинике внутренних болезней, с которыми встречаются врачи любой специальности. Продолжается изучение патогенеза и совершенствование подходов к иммуносупрессивной и биологической терапии аутоиммунных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта.

Приглашаем Вас 27 мая 2017 года принять участие в научно-практической конференции, посвященной аутоиммунной патологии печени, поджелудочной железы и кишечника, а именно аутоиммунному гепатиту, первичным холестатическим заболеваниям печени, целиакии, воспалительным заболеваниям кишечника, аутоиммунном панкреатите.

Участники конференции получат представление о роли интатного иммунитета в патогенезе аутоиммунных заболеваний и тактике ведения пациентов на конкретных клинических примерах, в том числе при беременности, после трансплантации или неэффективности стандартной терапии.

В качестве приглашенных зарубежных экспертов выступят профессора Х. Блум и К.-П. Майер (Германия).

Конференция представляет интерес для гастроэнтерологов, гепатологов, врачей общей практики, научных сотрудников, клинических интернов, ординаторов и студентов.

www.RSLS.ru



Е.Ю. Плотникова

Клиническая эффективность рабепразола

Е. Ю. Плотникова, д.м.н., проф. кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, рук. курса клинической гастроэнтерологии¹

А. С. Сухих, к.м.н., доцент центральной научно-исследовательской лаборатории¹

Т. Ю. Грачева, д.м.н., проф. кафедры по надзору в сфере защиты прав потребителей, благополучия человека и медицинского права, зав. курсом медицинского права¹

Л. Г. Вологжанина, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет» имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

Clinical efficacy of rabeprazole

E. Yu. Plotnikova, A. S. Sukhikh, T. Yu. Grachyova, L. G. Vologzhanina

Kemerovo State Medical University, Kemerovo; Perm State Medical University n.a. E. A. Wagner, Perm; Russia

Резюме

Ингибиторы протонной помпы широко применяются в клинической практике. Рабепразол является мощным и необратимым ингибитором H^+/K^+ -АТФазы (то есть протонного насоса) и показан для лечения кислотозависимых заболеваний. По результатам оценки фармакокинетики и фармакодинамики рабепразол обеспечивает выраженное подавление кислотности, начиная с первого приема, и его эффект сохраняется при многократном применении. Вследствие преимущественно неферментативного метаболизма рабепразол обладает низким потенциалом межлекарственных взаимодействий. Рабиет® — отечественный рабепразол, который является препаратом выбора как эффективный, качественный, безопасный и доступный по цене.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, рабепразол, кислотозависимые заболевания, Рабиет®.

Summary

Proton pump inhibitors are widely used in clinical practice. Rabeprazole is a potent and irreversible inhibitor of H^+/K^+ -ATPase (i.e. proton pump), and is indicated for the treatment of acid-dependent diseases. Based on the evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics, rabeprazole provides a marked suppression of acidity, starting with the first dose, and its effect persists after repeated use. Due to predominantly non-enzymatic metabolism, rabeprazole has a low potential for inter-drug interactions. Rabiet® is a domestic rabeprazole, which is the drug of choice as effective, quality, safe and affordable.

Key words: proton pump inhibitors, rabeprazole, acid-dependent diseases, Rabiet®.

Ключевой механизм секреции соляной кислоты — H^+/K^+ -АТФаза париетальных клеток желудка (протонная помпа) была открыта A. Ganser и J. Forte в 1973 году. George Sachs, его сотрудники начали работу по созданию ингибитора протонной помпы (ИПП), но в связи с коммерческим успехом H_2 -блокаторов работа над этой программой в Великобритании была приостановлена [1, 2]. Однако в исследовательской лаборатории в Mölndal (Швеция) был разработан замещенный бензимидазол N149/94, ковалентно блокировавший протонную помпу [3]. Молекула N149/94 стала первым ИПП, который успешно прошел исследование у людей [4]. Препарат, получивший название Омепразол,

был защищен европейским патентом SE 78-4231 от 14 апреля 1978 года. В 1988 году Омепразол был впервые одобрен в Швеции для лечения язвы двенадцатиперстной кишки, затем в 1989 году он был введен в фармакопеи Канады и США для лечения язвы двенадцатиперстной кишки, язвы желудка, рефлюкс-эзофагита и синдрома Золлингера-Эллисона. Появление первого ИПП открыло новую эру в лечении язвенной болезни, позволило практически полностью отказаться от хирургических методов, курсовое лечение которым обеспечивало более эффективный контроль секреции соляной кислоты, чем ваготомия.

Прошло более 30 лет со времени начала разработки препаратов,

снижающих желудочную секрецию путем блокирования H^+/K^+ -АТФазы. На смену М-холинолитикам и H_2 -блокаторам гистаминовых рецепторов, которые практически полностью вытеснены с фармацевтического рынка, пришли такие препараты, как омепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол, рабепразол, объединенные в группу ингибиторов протонной помпы (ИПП). Последние показали высокую эффективность и безопасность при лечении кислотозависимых заболеваний (КЗЗ). Однако исследования в этой области не прекращаются. Вот почему целью настоящей публикации явилось представление данных о сравнительной эффективности ИПП при лечении кислотозависимых заболеваний, ос-

Таблица
Сравнение фармакокинетики ИПП после приема эквивалентных доз [7]

Параметры	Омепразол 20 мг	Лансопризол 30 мг	Рабепразол 20 мг	Пантопризол 40 мг	Эзомепразол 40 мг
pKa	4,0	3,9	5,0	3,2	4,0
K50, мкМ	0,47	–	0,07	–	0,47
AUC, ммоль/ч	3,11	5,01	2,12	11,11	4,32
V50, с	400	1100	90	1100	400
Биодоступность (однократный / повторный прием)	35–40% / 65%	80–91% / 80–91%	77% / 77%	52% / 52%	50–64% / 89%
Метаболизм через систему цитохрома P450	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6 CYP2C8 CYP1A2	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6 CYP2C8 CYP1A2
Связь с белками	95%	98–99%	98%	97%	97%

Примечание: pKa — pH, при котором препарат начинает действовать; K50 — концентрация препарата в секреторном канальце, при которой 50% протонных помп заблокированы, иллюстрирует большее сродство к рецепторам, а значит, наиболее полное ингибирование протонной помпы, продолжающееся 24 часа; AUC — площадь под кривой графика концентрация — время, отражает количество препарата в организме возможность эффективного действия при наименьшей медикаментозной нагрузке, а значит, наибольшую безопасность рабепразола; V50 — время, необходимое для 50-процентной блокады H⁺/K⁺-АТФазы.

нованных на результатах многочисленных многоцентровых исследований в ведущих медицинских центрах Европы, США и Японии.

ИПП — производные бензи-мидазола. Являясь по химической природе слабыми основаниями, они накапливаются в канальцах париетальных клеток, где превращаются в тетрациклический сульфенамид. Сульфенамид ковалентно с помощью дисульфидных связей связывается с цистеиновыми группами протонной помпы, что приводит к ингибированию фермента и угнетению секреции кислоты. Интересен тот факт, что производные сульфенамида взаимодействуют с H⁺/K⁺-АТФазой с различной скоростью, которая коррелирует со скоростью их превращения в сульфенамид и зависит от pH: рабепразол > омепразол (эзомепразол) = лансопризол > пантопризол. При pH 5,0 пантопризол наиболее химически стабилен и слабее всего активируется, тогда как рабепразол наименее стабилен и обладает наибольшей эффективностью [5]. В связи с этим при pH 5,0 все ИПП практически перестают быть активными, кроме рабепразола, который продолжает оказывать антисекреторное действие. При pH 4,0 все ИПП активны, однако рабепразол наиболее эффективен. Рабепразол имеет ряд преимуществ, что значимо в терапии кислотозависимых заболева-

ний: более ранняя кислотосупрессия; более выраженная кислотосупрессия; отсутствие связи между кислотосупрессией и генотипическим полиморфизмом CYP2C19 (поэтому эффект рабепразола более предсказуем). Рабепразол — единственный из всех ИПП, метаболизм которого осуществляется преимущественно неферментными путями и в меньшей степени зависит от CYP2C19 в сравнении с омепразолом и другими ИПП. Все ИПП, исключая рабепразол, метаболизируются преимущественно через ферментную систему цитохрома P450, и поэтому генетический полиморфизм изофермента CYP2C19 влияет на их клиренс и биодоступность, что сопровождается вариабельностью кислотосупрессивного эффекта при использовании всех ИПП. Клиническая значимость более заметных различий от других ИПП омепразола и эзомепразола с повышением биодоступности после первой недели применения, снижение клиренса эзомепразола, обусловленного ингибированием CYP2C19, и возможные выгоды неферментного метаболизма рабепразола требуют последующих исследований [6]. Сравнение фармакокинетики ИПП после приема эквивалентных доз представлено в табл.

Подбор экспертами ИПП для проведения эмпирического теста (ЭТ) привел к выбору рабепразола.

Ronny Fass отмечает, что тест с рабепразолом обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Рабепразол может быть рекомендован как препарат выбора для проведения эрадикационной терапии (ЭТ) на основании преимуществ в скорости и выраженности действия. При проведении ЭТ рабепразол назначается по 20 мг два раза в день в течение семи дней. Позитивный тест с рабепразолом устраняет симптомы заболевания, подтверждая диагноз, но не устраняет необходимость дальнейшего лечения. [8].

В отличие от ИПП омепразоловой группы (омепразол, эзомепразол) рабепразол не нарушает моторно-эвакуаторную функцию желудка. Все приведенные выше преимущества рабепразола обуславливают более раннюю клиническую ремиссию при всех кислотозависимых заболеваниях и закономерно более высокий комплаенс [9, 10, 11].

Проведены рандомизированные многоцентровые двойные слепые исследования по сравнению эффективности омепразола, лансопризола и рабепразола, целью которых было объяснение разницы и скорости ослабления симптомов у больных с рефлюкс-эзофагитом. В исследовании японских ученых Kyoichi Adachi и соавт. [12] показано, что прием рабепразола был наиболее эффективен для облегчения симптомов

в течение двух суток после начала лечения. G. Holtmann и соавт. представили результаты [13], показавшие, что ежедневный прием 20 мг рабепразола был более эффективным по сравнению с ежедневным приемом 40 мг омепразола в отношении ослабления симптомов изжоги в течение трех суток после начала лечения. Далее авторы расширили свои изыскания и продемонстрировали, что рабепразол обеспечивал более быстрое ослабление симптомов, чем омепразол и лансопразол [14]. Поскольку рабепразол продемонстрировал более быстрое начало антисекреторной активности, чем омепразол и лансопразол [15, 16, 17], то различие в скорости облегчения симптома между тремя исследуемыми ИПП могло быть вызвано неодинаковым временем, которое требуется каждому ИПП, чтобы повысить уровень pH желудочного сока до уровня, который является менее стимулирующим для желудочных pH-чувствительных болевых рецепторов в слизистой оболочке. T. Saitoh и соавт. показали [18], что рабепразол действительно вызывал заметное повышение внутрижелудочного pH даже в первые сутки приема препарата. Омепразол, напротив, не приводил к значительному снижению желудочной кислотности в первые сутки. Y. Kawakami и соавт. продемонстрировали различный временной период для начала действия ИПП в исследованиях *in vitro* [19]. M. Bensancon и соавт. описали, что активность протонной помпы на желудочную мембрану ингибировалась быстрее при добавлении рабепразола в реакционную смесь, чем при других ИПП. Быстрое начало кислотной супрессии рабепразолом авторы объяснили особенностью его молекулярной структуры [20].

Kyoichi Adachi и соавт. выявили более быстрое облегчение симптомов у пациентов с эзофагитом после приема рабепразола, чем лансопразола или омепразола, что подтверждалось эндоскопически [12]. Кроме того, показатель заживления рефлюкс-эзофагита через восемь недель после начала лечения был выше у пациентов, которые принимали рабепразол, по сравнению с теми, кто принимал

лансопразол или омепразол, хотя разница не достигла статистически значимого уровня. Таким образом, ежедневный прием 20 мг рабепразола может быть более эффективным, чем 20 мг омепразола или 30 мг лансопразола для быстрого облегчения симптомов изжоги у пациентов с эндоскопически доказанным рефлюкс-эзофагитом. Поэтому при приеме рабепразола наблюдались более быстрые темпы улучшения качества жизни больных, чем при назначении других ИПП.

В исследовании В. Т. Ивашкина, А. С. Трухманова и соавт. у больных с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ), ассоциированной с бронхиальной астмой (БА), значимое улучшение показателей общего клинического индекса (КИ) выраженности гастроэзофагеальных симптомов и 24-часовой pH-метрии с первых суток лечения наблюдалось только у пациентов, принимавших рабепразол. Так, КИ до и после суток лечения на фоне использования омепразола составил $9,3 \pm 0,4$ и $9,2 \pm 0,1$ ($P > 0,05$), эзомепразола — $9,4 \pm 0,4$ и $9,3 \pm 0,8$ ($P > 0,05$) и рабепразола — $9,0 \pm 1,2$ и $6,2 \pm 0,5$ ($P < 0,05$) соответственно. При приеме 10 мг рабепразола в первые сутки лечения исчезла изжога более чем у 28 % больных, а к концу четвертой и восьмой недель терапии — в 83,5 и 98,2 % случаев соответственно. Купирование же данного симптома на фоне ежедневного приема 20 мг омепразола и 20 мг эзомепразола отмечалось лишь с пятых суток. После восьми недель терапии рабепразолом общее количество рефлюксов с $pH < 4$ в сутки уменьшилось с $19,1 \pm 2,7$ до $1,4 \pm 0,5$ ($P < 0,05$), а в группах с омепразолом и эзомепразолом — с $19,0 \pm 0,6$ до $3,00 \pm 0,01$ ($P < 0,05$) и с $19,2 \pm 0,6$ до $1,80 \pm 0,02$ ($P < 0,05$) соответственно [21].

В большом мультицентровом исследовании, проведенном с участием 535 больных ГЭРБ, показано, что рабепразол наиболее быстро купировал изжогу при эрозивной и неэрозивной формах ГЭРБ по сравнению с омепразолом, лансопразолом и пантопразолом через восемь недель лечения в дозе 20 мг. При этом наблюдалось

заживление эрозий у 87–100 % больных. При назначении рабепразола по 10 мг в сутки не было зарегистрировано рецидивов в течение года у 95 % пациентов, в течение пяти лет — у 90 % [22, 23].

Rituparna Maiti и соавт. в сравнительном слепом исследовании сделали вывод, что рабепразол (40 мг) является лучшим выбором для легкой до умеренной степени тяжести ГЭРБ по сравнению с эзомепразолом (40 мг) из-за его более высокой эффективности и безопасности профиля [24].

Высокая эффективность рабепразола при всех формах ГЭРБ (осложненной или неосложненной) дала право M. Robinson, E. Cheung, A. Murthy, L. Jokubaitis назвать лечение ГЭРБ рабепразолом кислотосупрессивной терапией будущего [25].

После прекращения лечения у 60–80 % пациентов с НЭРБ в течение шести месяцев возникал рецидив, поэтому большинство пациентов нуждаются в проведении поддерживающей терапии. Все ИПП эффективны для поддерживающей терапии, но рабепразол в дозе 10 мг показал результаты, эквивалентные использованию омепразола 20 мг или эзомепразола 20 и 40 мг. Особенно интересны результаты пятилетнего исследования, в котором поддерживающая терапия рабепразолом 10 мг была так же эффективна, как и омепразолом 20 мг [26]. На XII Неделе Объединенной европейской гастроэнтерологии (United European Gastroenterology Week) были представлены данные рандомизированного плацебо-контролируемого мультицентрового исследования В. Т. Ивашкина, А. С. Трухманова, И. В. Маева, свидетельствующие, что терапия по требованию рабепразолом 10 мг у пациентов, страдающих НЭРБ, столь эффективна и безопасна, как и постоянная поддерживающая терапия рабепразолом 10 мг [21]. Сравнивая различные варианты поддерживающей терапии одним и тем же препаратом в одинаковой дозе (рабепразол 10 мг), Б. Д. Старостин и соавт. убедились в более высокой эффективности постоянной

поддерживающей терапии, но требующей больших затрат на период ее проведения [27]. В целях экономии поддерживающая терапия может быть проведена в режиме on demand-терапии (по требованию), когда препарат применяется только при возникновении симптомов. Однако данный вариант лечения имеет аргументы за и против и требует специального обсуждения. Интермиттирующая терапия — короткими курсами (по 2–3 дня) или курсами от двух до восьми недель. При неэффективности проводится постоянная поддерживающая терапия, при которой выбранный ИПП применяется ежедневно. Безусловно, при длительном приеме ИПП необходимо учитывать количество побочных эффектов и переносимость — у препаратов омепразоловой группы и лансопризола хуже, чем у пантопризола или рабепразола.

Клиническую эффективность 20 мг рабепразола и 20 мг омепразола при лечении активной язвы двенадцатиперстной кишки изучали в европейском рандомизированном многоцентровом двойном слепом исследовании, в котором приняли участие 205 пациентов, принимавших ИПП на протяжении двух или четырех недель [28]. В оценке частоты и интенсивности приступов боли рабепразол показал свои преимущества перед омепразолом. Статистически значимое различие касалось дневных приступов боли на четвертой неделе (боли не было у 92 % для рабепразола по сравнению с 83 % для омепразола; $P = 0,038$). Данный эффект объяснил в своей работе Bensacon [20], который продемонстрировал, что скорость рабепразола в блокировке H^+/K^+ -АТФазы наивысшая. Еще одной причиной может быть более адекватный контроль pH со стороны рабепразола. В исследовании показано, что повышение уровня гастрина натощак выше нормальных пределов происходило в обеих терапевтических группах в результате снижения кислотной реакции антральных О-клеток. Среднее изменение показателей по сравнению с начальными данными было значительно выше

у пациентов, получавших рабепразол по 20 мг, что косвенно указывало на более высокую антисекреторную эффективность. Кроме того, продемонстрировано, что увеличение уровней сывороточного гастрина в плазме на конечную точку находилось в нормальных пределах для обеих терапевтических групп [29].

Крупномасштабные исследования подтвердили преимущества рабепразола по сравнению с омепразолом, лансопризолом в схемах эрадикационной терапии, так как препарат демонстрирует способность потенцировать действие антибиотиков с первого дня лечения; демонстрирует максимальную самостоятельную активность в плане подавления *H. pylori* и гарантированную поддержку показателей pH в пределах 4–7 на протяжении суток, не зависящих от метаболизующего статуса пациента; имеет самые короткие курсы лечения инфекции; высокоэффективен в плане эрадикации — 95 % и выше [15, 30]. Представляет интерес изучение эффективности рабепразола в качестве монотерапии при язве желудка и двенадцатиперстной кишки. При использовании 20 мг рабепразола ежедневно в течение четырех недель при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки полная регенерация слизистой оболочки с отсутствием видимых эрозий отмечалась у 79–98 % больных, купирование боли в надчревной области — у 92 %. Большинство пациентов инфицировано *H. pylori*. Применение 10 и 20 мг рабепразола в течение шести недель способствовало заживлению дуоденальных язв у 100 и 96 % больных соответственно. Использование 20 мг рабепразола ежедневно в течение шести недель при обострении язвенной болезни желудка приводит к эндоскопической ремиссии и исчезновению боли у 91,4 и 84,0 % пациентов соответственно в разных группах. У больных с язвами желудка, получавших 10 и 20 мг рабепразола ежедневно в течение восьми недель, рубцевание язв отмечено у 97 и 96 % соответственно. Применение 20–40 мг в сутки рабепразола в течение ше-

сти недель при дуоденальных язвах и в течение восьми недель при язвах желудка при неэффективности других ИПП способствует к рубцеванию язв в 100 % случаев в первой группе и в 64 % во второй [31]. Данных о результатах исследований других ИПП нами не найдено. Доказана эффективность рабепразола при синдроме Золлингера-Эллисона. В одном из исследований препарат применяли по 20–120 мг в сутки в течение 12 месяцев. При этом не отмечалось каких-либо побочных эффектов. По окончании исследования у всех пациентов полностью купировались все признаки заболевания. Рабепразол также предотвращает рецидивы синдрома Золлингера-Эллисона [22].

По результатам длительных мультицентровых рандомизированных исследований в Великобритании, Греции, Японии и других странах при приеме ИПП в течение одного года — пяти пяти лет установлен высокий профиль безопасности рабепразола. В ходе наблюдения в общей сложности за 4300 пациентами, принимавшими рабепразол в дозах 10 и 20 мг, частота возникновения побочных эффектов (головная боль, головокружение, насморк, диарея, тошнота, кожные высыпания) существенно не отличалась и составила 1–2 %. По данным двух мультицентровых двойных слепых исследований, частота побочных эффектов при восьминедельной терапии 40 мг эзомепразола составила 5,3 %. При сравнении групп пациентов, получавших по 40 и 20 мг эзомепразола, частота развития побочных эффектов существенно не отличалась и имела следующую структуру: головная боль — 9 %, диарея — 6 %, респираторные инфекции — 4–5 %, метеоризм — 2–4 %, насморк — 3–4 %, боль в животе — 3 %, гастрит — 2–3 %, запор — 2 %, рвота — 2 %. Таким образом, вероятность возникновения побочных эффектов при применении эзомепразола выше и их спектр шире, чем при использовании рабепразола. В связи с тем, что рабепразол в меньшей степени, чем другие ИПП, метаболизируется через систему цитохромов P450, не отмечено лекарственного взаимодействия

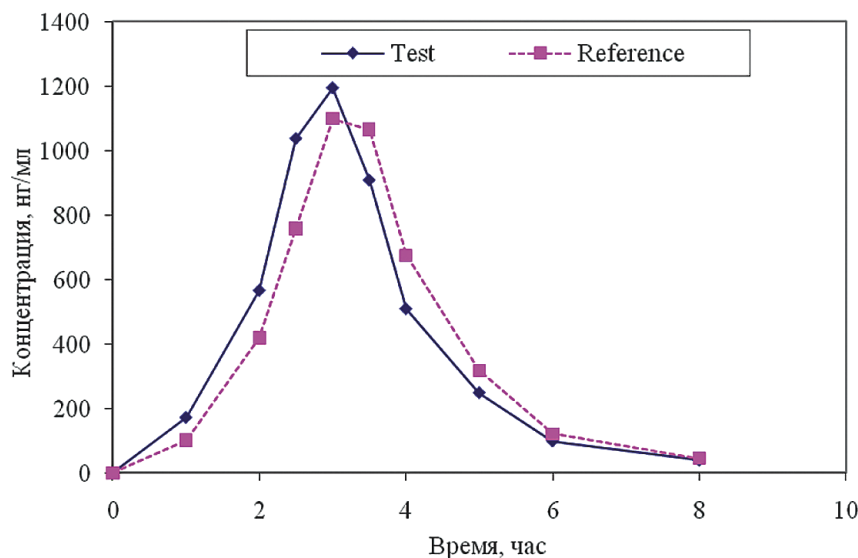


Рисунок 1. Динамика усредненных концентраций рабепразола в сыворотке крови после приема препаратов Рабиет® и Париет®.

с препаратами из других фармакологических групп, что является его несомненным преимуществом [32].

Исследования по изучению влияния рабепразола на фармакодинамические и клинические эффекты клопидогрела показали результаты, свидетельствующие в пользу комбинированного назначения этих препаратов. Результаты доступных на сегодняшний день исследований рабепразола указывают: наряду с другими ИПП рабепразол значительно снижает риск гастроинтестинальных осложнений, опосредованных антиромбоцитарной терапией [33, 34, 35]. Рабепразол минимально воздействует на метаболизм и антиагрегантный эффект клопидогрела [36, 37, 38], рабепразол не оказывает влияния на клинические эффекты клопидогрела, не вызывает повышения риска основных сердечнососудистых событий [39, 40].

Mitsuhiro Fujishiro и соавт. провели 24-недельное двойное слепое клиническое испытание рабепразола в качестве профилактики рецидивов язвенной болезни, вызванных низкими дозами аспирина. Долгосрочное использование рабепразола 10 мг один раз в день предотвращает рецидив язвенной болезни у пациентов, принимающих низкие дозы аспирина, при хорошей переносимости [41].

S. Marelli и F. Расе опубликовали подробный обзор мета-анализов по основным кислото-зависимым за-

болеваниям, в котором сделали следующие выводы [42]:

- рабепразол является наиболее быстрым и мощным ингибитором протонного насоса по сравнению с другими препаратами этого класса;
- по результатам клинических исследований рабепразола этот препарат характеризуется быстрым развитием действия с более быстрым уменьшением симптоматики (часто даже в первый день терапии);
- рабепразол является безопасным и хорошо переносимым препаратом, и благодаря своему уникальному метаболизму при его применении ожидается снижение риска взаимодействия с другими лекарственными препаратами;
- при длительной поддерживающей терапии рабепразол подходит для применения «по требованию»;
- рабепразол обладает клиническими преимуществами в некоторых подгруппах пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, например, у больных с полипрагмазией, а также у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

В конце 2016 года на российском рынке был представлен Рабиет® (рабепразол) производства АО «Фармацевтическое предприятие

«Оболенское». Было проведено исследование по биоэквивалентности. Усредненные данные по концентрации Рабиет® и оригинального препарата представлены на рисунке. Значения концентраций рабепразола в сыворотке крови принимавших препараты Рабиет® и Париет® статистически достоверно не различались. Характер фармакокинетических кривых, полученных после приема препаратов Рабиет® и Париет®, в целом был сходен, причем индивидуальная вариабельность концентрации рабепразола в обоих случаях примерно одинакова. Различия в уровнях рабепразола после приема изученных препаратов не носят систематического характера.

Рабепразол в дозах 10 и 20 мг является не только эффективным, но и безопасным препаратом для лечения кислотозависимых заболеваний. На фоне приема препарата значительно повышается качество жизни пациентов с кислотозависимыми заболеваниями, что обусловлено высокой скоростью наступления клинического эффекта. У пациентов, применяющих препарат рабепразол, наблюдается существенная положительная динамика основных проявлений кислотозависимых заболеваний. Рабиет® является препаратом выбора как эффективный, качественный, безопасный и доступный по цене.

Список литературы

1. Sachs G, Chang HH, Rabon E et al. A non-electrogenic H⁺ pump in plasma membrane of hog stomach. *J. Biol. Chem.* 1976; 251: 7690–7698.
2. Parsons ME. Proton Pump Inhibitors. *Gut.* 2000; 47: 316.
3. Fellenius E, Berglindh T, Sachs G et al. Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking H⁺, K⁺ATPase. *Nature.* 1981; 290: 156–161.
4. Olbe L, Haglund U, Leth R et al. Effect of substituted benzimidazole (H149/94) on gastric acid secretion in humans. *Gastroenterology.* 1982; 83: 193–198.
5. Robinson M. New-generation proton pump inhibitors: over-coming the limitations of early-generation agents. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; 13 (1) 6: S43–S47.
6. Luo JY, Niu CY, Wang XQ et al. Effect of a single oral dose of rabeprazole on nocturnal acid breakthrough and nocturnal alkaline amplitude. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9 (11): 2583–2586.

7. Лопина О.Д., Сереброва С.Ю. Основные фармакокинетические характеристики ингибиторов протонного насоса и эффективность их действия. Пособие для врачей. 2016, М: ООО «ПринтАллог-ги», 40 с.
8. Fass R. Medical Management of GERD. DDW. 2002; 122: 625–632.
9. Cash B. Clinical Applications of Proton-Pump Inhibitors. American College of Gastroenterology 67th Annual Scientific Meeting. — URL: <http://www.medscape.org/viewarticle/463422>.
10. Paterson W.L. Improving the Management of GERD. Evidence-based therapeutic strategies, American Gastroenterological Association, Consensus Development Panel, Consensus Opinion in Gastroenterology, 2002. — URL: <http://www.gastro.org/edu/GERDmonograph.pdf>.
11. Castell DO, Fennerty MB, Johnson DA, Kahrilas PJ. A critical analysis of the new PPI esomeprazole. AGA New Drug Review. 2001; September: 3–20.
12. Adachi K, Hashimoto T, Hamamoto N et al. Symptom relief in patients with reflux esophagitis: comparative study of omeprazole, lansoprazole, and rabeprazole. J. Gastroenterol. Hepatol. 2003; 18 (12): 1392–1398.
13. Holtmann G, Bytzer P, Metz M et al. A randomized, double-blind, comparative study of standard-dose rabeprazole and high-dose omeprazole in gastro-esophageal reflux disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2002; 16: 479–485.
14. Yamano H, Yanagihara S, Matsushita H. Clinical relevance of antisecretory effect of a novel PPI, rabeprazole, in GERD patients with respect to 2C 19 genotypes. Gut. 2004; 53 (1): A106.
15. Gardner JD, Perdomo C, Sloan S et al. Integrated acidity and rabeprazole pharmacology. Aliment. Pharmacol. Ther. 2002; 16: 455–464.
16. Peghini PL, Katz PO, Bracy NA, Castell DO. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. Am. J. Gastroenterol. 1998; 93: 763–767.
17. Williams MP, Sercombe J, Hamilton MI, Poudier RE. A placebo-controlled trial to assess the effects of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastrin concentrations in young healthy male subjects. Aliment. Pharmacol. Ther. 1998; 12: 1079–1089.
18. Yanagihara S, Matsushita H, Yamano H. CYP 2C 19 genotype and pharmacokinetics of a novel proton pump inhibitor, rabeprazole, with respect to acid suppression in GERD patients. Gut. 2004; 53 (VI): A107.
19. Kawakami Y, Akahane T, Yamaguchi M et al. In vitro activities of rabeprazole, a novel proton pump inhibitor, and its thioether derivative alone and in combination with other antimicrobials against recent clinical isolates of *Helicobacter pylori*. Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 2 (44): 458–461.
20. Bensancon M, Simon A, Sachs G, Shin JM. Sites of reaction of the gastric of the gastric H₂K-ATP-ase with extra cytoplasmic thiol reagents. J. Biol. Chem. 1997; 272: 22438–22446.
21. Ivashkin V, Trukhmanov A, Maev I. On-demand long term management of patients suffering from non-erosive GERD with rabeprazole 10 mg. Gut. 2004; 36 (I): A101.
22. Cloud ML, Enas N, Humphries TJ, Bassion S. The Ra-beprazole Study Group. Rabeprazole in treatment of acid peptic diseases: results of three placebo-controlled dose response clinical trials in duodenal ulcer, gastric ulcer, and gastroesophageal reflux disease (GERD). Dig. Dis. Sci. 1998; 43: 993–1000.
23. Inamori M, Togawa J-I, Takahashi H et al. Comparison on intragastric pH of a single dose of omeprazole or rabeprazole: Which is suitable for on-demand therapy? J. Gastroenterol. Hepatol. 2003; 18: 1034.
24. Maiti R, Jaida J, Israel PLJ, Koyagura N, Mukisa S, Palani A. Rabeprazole and esomeprazole in mild-to-moderate erosive gastroesophageal reflux disease: A comparative study of efficacy and safety. The Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics. 2011; 2 (3): 150–157.
25. Robinson M, Cheung E, Murthy A, Jokubaitis L. Rabeprazole efficacy in erosive GERD: subgroup analyses from the future of acid suppression therapy (F.A.S.T.) trial. Am. J. Gastroenterol. 2001; 96 (1): S33–S34.
26. Thjodleifsson B, Morocutti A, Bardhan KD. A 5-year, double-blind, randomized comparison of rabeprazole and omeprazole in GORD maintenance treatment efficacy results. Gut. 2002; 50: a4–a7.
27. Старостин Б.Д. Шаг в-терапия при ГЭРБ. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2003; 2–3: 158 (591).
28. Dekkers CPM, Beker JA, Thjodleifsson B et al. Comparison of rabeprazole 20 mg versus omeprazole 20 mg in the treatment of active duodenal ulcer: a European multicentre study. Aliment. Pharmacol. Ther. 1999; 13: 179–186.
29. Katz PO, Frisora C. The pharmacology and clinical relevance of proton pump inhibitors. Curr. Gastroenterol. Rep. 2002; 4: 459–462.
30. Stack WA, Knifton A, Thirlwell D et al. Safety and efficacy of rabeprazole in combination with four antibiotics for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis with or without peptic ulceration. Am. J. Gastroenterol. 1998; 93: 1909–1913.
31. Kawakami Y, Akahane T, Yamaguchi M et al. In vitro activities of rabeprazole, a novel proton pump inhibitor, and its thioether derivative alone and in combination with other antimicrobials against recent clinical isolates of *Helicobacter pylori*. Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 44 (2): 458–461.
32. Бабак О.Я. Сравнительная характеристика клинической эффективности рабепразола и других ингибиторов протонной помпы по результатам мета-анализа. Современная гастроэнтерология. 2007; 3 (35): 32–37.
33. Ng F, Lam K, Wong S et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy. Digestion. 2008; 77: 173–7.
34. Ray W, Murray K, Griffin M et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. Ann. Intern. Med. 2010; 152: 337–45.
35. Lanas A, Garcia-Rodriguez L, Arroyo M et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. Am. J. Gastroenterol. 2007; 102: 507–15.
36. Blume H, Donath F, Warnke A, Schug B. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors. Drug Safety. Volume 29. 2006; 9 (16): 769–784.
37. Hokimoto S, Ogawa H, Yamamoto K et al. Is Impact of Proton Pump Inhibitor on Platelet Reactivity to Clopidogrel A Class Effect? Abstract 5010. Circulation. 2009; 120: S1033.
38. Kengott S, Olze R, Kollmer M et al. Clopidogrel and proton pump inhibitor (PPI) interaction: separate intake and a non-omeprazole PPI the solution? Eur. J. Med. Res. 2010 May 18; 15 (5): 220–4.
39. Hsiao F, Mullins C, Wen Y et al. Relationship between cardiovascular outcomes and proton pump inhibitor use in patients receiving dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. Pharmacoeconomic Drug Saf. 2011 Oct; 20 (10): 1043–9.
40. Shen L, Wu F et al. Cardiovascular Outcomes Associated with Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors in Patients of Acute Coronary Syndrome in Taiwan. Br. J. Clin. Pharmacol. 2012 Feb 24; 74 (5): 824–834.
41. Fujishiro M, Higuchi K, Kato M, Kinoshita Y, Iwakiri R, Watanabe T, Takeuchi T, Sugisaki N, Okada Y, Ogawa H, Arakawa T, Fujimoto K. Long-term efficacy and safety of rabeprazole in patients taking low-dose aspirin with a history of peptic ulcers: a phase 2/3, randomized, parallel-group, multicenter, extension clinical trial. J. Clin. Biochem. Nutr. 2015 May; 56 (3): 228–239.
42. Marelli S, Pace F. Rabeprazole for the treatment of acid-related disorders. Expert Rev. Gastroenterology & Hepatology. 2012; 6 (4): 423–435.



Влияние пробиотических бактерий на пищеварение в кишечнике при коррекции экспериментального дисбиоза у крыс

Л. В. Громова, д.б.н., зав. лабораторией физиологии питания¹

А. С. Алексеева, м.н.с. лаборатории физиологии питания¹

Ю. В. Дмитриева, к.б.н., научный сотрудник лаборатории физиологии питания¹

Е. В. Савочкина, м.н.с. лаборатории физиологии питания¹

А. А. Груздков, д.б.н., вед. научный сотрудник лаборатории физиологии питания¹

М. П. Котылева, м.н.с. лаборатории биомедицинской микробиологии²

Е. И. Ермоленко, д.м.н., зав. лабораторией биомедицинской микробиологии², проф. кафедры физиологии медицинского факультета³

А. Н. Суворов, проф., чл.-корр. РАН, зав. отделом молекулярной микробиологии², зав. кафедрой фундаментальных проблем медицины и медицинской технологии факультета стоматологии и медицинских технологий³

¹ФГБУН «Институт физиологии имени И.П. Павлова» Российской академии наук, г. Санкт-Петербург

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

Effect of probiotic bacteria on intestinal digestion in correction of experimental dysbiosis in rats

L. V. Gromova, E. I. Ermolenko, A. S. Alekseeva, Y. V. Dmitrieva, E. V. Savochkina, M. P. Kotyleva, A. A. Gruzdkov, A. N. Suvorov
Institute for Physiology n.a. I.P. Pavlov, Institute for Experimental Medicine, Saint Petersburg State University; Saint Petersburg, Russia

Резюме

На экспериментальной модели дисбиоза у крыс продемонстрированы эффекты пробиотических бактерий *Lactobacillus fermentum* Z и *Enterococcus faecium* L3 на активность кишечных пищеварительных ферментов, участвующих в углеводном обмене.

Ключевые слова: кишечник, пищеварительные ферменты, микробиота, *Enterococcus faecium* L3, *Lactobacillus fermentum* Z.

Summary

The effects of probiotic bacteria *Lactobacillus fermentum* Z and *Enterococcus faecium* L3 on the intestinal digestive enzymes, involved in carbohydrate metabolism, are demonstrated using the experimental model of dysbiosis in rats.

Key words: intestine, digestive enzymes, microbiota, *Enterococcus faecium* L3, *Lactobacillus fermentum* Z.

Введение

Здоровье человека и его нутритивный статус в значительной степени определяются состоянием кишечной микробиоты [3–7]. В связи с этим поддержание нормального состава кишечной микробиоты и восстановление ее функций после различных нарушений являются важной медицинской и биологической проблемой. В последнее время в клинике для лечения и профилактики дисбиозов кишечника широко применяются пробиотики, содержащие различные штаммы живых молочнокислых бактерий [1, 3, 5, 8, 10]. Несмотря на большие успехи в применении этих препаратов с целью коррекции состава кишечной микробиоты, сравнительно немного известно об их эффектах на восстановление пищеварительной функции

кишечника, оказывающей существенное влияние на общий метаболизм организма и его гомеостаз.

Цель настоящей работы состояла в том, чтобы сопоставить влияние двух штаммов молочнокислых бактерий (*Lactobacillus fermentum* Z и *Enterococcus faecium* L3) на кишечные мембранные ферменты (мальтаза, сахараза, лактаза), участвующие в углеводном обмене, при коррекции экспериментального дисбиоза у крыс.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 24 крысах (Вистар, самцы, масса тела 180–220 г). Содержание, питание и уход за животными осуществляли в соответствии с требованиями комиссии по контро-

лю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии имени И.П. Павлова РАН (г. Санкт-Петербург).

В опытных группах О1 (основная) и О2 (контрольная) крысам сначала в течение трех дней ежедневно внутрижелудочно вводили антимикробные препараты, растворенные в 0,5 мл дистиллированной воды, а затем в течение пяти дней пробиотики в таком же объеме. В основной группе К1 животным сначала аналогичным способом вводили дистиллированную воду (вместо антибиотиков), а затем молоко. В контрольной группе К2 крысам сначала вводили антимикробные препараты (как в опытных группах), а затем молоко (вместо пробиотиков, приготовленных на молоке).

В качестве антимикробных препаратов использовались ампициллин и метронидазол, обладающие широким спектром действия. Препараты вводились перорально в нетоксических дозах: 15 мг ампициллина и 10 мг метронидазола на одно животное. В качестве пробиотических бактерий в группе О1 применялись молочнокислые бактерии *Lactobacillus fermentum* Z (патент РФ № 2412239), а в группе О2 — *Enterococcus faecium* L3 (патент РФ № 2220199), предназначенные для производства молочнокислых пищевых продуктов, а также для лечения и профилактики дисбиозов кишечника. Пробиотики готовились в виде молочнокислых заквасок и вводились в дозе 81 г КОЕ/мл, которая в пересчете на массу тела крысы соответствует максимальной дозе, применяемой на людях в клинике.

В конце экспериментов у крыс отбирали пробы фекалий для бактериологического анализа, а после декапитации животных пробы химуса и слизистой оболочки из различных отделов тонкой кишки (без двенадцатиперстной) и из толстой кишки для определения в них активности кишечных карбогидраз.

В гомогенатах кишечной слизистой оболочки и химуса определяли активность мальтазы (НФ 3.2.1.20), сахаразы (НФ 3.2.1.48) и лактазы (НФ 3.2.1.23) в соответствии с методиками описанными ранее [1, 8]. Активность ферментов выражали в мкмоль в минуту на грамм влажного веса ткани (удельная активность) и в мкмоль в минуту на участок кишки (интегральная активность). По удельной активности судили о ферментативной активности усредненного энтероцита, а по интегральной активности — о суммарной ферментативной активности, приходящейся на участок кишечника.

Состав кишечной микробиоты анализировался бактериологическими методами, как указано ранее [1, 8].

Статистическая обработка проводилась с использованием t-критерия Стьюдента. Достоверными считались изменения при уровне значимости $P < 0,05$.

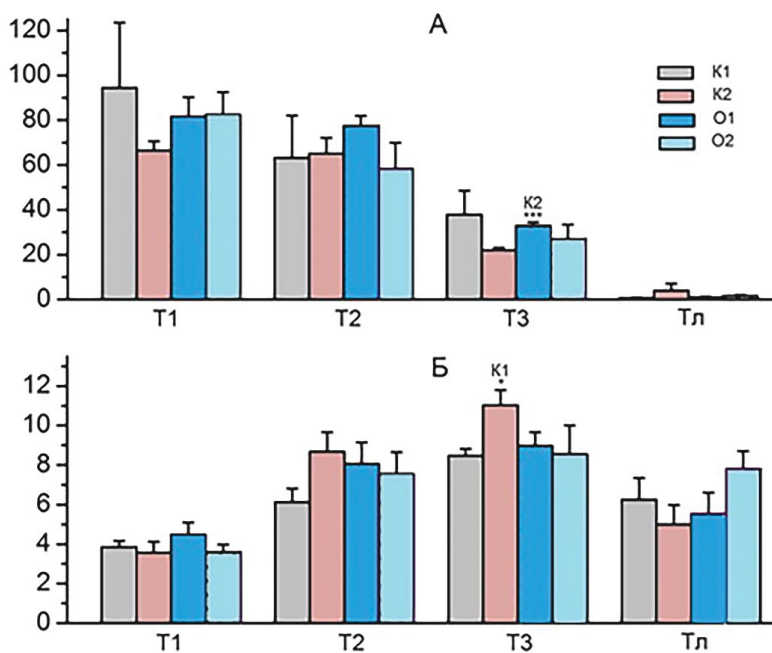


Рисунок 1. Активность мальтазы в слизистой оболочке (А) и химусе (Б) различных отделов кишечника крыс.

По вертикалям: интегральные активности ферментов (мкмоль в минуту на участок кишки). Обозначения: О1 — введение антибиотиков (три дня) и затем лактобацилл (пять дней); О2 — введение антибиотиков (три дня) и затем энтерококков (пять дней); К1 — введение воды (три дня) и затем молока (пять дней); К2 — введение антибиотиков (три дня) и затем молока (пять дней). Т1, Т2, Т3 — проксимальный, медиальный и дистальный участки тонкой кишки; Тл — толстая кишка; * — $P < 0,05$; *** — $P < 0,0027$ по отношению к контролям К1 и К2.

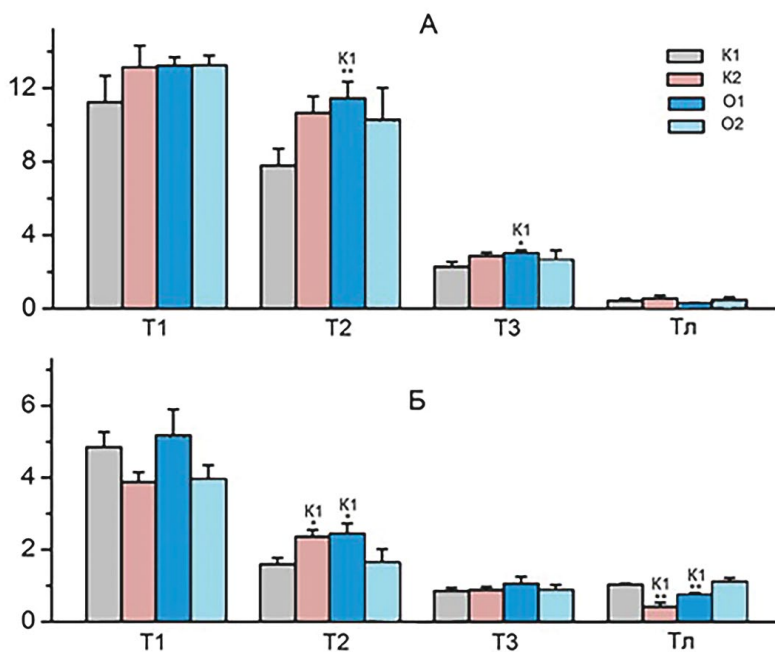


Рисунок 2. Активность сахаразы в слизистой оболочке (А) и химусе (Б) различных отделов кишечника крыс.

По вертикалям: интегральные активности ферментов (мкмоль в минуту на участок кишки). Обозначения такие же, как в подписи к рис. 1. * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,02$ по отношению к контролю К1.

Результаты исследования и их обсуждение

Физиологическое состояние животных и бактериологический анализ. При введении антимикробных препаратов

и на ранних сроках после их отмены у крыс опытных групп О1 и О2, получавших пробиотики, а также в контроле К2 (получавших молоко вместо пробиотика) отмечались признаки диспепсии:

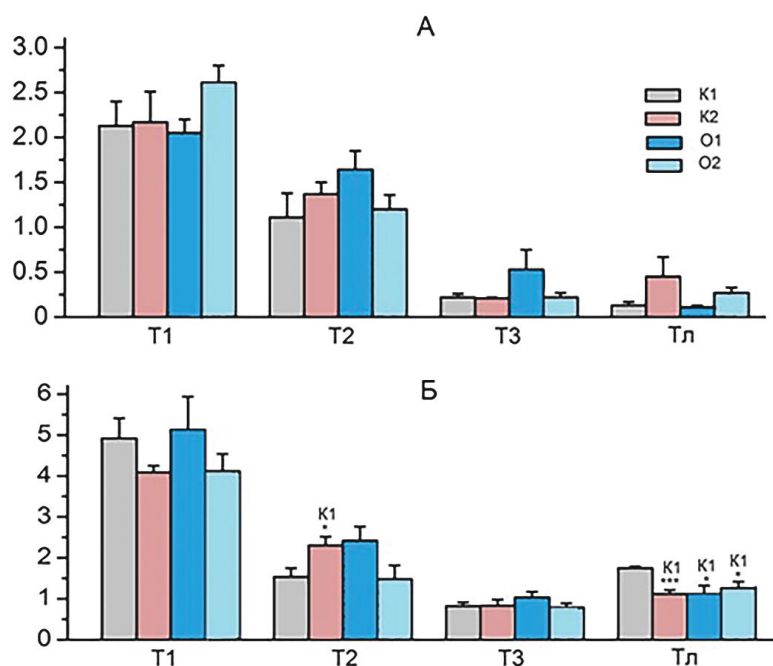


Рисунок 3. Активность лактазы в слизистой оболочке (А) и химусе (Б) различных отделов кишечника крыс. По вертикалям: интегральные активности ферментов (мкмоль в минуту на участок кишки). Обозначения такие же, как в подписи к рис. 1. * — $P < 0,05$; *** — $P < 0,0027$ по отношению к контролю K1.

маслянистая консистенция фекалий, в некоторых случаях понос или полифекалия. Введение животным в группах O1 и O2 в течение пяти дней пробиотиков ускоряло устранение симптомов диспепсии по сравнению с контролем K2. При бактериологическом анализе фекалий в конце опытов у животных, получавших пробиотики, обнаружено повышенное количество резидентных представителей нормальной микрофлоры (лактобациллы, бифидобактерии, энтерококки) и сниженное количество условно патогенных бактерий (эшерихии, протей, клебсиеллы) по сравнению с контролем K2. При этом влияние энтерококков на перечисленные показатели было более выраженным, чем в случае лактобацилл. Эти результаты хорошо согласуются с данными нашего предыдущего исследования в отношении эффективности пробиотических энтерококков при коррекции микробиоты после экспериментального дисбиоза у крыс [1, 8].

Масса тела животных и морфометрические показатели тонкой кишки. После введения лактобацилл (группа O1), так же как и в контроле K2 (в отсутствие пробиотика) у крыс не наблюдалось изменения прироста массы тела, тогда как при введении

энтерококков (группа O2) данный параметр был повышен (на 9%, $P < 0,01$) по сравнению с контролем K1 (без антимикробных препаратов и без пробиотиков). Сходная в основном закономерность наблюдалась в отношении изменения массы кишечной слизистой оболочки, определенной в конце опытов у животных всех групп. Так, после применения лактобацилл масса слизистой оболочки в кишечнике не отличалась от таковой в контроле K1, а после применения энтерококков она была выше, чем в K1 (в проксимальном участке тонкой кишки на 15%, $P < 0,01$). Однако в контроле K2 (без пробиотика) масса слизистой оболочки была тоже повышенной по сравнению с K1 (в медиальном и в дистальном участках тонкой кишки на 19% [$P < 0,01$] и на 21% [$P < 0,05$] соответственно). Таким образом, исследованные пробиотические бактерии проявляли специфические эффекты в отношении изменения массы тела животных и массы кишечной слизистой оболочки.

Вместе с тем мы не обнаружили влияния пробиотических бактерий в отношении восстановления массы химуса. В конце опытов у крыс, получавших пробиотики (группы O1 и O2),

и в контроле K2 (без пробиотика) масса химуса была повышенной во многих отделах кишечника по сравнению с таковой в контроле K1. По-видимому, при столь непродолжительных сроках (как в наших опытах) применения пробиотических бактерий после спровоцированного дисбиоза еще не успевает проявиться их стимулирующее влияние на восстановление моторной активности кишечника.

Активность кишечных ферментов. Мальтаза — кишечная мембранная дисахаридаза, у взрослых крыс она играет ключевую роль в энергетическом обмене [2, 10]. В отличие от контроля K2 (без пробиотика), введение пробиотических бактерий, в особенности лактобацилл, ускоряло восстановление активности этого фермента в слизистой оболочке (в мкмоль в минуту на участок кишки) во многих отделах кишечника (рис. 1). В отношении восстановления активности мальтазы в химусе (в мкмоль в минуту на участок кишки) оба пробиотика были одинаково эффективны (рис. 1).

Сахараза — кишечная мембранная дисахаридаза, участвующая в углеводном обмене, но ее вклад в энергетический обмен у крыс, содержащихся на стандартном рационе, несущественен [2, 10]. Введение пробиотиков не оказывало влияния на восстановление активности сахаразы в слизистой оболочке тонкой и толстой кишки (рис. 2). При этом в случае применения лактобацилл наблюдалось заметное повышение данной активности в тонкой кишке (медиальный и дистальный участки). Однако при восстановлении данной активности в химусе оба пробиотика были эффективными. Кроме того, лактобациллы проявляли наилучший эффект в химусе проксимального участка тонкой кишки, а энтерококки в химусе медиального участка тонкой кишки.

Лактаза — кишечная мембранная дисахаридаза, у взрослых крыс участвует в углеводном обмене, но ее вклад в энергетический обмен несущественный [2, 10]. В контроле K2 (в отсутствие пробиотика) по сравнению с контролем K1 активность лактазы в слизистой оболочке кишечника (медиальный участок тонкой кишки и толстая кишка) имела тенденцию

к повышению (рис. 3). Применение пробиотиков способствовало нормализации этой активности в толстой кишке, тогда как в тонкой кишке активность лактазы характеризовалась тенденцией к повышению по сравнению с контролем K1 (в медиальном и дистальном участках в случае лактобацилл и в проксимальном участке в случае энтерококков). В химусе в отсутствие пробиотика (контроль K2) активность лактазы была снижена в проксимальном участке тонкой кишки и в толстой кишке и повышена в медиальном участке тонкой кишки. Применение пробиотиков способствовало восстановлению этой активности в химусе проксимального (в случае лактобацилл) и медиального (в случае энтерококков) участков тонкой кишки. Однако в отношении восстановления активности лактазы в химусе толстой кишки оба пробиотика были неэффективными.

Выводы

1. Пробиотические молочнокислые бактерии *Lactobacillus fermentum* Z и *Enterococcus faecium* L3 эффективны для коррекции функциональных параметров кишечника, нарушенных вследствие кишечного дисбиоза.

2. Действие различных штаммов бактерий на активность кишечных карбогидраз имеет специфические особенности, которые следует учитывать при выборе пробиотиков в случае персонифицированной терапии или для разработки новых лекарственных средств.

Работа поддержана грантом РНФ 16–15–10085.

Список литературы

1. Ермоленко Е. И., Донец В. Н., Дмитриева Ю. В., Ильясов Ю. Ю., Суворова М. А., Громова Л. В. Влияние пробиотических энтерококков на функциональные характеристики кишечника крыс при дисбиозе, индуцированном антибиотиками. // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. — 2009. Вып. № 1. — С. 157–167.
2. Тимофеева Н. М., Иезуитова Н. Н., Громова Л. В. Современные представления о всасывании моносахаридов, аминокислот и пептидов в тонкой кишке млекопитающих. // Успехи физиологических наук. — 2000. — Т. 31, № 4. — С. 24–37.

3. Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. // СПб. — 2006. — 560 с.
4. Уголев А. М. Теория адекватного питания и трофология. // Л.: Наука. — 1991. — 272 с.
5. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. // М.: Издательство Грантъ. — 1998. — Т. 1 (Микрофлора человека и животных и ее функция). — 288 с.
6. Cani P. D., Delzenne N. M. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. // Current Pharmaceutical Design. — 2009. — V. 15. — P. 1546–1558.
7. Claus S. P., Ellero S. L., Berger B. et al. Colonization-induced host-gut microbial metabolic interaction. // MBio. — 2011. — V. 2, № 2: e00271–10.
8. Ermolenko E., Gromova L., Borshchov Yu., Voeikova A., Karaseva A., Ermolenko K., Gruzdkov A., Suvorov A. Influence of different probiotic lactic acid bacteria on microbiota and metabolism of rats with dysbiosis. // Fisiologia Microbiota, Food and Health. — 2013. — V. — 32, № 2. — P. 41–49.
9. Goldin B. R., Gorbach S. L. Clinical indication for probiotics: An Overview. // Clinical Infectious Diseases. — 2008. — V. 46. — P. 96–100.
10. Lin A. H., Nichols B. L., Quezada-Calvillo R., Avery S. E., Sim L., Rose D. R., Naim H. Y., Hamaker B. R. Unexpected high digestion rate of cooked starch by the Ct-maltase-glucosylase small intestine mucosal a-glucosidase subunit // Plos One. — 2012. — V. 7, № 5: e35473.



Сорок лет эндоскопии в России

В 2017 году Российское эндоскопическое общество (РЭНО) отмечает 40-летие существования эндоскопии как официально признанной Минздравом страны медицинской специальности. На сегодняшний день в России работают порядка 9 тысяч сертифицированных врачей-эндоскопистов, большая часть которых являются также хирургами.

Об этом было заявлено на VIII Научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии», проходившей 30–31 марта в Санкт-Петербурге. В мероприятии приняли участие 1 389 специалистов — врачей и медсестер из 79 регионов России и 15 стран мира.

Эндоскопия существует практически в любой медицинской специальности: в хирургии, терапии, онкологии, гастроэнтерологии, колопроктологии. Метод ведет свою историю с начала XIX века. До этого осмотр внутренних органов без хирургического вмешательства был невозможен, а из неинвазивных методов обследований врачам были доступны только пальпация (прощупывание), перкуссия (выстукивание) и аускультация (прослушивание). С 1806 года начинают появляться аппараты для осмотра внутренних органов, состоящие из полых металлических трубок. Со временем совершенствуются способы освещения: сначала свеча, затем зеркала, линзы и спиртовая лампа и позже более безопасный метод с использованием электрической лампочки. В 1979 году в США создается первый электронный эндоскоп. Появление электронной видеэндоскопии дало возможность сразу нескольким специалистам видеть весь процесс исследования, увеличивать изображение, рассматривать его в контрастном свете и сохранять в компьютерной базе данных. В начале XXI века пациентам стали доступны такие исследования, как конфокальная эндоскопическая лазерная микроскопия (использование в качестве эндоскопа лазерного зонда-микроскопа) или капсульная колоноскопия (видеокапсула для передачи изображения на компьютер).

Сегодня с помощью эндоскопии можно не только проводить диагностику, но и сразу же брать биопсию, а также проводить лечебные манипуляции. Такое исследование, как, например, ко-

лоноскопия, проведенная на ранней стадии, способна сохранить жизнь 9 из 10 больных раком кишечника, позволив начать лечение раньше. Поэтому специалисты рекомендуют проходить это обследование всем, кто находится в группе риска, основные факторы которого — возраст старше 40 лет, хронические заболевания ЖКТ и наличие родственников, страдавших раком или полипами толстой и прямой кишки.

«Главное в эндоскопии — это ранняя диагностика, — уверен глава РЭНО, профессор Михаил Павлович Королев. — Например, ранний рак не требует ни химиотерапии, ни облучений. Сегодня пришел больной с полипом или аденомой, которые ему немедленно удалили, а завтра он уже пошел на работу. Короткий койко-день, отсутствие инвалидности, отсутствие больничных листов и прекрасный функциональный результат».

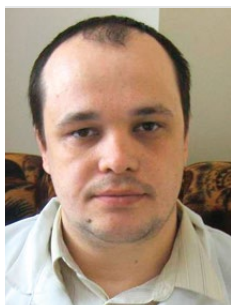
Исследования стали эффективнее, а также мягче и комфортнее для пациента: появилась возможность использования внутривенного наркоза, а сами методики стали безболезненными и нетравматичными. В ведущих клиниках России, как и во всем мире, в 80 процентов операций врачи применяют различные методы малоинвазивных исследований внутренних органов (эндоскопий): кардиоскопия, бронхоскопия, гастроскопия, цистоскопия, нефроскопия, кольпоскопия, ректороманоскопия, колоноскопия... Актуальными эти исследования становятся при выявлении раковых и предраковых новообразований. Статистика смертности от онкологических заболеваний в России неуклонно растет, а заболеваемость составляет на сегодняшний день порядка 500 тысяч новых случаев ежегодно. Благодаря своему постоянному совершенствованию эндоскопическая диагностика и хирургия повышают выявляемость заболеваний на ранней стадии, предотвращают развитие многих болезней, в том числе смертельных, увеличивая процент спасенных жизней.

Российское эндоскопическое Общество (РЭНО)
<http://www.endoscopia.ru/>





В. В. Скворцов



А. В. Тумаренко



У. А. Халилова

Обострение панкреатита: диагностика и лечение

В. В. Скворцов, д.м.н., доцент

А. В. Тумаренко, к.м.н.

У. А. Халилова, студентка шестого курса лечебного факультета

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Волгоград

Aggravation of pancreatitis: diagnostics and treatment

V. V. Skvortsov, A. V. Tumarenko, U. A. Khalilova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Резюме

Данный обзор посвящен вопросам классификации, клинической симптоматики, основным подходам к диагностике и терапии обострения панкреатита.

Ключевые слова: панкреатит, сфинктер Одди, болевой синдром, инкреторная недостаточность, экскреторная недостаточность, мальдигестия, мальабсорбция, стеаторея, амилаза, ферментные препараты, ингибиторы протонной помпы, H2-гистаминоблокаторы.

Summary

This review represents the data on classification of chronic pancreatitis; discusses symptoms of this disease; studies diagnostic standards at inspection of patients with pancreatitis; acquaints with principles of complex treatment of this pathology.

Key words: pancreatitis, Oddi's sphincter, pain syndrome, incretory insufficiency, secretory insufficiency, maldigestion, malabsorption, steatorrhea, amylase, enzyme preparations, proton pump inhibitors, H2-histamine blockers.

Хронический панкреатит (ХП) — длительное воспалительно-дистрофическое заболевание поджелудочной железы (ПЖ), вызывающее при прогрессировании патологического процесса нарушение проходимости ее

протоков, склероз паренхимы и нарушение секреторной и инкреторной функций [1–3, 10, 12, 13].

У взрослых жителей США алкоголизм служит самой частой причиной клинически выраженной экзокринной недостаточности поджелудочной железы, тогда как у детей причина чаще заключается в кистозном фиброзе. В других регионах мира этиология ХП часто заключается в тяжелой форме белково-калорийной недостаточности питания [10, 11, 13, 14, 19].

Другие **этиологические факторы:** ЖКБ, гипертриглицеридемия, гиперкальциемия, врожденный панкреатит, гемохроматоз, кольцевидная поджелудочная железа, билиарный цирроз печени, склерозирующий холангит [1, 3, 11, 12, 15, 19].

Используемые рабочие классификации хронического панкреатита

Классификация Ивашикина В. Т., Хазанова А. И. (1990) [14].

I. По морфологическим признакам:

1. интерстициально-отечный;
2. геморрагический;
3. панкреонекроз.

II. По клиническим проявлениям:

1. болевой вариант;
2. гипосекреторный;
3. астеноневротический (ипохондрический);
4. латентный;
5. сочетанный.

III. По характеру клинического течения:

1. редко рецидивирующий;
2. часто рецидивирующий;
3. персистирующий.

IV. По этиологии:

1. билиарнозависимый;
2. алкогольный;
3. дисметаболический (сахарный диабет, гиперпаратиреоз, гиперхолестеринемия, гемохроматоз);
4. инфекционный;
5. лекарственный;
6. идиопатический [5, 7, 15, 19].

В ряде случаев используется *Марсельско-Римская классификация* (1988) [16].

Согласно ей выделяют следующие формы ХП:

- I хронический кальцифицирующий панкреатит. Встречается чаще всего. Основная причина — алкоголь. В результате воспаления и изменения структуры протоков ПЖ происходит сгущение секрета с образованием пробок, богатых белком и кальцием. Важную роль играет понижение концентрации литостатина — белка, препятствующего камнеобразованию;
- II хронический обструктивный панкреатит. Наблюдается при выраженных сужениях главного панкреатического

протока или его крупных ветвей, фатерова соска, раке головки ПЖ. Причины: алкоголь, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), травма, опухоль, врожденные дефекты. Поражение развивается дистальнее места обструкции протока;

III хронический фиброзно-индуриативный (паренхиматозный, воспалительный) панкреатит. Характеризуется фиброзом, мононуклеарной клеточной инфильтрацией и атрофией экзокринной ткани;

IV. железы [2, 5–7, 19].

Современные представления об этиологии заболевания отражает классификация *TIGAR-O* [25], согласно которой выделяют следующие варианты ХП:

- токсический (метаболический) (связанный со злоупотреблением алкоголем, табакокурением, гиперкальциемией, гиперпаратиреозом, хронической почечной недостаточностью, действием медикаментов и токсинов);
- идиопатический — раннее начало (боль); позднее начало (боль отсутствует у 50 % пациентов, быстрое развитие кальцификации, экзо- и эндокринной недостаточности); тропический панкреатит (тропический кальцифицирующий, фиброкалькулезный панкреатический диабет);
- наследственный — аутосомно-доминантный; катионический трипсиноген (мутации в кодонах 29 и 122); аутосомно-рецессивный; мутации CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator — ген трансмембранного регулятора муковисцидоза); мутации SPINK1 (serine protease inhibitor, Kazal type 1 — панкреатический секреторный ингибитор трипсина); мутации катионического трипсиногена (кодона 16, 22, 23); $\alpha 1$ -антитрипсин;
- аутоиммунный: изолированный; ассоциированный с другими аутоиммунными заболеваниями ХП как следствие рецидивирующего и тяжелого острого панкреатита — постнекротический (тяжелый острый панкреатит); рецидивирующий острый панкреатит; сосудистые заболевания (ишемический); лучевой;
- обструктивный: стеноз сфинктера Одди; обструкция протока, например, опухолью, периапулярными кистами двенадцатиперстной кишки (ДПК); посттравматические рубцы панкреатических протоков (осложнение эндоскопических процедур — папиллосфинктеротомии, экстракции конкрементов и т.д.); *pancreas divisum*.

Клинические стадии ХП [4–9, 11–14, 23–25]

Бессимптомная фаза ХП

0 — субклинический ХП:

- a) период без симптомов (определяется случайно, например, при аутопсии);
- b) ОП — первый эпизод (возможно, является началом ХП);
- c) ОП с тяжелыми осложнениями.

ХП с клинической манифестацией

I стадия — без недостаточности ПЖ:

- a) рецидив ОП (между эпизодами ОП боль отсутствует);
- b) рецидивирующая или постоянная абдоминальная боль (в том числе боль между эпизодами ОП);
- c) I a/b с тяжелыми осложнениями.

Пациентов с одним эпизодом ОП (при отсутствии симптомов ХП), но с факторами риска развития ХП (например, с алкогольным анамнезом) следует отнести к стадии 0 b при отсутствии морфологических и функциональных изменений со стороны ПЖ.

Если же имеют место проявления ХП (например, кальцификация ПЖ), то таких пациентов относят к стадии I a.

II стадия — экзо- или эндокринная недостаточность ПЖ:

- a) изолированная экзокринная (или эндокринная) недостаточность (без боли);
- b) изолированная экзокринная (или эндокринная) недостаточность (с болью);
- c) II a/b с тяжелыми осложнениями.

III стадия — экзо- и эндокринная недостаточность ПЖ в сочетании с болью:

- a) экзокринная и эндокринная недостаточность ПЖ (с болью, в том числе требующей лечения анальгетиками);
- b) III a с тяжелыми осложнениями.

IV стадия — уменьшение интенсивности боли (стадия «перегорания» ПЖ):

- a) экзокринная и эндокринная недостаточность ПЖ при отсутствии боли, без тяжелых осложнений;
- b) экзокринная и эндокринная недостаточность ПЖ при отсутствии боли, с тяжелыми осложнениями.

Определение тяжелых осложнений (по системе M-ANNHEIM) [2, 6–8, 21, 22, 25]

1. Потенциально обратимые:

- стеноз соседних органов (ДПК, толстой кишки, общего желчного протока);
- желудочно-кишечное кровотечение;
- асцит;
- плевральный выпот;
- изменения костей;
- псевдоаневризма;
- свищ ПЖ.

2. Необратимые осложнения:

- тромбоз воротной или селезеночной вены с или без портальной гипертензии;
- рак ПЖ.

Патогенез

Одним из ведущих механизмов реализации многочисленных этиологических факторов при хроническом панкреатите является задержка выделения и внутриорганная активация панкреатических ферментов, в первую очередь трипсина и липазы, осуществляющих постепенный аутолиз паренхимы железы. Подобная активация ферментов возможна лишь при условии нарушения целого ряда защитных механизмов, предохраняющих в норме поджелудочную железу от самопереваривания. К этим механизмам относятся:

- 1) неизменный метаболизм ацинарных клеток, так как неповрежденную клетку панкреатические ферменты не повреждают;
- 2) достаточное содержание ингибиторов ферментов в ткани железы;
- 3) щелочная среда ткани железы;
- 4) достаточное образование слизи эпителиальными клетками протоков;
- 5) неизменный лимфоотток от железы;
- 6) нормальный отток панкреатического сока [1, 3, 11–13, 5, 7, 15, 19, 20, 27].

Конкретные механизмы активации ферментов при тех или иных этиологических факторах отличаются друг от друга.

При заболеваниях желчных путей возникает рефлюкс желчи в проток поджелудочной железы, вследствие чего происходит «внутрипротоковая» активация ферментов. Рефлюкс может сочетаться с повышением внутрипротокового давления вследствие патологии сфинктера Одди. Сама по себе внутрипротоковая гипертензия повреждает базальные мембраны ацинусов, что облегчает процесс самопереваривания.

Прием алкоголя стимулирует секрецию секретина, вызывающего усиление панкреатической секреции с одновременным повышением внутрипротокового давления. После приема алкоголя развивается преходящий отек стенки двенадцатиперстной кишки и сфинктера Одди, что в еще большей степени повышает внутрипротоковое давление. Если одновременно принимается пища с большим содержанием жира, то вследствие усиления секреции панкреозимина концентрация ферментов в секрете поджелудочной железы резко возрастает.

При заболеваниях, сопровождающихся недостаточной выработкой секретина, давление внутри протоков повышается вследствие замедленного оттока секрета, что также приводит к всасыванию жидкой части секрета и повышению концентрации белковых веществ в секрете. В свою очередь это приводит к преципитации этого белка и образованию белковых пробок, частично или полностью обтурирующих мелкие протоки.

При атеросклерозе мезентериальных сосудов и нарушении кровоснабжения железы, а также при белковом голодании основным патогенетическим механизмом оказываются процессы нарушения метаболизма ацинусов, развитие атрофии и последующее разрастание соединительной ткани [1, 3, 8–13, 17, 20, 25–26].

Клиника обострения включает:

- болевой синдром;
- диспепсический синдром;
- синдром внешнесекреторной недостаточности ПЖ;
- синдром инкреторной недостаточности ПЖ.

Болевой синдром:

- возникает обычно в левом подреберье, иррадиация в левую половину грудной клетки, поясницы по типу «полупояса» или «полного пояса», реже в левую руку, под левую лопатку, за грудину, в прекардиальную область;

- усиливается после еды через 25–35 минут;
- провоцируется жирной, жареной, копченой, острой пищей, свежими овощами и фруктами, газированными напитками, сладким, свежей выпечкой, шоколадом, какао, кофе, алкоголем;
- купируется воздействием холода на левое подреберье, голодом, Н₂-блокаторами, анальгетиками, реже спазмолитиками (в том числе нитратами) [1, 2, 8, 5, 12, 15, 19].

Диспепсический синдром:

- длительная тошнота;
- повторная рвота, которая не приносит облегчения;
- метеоризм;
- отрыжка и срыгивание [1, 4–7, 8, 13–15].

Внешнесекреторная недостаточность ПЖ (мальдигестия):

- кашицеобразный стул несколько раз в сутки;
- «большой панкреатический стул» (чрезмерный, зловонный, сероватого цвета с блестящей поверхностью — стеаторея);
- лиентерея (макроскопически видимые остатки непереваренной пищи в кале), потеря массы тела;
- проявления гиповитаминозов (особенно А, D, Е, К);
- вздутие живота (метеоризм);
- урчание в животе [4, 5, 6, 10, 15–17, 19].

Инкреторная недостаточность ПЖ часто проявляется нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), редко — панкреатогенным диабетом. Преходящая гипергликемия развивается и при обострении ХП, что связано с отеком ПЖ и ингибирующим влиянием на продукцию инсулина трипсина, содержание которого в крови при остром панкреатите и обострении ХП повышается. По мере разрешения панкреатической атаки уровень глюкозы крови чаще нормализуется. По различным данным, сахарный диабет (СД) возникает у 10–20 % больных ХП, причем в половине случаев развивается СД первого типа (ИЗСД). Толерантность к углеводам, как правило, нарушается уже на ранней стадии ХП. СД может формироваться также в начале клинической манифестации ХП, но все же чаще устойчивое нарушение углеводного обмена возникает в среднем через пять лет после начала основного заболевания [1, 2, 5, 7, 15, 19, 23, 24].

Затем частота развития СД при ХП приобретает линейную зависимость от времени. Например, по наблюдениям D. Malka и соавт., при манифестации ХП СД диагностируется в 10 % случаев, причем в 2 % — ИЗСД. Через 10 лет от начала основного заболевания соответственно уже в 50 ± 3 и 26 ± 3 % случаев. Через 25 лет эти показатели достигают 83 ± 4 и 53 ± 6 % случаев [19].

Диагностика ХП

В отличие от больных острым панкреатитом, сывороточные уровни амилазы и липазы при обострении ХП нередко не изменены. Повышение уровней билирубина

и щелочной фосфатазы указывает на холестаз вследствие воспаления или отека ткани вокруг общего желчного протока.

Классическая триада: кальциноз поджелудочной железы, стеаторея и сахарный диабет выявляются менее чем у трети больных ХП. В связи с этим часто показано проведение тестов на стимуляцию секретинном, результаты которых отклоняются от нормы при утрате железой более 70 % ее экзокринной функции [1, 2, 7, 12, 15, 19].

При тяжелых формах ХП развиваются симптомы мальабсорбции, что приводит к потере массы тела, сухости кожи, полигиповитаминозу, железо- и B_{12} -дефицитной анемии, обезвоживанию, судорогам, электролитным нарушениям.

Растет выведение жира с калом. Количество нейтрального жира в нем более 9,0–9,5 % типично для панкреатогенной стеатореи. В этом случае возможно проведение тестов с бентиромидом и на экскрецию с мочой D-ксилозы, первый при этом становится аномальным, а второй не изменяется, что свидетельствует об экзокринной недостаточности железы.

Это подтверждает снижение содержания фермента эластазы-1 в кале (0–100 мкг/г — тяжелая; 101–200 — средняя или легкая степени). Эластаза-1 сохраняет относительную стабильность при прохождении по желудочно-кишечному тракту. Наибольшие преимущества имеет определение эластазы в кале иммуноферментным методом: данным способом определяется лишь эластаза человека, поэтому результаты теста не зависят от проведения заместительной терапии. Исследование неинвазивное и относительно недорогое, но имеет низкую чувствительность при легкой и умеренной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и низкую специфичность при определенной патологии желудочно-кишечного тракта, не связанной с ПЖ [26]. При легкой степени недостаточности внешнесекреторной функции чувствительность метода составляет 63 %.

Определение уровня амилазы в крови и моче является наиболее распространенным диагностическим тестом. Невысокая чувствительность определения амилазы в крови и моче связана с кратковременностью гиперاميلاземии и гиперамилазурии при панкреатитах. Так, уровень амилазы крови начинает повышаться через 2–12 часов от начала обострения заболевания, достигает максимума через 20–30 часов, нормализуется через 2–4 суток при благоприятном течении заболевания. Содержание амилазы в моче начинает повышаться через 4–6 часов от начала заболевания, а через 8–10 часов, по некоторым данным, трое суток, уже может нормализоваться. При тяжелом течении обострения ХП активность амилазы может «истощаться» до нормальных и субнормальных величин. Определение содержания амилазы в моче более информативно, чем в крови, так как гиперамилазурия более стойка, чем гиперамилаземия. Доступность получения мочи позволяет многократно повторять исследование и поэтому выявлять даже небольшой подъем показателя. Более чувствительным, чем амилазурический тест, является

вычисление дебитов уроамилазы, когда исследуется моча, собранная за определенные промежутки времени до и после пищевой нагрузки. Чувствительность этих дебитов при ХП составляет 49–73 % [1–3, 5, 9, 15, 19].

В целом непрямые методы косвенно оценивают нарушение внешнесекреторной функции ПЖ и более доступны по сравнению с прямыми методами. Однако они имеют меньшую чувствительность и обнаруживают главным образом поздние стадии внешнесекреторной недостаточности.

К прямым методам относятся классические зондовые методы. Они имеют ограниченное применение для диагностики ХП вследствие инвазивности, высокой стоимости, низкой доступности стимуляторов (до настоящего времени препараты не зарегистрированы для медицинского применения в РФ), из-за трудоемкости и плохой переносимости пациентами.

Своевременной и тщательной должна быть диагностика эндокринной недостаточности. В этом качестве проводится регулярное определение концентрации гликозилированного гемоглобина (Hb_{A1C}), уровня глюкозы крови натощак и проведения нагрузочной пробы с глюкозой. Международный экспертный комитет рекомендовал использовать Hb_{A1C} (при уровне $\geq 6,5\%$), а не концентрацию глюкозы в крови для диагностики диабета [28].

Инструментальная диагностика

УЗИ, КТ (МСКТ) и ЭРХПГ.

Классическое (трансабдоминальное) УЗИ — первая линия диагностики. Выявляются нечеткость контуров, повышение эхогенности, уменьшение или увеличение размеров ПЖ, расширение вирсунгова протока, наличие кальцинатов, очагов некроза.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ) все чаще на первом месте в диагностике ХП. ЭУЗИ сопоставимо с КТ по чувствительности при определении локализации конкрементов ПЖ даже мелких размеров (менее 3 мм).

ЭРХПГ представляет собой единственный неоперативный метод обследования, позволяющий непосредственно визуализировать вирсунгов проток. С его помощью выявляют псевдокисту, не замеченную при ультразвукографии [2, 6, 7, 13, 14, 18, 19].

На обзорной рентгенограмме брюшной полости кальциноз ПЖ выявляется в 30–60 % случаев. УЗИ, ЭУЗИ и МСКТ выявляют ложные кисты или расширение панкреатического протока [1, 2, 5, 8, 10, 16, 19].

Необходимость в применении МСКТ (мультиспиральной компьютерной томографии) и ЭРХПГ возникает в случае невозможности визуализации каких-либо отделов ПЖ при ЭУЗИ, наличии объемных процессов [1, 2, 7, 13, 19].

При проведении ЭРХПГ, УЗИ поджелудочной железы, КТ используют Кембриджскую классификацию ХП (см. табл.) [18].

Принципы лечения обострения панкреатита

Консервативная терапия обострения хронического панкреатита основана на следующих принципах:

Таблица
Кембриджская классификация ХП: критерии визуализации

Степень тяжести	ЭРХПГ	Количество патологических признаков	УЗИ / КТ
Норма	Нормальные главный и боковые протоки	0	Нормальные размеры и форма железы, гомогенная паренхима, ширина главного протока меньше 2 мм
Сомнительный ХП	ГП нормальный, менее 3 измененных боковых протока	1	Главный проток расширен до 2–4 мм Умеренное увеличение железы (не более чем в 2 раза) Неоднородная паренхима
Легкая	ГП нормальный, 3 и более измененных боковых протока	2	Ширина ГП от 2 до 4 мм Неравномерная ширина протоков; умеренное увеличение железы в размере (не более чем в два раза) Неоднородность паренхимы с участками повышенной и пониженной эхогенности
Умеренная	Измененный ГП и его ответвления (более 3)	3	Полости (менее 10 мм) Повышение эхогенности стенки и неравномерный просвет ГП Неравномерный контур железы за счет ее локальных увеличений
Тяжелая	Большие полости (более 10 мм) Внутрипротоковые кальцинаты Обструкция и стриктуры протоков Существенное расширение или неравномерность ГП	4	Большие полости (более 10 мм); очаги панкреонекроза; Внутрипротоковые кальцинаты Дефекты наполнения протоков (КТ с в/в контрастированием) Обструкция протоков (ширина более 4 мм) Неравномерность ГП Значительное увеличение железы в размерах (более чем в 2 раза); изменения соседних органов

1. купирование болевого синдрома и предотвращение развития панкреонекроза;
2. уменьшение токсемии, приводящей к полиорганной недостаточности;
3. устранение экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ;
4. создание функционального покоя ПЖ;
5. предотвращение рецидивирования при сохраняющемся этиотропном факторе [1–3, 5, 7, 10, 11, 14–19].

Основные задачи лечения ХП — устранение боли и мальабсорбции. Парентерально вводят спазмолитики и анальгетики: анальгин (2 мл 50-процентного раствора), баралгин (5 мл), триган Д (3–5 мл), кеторол (30 мг), но-шпу, галидор, нередко комбинируя их с введением антигистаминных препаратов: димедрола 2 мл 1-процентного раствора, супрастина 1–2 мл 2-процентного раствора, тавегила 2 мл 0,1-процентного раствора. Антигистаминные препараты, помимо основного действия, оказывают также седативный и противорвотный эффекты, что в данном случае весьма полезно. Только при отсутствии эффекта прибегают к помощи наркотических анальгетиков (промедол), так как они усиливают спазм сфинктерной системы.

Отсутствие эффекта от введения промедола является показанием к применению нейролептаналгезии (НЛА): 2,5–5,0 мг дроперидола вместе с 0,05–0,10 мг фентанила. Нужно помнить, что при мучительной тошноте и повторной рвоте прием *per os* анальгетиков и спазмолитиков малоэффективен [1–3, 5, 7–10, 11, 13–15].

Прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) приводит к подавлению продукции соляной кислоты и опосредован-

но к снижению секреции ПЖ, уменьшению давления в ее протоках и предупреждению повреждающего действия ферментов на паренхиму ПЖ и ткани организма.

В период обострения омепразол назначается по 20 мг два раза внутрь или 40 мг внутривенно, лансопразол по 30 мг два раза в сутки в течение 7–10 дней, затем препарат принимается один раз в день в течение хотя бы трех недель. Одним из наиболее безопасных ИПП с наименьшим лекарственным взаимодействием является пантопразол: капсулы по 40 мг, внутрь 1–2 раза в сутки [5, 8, 9, 12, 15, 19].

Воздействием, направленным на уменьшение давления в протоках ПЖ за счет непосредственного влияния на активность органа, а также за счет снижения желудочной секреции (подавления выброса гастрина), является введение синтетического аналога соматостатина — октреотида по 100 мкг три раза в сутки в течение первых пяти дней [2, 3, 5, 12, 14, 12, 19].

Хороший эффект дает применение селективного спазмолитика мебеверина (дюспаталин, спарекс) в дозе 200 мг два раза в день *per os* [4–9, 15, 19].

В первые часы заболевания, особенно при обострениях ХП тяжелой степени, сопровождающихся выраженной гиперферментемией и наличием мультиорганных поражений, рекомендуют внутривенное применение поливалентного ингибитора протеаз аprotинина, инактивирующего циркулирующие в кровотоке панкреатические ферменты. Мощным ингибитором протеаз является габексата мезилат; 100 мг препарата разводят в 500 мл 5-процентного раствора глюкозы или Рингера и вводят со скоростью 7–8 мл в минуту 1–3 раза в сутки. Считается, что введение

ингибиторов протеаз на более поздних стадиях течения заболевания и в меньших дозировках не только экономически невыгодно, но и патогенетически необоснованно. Следует отметить, что из всех блокаторов протеаз только габексат, низкомолекулярный ингибитор трипсина, проникает в паренхиму ПЖ и парапанкреатические ткани, блокируя активированные протеазы. Препарат назначают по 100 мг внутривенно капельно на 500 мл 5-процентной глюкозы в течение 7–10 дней от начала атаки панкреатита [4–9, 11–14, 23–25].

При тяжелых обострениях ХП с повышением гематокрита (Ht) и наличием отека ПЖ в течение первых дней показано внутривенное введение жидкостей: растворы электролитов (квартасоль 800 мл в сутки), аминокислот (инфезол), реополиглюкин (400 мл в сутки), 10-процентный раствор альбумина (100 мл в сутки), 5–10-процентный раствор глюкозы (400–800 мл в сутки), что наряду с уменьшением болевого синдрома и токсемии снижает риск гиповолемического шока [1–3, 5, 7, 12, 14–19].

При выраженном гастро- и дуоденостазе проводят непрерывную аспирацию желудочного содержимого с помощью тонкого зонда, желательна с определением уровня pH [1, 2, 5, 7–10, 13, 14].

Нередко обострения ХП осложняются перипанкреатом (виден при УЗИ и КТ) и холангитом. В этих случаях назначают антибиотики: оксамп по 1,0–1,5 г четыре раза в сутки внутримышечно в течение 7–10 дней или цефобид (цефоперазон) по 1–2 г два раза в сутки внутримышечно либо внутривенно, или цефуоксим аксетил (аксетин, зинацеф) по 1 г три раза в сутки внутримышечно либо внутривенно в течение 7–10 дней. В амбулаторной практике применяют доксициклин по 0,1 г 1–2 раза в сутки на протяжении 6–8 дней или цефспан (цефиксим, супракс) по 0,05–0,10 г два раза в сутки внутрь в течение 7–10 дней [2, 5, 9, 12, 19].

Продолжительность стационарного лечения при тяжелой форме ХП может достигать 28–30 дней [2, 6–8, 9, 11, 12, 13].

Показаниями к оперативному вмешательству на поджелудочной железе являются:

- вируснохолангит;
- стриктура протока поджелудочной железы и
- гипертензия в дистальных (по отношению к стриктуре) его отделах;
- тяжелые болевые формы хронического панкреатита, не поддающиеся комплексному медикаментозному лечению [1, 2, 5, 7–10, 13–15, 19].

После купирования болевого синдрома, обычно с четвертого дня от начала лечения, применяются:

1. дробное питание с ограничением животного жира;
2. заместительная терапия (ферментами).

Клинические показания для проведения заместительной ферментной терапии при ХП:

- верифицированная стеаторея;
- хроническая диарея, полифекалия;
- нутритивная недостаточность;

- перенесенный панкреонекроз, тяжелый ХП (кальцификация паренхимы ПЖ или внутрипротоковые кальцинаты в сочетании с расширением гПП);
- перенесенные оперативные вмешательства на ПЖ с нарушением нормального пассажа пищи;
- состояние после любых хирургических вмешательств на железе с признаками внешнесекреторной недостаточности [1–3, 11–13, 21–24].

Пациентам с клинически выраженной стеатореей (неоформленный, с жирным блеском, зловонный стул в большом количестве) рекомендуется назначение ферментов ПЖ на основании клинических данных. При ХП с признаками нутритивной недостаточности (потеря в весе, гипотрофия мышц, остеопороз, признаки гиповитаминоза) назначение заместительной ферментной терапии может быть показано даже без верификации стеатореи [4–9, 11–14, 23–25].

Микротаблетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, значительно эффективнее таблетированных препаратов при лечении стеатореи, поскольку имеется улучшенная фармакокинетика, обеспечивающая более вероятный контакт ферментов с химусом и большую площадь контакта. Минимикросферы в диаметре от 1,0 до 1,2 мм эвакуируются одновременно с пищей. Их эффективность на 25 % выше по сравнению с микросферами или микротаблетками размером 1,8–2,0 мм. Таким образом, на прогноз эффективности заместительной ферментной терапии определено будет влиять выбор лекарственного средства. В различных препаратах панкреатина содержание липазы, протеазы и амилазы неодинаково. Пациент должен получать не менее 25–40 тыс. ед. липазы на основной прием пищи и 10–25 тыс. ед. на промежуточный прием. Эффективность заместительной ферментной терапии более высока при назначении ферментов во время или сразу после еды [5, 13, 17];

3. продолжают прием внутрь ранитидина 150 мг два раза или фамотидина 20 мг два раза в день. Для нормализации функции сфинктера Одди показано назначение селективных спазмолитиков одестона или дицетела в течение 2–4 недель. При наличии гастро- и (или) дуоденостаза используются мотилак (домперидон), итоприд, тримедат [1, 4, 5, 6, 8–10, 12, 15, 19].

При стойком улучшении после окончания обострения больные ХП могут быть направлены на курорты с питьевой минеральной водой [2, 5, 7–10, 12, 13, 19].

Список литературы

1. Кучерявый Ю. А. Пациент с хроническим панкреатитом: ошибки ведения, возможные причины и пути решения // гастроэнтерология. — Приложение Consilium medicum. — 2011; 1: 46–55.
2. Комаров Ф. И., Осадчук М. А., Осадчук А. М. Практическая гастроэнтерология. — М.: «МИА», 2010. — 480 с.
3. Богер М. М. Панкреатиты. Новосибирск, 1984. 198 с.
4. Охлобыстин А. В. Современные возможности терапии хронического панкреатита / А. В. Охлобыстин, Н. Баярмаа // Врач. — 2010. — № 2. — С. 10–14.

5. Сковорцов В. В. Внутренние болезни. — М.: Эксмо, 2014. — 1072 с.
6. Сковорцов В. В., Тумаренко А. В. Клиническая гастроэнтерология: краткий курс / В. В. Сковорцов, А. В. Тумаренко. — Санкт-Петербург: Спецлит, 2015. — 183 с.
7. Сковорцов В. В., Тумаренко А. В. Первая врачебная помощь при обострении хронического панкреатита // Справочник врача общей практики. — 2010. — № 11. — С. 26–31.
8. Тумаренко А. В., Сковорцов В. В. Диагностика и лечение хронического панкреатита // Терапевт. — 2013. — № 8. — С. 25–36.
9. Сковорцов В. В., Тумаренко А. В. Актуальные вопросы диагностики и лечения хронического панкреатита // Медицинский алфавит. Фармакотерапия. — 2014. — № 1. — С. 24–28.
10. Тумаренко А. В., Сковорцов В. В. Место заместительной ферментной терапии в лечении хронического панкреатита в детском возрасте // Медицинский совет. — 2014. — № 14. — С. 72–76.
11. Внутренние болезни по Т. Р. Харрисону. Под редакцией Э. Фаучи, Ю. Браунвальда. В 10 томах. Практика, Москва, 2005.
12. Гастроэнтерология: Клинические рекомендации / Под ред. В. Т. Ивашкина. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 208 с.
13. Ивашкин В. Т., Маев И. В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2014. — № 14. — С. 70–97.
14. Ивашкин В. Т., Хазанов А. И., Пискунов Г. Г. и др. О классификации хронического панкреатита // Киш. мед. — 1990. — 10: 96–9.
15. Бахтин В. А., Янченко В. А., Прокопьев В. С. К вопросу о классификации хронического панкреатита // Вятский медицинский вестник. — № 2–4. — 2009.
16. Галова Е. А. Хронический панкреатит: тактика ведения пациентов // Медицинский совет. — № 4. — 2013.
17. Маколкин В. И., Овчаренко В. И. Внутренние болезни. М., Медицина, 2004. С. 353–365.
18. Клярская И. А., Вильцанюк И. А. Опыт применения препарата «Панграл 20 000» у больных хроническим панкреатитом. // Крымский терапевтический журнал. — 2008. — № 1. — т. 11. — С. 65–70.
19. Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М. Панкреатогенный сахарный диабет // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007. — № 6. — С. 11–16.
20. Kleeff J., Friess H., Korc M., Buchler M. W. Chronic pancreatitis: pathogenesis and molecular aspects // Ann. Ital. Chir. — 2000. — Vol. 71 (I). — P. 3–10.
21. Anderson D. K. The Evolution of the Surgical Treatment of Chronic Pancreatitis / D. K. Anderson, C. F. Frey // Ann. Surg. — 2010. — Vol. 251. — P. 18–32.
22. Banks P. A. The management of acute and chronic pancreatitis / P. A. Banks, D. L. Conwell, P. P. Toskes // Gastroenterol. Hepatol. (NY). — 2010. — Vol. 6, № 2, Suppl. 3. — P. 1–16.
23. Dellefesen S. Fibrogenesis in alcoholic chronic pancreatitis: the role of tissue necrosis, macrophages, myofibroblasts and cytokines / S. Dellefesen, B. Spas, B. Feyerabend et al. // Mod. Pathol. — 2006. — Vol. 19, № 8. — P. 1019–1026.
24. Pandolfi S. J. Investigating the pathobiology of alcoholic pancreatitis / S. J. Pandolfi, A. Lugea, O. A. Mareninova et al. // Alcohol Clin. Exp. Res. — 2011. — Vol. 35, № 5. — P. 830–837.
25. Stevens T. Endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis / T. Stevens, M. A. Parsi // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16, № 23. — P. 2841–2850.



**BEST OF
EASL | ENDORSED
EVENT**



**WHITE
NIGHTS OF
HEPATOLOGY
2017**

WHITE NIGHTS OF HEPATOLOGY 2017

Saint-Petersburg, June 8-9, 2017

IX Международная конференция «Белые ночи гепатологии — 2017» Гепатит С — 2017: оптимизируем терапию для каждого пациента

Под эгидой Европейской ассоциации по изучению печени (EASL)

Дорогие коллеги!

В Санкт-Петербурге под эгидой Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) 08–09 июня состоится конференция «Белые ночи гепатологии — 2017». В этом году в рамках мероприятия будет представлен образовательный курс «Гепатит С — 2017: оптимизируем терапию для каждого пациента».

В работе конференции по традиции примут участие ведущие отечественные и зарубежные специалисты в области гепатологии. Приглашенные лекторы, ученые с мировым именем, члены EASL, профессора рассмотрят широкий спектр проблем,

посвященных противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов и ее побочных эффектов.

В период работы конференции докладчики и гости смогут посетить специализированную выставку.

Благодарим вас за участие в конференции «Белые ночи гепатологии — 2016» и с нетерпением ждем в прекрасном Санкт-Петербурге. Наши совместные усилия, несомненно, позволят этому событию пройти с большим успехом!

Сопредседатели конференции: член-корреспондент РАН К. В. Жданов и профессор В. А. Исаков.

**Официальный язык мероприятия:
английский.**

Даты мероприятия: 08–09 июня 2017 года.

Количество участников: 1 000 человек.

Место проведения: отель Crowne Plaza Airport
г. Санкт-Петербург, Стартовая ул., 6).



120 лет со дня рождения В.Х. Василенко

XII Национальный конгресс терапевтов

22–24 ноября 2017 года

Москва  КРОКУС ЭКСПО

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Оргкомитет:

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

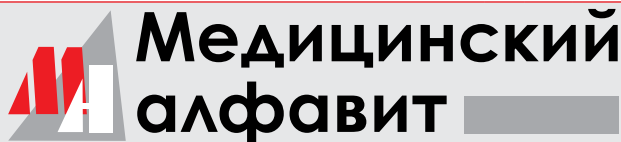
18+ Реклама

Конгресс-оператор:



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

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2017 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____
 Адрес (с почтовым индексом) _____
 Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит. Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит. Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит. Больница — все для ЛПУ» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит. Неотложная медицина» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит. Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит. Современная поликлиника» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит. Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит. Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит. Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит. Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит. Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит. Артериальная гипертензия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2017 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2017 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию.
3. Отправить бланк-заказ и квитанцию (или их копии) по почте по адресу: 129344, Москва, ул. Верхоянская, д.18 к. 2; или по факсу: (495) 616-48-00, 221-76-48, или по e-mail: medalfavit@mail.ru



Надежное
Прикрытие
Возможных
Последствий

Выбери свободу



НОЛЬПАЗА® **НОВИНКА**
№ 56



Эффективность и безопасность терапии Нольпазой доказана в клиническом исследовании **PAN-STAR** ⁽¹⁾



Пантопразол (Нольпаза®) – ИПП с наименьшим потенциалом лекарственного взаимодействия – клинически доказано ⁽²⁾



Нольпаза® занимает **первое место** среди назначений ИПП гастроэнтерологами крупнейших городов России ⁽³⁾

Источники информации: 1. Korthouwer R., Lebar N. and Barbič-Zagar B. Clinical studies with Krka's proton pump inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux disease reviewed. Krka Med Farm 2014; 26 (38): 92-102. 2. Исаков В.А. Лекарственные взаимодействия ингибиторов протонной помпы: обновленные данные. Best clinical practice. 2014; 2. 3. Настоящая информация основана на исследованиях, проводимых ООО «Синовейт Комкон», и действительна по состоянию на ноябрь 2015.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1

Тел.: (495) 981-10-95. Факс: (495) 981-10-91. E-mail: info@krka.ru, www.krka.ru

KRKA

Язва? Гастрит? НОВОБИСМОЛ®

висмута трикалия дицитрат

реклама



- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- Хронический гастрит и гастродуоденит
- Эрадикация *Helicobacter pylori*¹

Режим дозирования

Взрослым и детям старше 12 лет:
1 таб. 3 раза/сут. и 1 таб. на ночь или по 2 таб.
2 раза/сут.

Детям в возрасте от 8 до 12 лет:
1 таб. 2 раза/сут.

Препарат применяется за 30 минут до еды. Курс лечения 4-8 недель.
1 Хеликобактер пилори

Детям в возрасте от 4 до 8 лет:
8 мг/кг/сут.; суточную дозу разделяют
на 2 приема.



obc pharm

РУ: ЛП-001879 от 01.06.2016; АО «ФП «Оболenskoe» www.obolenskoe.ru.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ