

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал

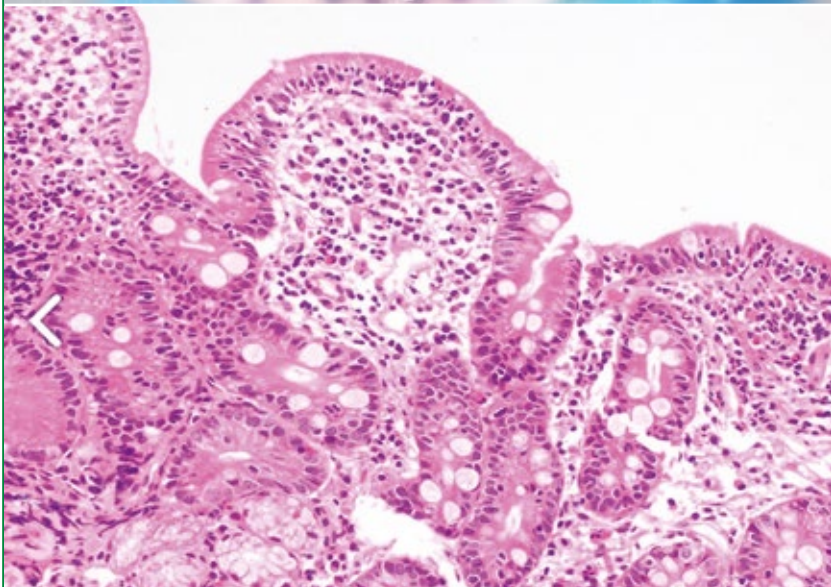
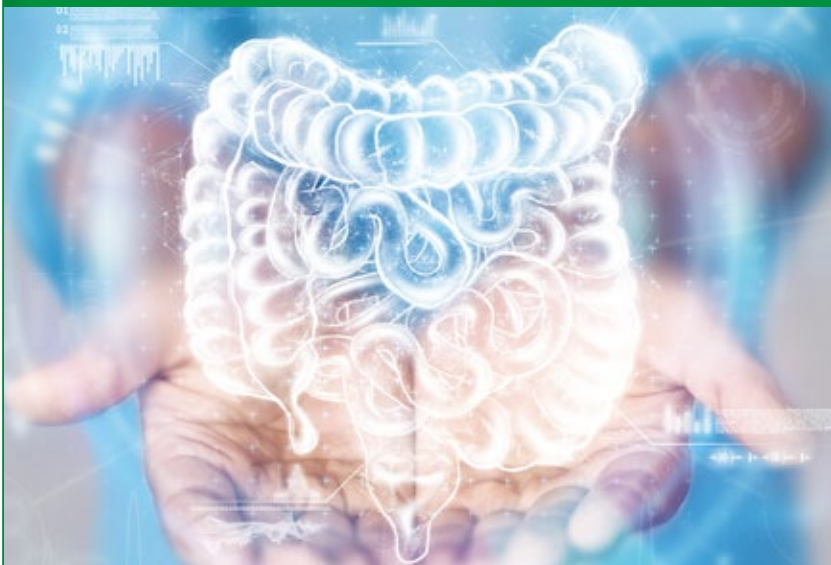
Клинический протокол  
диагностики и лечения.  
Целиакия (глютеновая  
энтеропатия) у взрослых

Жизнь и кредо врача  
Юрия Петровича Шумкова

Липиды крови и частота  
дислипидемий у больных  
острым и хроническим  
панкреатитом, раком  
поджелудочной железы

Современные представления  
о механизмах развития  
и предикторах тяжести  
язвенного колита

Клинико-ультразвуковые  
характеристики  
поражения энтезисов  
при воспалительных  
заболеваниях кишечника



№ 8 (168), 2022

Гастроэнтерология  
Гепатология



ИНГИБИТОР ПРОТОННОГО НАСОСА

# ПАНТАП® 40

Пантопрозол

Показания к применению:

- рефлюкс-эзофагит
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- эрадикация с *Helicobacter pylori* в комбинации с антибактериальными препаратами
- синдром Золлингера-Эллисона или другие состояния, характеризующиеся патологической желудочной гиперсекрецией



РК-ЛС-5№014805, от 14.07.2016г. Без ограничения срока действия

## Способ применения и дозы

Кишечнорастворимые таблетки ПАНТАП®40 не следует жевать или раскусывать; они должны проглатываться целиком и запиваться достаточным количеством жидкости. Прием препарата необходимо осуществлять перед едой. Симптоматическое улучшение у больных может начинаться приблизительно через один день лечения ПАНТАП®40, но может потребоваться 7 дней для достижения полного исчезновения симптомов. *Рефлюкс-эзофагит*: взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 1 таблетке в день, при необходимости дозу можно увеличить до 2-х таблеток в день. Рекомендуемый курс лечения 4 недели, при необходимости лечение можно продлить еще до 4-х недель. *Взрослым*: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Рекомендованная пероральная доза препарата 40 мг один раз в день, при неэффективности можно назначать по 80 мг в сутки. Курс лечения 2 недели при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, в некоторых случаях в течение следующих 2 недель терапии; 4 недели при обострении язвенной болезни желудка, в некоторых случаях в течение следующих 4 недель терапии. Рекомендуемая доза при противорецидивном лечении язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки – по 20 мг в сутки.

*Эрадикация Helicobacter pylori*: рекомендованы следующие комбинации

1. ПАНТАП®40 по 40 мг 2 раза в сутки амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки.
2. ПАНТАП®40 по 40 мг 2 раза в сутки метронидазол по 400 - 500 мг 2 раза в сутки (или 500 мг тинидазола) кларитромицин по 250 - 500 мг 2 раза в сутки.
3. ПАНТАП®40 по 40 мг 2 раза в сутки амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки метронидазол по 400 - 500 мг 2 раза в сутки (или 500 мг тинидазола).

В случае комбинированной терапии для эрадикации *H. pylori*, вторая таблетка должна быть употреблена за 1 час до вечернего приема пищи. Комбинированная терапия проводится в течение 7 дней и может быть продолжена еще 7 дней (общая продолжительность лечения до 2 недель). Дальнейшее лечение возможно после рассмотрения рекомендаций по дозированию препарата при язве двенадцатиперстной кишки и желудка. При монотерапии ПАНТАП®40 у пациентов с отрицательным результатом на *H. pylori* могут быть использованы следующие дозировки. Синдром Золлингера-Эллисона или другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией. Лечение начинают с 80 мг в сутки. При необходимости дозу можно титровать, повышая или снижая, в зависимости от показателей желудочной секреции. Дозы, превышающие 80 мг в сутки, необходимо распределить на два приема. Возможно временное повышение дозы свыше 160 мг, но только на период адекватного контроля желудочной секреции. Курс лечения не ограничен, и зависит от клинической необходимости. *Особые группы пациентов*: у пациентов с выраженными нарушениями функции печени суточная доза препарата не должна превышать 20 мг. Не следует применять ПАНТАП®40 в комбинированной терапии для эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени. Коррекции дозы не требуется пациентам пожилого возраста и пациентам с нарушениями функции почек.

## Побочные действия

*Не часто*: головокружение, головная боль, вздутие живота, сухость во рту, тошнота, рвота, диарея, запор, абдоминальная боль и дискомфорт, кожная сыпь, зуд, экзантема, астения, утомляемость и недомогание, повышение активности почечных ферментов (трансаминаз), нарушение сна.

## Противопоказания

Гиперчувствительность к любому составляющему компоненту препарата, другим замещенным бензимидазолам, совместное применение пантопрозола с атазанавиром, беременность и период лактации.

## Лекарственные взаимодействия

Следует обратить внимание на одновременный прием с препаратами, всасывание которых является pH-зависимым, например кетоконазол, итраконазол, позаконазол, эрлотиниб, в том числе с препаратами, назначавшимися незадолго до курса лечения ПАНТАП®40, ввиду изменения абсорбции данных препаратов. Одновременный прием ПАНТАП®40 и атазанавира значительно снижает эффективность последнего. При совместном применении фенпрокумона или варфарина, было отмечено несколько единичных случаев изменения Международного нормализационного отношения (МНО или INR). Поэтому для больных, проходящих лечение кумариновыми антикоагулянтами (например, фенпрокумоном или варфарином), рекомендуется следить за протромбиновым временем/МНО после начала, окончания или во время нерегулярного применения ПАНТАП®40. ПАНТАП®40 обладает низким потенциалом взаимодействия с системой цитохрома P450. Поэтому риск побочных реакций, вызванных взаимодействием ПАНТАП®40 с другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохром P450, может считаться минимальным. Специальные исследования не выявили клинически значимого взаимодействия ПАНТАП®40 с кофеином, карба-мазепином, диазепамом, этанолом, диклофенаком, глибенкламидом, напроксеном, метопрололом, нифедипином, фенитоином, пироксикамом, теофиллином, оральными контрацептивами, содержащими левоноргестрел и этинилэстрадиол. При одновременном приеме с антибиотиками, такими как кларитромицин и амоксициллин; с метронидазолом, взаимодействия не выявлено. Взаимодействия с антацидами при одновременном приеме не выявлено.

## Особые указания

*Применение в педиатрии*: из-за недостаточного количества данных по безопасности и эффективности, не рекомендуется применение препарата ПАНТАП®40 у детей младше 12 лет при рефлюкс-эзофагите. Данных о применении препарата ПАНТАП®40 у детей и подростков до 18 лет при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эрадикации *Helicobacter pylori* и синдроме Золлингера-Эллисона не имеется. *Беременность и лактация*: адекватных данных об использовании пантопрозола при беременности нет. Исследования на животных свидетельствуют о репродуктивной токсичности препарата. Потенциальный риск для человека неизвестен. ПАНТАП®40 не должен применяться во время беременности, если в этом нет очевидной необходимости. Лактацию на период лечения препаратом прекращают. *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*. Следует воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами, требующими повышенного внимания, из-за вероятности головокружений и нарушения зрения.

*Условия отпуска из аптек*: по рецепту.



ЗА ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОБРАЩАТЬСЯ ПО АДРЕСУ:

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика» Республика Казахстан, 050008, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е. E-mail: nobel@nobel.kz  
Тел: +7 (727) 399-50-50 PBX, факс: +7 (727) 399-60-60. Лицензия № ИПОР 64604515P от 09.09.2003г. ISO 9001: 2015 от 10.05.18. www.nobel.kz

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!  
САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ!**



Учредитель:  
ТОО «Masters Trade»  
Журнал зарегистрирован  
в Министерстве связи  
и информации РК  
№14418-Ж, свид. о перерегистрации  
от 24.06.2014 г.  
Зарегистрированный тираж:  
4000 экз.  
Территория распространения:  
Республика Казахстан

Главный редактор:  
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

**Редакционный совет:**

Анохина Г.А. (Киев)  
Абсеитова С.Р. (Нур-Султан)  
Бекбосынова М.С. (Нур-Султан)  
Базарбекова Р.Б. (Алматы)  
Бектаева Р.Р. (Нур-Султан)  
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)  
Джусупов А.К. (Алматы)  
Дущанова Г.А. (Шымкент)  
Жаринов О.И. (Киев)  
Зельцер М.Е. (Алматы)  
Изатуллаев Е.А. (Алматы)  
Жусупова А.С. (Нур-Султан)  
Жангабылов А.К. (Алматы)  
Жанузаков М.А. (Алматы)  
Каменова С.У. (Алматы)  
Кайшибаева Г.С. (Алматы)  
Кузденбаева Р.С. (Алматы)  
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)  
Лепесова М.М. (Алматы)  
Локшин В.Н. (Алматы)  
Мамедов М.Н. (Москва)  
Мукатова И.Ю. (Нур-Султан)  
Нерсесов А.В. (Алматы)  
Нургушаев Е.С. (Алматы)  
Пичхадзе Г.М. (Алматы)  
Сейтбаев А.Н. (Алматы)  
Сейсембеков Т.З. (Нур-Султан)  
Степанов Ю.М. (Днепр)  
Тогизбаев Г.А. (Алматы)  
Тохтарова Н.Н. (Нур-Султан)  
Табеева Г.Р. (Москва)

**Выпускающий редактор:**  
к.м.н. Тебенова Гульмира

**Журналисты:**

Владимирская Валентина,  
Петрова Оксана, Садыкова Умитжан

**Технический редактор:**  
Канахина Оксана

**Выпускающий дизайнер:**  
Тарадай Татьяна

**Фотографы:**

Юсупова Гульжанат, Судак Николай,  
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка  
текстов возможна только с согласия  
авторов.

При использовании материалов ссылка  
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность  
информации несут авторы  
и рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи  
не рецензируются и не возвращаются.  
Редакция может не разделять мнения  
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности  
за этику соблюдения авторских прав  
в статьях.

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены  
редакцией об ответственности за  
рекламу незарегистрированных,  
не разрешенных к применению  
Министерством здравоохранения  
и социального развития РК  
лекарственных средств и различных  
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:  
50016 Республика Казахстан  
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б  
БЦ «Сэт», офис 31А  
тел: +7 (727) 327-72-45  
e-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии  
«Print House Gerona»  
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей

№ 8 (168), 2022

## Гастроэнтерология. Гепатология

### Уважаемые читатели!

Журнал «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященный разделу медицины гастроэнтерология и гепатология, является одним из востребованных направлений и имеет самое большое количество подписанных врачей. В журнале вы найдете статьи о новейших достижениях по профилактике, диагностике, лечению и фармакотерапии заболеваний желудочно-кишечного тракта.

В традиционной рубрике «Клинические рекомендации», которая открывает журнал, представлен Клинический протокол диагностики и лечения. Целиакия (глютеновая энтеропатия) у взрослых.

Рубрика «Мы помним. Всегда будет с нами» посвящена трагически погибшему гастроэнтерологу Юрию Петровичу Шумкову, прекрасному, светлому человеку, профессионалу, врачу от Бога.

В «Актуальной теме» представлены данные по эпидемиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, новым способам определения этиологии и фиброза, а также современные рекомендации по ведению пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Для практических врачей также несомненный интерес вызовут статьи «Клинико-ультразвуковые характеристики поражения энтезисов при воспалительных заболеваниях кишечника», «Клиническое наблюдение псевдомембранозного колита, осложненного множественными перфорациями ободочной кишки».

В «Клубе гастроэнтерологов» обсуждаются новые возможности лечения заболеваний печени. Заболевания печени в обозримом будущем останутся значимой клинической проблемой. Бремя заболеваний печени в современном мире является значительным и имеет тенденцию к увеличению. Патология печени занимает ведущее место в структуре гастроэнтерологической смертности. Это становится основанием для более внимательного отношения к данной проблеме.

В предложенных вашему вниманию статьях каждый врач найдет для себя ту информацию, которая несомненно станет нужной и полезной именно ему, а мы будем рады, что предоставили вам такую возможность.

Продолжается годовая подписка на журнал, информацию вы найдете на сайте [www.chil.kz](http://www.chil.kz)

Желаю вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира



# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения. Целиакия (глютеновая энтеропатия) у взрослых.....7

## МЫ ПОМНИМ. ВСЕГДА БУДЕТ С НАМИ

Жизнь и кредо врача Юрия Петровича Шумкова.....22

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Эффективность и безопасность пантопразола при антитромбоцитарной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца. *Б.С. Искаков* .....24

Липиды крови и частота дислипидемий у больных острым и хроническим панкреатитом, раком поджелудочной железы. *И.Н. Григорьева, О.В. Ефимова, Т.И. Романова* .....33

Возможности применения адеметионина у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Л.Ю. Ильченко*.....38

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Абдоминальная боль при патологии кишечника в первичном звене и влияние рифаксимины (исследование в реальной практике). *Д. Кайбуллаева, М. Федосина, А. Уалиева, Е.В. Кравцова, О.А. Ионина и др.* .....44

Современные представления о механизмах развития и предикторах тяжести язвенного колита. *Е.В. Болотова, К.А. Юмукян, А.В. Дудникова*.....51

Современные антациды в лечении патологии пищевода и желудка. *Э.В. Супрун*.....58

Клинико-биохимическая характеристика больных с различными клиническими проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *В.В. Цуканов, Ю.Л. Тонких, Э.В. Каспаров, А.В. Васютин, О.В. Перетягко*.....64

Эффективность тримебутина в рамках лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и желчных путей: наблюдательное многоцентровое исследование. *И.В. Маев, Д.Н. Андреев* .....70

## ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Клинико-ультразвуковые характеристики поражения энтерисов при воспалительных заболеваниях кишечника. *Г.Р. Гайнуллина, Э.Р. Кириллова, А.Х. Одинова, Д.И. Абдулганиева* .....80

Выбор прокинетики с позиций эффективности и лекарственной безопасности. *Л.В. Тарасова, Д.И. Трухан* .....86

## КЛУБ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ

Клиническое наблюдение псевдомембранозного колита, осложненного множественными перфорациями ободочной кишки. *В.И. Вторенко, А.П. Розумный, В.В. Локтев, В.Г. Михайлов, Р.Р. Мударисов, В.В. Варясин* .....92

Применение препарата «Фортификат Форте» в комплексной терапии хронических диффузных заболеваний печени. *Е.А. Славко, Г.А. Исмаилова* .....97

НОВОСТИ ..... 102

# Итомед®

## итоприда гидрохлорид

### Торговое название

Итомед®

### Международное непатентованное название

Итоприд

### Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой 50 мг

### Показания к применению

Препарат предназначен для лечения симптомов функциональной не язвенной диспепсии, обусловленных снижением моторики ЖКТ:

- вздутие живота
- чувство быстрого насыщения
- **боль или дискомфорт в верхней половине живота**
- анорексия
- **изжога**
- тошнота
- рвота

### Способ применения и дозы

**Доза для взрослых – по 50 мг (1 таблетка) 3 раза/сут до еды.**

**Рекомендуемая суточная доза составляет 150 мг.** Указанная доза может быть снижена с учетом возраста больного, в зависимости от тяжести заболевания. **Доза и длительность лечения зависит от клинического состояния пациента.** Таблетки следует проглатывать целиком, запивая большим количеством жидкости.

Пациенты с нарушением функции печени или почек. Итоприд метаболизируется в печени, и его метаболиты в основном выводятся из организма через почки. Пациенты с нарушением функции печени и почек должны находиться под тщательным контролем врача, а в случае неблагоприятных реакций необходимо принимать соответствующие меры, такие, как снижение дозы или прекращение лечения.

### Состав

Одна таблетка содержит **активное вещество** – итоприда гидрохлорид 50 мг, **вспомогательные вещества**: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный прежелатинизированный, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, оболочка Опадрай II белый 85F18422: титана диоксид Е 171, тальк, спирт поливиниловый, полиэтиленгликоль.

### Описание

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета, с насечкой и диаметром около 7 мм.

### Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта. Итоприд.

Код АТХ A03FA07

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

Итоприда гидрохлорид быстро и практически полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Относительная биодоступность составляет 60%, обусловлена метаболизмом при первом прохождении через печень (*first-pass effect*). Пища не оказывает влияния на биодоступность препарата.

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

### УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя РГУ  
«Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
от «28» октября 2019 г. № 024444

После приема 50 мг итоприда гидрохлорида внутрь максимальная концентрация в плазме крови  $C_{max}$  достигается через 0,5 ч и составляет 0,28 мкг/мл. При повторном приеме препарата в дозе 50–200 мг 3 раза/сут в течение 7 дней фармакокинетика препарата и его метаболитов была линейной, а кумуляция оказалась минимальной. Связывание с белками плазмы крови (в основном с альбумином) на 96%. Связывание с  $\alpha$ 1-кислым гликопротеином составляет менее 15% от общего связывания.

Активно распределяется в тканях, объем распределения составляет 6,1 л/кг. Обнаруживается в высоких концентрациях в почках, тонкой кишке, печени, надпочечниках и желудке. Проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в минимальных количествах. Выделяется с грудным молоком. Итоприд подвергается активной биотрансформации в печени. Идентифицированы 3 метаболита, только один из которых, проявляет небольшую активность, которая не имеет фармакологического значения (примерно 2–3% от таковой итоприда). Первичным метаболитом является N-оксид, который образуется в результате окисления четвертичной аминоксигруппы.

Итоприд метаболизируется в печени под действием флавиновзависимой монооксигеназы 3 (FMO3). Количество и эффективность изоферментов флавиновзависимой монооксигеназы 3 (FMO3) у человека может отличаться в зависимости от генетического полиморфизма, который в редких случаях приводит к развитию аутосомно-рецессивного состояния, известного под названием триметиламинурии (синдром «запаха рыбы»). У больных с триметиламинурией период полувыведения итоприда увеличивается. По данным фармакокинетических исследований *in vivo*, итоприд не оказывает ингибирующего или индуцирующего действия на CYP2C19 и CYP2E1.

Терапия итопридом не влияет на CYP или активность уридиндифосфатглюкуронизилтрансферазы.

Итоприда гидрохлорид и его метаболиты выводятся в основном с мочой. Почечная экскреция итоприда и его N-оксида после однократного приема препарата внутрь в терапевтических дозах у здоровых людей составляла 3,7 и 75,4% соответственно.

Конечный период полувыведения итоприда гидрохлорида составляет около 6 ч.

### Фармакодинамика

Итоприда гидрохлорид усиливает пропульсивную моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) за счет антагонизма с допаминовыми D2-рецепторами и дозозависимого ингибирования активности ацетилхолинэстеразы. Итоприд активирует высвобождение ацетилхолина и подавляет его разрушение.

Итоприда гидрохлорид оказывает специфическое действие на верхний отдел желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ускоряет транзит по желудку и улучшает его опорожнение.

Препарат оказывает также противорвотный эффект за счет взаимодействия с D2-рецепторами, расположенными в триггерной зоне. Итоприд оказывает дозозависимое подавление рвоты, вызванной апоморфином.

Итоприда гидрохлорид не влияет на концентрацию гастрина в плазме крови.

### Побочные действия

Не часто:

- диарея
- запор
- боль в эпигастрии
- повышенное слюноотделение



- тошнота
- желтуха
- повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня билирубина
- головная боль, головокружение, тремор
- лейкопения, тромбоцитопения
- раздражительность, слабость
- нарушение сна
- боли в спине или груди
- повышение гормона пролактина, гинекомастия, галакторея
- повышение уровня мочевины, креатинина в крови

*Редко:*

- аллергические реакции: эритема, кожный зуд, сыпь, анафилаксия

Вышеперечисленные побочные реакции обычно не сильно выражены и исчезают при отмене терапии.

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к итоприду или любому вспомогательному компоненту препарата
- желудочно-кишечное кровотечение, механическая обструкция или перфорация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)
- беременность и период лактации
- детский возраст до 18 лет

### Лекарственные взаимодействия

**Метаболическое взаимодействие вряд ли возможно, т.к. итоприд метаболизируется под действием флавиновзависимой монооксигеназы (FMO), а не изоферментов системы цитохрома P450.** При одновременном применении препарата Итомед® с варфарином, диазепамом, диклофенаком натрия, тиклопидина гидрохлоридом, нифедипином и никардипина гидрохлоридом изменений связывания с белками не наблюдалось. Итоприд усиливает моторику желудка, поэтому он может повлиять на всасывание других одновременно применяемых внутрь препаратов. Особую осторожность следует соблюдать при применении препаратов с низким терапевтическим индексом, а также форм с замедленным высвобождением активного вещества или препаратов с кишечнорастворимой оболочкой. Противоязвенные средства, такие как циметидин, ранитидин, тепренон и цетраксат, не влияют на прокинетическое действие итоприда. Антихолинергические средства могут ослабить эффект Итомеда®.

### Особые указания

С осторожностью следует применять препарат у пациентов, для которых появление холинергических побочных реакций (связанных с усилением действия ацетилхолина под влиянием итоприда), может усугубить течение основного заболевания. Данных о длительном применении препарата не имеется. Особое внимание следует уделять пациентам во время гематологического обследования. При появлении побочных реакций лечение должно быть приостановлено.

Пожилые пациенты, учитывая снижение у них функции печени и почек, должны находиться под постоянным наблюдением врача, для того, чтобы в случае проявления побочных реакций, своевременно провести необходимые мероприятия, например, снизить дозировку или прекратить терапию.

Итомед® может вызвать повышение уровня пролактина. При появлении симптомов галактореи или гинекомастии, необходимо прервать лечение или полностью прекратить. Препарат содержит лактозу, с осторожностью назначать больным с сахарным диабетом. Пациентам, страдающим редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, недостаток Лапп лактазы или мальабсорбция глюкозы и галактозы не следует принимать этот препарат.

Во время лечения не следует применять алкогольные напитки.

### Применение в педиатрии

Учитывая недостаток данных о безопасности и эффективности препарата в педиатрической практике рекомендуется воздержаться от его назначения в детском возрасте.

### Применение при беременности и кормлении грудью

Безопасность применения препарата в период беременности не была проверена, поэтому его применение в период беременности не рекомендуется. Итоприд проникает в материнское молоко. Учитывая недостаток опыта по его применению женщинами во время кормления грудью, препарат не рекомендуется использовать в период лактации. **Особенности влияния лекарственного препарата на способность управления транспортными средствами и потенциально опасными механизмами**

В терапевтических дозах препарат не влияет на скорость психомоторных реакций и концентрацию внимания. При применении препарата Итомед® нельзя исключить снижения концентрации внимания в связи с такими побочными реакциями как головокружение и раздражительность.

### Передозировка

Данных о передозировке препарата у человека не имеются.

**Симптомы:** усиление побочных эффектов.

**Лечение:** при возможной передозировке показано промывание желудка и симптоматическая терапия.

### Форма выпуска и упаковка

По 20 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилдихлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2 или 5 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

### Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре 15 - 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

### Срок хранения

**5 лет**

Не применять по истечении срока годности.

### Условия отпуска из аптек

По рецепту

### Производитель

«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.»

Телчска 377/1, Михле, 140 00 Прага 4

Чешская Республика

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:**

ТОО «ПРОМ.МЕДИК.КАЗ.»

г. Алматы, район Наурызбайский, Микрорайон Рахат, ул. Асанбай Аскаров, д.21/1, н.п.1а; тел. 8(727)260-89-36;

e-mail: sekretar@prommedic.kz

# Клинический протокол диагностики и лечения. Целиакия (глютеновая энтеропатия) у взрослых

Одобен  
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
от «16» июля 2020 года Протокол № 107

## 1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

### 1.1 Код(ы) МКБ-10:

| Код   | Название                         |
|-------|----------------------------------|
| K90.0 | Целиакия. Глютеновая энтеропатия |

### 1.2 Дата разработки протокола: 2019 год.

### 1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

|      |                                                |
|------|------------------------------------------------|
| АГА  | – антиглиадиновые антитела                     |
| АЛАТ | – аланинаминотрансфераза                       |
| АСАТ | – аспартатаминотрансфераза                     |
| АТ   | – антитела                                     |
| БГД  | – безглютеновая диета                          |
| БК   | – болезнь Крона                                |
| БХА  | – биохимический анализ крови                   |
| ВГО  | – Всемирная Гастроэнтерологическая Организация |
| ВОЗ  | – Всемирная Организация Здравоохранения        |
| ВИЧ  | – вирус иммунодефицита человека                |
| ВЗК  | – воспалительные заболевания кишечника         |
| ВКЭ  | – внутрикапсульная эндоскопия                  |
| ГГТП | – гаммаглутамилтранспептидаза                  |
| ГД   | – герпетиформный дерматит                      |
| ДПК  | – двенадцатиперстная кишка                     |
| ЖКТ  | – желудочно-кишечный тракт                     |
| ИЭЛ  | – интраэпителиальный лимфоцит                  |
| ИЗСД | – инсулинозависимый сахарный диабет            |
| МЭЛ  | – межэпителиальные лимфоциты                   |
| ОАК  | – общий анализ крови                           |
| ОБП  | – органы брюшной полости                       |
| РКИ  | – рандомизированные клинические исследования   |
| РЦ   | – резистентная целиакия                        |
| СО   | – слизистая оболочка                           |
| СОЭ  | – скорость оседания эритроцитов                |
| СРК  | – синдром раздраженного кишечника              |
| ТК   | – тонкая кишка                                 |
| УД   | – уровень доказательности                      |
| УЗИ  | – ультразвуковое исследование                  |
| ЭГДС | – эзофагогастродуоденоскопия                   |
| ЦНС  | – центральная нервная система                  |
| ЯК   | – язвенный колит                               |
| АМА  | – антимитохондриальные антитела                |
| АНА  | – антинуклеарные антитела                      |

|          |                                                                                |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------|
| pANCA    | – антинейтрофильные цитоплазматические антитела                                |
| ASCA     | – антитела к <i>Saccharomyces cerevisiae</i>                                   |
| anti     | – антитела                                                                     |
| DGP      | – дезамидированные пептиды глиадина                                            |
| DQ2, DQ8 | – гетеродимеры                                                                 |
| ELISA    | – иммуноферментный метод                                                       |
| EMA      | – эндомизальные антитела                                                       |
| ESPGHAN  | – Европейское Общество Педиатрической Гастроэнтерологии, Гепатологии и Питания |
| HLA-DQ   | – класс антигенов комплекса гистосовместимости                                 |
| Ig A     | – иммуноглобулины A                                                            |
| Ig G     | – иммуноглобулины G                                                            |
| Ig E     | – иммуноглобулины E                                                            |
| tTG      | – тканевая транслугтаминаза                                                    |

**1.4 Пользователи протокола:** гастроэнтерологи, терапевты, врачи общей практики (ВОП), эндоскописты, морфологи, инфекционисты, дерматологи.

**1.5 Категория пациентов:** взрослые.

**1.6 Шкала уровня доказательности:**

- A** Высококачественный метаанализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
- B** Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследование случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
- C** Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
- D** Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

### 1.7 Определение:

Целиакия (глютеновая энтеропатия) – это хроническое аутоиммунное Т-клеточно-опосредованное полисиндромное заболевание, поражающее тонкую кишку, возникающее при употреблении глютен-содержащей пищи у генетически предрасположенных лиц с генотипом HLA-DQ2 или HLA-DQ8 [1, 2].

### 1.8 Классификация:

В зависимости от клинических, иммунологических и гистопатологических характеристик выделены несколько типов целиакии [2, 3] (табл. 1).

Таблица 1. Клинические варианты целиакии

| Тип           | Характеристика клинических проявлений                                                                                                                                                                                                    |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Классическая  | Синдром мальабсорбции с диареей + внекишечные симптомы (анемия, нейропатия, остеопороз, повышенный риск переломов)                                                                                                                       |
| Атипичная     | Анемия, повышение трансаминаз, артрит, дефекты зубной эмали, остеопороз, бесплодие, неврологические симптомы                                                                                                                             |
| Бессимптомная | Положительные серологические и генетические маркеры + характерная гистологическая картина целиакии, отсутствуют клинические симптомы целиакии                                                                                            |
| Латентная     | Положительные генетические маркеры HLA-DQ2 или HLA-DQ8, клинические симптомы глютен-зависимой энтеропатии отсутствуют. Специфические антитела целиакии могут быть как положительными, так и отрицательными.                              |
| Потенциальная | Положительные серологические и генетические маркеры, но без гистологических нарушений слизистой оболочки (СО) тонкой кишки (ТК). Клинические симптомы могут быть или не быть.                                                            |
| Рефрактерная  | Имеются клинические, серологические и гистологические признаки целиакии, но у пациентов нет ответа на безглютеновую диету (БГД). Этот тип связан с осложнениями целиакии: коллагенозный спру, язвенный еюноилеит, интестинальная лимфома |

Течение целиакии характеризуется определенными периодами [4]:

- латентный
- активный
- неполной ремиссии
- полной ремиссии

а) клиническая ремиссия наблюдается при отсутствии субъективных и объективных признаков заболевания на фоне патогенетической диеты;

б) морфологическая ремиссия характеризуется нормализацией толщины, увеличением соотношения

высота ворсинки/глубина крипты, снижением лимфо-плазмочитарной инфильтрации СО ТК.

#### Примеры формулировки диагноза.

- Целиакия, симптомная (типичная) форма, период манифестации; белковоэнергетическая недостаточность питания (кахексия); синдром экссудативной энтеропатии.
- Целиакия, симптомная, период манифестации, железодефицитная анемия.
- Целиакия, симптомная, остеопения; инсулин-зависимый сахарный диабет.

## 2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:

### Диагностические критерии

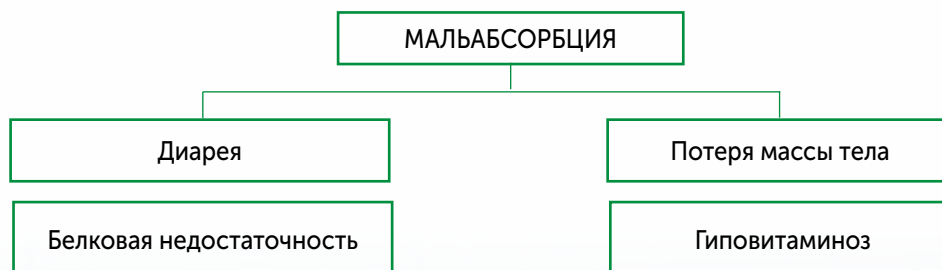


Рисунок 1. Симптомокомплекс синдрома мальабсорбции [8]

Основные проявления целиакии и внекишечные симптомы заболевания [5, 6, 7]. Только у 1/3 пациентов наблюдается классическая форма с мальабсорбцией, основные проявления которой представлены на рисунке 1.

#### Жалобы и анамнез

Если пациент не придерживается БГД, могут развиваться как мальабсорбция, так и внекишечные осложнения. Целиакия у взрослых может проявляться разными клиническими симптомами и синдромами [9, 10, 11]. Характеристики симптомов целиакии и их патогенетические механизмы представлены в таблице 2.



Таблица 2. Клинические симптомы целиакии у взрослых больных

| Характеристика симптомов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Патогенетические механизмы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Синдром мальабсорбции</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Диарея<br>- частота стула                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Диарея обусловлена нарушением всасывания и метаболизма углеводов до жирных кислот, что в результате их осмотической активности способствует выходу воды в просвет ТК.                                                                                                                                                                                                                     |
| Потеря массы тела<br>- от 5 до 30 кг,<br>- нередко кахексия                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Анорекция, рвота вызывают отрицательный баланс между поступлением и потреблением калорий, что приводит к истощению организма.                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Белковая недостаточность<br>- снижение синтеза белков, альбуминов приводит к появлению периферических отеков и асцита.                                                                                                                                                                                                                      | Нарушения гидролиза и всасывания аминокислот, снижение синтеза альбуминов в печени, нарушение пристеночного пищеварения в ТК способствуют белковой недостаточности.                                                                                                                                                                                                                       |
| Гипо-авитаминоз проявляется:<br>- сухостью и шелушением, снижением тургора, пигментацией кожи,<br>- трещины в углах рта, за ушами,<br>- истончение, исчерченность ногтей,<br>- концевые фаланги пальцев в форме «барабанных палочек»,<br>- язык малиново-красного цвета, полированный за счет сглаженных сосочков, афтозные язвочки во рту. | Недостаток витаминов А, D, Е и К развивается в результате нарушения метаболизма в энтероцитах, уменьшения образования мицелл, отсутствия щелочной среды и снижения оттока лимфы в просвете кишечника. Гиповитаминоз В12 обусловлен нарушением синтеза и всасывания витамина в двенадцатиперстной кишке (ДПК), обусловленное панкреатической недостаточностью, низким рН в просвете кишки. |
| <b>Гастроинтестинальные симптомы</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Боли в животе:<br>- непостоянные, «тупого» характера с локализацией в околопупочной области.                                                                                                                                                                                                                                                | Боль и вздутие живота связаны с воспалением, растяжением и утолщением проксимальной стенки ТК.                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Диспепсические симптомы:<br>- нарушение аппетита,<br>- анорексия,<br>- тошнота / рвота.                                                                                                                                                                                                                                                     | Гастродуоденит с развитием атрофических процессов в СО желудка, гипохлоргидрия, нарушение синтеза витаминов являются причинами диспепсии                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Гепатомегалия, повышение трансаминаз печени.                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Целиакия может быть ассоциирована: с первичным билиарным циррозом (3-7 %), аутоиммунным гепатитом (3-6 %), первичным склерозирующим холангитом (2-3 %).                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Внекишечные симптомы</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Нарушения минерального обмена:<br>· судороги,<br>· парестезии, боли в мышцах, костях и/или артралгии,<br>· дефекты зубной эмали                                                                                                                                                                                                             | Нарушение кальциевого обмена и витамина D, остеопороз и остеопения (потеря костной массы), остеомалация.                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Железодефицитная анемия:<br>- бледность кожных покровов,<br>- слабость, головокружение,<br>- ломкость ногтей,<br>- выпадение волос,<br>- «сидеропенический синдром» (нарушение вкуса и обоняния).                                                                                                                                           | У взрослых больных анемия нередко остается единственным симптомом заболевания. Нарушение перевода железа из трехвалентного в двухвалентное, вызванное снижением кислотности желудочного сока или развитием дуоденита, а также быстрым сбросом химуса, может приводить к дефициту железа в организме.                                                                                      |
| Герпетиформный дерматит Дюринга – это герпетические скопления зудящих иссушенных папул и везикул на коже.                                                                                                                                                                                                                                   | Поражение кожи характеризуется гранулированными отложениями IgA в сосочках дермы. При выводе глютена у больных на БГД кожные покровы очищаются.                                                                                                                                                                                                                                           |

#### Физикальное обследование

При осмотре больных отмечают:

- нарушения нутритивного статуса (снижение массы тела, низкорослость),
- периферические безбелковые отеки,
- псевдоатрофии проксимальных групп мышц,
- увеличение живота в размерах – он распластан в форме «лягушачьего»,
- вздутие живота,

- симптомы гиповитаминозов,
- герпетиформный дерматит [4].

При пальпации создается ощущение «наполненности» брюшной полости, обусловленное снижением тонуса кишечных петель, шум плеска в проекции слепой кишки, болезненность в пилорoduоденальной области [11].

У подростков и взрослых пациентов в клинической картине часто доминируют внекишечные проявления [4, 12] (табл. 3).

Таблица 3. Клинические проявления целиакии у взрослых

|                                       |                                                                                                                                              |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Неспецифические симптомы              | хроническая усталость, слабость, утомляемость, раздражительность                                                                             |
| Гастроинтестинальные симптомы         | рецидивирующие боли в животе, вздутие живота, тошнота, запоры, повышение печеночных трансаминаз                                              |
| Изменения со стороны кожи и слизистых | герпетиформный дерматит, алопеция, витилиго, афтозный стоматит, хейлиты                                                                      |
| Изменения со стороны костной системы  | боли в костях, остеопороз, остеомалиция, повторные переломы, артриты, боли в суставах, множественный кариес, дефект зубной эмали низкий рост |
| Гематологические проявления           | рефрактерная к терапии железодефицитная или B12-дефицитная анемия, кровотечения                                                              |
| Неврологические проявления            | головные боли, нарушения сна, депрессия, атаксия, полинейропатия                                                                             |
| Нарушения репродуктивной функции      | задержка полового развития, женское и мужское бесплодие, привычное невынашивание беременности, спонтанные аборт, мертворождения              |

При диагностике целиакии необходимо помнить о высокой частоте ее ассоциации с рядом аутоиммунных и генетических заболеваний [4] (табл. 4).

Таблица 4. Ассоциированные с целиакией заболевания

|                                         |                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Заболевания эндокринной системы         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Сахарный диабет I типа</li> <li>Аутоиммунные заболевания щитовидной железы</li> <li>Болезнь Аддисона</li> <li>Нарушения репродуктивной функции</li> </ul> |
| Неврологические заболевания             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Мозжечковая атаксия;</li> <li>Нейропатия;</li> <li>Эпилепсия</li> </ul>                                                                                   |
| Заболевания сердечно-сосудистой системы | <ul style="list-style-type: none"> <li>Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия;</li> <li>Аутоиммунный миокардит</li> </ul>                                                                   |
| Заболевания гепатобилиарной системы     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Первичный билиарный цирроз</li> <li>Аутоиммунный гепатит</li> <li>Аутоиммунный холангит</li> <li>Синдром Шегрена</li> </ul>                               |
| Хромосомные аномалии                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Синдром Дауна</li> <li>Синдром Шерешевского-Тернера</li> <li>Синдром Вильямса</li> </ul>                                                                  |
| Другие заболевания                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ревматоидный артрит</li> <li>Болезнь Крона</li> <li>Язвенный колит</li> <li>Селективный дефицит IgA</li> </ul>                                            |

**NB!** Осложнения целиакии

У пациентов с целиакией высокий риск развития доброкачественных и злокачественных осложнений и повышенный показатель смертности [13, 14].

**Лабораторная диагностика**

**1. Исследования сывороточных антител**

Анти tTG класса IgA высокочувствительны и

специфичны для целиакии. Они определяются в крови методом непрямой иммунофлуоресценции (нРИФ), иммуноблоттинга (ИБ) и иммуноферментным анализом (ELISA) [15, 16]. Антитела к эндомизиуму (EmA) IgA (anti-IgAEmA) имеют чувствительность 80 % и высокую специфичность (100 %) из всех серологических методов [17].

Антитела против глиадина (anti-IgA АГА или anti-IgG АГА) не являются ни чувствительными, ни специфичными, а также антитела целиакии в кале, моче и слюне имеют низкую эффективность и не должны использоваться в клинике [15].

**NB!** Рекомендации [4, 18]

(1) Антитела IgA-tTG (anti-IgA-tTG) являются единственным тестом для выявления целиакии в любом возрасте (УД А).

(2) Необходимо определение общего IgA наряду с серологическими тестами. Если IgA в дефиците возможен ложноотрицательный результат IgA-tTG (УД В).

(3) У пациентов с селективным общим дефицитом IgA тестирование на основе IgG к дезамидированным пептидам глиадина (DGP) или tTG должно проводиться и при первичной диагностике, и при последующем наблюдении (УД В).

(4) Все серологические тесты должны проводиться, когда пациенты находятся на глютеносодержащей диете (УД А).

(5) Антиглиадиновые антитела (anti-АГА) не рекомендуются для первичного выявления целиакии (УД А).

(6) Скрининговые серологические тесты на целиакию рекомендуются пациентам с аутоиммунными и эндокринологическими заболеваниями (группы риска) без изменения диеты (УД А).

В таблице 5 представлены данные о чувствительности и специфичности тестов, применяющиеся для диагностики целиакии [18].

Таблица 5. Чувствительность и специфичность различных серологических тестов.

| Антиген                            | Тип антитела | Чувствительность (%)<br>(диапазон) | Специфичность (%)<br>(диапазон) |
|------------------------------------|--------------|------------------------------------|---------------------------------|
| Глиадин                            | IgA          | 85 (57–100)                        | 90 (47–94)                      |
|                                    | IgG          | 80 (42–100)                        | 80 (50–94)                      |
| Эндомизий                          | IgA          | 95 (86–100)                        | 99 (97–100)                     |
|                                    | IgG          | 80 (70–90)                         | 97 (95–100)                     |
| Тканевая трансглутаминаза          | IgA          | 98 (78–100)                        | 98 (90–100)                     |
|                                    | IgG          | 70 (45–95)                         | 95 (94–100)                     |
| Деаμιдированные пептиды<br>глиаина | IgA          | 88 (74–100)                        | 90 (80–95)                      |
|                                    | IgG          | 80 (70–95)                         | 98 (95–100)                     |

#### **NB! Рекомендации [18]**

У взрослых пациентов серологические тесты на целиакию следует провести в следующих случаях:

- (1) при наличии клинико-лабораторных данных мальабсорбции (УД А).
- (2) для скрининга бессимптомного члена семьи первой степени родства (УД А).
- (3) при повышении аминотрансфераз в сыворотке крови (УД А).

#### **2. Генетические исследования**

Генетическое исследование предполагает определение наличия у пациента характерных аллелей HLA-DQ2/DQ8. Важно идентифицировать гетеродимеры HLA-DQ2: HLA-DQ2.5 (очень высокая предрасположенность) и HLA-DQ2.2 (низкая предрасположенность). Отрицательный результат теста на HLA-DQ2/DQ8 делает диагностику целиакии очень маловероятной (положительное прогностическое значение > 99 %) и должно использоваться для исключения целиакии, перед решением проведения глютенной нагрузки [19].

DQ8 – гетеродимер кодируется DQA1\*0301 DQB1\*0302. Отрицательные результаты генетического типирования имеют высокую прогностическую ценность, позволяя исключить целиакию.

Ценность генетических маркеров определяется тем, что они не зависят от того, находится ли пациент в момент исследования на БГД или нет [20,21].

#### **NB. Рекомендации [18]**

- (1) Тестирование HLA-DQ2/DQ8 не следует регулярно использовать при первоначальной диагностике целиакии (УД В).

- (2) Тестирование HLA-DQ2/DQ8 должно использоваться при:

- (а) положительной серологии и отсутствии гистологических изменений;
- (б) отрицательной серологии, но наличии гистологических изменений;
- (с) оценке пациентов, у которых не проводилось тестирование до начала БГД;
- (д) имеющих других аутоиммунных и генетических заболеваний (УД В).

#### **Инструментальная диагностика**

##### **1. Эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с биопсией слизистой оболочки залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки:**

- эндоскопическое исследование позволяет выявить уплощение или исчезновение циркулярных складок СО ДПК, поперечную исчерченность складок, ячеистого рисунка или микронодулярной [15, 16], фестончатость дуоденальных складок;
- трещины на складках и мозаичный вид СО;
- уплощение складок;
- уменьшение количества складок, размер и/или исчезновение складок с максимальной инсуффляцией;
- отсутствие ворсинок при увеличении;
- гранулярный вид луковицы ДПК.

Эндоскопические изменения при целиакии [22] могут быть следующими (рис. 2):

Приблизительно у 1/3 диагностированных случаев целиакии эндоскопический вид является полностью нормальным, что не позволяет использовать ЭГДС в качестве основного диагностического метода. Поэтому, при подозрении на целиакию биопсия должна про-



Рисунок 2. Эндоскопические признаки целиакии [23]



## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

водиться даже тогда, когда эндоскопический вид ДПК нормальный [23] (УД А).

Видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ) имеет лучшую чувствительность (89 %) и специфичность (95 %) по сравнению с обычной ЭГДС (92 % против 55 %), однако, неатрофические поражения (Marsh I-II) могут не обнаруживаться. Результаты ВКЭ позволяют выявить стеноз, эрозии, язвы и исключить лимфому, аденокарциному, язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) [24] (УД В).

### 2. Гистопатологические данные

Диагноз целиакии наряду с положительными результатами серологии должен подкрепляться результатами гистологического исследования биоптатов СО ДПК, которое считается «золотым стандартом». Биопсия должна быть выполнена даже если при осмотре складки выглядят нормальными, но имеются клинические подозрения на целиакию, при этом следует провести

ти по меньшей мере 4 биопсии из 4-х квадратов нисходящей и, еще 1 или 2-х из луковицы ДПК [25, 26].

Проведение морфологического исследования должно происходить на фоне употребления обычного количества глютенсодержащих продуктов [4].

По классификации степени энтеропатии по M.N. Marsh (1992), выделяют 3 типа повреждений СО ТК: 1 тип (Marsh 1) – «инфильтративный», 2 тип (Marsh 2) – «гиперпластический» и 3 тип (Marsh 3) – «деструктивный» [27] (рис. 3).

Гистопатология СО ТК при целиакии включает: увеличение количества интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ), различную степень атрофии ворсинок и гиперплазию крипт. Тип 3 указывает на классическую целиакию [27] (УД А).

3 степени атрофических изменений [28,29] включают в себя 5 типов повреждений СО ТК (табл. 6).



Рисунок 3. Типы повреждения слизистой по классификации Marsh M. (1992)

Таблица 6. Гистологическая классификация целиакии Marsh-Oberhuber (1999)

|                | Тип 0 | Тип 1 | Тип 2       | Тип 3а            | Тип 3в             | Тип 3с      |
|----------------|-------|-------|-------------|-------------------|--------------------|-------------|
| Количество ИЭЛ | <40   | >40   | >40         | >40               | >40                | >40         |
| Крипты         | норма | норма | гипертрофия | гипертрофия       | гипертрофия        | гипертрофия |
| Ворсинки       | норма | норма | норма       | умеренная атрофия | выраженная атрофия | отсутствуют |

Выявление при микроскопическом исследовании 2, 3А-С типов повреждения является достаточным основанием для диагностики целиакии у серопозитивных пациентов, даже при отсутствии у них клинических проявлений. Гистологические изменения при различных типах целиакии по классификации Marsh-Oberhuber (1999) представлена на рисунке 4.

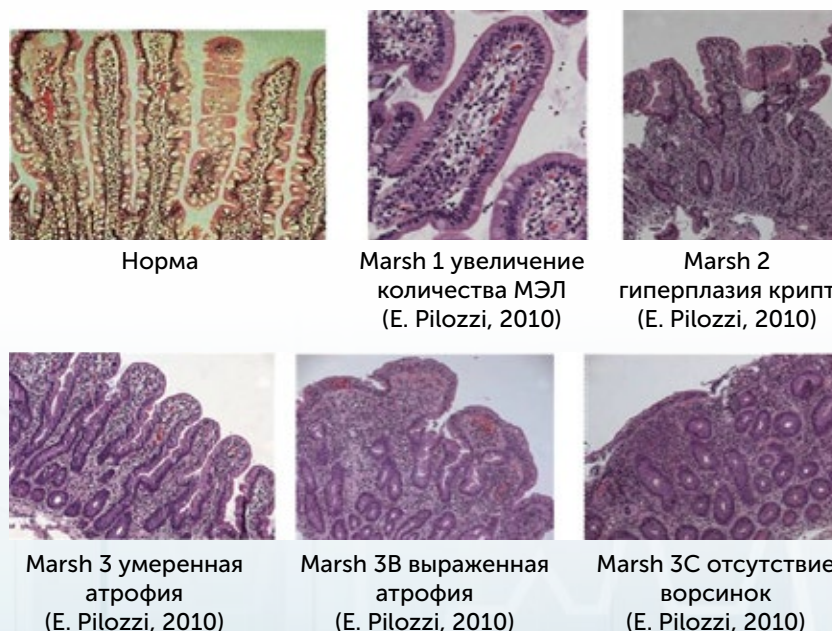


Рисунок 4. Гистологическая классификация целиакии Marsh-Oberhuber [35]

В таблице 7 представлены характеристики стадии повреждения СО ТК целиакии в соответствии с модифицированной классификацией Марша [29].

**Таблица 7. Модифицированная классификация Марша повреждений СО ТК**

|          |                                                                                                                                                                                                                              |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Стадия 0 | Преинfiltrативная слизистая; до 30 % пациентов с герпетиформным дерматитом или глютеновой атаксией имеют внешне неизмененные образцы биопсии СО ТК.                                                                          |
| Стадия 1 | Повышение количества ИЭЛ до более чем 25 на 100 энтероцитов с нормальным соотношением крипт/ворсинок.                                                                                                                        |
| Стадия 2 | Криптовая гиперплазия. В дополнение к повышенному количеству ИЭЛ, наблюдается увеличение глубины крипт без снижения высоты ворсинок.                                                                                         |
| Стадия 3 | Стирание ворсинок. Это – классическое повреждение при целиакии. Несмотря на выраженные изменения СО ТК, у многих пациентов симптомы отсутствуют, и, следовательно, они классифицируются как имеющие субклиническую целиакию. |

В отчете о гистопатологии должно быть четко указано следующее [30]:

1. Количество биопсий (включая луковицу ДПК) и ориентация.

2. Архитектурные особенности – инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками и эозинофилами, а иногда и нейтрофилами собственной пластинки.

3. Присутствие желез Бруннера.

4. Количество по крайней мере 25 ИЭЛ/100 эпителиальных клеток представляет определенное увеличение ИЭЛ (тип 1 по Marsh-Oberhuber).

5. В отчете должен быть сделан вывод, изложенный в соответствии с модифицированной классификацией.

**NB! Рекомендации [30]**

(1) У взрослых при подозрении на целиакию, даже если эндоскопический вид ДПК нормальный, следует проводить биопсию, что повышает диагностику (УД А).

(2) Увеличение ИЭЛ при биопсии ДПК (Marsh 1) не является специфическим для целиакии, однако, при этом следует исключить другие причины (УД А).

(3) Инфекция *H. pylori* часто связана с гистологией Marsh 1, эрадикация может привести к нормализации количества ИЭЛ в ДПК. При подозрении на *H. pylori* необходима биопсия СО желудка или проведение серологии (УД А). Пациентам с моносимптомным/бессимптомным течением целиакии комплекс первичной диагностики (ЭГДС, серологические тесты, HLA-типирование) может быть осуществлен в амбулаторных условиях.

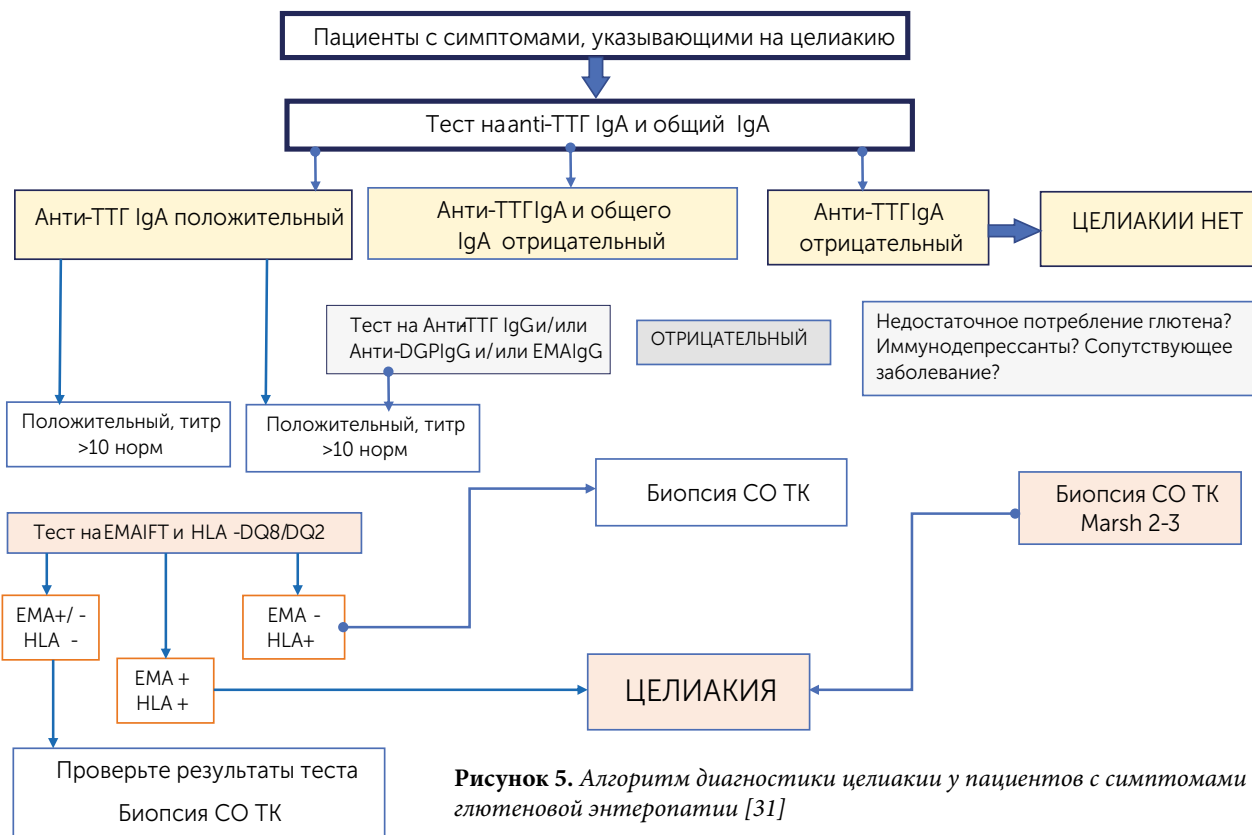
Показания для консультации специалистов.

**Таблица 8. Консультации специалистов при внекишечных симптомах целиакии**

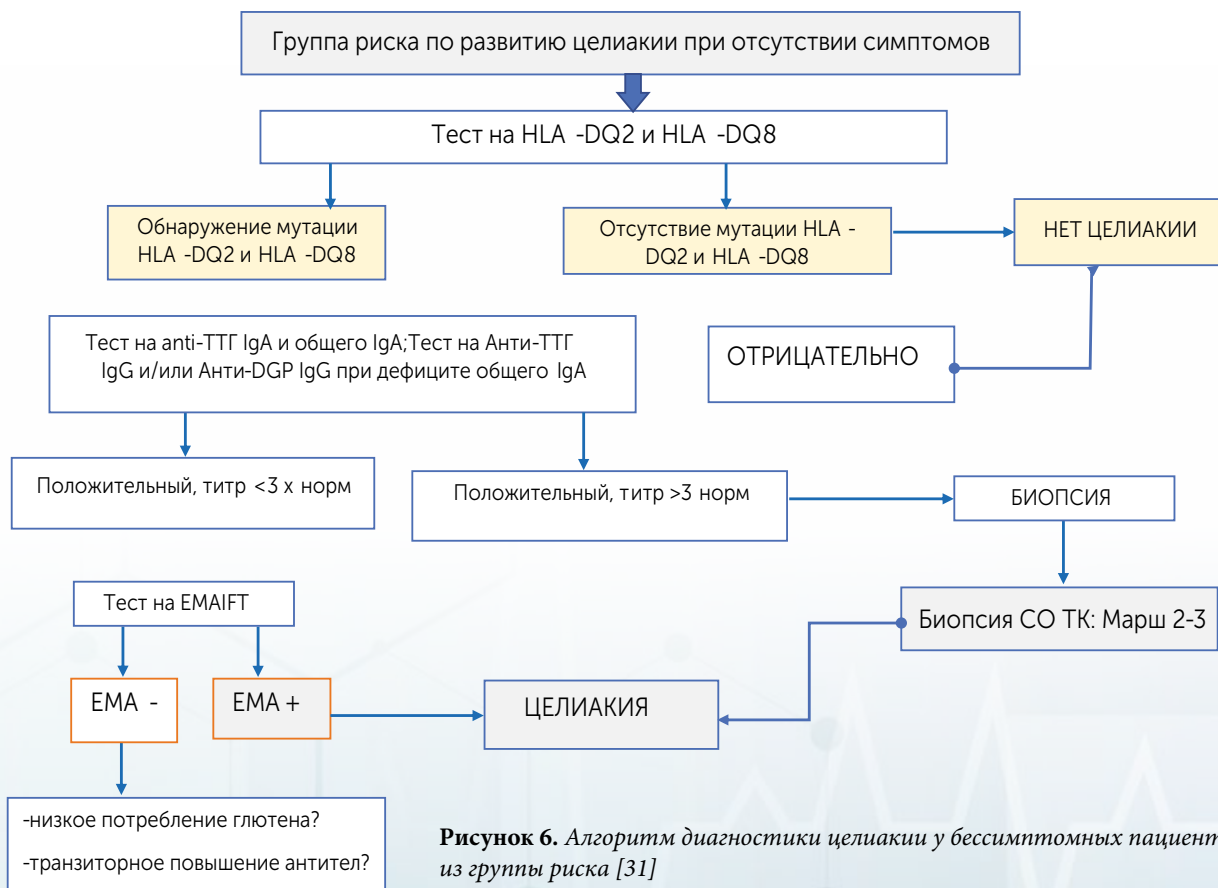
| Показания                         | Клинические признаки                                                                                                                                                                                                                                                          | Специалисты  |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Герпетиформный дерматит           | - Высыпания на коже туловища,<br>- Кожный зуд                                                                                                                                                                                                                                 | Дерматолог   |
| Диарея                            | Жидкий стул                                                                                                                                                                                                                                                                   | Инфекционист |
| Выявление новообразований         | - Злокачественные лимфомы<br>- Аденокарцинома тонкого кишечника<br>- Орофарингеальные опухоли                                                                                                                                                                                 | Онколог      |
| Афтозный стоматит                 | Язвы на слизистой полости рта                                                                                                                                                                                                                                                 | Стоматолог   |
| Сахарный диабет 1 типа,           | - Повышение уровня глюкозы в крови, повышение гликированного гемоглобина, инсулинозависимость                                                                                                                                                                                 | Эндокринолог |
| Аутоиммунный тиреоидит            | - Увеличение щитовидной железы, изменение гормонов, выявление АТПО и АТТГ                                                                                                                                                                                                     |              |
| Аутоиммунный гепатит              | - Гепатомегалия, повышение активности ферментов (АЛАТ, АСАТ, ГГТП, ЩФ), положительные ANA, AMA                                                                                                                                                                                | Гепатолог    |
| Первичный билиарный цирроз печени | - Признаки портальной гипертензии (спленомегалия, отеки, асцит, желудочные, пищеводные и носовые кровотечения), гиперспленизм (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) и печеночная недостаточность (потеря мышечной массы, печеночная энцефалопатия, снижение белка, альбумина) |              |

## 2.1 Диагностический алгоритм (схема)

Диагноз классической (рис. 5) и бессимптомной (рис. 6) целиакии основывается на сочетании клинических, серологических и гистопатологических данных.



**Рисунок 5.** Алгоритм диагностики целиакии у пациентов с симптомами глютеновой энтеропатии [31]



**Рисунок 6.** Алгоритм диагностики целиакии у бессимптомных пациентов из группы риска [31]



NB! Рекомендации [18, 4, 15]

(1) Подтверждение диагноза целиакии должно основываться на клинических данных, положительной серологии и гистологии ДПК (УД А).

(2) Улучшение симптомов или обострение после повторного введения глютена имеет очень низкую прогностическую ценность для целиакии и не должно использоваться для диагностики в отсутствие других доказательств (УД А).

(3) Положительная специфическая серология у пациентов на глютенной диете подтверждает диагноз целиакия (УД А).

(4) У бессимптомных пациентов с положительными (но с низким титром) серологическими тестами рекомендуется биопсия с повторением серологии через 3-6 месяцев (УД D).

(5) В случае повышенного титра tTG и нормальной гистологии биопсия должна быть рассмотрена патологом, знакомым с целиакией (УД С).

(6) Рекомендуется повторить биопсию после введения глютена, если пациент не находился на диете, содержащей глютен (УД С).

(7) HLA-DQ2/8 обязательна. Тестирование на наличие других антител, например, DGP и/или EmA может иметь дополнительную ценность (УД С).

(8) У пациентов с симптомами и/или аномальными

лабораторными анализами с: если оба анти-tTG2 и EmA положительные, тогда вероятна целиакия; если EmA отрицательна, то отсутствие HLA-DQ2/8 исключает целиакию; в присутствии HLA-DQ2/8 целесообразно повторить серологию через 6-12 месяцев (УД В).

(9) Серонегативная целиакия требует тщательной оценки с помощью теста HLA-DQ2/8 и ответа на БГД после исключения других причин (УД С).

Состояния, связанные с повышенным риском целиакии и требующие проведения скрининга [4, 15, 18]:

- Сахарный диабет тип 1
- Аутоиммунное заболевание щитовидной железы
- Аутоиммунное заболевание печени
- Синдром Дауна
- Синдром Тернера
- Синдром Вильямса
- Селективный дефицит иммуноглобулина А (IgA)
- Необъяснимое повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови
- Прямые родственники пациентов с целиакией

## 2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

В таблице 8 представлены дифференциально-диагностические критерии заболеваний, имеющие наиболее сходные клинические симптомы с целиакией.

Таблица 9. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [4, 15, 18]

| Диагноз        | Обоснование для дифференциальной диагностики                                                                                                                                  | Обследования                                                                                          | Критерии исключения диагноза                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| СРК            | Диарея – стул разжиженный, >3-х раз/день, императивные позывы к дефекации; боли в животе 1 раз в неделю за последние 3 месяца, вздутие живота, симптомы связаны со стрессами. | ОАК, УЗИ ОБП, копрограмма, анализ кала на скрытую кровь; колоноскопия; биопсия СО толстого кишечника. | ОАК – отсутствие признаков кровотечения (снижения гемоглобина, количества эритроцитов), отсутствие признаков воспаления (лейкоцитоза, ускоренного СОЭ).<br>Копрограмма – без особенностей. Кал на скрытую кровь – отрицателен.<br>УЗИ ОБП – без изменений.<br>Колоноскопия – визуальная картина СО кишечника без изменений.<br>Гистология СО кишечника – без патологических изменений.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Язвенный колит | Диарея – жидкий стул с примесью слизи, крови, от 5 до 15 и более раз/день, боли в животе постоянные, метеоризм, синдром мальабсорбции (потеря веса, гиповитаминоз).           | ОАК, БХА крови, серологические маркеры; колоноскопия; биопсия толстого кишечника.                     | ОАК – анемия, лейкоцитоз, ускоренная СОЭ.<br>БХА крови – повышение СРБ, креатинина, мочевины, ферритина, снижение общего белка и альбумина, сывороточного железа, витамина Д.<br>Серологические маркеры – антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA).<br>Биологические маркеры – повышение фекального кальпротектина.<br>Копрограмма – эритроциты, лейкоциты в большом количестве, слизь.<br>Колоноскопия – псевдополипоз, сплошное воспаление, эрозии и язвы в СО толстой кишки.<br>Гистология – нарушение архитектоники крипт, крипт абсцессы, трансмуральное воспаление с переходом на подслизистый слой; плазмноклеточная инфильтрация градиент, базальный плазмкитоз; и/или атрофия СО. |

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Болезнь Крона                     | Диарея – жидкий стул с примесью слизи, реже с кровью, от 5 до 15 и более раз/день, синдром мальабсорбции (потеря веса, гиповитаминоз).                                                                                            | ОАК, БХА крови, серологические маркеры; колоноскопия; биопсия толстого кишечника.                                | ОАК – лейкоцитоз, ускоренная СОЭ. БХА крови – повышение СРБ, креатинина, мочевины, ферритина, снижение общего белка и альбумина, сывороточного железа, витамина Д. Серологические маркеры – (+) антитела к <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ASCA). Биологические маркеры – повышение фекального кальпротектина. Копрограмма – лейкоциты в большом количестве, слизь. Колоноскопия – глубокие щелевидные язвы, афты, сочетание участков гиперемии и отека, свищи на различных отделах желудочно-кишечного тракта. Гистология – воспалительный инфильтрат проникает на подслизистый, мышечный слои и на серозную оболочку; базальный плазматитоз; снижение количества бокаловидных клеток со снижением муцина; гранулемы с тенденцией к слиянию. |
| Муковисцидоз кишечника у взрослых | Частый стул; боли в правой половине живота; желтуха; дефицит массы тела, жировой и мышечной массы; гиповитаминоз.                                                                                                                 | ОАК, БХА крови, УЗИ ОБП, копрограмма, анализ кала на скрытую кровь; колоноскопия; биопсия СО толстого кишечника. | ОАМ – лейкоцитоз, ускоренная СОЭ. БХА крови – снижение общего белка и альбумина, повышение трансаминаз, ГГТП, амилазы, глюкозы. Копрограмма – стеаторея, большое количество нейтрального жира, слизь. Анализ кала на скрытую кровь – отрицателен. УЗИ ОБП – диффузные изменения в печени, поджелудочной железе, холелитиаз. Колоноскопия – участки гиперемии СО кишечника. Гистология биоптатов кишечника – лейкоцитарная инфильтрация подслизистого слоя.                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Туберкулез кишечника              | Диарея, чередующаяся с запорами; боли в животе слабой интенсивности, без четкой локализации. Симптомы диспепсии – тошнота. Симптомы интоксикации: выраженная общая слабость, недомогание, субфебрильная температура, потеря веса. | ОАМ, маркеры туберкулеза; колоноскопия; биопсия толстого кишечника.                                              | ОАК – лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг, лимфопения, эозинофилия, ускорение СОЭ. Копрограмма – устанавливает тип нарушения пищеварения, микобактерии не обнаруживаются. Тесты на туберкулез – (+) реакция Манту. Колоноскопия – псевдополипы язвы неправильной формы, ригидность стенок, сужение просвета кишки. Гистология – картина неспецифического воспаления.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

### 3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

**3.1 Немедикаментозное лечение:** режим, диета [15, 32].

Единственным методом лечения целиакии является пожизненная БГД, которая предполагает исключение продуктов, содержащих глютен: это все продукты, имеющие в составе пшеницу, рожь, ячмень. Однако следует помнить, что глютен, помимо хлебобулочных изделий и каш может содержаться в кондитерских изделиях, в том числе в мороженом, шоколаде, соусах, консервах и др.

Молочные продукты лучше исключать, так как ГЭ часто сопровождается гиполактазией.

*Разрешается* употребление риса, гречки, кукурузы, продуктов, богатых белком (мясо, рыба, творог, соя), а также фрукты, овощи, сливочное и растительное масла, яйца.

При переходе на эту диету более чем у 80 % больных

определяется отчетливый эффект. Клиническое улучшение состояния наступает обычно через несколько недель БГД, а нормализация лабораторных маркеров и гистологической картины СО ТК наступает через 3-6 мес.

**NB!** Рекомендации [4, 15, 18]

(1) Пациенты с целиакией должны придерживаться БГД всю жизнь (УД А).

(2) Овес безопасно переносится большинством пациентов, но его применение должно быть осторожным (УД В).

(3) Пациентам следует рекомендовать придерживаться диеты с высоким содержанием клетчатки, дополненной цельнозерновым рисом, кукурузой, картофелем и достаточным количеством овощей (УД В).

### 3.2 Медикаментозное лечение

Медикаментозная терапия при неосложненном течении целиакии не требуется.

### 3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

### 3.4 Дальнейшее ведение:

Одним из важных элементов наблюдения состояния пациентов с целиакией, является диетическое питание – БГД [37, 38].

В течение первого года после установления диагноза необходимо проводить частые наблюдения, чтобы оптимизировать шансы на соблюдение БГД, оказывать психологическую поддержку и оптимально мотивировать пациента к адаптации.

После того, как заболевание станет стабильным, и пациенты без проблем соблюдают БГД, следует начинать ежегодные или двухгодичные наблюдения. Рекомендуется проверить целостность абсорбции ТК, связанных с ней аутоиммунных состояний (в частности, расстройств щитовидной железы и СД1), заболеваний печени и соблюдения диеты путем измерения специфических для целиакии антител (анти-tTG или EmA/DGP) [39].

Обследование в ходе диспансерного наблюдения: опрос, осмотр, измерение роста и массы, копрограмма,

клиническое исследование крови, биохимическое исследование крови (общий белок, печеночные пробы, глюкоза, кальций, фосфор, железо, холестерин, триглицериды); УЗИ ОБП и щитовидной железы, у девочек старше 12 лет – УЗИ органов малого таза, денситометрия поясничного отдела позвоночника; серологическое обследование.

По показаниям проводится ЭГДС с биопсией СО ТК, консультации специалистов (эндокринолога, стоматолога, остеолога, психолога и пр.). Серологическое исследование (IgG, IgA, анти-TTG, AGA) рекомендуется повторять ежегодно с целью объективного контроля за соблюдением БГД.

В случае стойкой ремиссии при установленном диагнозе целиакии, подтвержденном морфологически/гистологически, проведение повторных ЭГДС/биопсий является необоснованным [40].

В таблице 10 представлена систематизированная схема наблюдения за взрослыми пациентами с установленным диагнозом целиакии [18].

Таблица 10. **Схема наблюдения для взрослых пациентов с целиакией**

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| При постановке диагноза (врач и диетолог)        | Физикальное обследование, включая обучение пациента. Диетологическое консультирование опытного диетолога. Рекомендовать скрининг семьи (DQ2/D8) на целиакию. Рекомендовать членство в обществах пациентов с целиакией или в группе поддержки. Серологические тесты (если ранее не было получено). Обычные тесты (общий анализ крови, состояние железа, витамин B12, тесты функции щитовидной железы, ферменты печени, кальций, фосфор, витамин D, денситометрия кости при постановке диагноза). |
| При 2-м визите 3–4 месяца (врач и диетолог)      | Оценить клинические симптомы. Диетический обзор. Серологическая диагностика (IgA-tTG2).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| В 6 месяцев (врач)                               | Оценить клинические симптомы. Диетический обзор. Серологическая диагностика. Повторить обычные тесты.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| В 12 месяцев (врач и диетолог)                   | Оценка симптомов. Физикальное обследование. Диетический обзор. Серологическая диагностика. Повторная ЭГДС с биопсией ДПК.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| В 24 месяца (врач)                               | Оценка симптомов. Диетический обзор. Серологическая диагностика. Тесты на функцию щитовидной железы.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| В 36 месяцев (врач); после этого каждые 1-2 года | Костная денситометрия. Оценить симптомы. Диетический обзор. Функциональные пробы щитовидной железы Другие клинические испытания. Серологическая диагностика.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Ключевыми конечными точками при наблюдении пациентов с целиакии являются отсутствие симптомов и достижение заживления СО ТК [41].

Критериями оценки качества медицинской помощи больным с целиакией являются полнота проведения диагностических мероприятий и эффективность пожизненной БГД (табл. 11).

Таблица 11. **Критерии качества оценки медицинской помощи**

| Критерии качества                                                                                                                            | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности и рекомендаций |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Выполнено определение anti-tTG при диагностике                                                                                               | A                                   | 1                                     |
| Выполнено гистологическое исследование биоптатов СО ТК с определением степени энтеропатии по Marsh-Oberhuber при отсутствии противопоказаний | A                                   | 1                                     |
| Назначена пожизненная БГД – полное исключение продуктов, содержащих глютен и его следы                                                       | A                                   | 1                                     |

**NB!** Рекомендации [18, 40]

(1) Периодическое медицинское наблюдение должно выполняться гастроэнтерологом на наличие новых симптомов и осложнений. Приверженность к БГД должна выполняться диетологом (УД В).

(2) Рекомендуется последующая биопсия ДПК

для мониторинга в случаях отсутствия клинического ответа или рецидива симптомов, несмотря на БГД (УД В.)

(3) Денситометрию следует повторять каждые 5 лет у лиц с высоким риском остеопороза, особенно у пациентов с мальабсорбцией (УД С).



## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

(4) Более короткий интервал (2–3 года) для проведения денситометрии необходим в случае низкой плотности кости или несоблюдения БГД (УД С).

(5) Серология играет важную роль в выявлении продолжающегося повреждения кишечника. Отрицательная серология у пролеченного пациента не гарантирует заживление СО ТК. Постоянно положительная серология обычно указывает на продолжающееся повреждение кишечника и воздействие глютена (УД А).

(6) Пациентам с постоянными или рецидивирующими симптомами, без других очевидных объяснений этих симптомов, следует пройти эндоскопическую биопсию для определения заживления СО ТК даже в присутствии отрицательного anti-IgA tTG2 (УД А).

### 3.5 Индикаторы эффективности лечения:

- купирование клинических симптомов;
- улучшение качества жизни больных;
- восстановление гистологической структуры СО ТК (уменьшение ИЭЛ);
- нормализация показателей периферической крови (гемоглобин, эритроциты);
- БХА – повышение уровня общего белка и альбуминов, железа сыворотки;
- восстановление и нормализация электролитного состава крови (K, Na, Mg, Ca);
- снижение уровней иммуноглобулинов anti tTG, EmA, DGP.

## 4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

### 4.1 Показания для плановой госпитализации [33]:

Пациенты с тяжелыми проявлениями мальабсорбции с рефрактерной целиакией нуждаются в плановой госпитализации для проведения:

- диагностической программы;
- подбора БГД;
- коррекции метаболических нарушений;
- парентерального питания;
- иммуносупрессивной терапии.

Длительность госпитализации может составлять 14 дней и более.

### 4.2 Показания для экстренной госпитализации: нет.

## 5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

### 5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента

Ключевые моменты в лечении больных целиакией:

- 1) консультация с опытным диетологом,
- 2) образование в отношении болезни,
- 3) пожизненное соблюдение БГД,
- 4) диагностика синдрома мальабсорбции:
  - определение содержания общего белка и альбумина в крови;

- определение уровня витамина Д и В12 в крови;
- определение содержания кальция в крови;
- определение содержания ферритина.

5) лечение синдрома мальабсорбции (см. раздел 5.3).

6) продолжительное наблюдение мультидисциплинарной группой специалистов.

### 5.2 Немедикаментозное лечение

Задачи лечебного питания при целиакии:

- нормализация функции органов пищеварения;
- восстановление слизистой оболочки тонкой кишки;
- обеспечение потребности организма в питательных веществах в условиях недостаточного расщепления и переваривания;
- устранение нарушений обмена, возникших в организме.

Безуспешность БГД может быть при:

- 1) ошибочности диагноза;
- 2) при рефрактерном тяжелом варианте целиакии;
- 3) несоблюдении больным диеты.

В этом случае лечение больного зависит от тяжести синдрома нарушенного всасывания и включает восстановление метаболических нарушений.

### 5.3 Медикаментозное лечение:

В медикаментозном лечении нуждаются только пациенты с рефрактерной целиакией, имеющей тяжелое течение с гиповолемией, тяжелой водянистой диареей, ацидозом, гипокальциемией и гипоальбуминемией. Пациенты часто истощаются и имеют недостатки питания, вызванные многолетним не леченным заболеванием.

Лечение рефрактерной целиакии [33, 34, 35, 36]

- Применение глюкокортикоидных препаратов (ГКС) рекомендуется при белково-энергетической недостаточности и в качестве заместительной терапии при надпочечниковой недостаточности (УД В).
- Если пациенты могут принимать пероральные лекарства, на начальном этапе может применяться будесонид в стандартной суточной дозе 9 мг в течение 4–8 недель с постепенным снижением суточной дозы до 6 мг и 3 мг (УД В).
- При нарушениях белкового и водно-электролитного обмена рекомендуется посиндромная терапия, в тяжелых случаях – парентеральное питание (УД В).
- При анемии назначаются препараты фолиевой кислоты (УД В).
- Пациентам с остеопорозом рекомендуется также ежедневный прием витамина D до 800–100 МЕ для увеличения костной массы (УД В).
- При нарушении кальциевого обмена рекомендуется ежедневный прием кальция до 1200–1500 мг, однократно можно принимать не более 600 мг, лучше разделить прием кальция на два приема (УД В).

Перечень основных и дополнительных ЛС, рекомендованных для лечения рефрактерной целиакии, представлен в таблицах 12 и 13.

Таблица 12. **Перечень основных лекарственных средств, рекомендованных при лечении рефрактерной целиакии**

| № | Фармакотерапевтическая группа      | Международное непатентованное наименование ЛС | Способ применения                                                  | УД |
|---|------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----|
| 1 | Кортикостероид системного действия | Преднизолон                                   | 40-60 мг перорально один раз в день, а затем медленно снижают дозу | В  |
| 2 | Глюкокортикостероид                | Будесонид                                     | 9 мг перорально (с кишечным покрытием) один раз в день             | В  |

Таблица 13. **Перечень дополнительных лекарственных средств, рекомендованные при лечении резистентной целиакии**

| № | Фармакотерапевтическая группа         | Международное непатентованное наименование ЛС | Способ применения                               | УД |
|---|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|----|
| 1 | Препараты для парентерального питания | Альбумин                                      | Раствор 100 мл для внутривенного введения       | В  |
| 2 | Кальция карбонат                      | Кальция карбонат                              | 1000-1500 мг/сут перорально в 3-4 дробных дозах | В  |
| 3 | Витамин D                             | Колекальциферол (эргокальциферол)             | 1000-2000 единиц перорально один раз в сутки    | В  |
| 4 | Витамины и витаминоподобные средства  | Фолиевая кислота                              | Таблетка 5 мг в сутки.                          | В  |

**5.4 Хирургическое вмешательство:** нет.

**5.5 Дальнейшее ведение:** смотрите подпункт 3.4 пункта 3.

**5.6 Индикаторы эффективности лечения:** смотрите подпункт 3.5 пункта 3.

#### **Исходы и прогноз**

Поздняя диагностика значительно увеличивает риск развития серьезных осложнений, таких как бесплодие, остеопороз, неврологические нарушения и онкологические заболевания (в частности, Т-клеточной лимфомы тонкой кишки). При строгом пожизненном соблюдении БГД прогноз благоприятный.

При строгом соблюдении БГД более 5 лет риск онкологических заболеваний приближается к популяционному.

Риск возникновения аутоиммунных заболеваний (в особенности аутоиммунного тиреоидита и сахарного диабета 1 типа) и остеопороза остается повышенным, что необходимо учитывать при диспансерном наблюдении.

## **6 ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА**

### **6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

- 1) Исаков Бауржан Самикович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гастроэнтерологии, нутрициологии с курсом гепатологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», врач терапевт высшей квалификационной категории, гастроэнтеролог, Президент научно-практического общества гастроэнтерологов, г. Алматы.
- 2) Капасова Айсулу Тлеугазыевна – магистр медицинских наук, PhD докторант, ассистент кафедры общей врачебной практики с курсом доказательной меди-

цины НАО «Медицинский университет Астана», врач гастроэнтеролог.

- 3) Дербисалина Гульмира Аждадиновна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой общей врачебной практики с курсом доказательной медицины НАО «Медицинский университет Астана».
- 4) Алдашева Жанна Ахметовна – кандидат медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, нутрициологии с курсом гепатологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», г. Алматы.
- 5) Макалкина Лариса Геннадиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии НАО «Медицинский университет Астана».

**6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов:** нет.

### **6.3 Рецензенты:**

- 1) Dilip Mahapatra – MD, professor. (National university of Ireland) Clinical Director Lugh Medical Centre. Dublin. Ireland.
- 2) Бимбетов Бахытжан Рыскулович – доктор медицинских наук, профессор, главный гастроэнтеролог РГП на ПХВ «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан», гепатолог высшей квалификационной категории.

**6.4 Указание условий пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие и/или при наличии новых методов с более высоким уровнем доказательности.

### **6.5 Список использованной литературы:**

1. Bai JC, Fried M, Corazza GR, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. J Clin Gastroenterol. 2013;47(2):121-126.

2. Schuppan D1, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*. 2009 Dec;137(6):1912-33.
3. Zanini B, Caselani F, Magni A, Turini D, Ferraresi A, Lanzarotto F, Villanacci V, Carabellese N, Ricci C, Lanzini A (). "Celiac disease with mild enteropathy is not mild disease". *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2013; 11 (3): 253–8.
4. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Принят на 42-й Научной сессии ЦНИИГ (2–3 марта 2016 г.). *Consilium Medicum. Педиатрия*. (Прил.) 2016; 01: 6-19
5. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010;42:587–595.
6. Turner JM. Diagnosis of Celiac Disease: Taking a Bite Out of the Controversy. *Dig Dis Sci*. 2018;63(6):1384-1391.
7. Vujasinovic M, Tepes B, Volfand J, Rudolf S. Exocrine pancreatic insufficiency, MRI of the pancreas and serum nutritional markers in patients with coeliac disease. *Postgrad Med J*. 2015;91(1079):497-500.
8. Гроздова Т.Ю. Расшифровка целиакии. Электронное периодическое издание «Практическая диетология». 2014. - № 2 (10)
9. Lebwohl B, Rubio-Tapia A, Assiri A, et al. Diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012; 22(4):661-677.
10. van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, et al. Diagnostic Testing for Celiac Disease Among Patients With Abdominal Symptoms. *JAMA*. 2010;303(17):1738.
11. Mulder CJJ, Cellier C. Coeliac disease: changing views. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(3):313-321. doi:10.1016/j.bpg.2005.01.006.
12. Saccone G, Berghella V, Sarno L, Maruotti GM, Cetin I, Greco L, et al. Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(2):225–34.
13. Metzger MH, Heier M, Maki M, et al. Mortality excess in individuals with elevated IgA anti-transglutaminase antibodies: the KORA/MONICA Augsburg cohort study 1989-1998. *European Journal of Epidemiology*. 2006;21:359–365.,
14. Chandesris MO, Malamut G, Verkarre V, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: a review on clinical presentation, diagnosis, therapeutic strategies and perspectives. *Gastroenterologie-clinique et biologique*. 2010;34:590–605.
15. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. WGO Practice Guideline – Celiac Disease (long version). July 2016; 35 p.
16. Bazzigaluppi E, Parma B, Tronconi GM, Corsin P, Albarello L, Mora S, Barera G. IgA anti-actin antibodies in children with celiac disease: comparison of immunofluorescence with Elisa assay in predicting severe intestinal damage. *Ital J Pediatr*. 2010 Mar 18;36:25.
17. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, et al. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(2):229–41.
18. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Lundin KEA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019 Jun;7(5):583-613
19. Pallav K, Kabbani T, Tariq S, et al. Clinical utility of celiac disease-associated HLA testing. *Dig Dis Sci*. 2014;59(9):2199-2206.
20. Hadithi M, von Blomberg BME, Crusius JBA, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med*. 2007;147(5):294-302.
21. Целиакия. Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации(WGO). 2016. - 38 с.
22. Lundin K.E.A, Ludvig M. Sollid LM. Advances in Coeliac Disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(2):154-162
23. Spada C1, Riccioni ME, Urgesi R, Costamagna G. Capsule endoscopy in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2008 Jul 14;14(26):4146-51.
24. Chang MS, Rubin M, Lewis SK, Green PH. Diagnosing celiac disease by video capsule endoscopy (VCE) when esophagogastroduodenoscopy (EGD) and biopsy is unable to provide a diagnosis: a case series. *BMC Gastroenterol*. 2012;12(1):90.
25. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2015;148(6):1175–86.
26. Lebwohl B, Kapel RC, Neugut AI, et al. Adherence to biopsy guidelines increases celiac disease diagnosis. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(1):103-109.
27. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992;102(1):330-354.
28. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(10):1185-1194.
29. Lagana SM, Bhagat G. Biopsy Diagnosis of Celiac Disease: The Pathologist's Perspective in Light of Recent Advances. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):39- 51
30. Nachman F, Sugai E, Vázquez H, González A, Andrenacci P, Nivelloni S, et al. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(6):473–80.
31. Hammar F. New Guidelines for the diagnosis of Celiac Disease. ORGENTEC's. [www/http://Autoimmunity Blog.com/2012/03/23/orgentec](http://Autoimmunity Blog.com/2012/03/23/orgentec)
32. Rubio-Tapia A., Murray J.A. Updated Guidelines by the European Society for the Study of Coeliac Disease // *United European Gastroenterol J*. 2019 Jun;7(5):581-582.
33. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С. Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. - 2015. - № 5 (выпуск 117)
34. Mukewar SS, Sharma A, Rubio-Tapia A, et al. Open-capsule budesonide for refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 959–967.
35. Rubio-Tapia A., Hill D., Kelly C.P., Calderwood A.H., Murray J.A. American College of Gastroenterology Clinical Guideline: diagnosis and management of Celiac Disease // *Am J Gastroenterol*. 2013 May; 108(5): 656–677.
36. Nicholas M.P., Ch.Khosla. Therapeutic approaches for celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015; 29(3): 503–521.
37. Ludvigsson JF, Agreus L, Ciacci C, et al. Transition from childhood to adulthood in coeliac disease: the Prague consensus report. *Gut*. 2016;65(8):1242-1251.
38. Hughey JJ, Ray BK, Lee AR, et al. Self-reported dietary adherence, disease-specific symptoms, and quality of life are associated with healthcare provider follow-up in celiac disease. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):156.
39. Abdulbaqi Al-Toma, Umberto Volta, Renata Auricchio\* European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019 Jun; 7 (5): 583-613.
40. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease- Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology*. 2019 Mar;156(4):885-889.
41. Biagi F, Bianchi PI, Marchese A, et al. A score that verifies adherence to a gluten-free diet: a cross-sectional, multicentre validation in real clinical life. *Br J Nutr*. 2012;108(10):1884-1888.



УТВЕРЖДЕНА  
Приказом Председателя  
РГУ «Комитет контроля качества  
и безопасности товаров и услуг»  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от 03.02.2020 г.  
№ N026525

Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях (если применимо).

**Торговое наименование**  
Иберогаст®

**Международное непатентованное название**  
Нет

**Лекарственная форма, дозировка**  
Капли для приема внутрь

**Фармакотерапевтическая группа**  
Пищеварительный тракт и обмен веществ.  
Препараты для лечения функциональных  
желудочно-кишечных расстройств.  
Код АТХ А03

**Показания к применению**  
Для лечения как функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, так и связанных с перистальтикой кишечника, таких как функциональная диспепсия и синдром раздраженного кишечника, а также в качестве поддерживающей симптоматической терапии гастрита.  
Эти расстройства проявляются, в основном, такими симптомами, как боли в животе, ощущение переполнения в желудке, метеоризм, спазмы желудка или кишечника, тошнота и изжога.

**Перечень сведений, необходимых до начала применения**  
**Противопоказания**  
- повышенная чувствительность к компонентам препарата  
- детский возраст до 6 лет

**Взаимодействия с другими лекарственными препаратами**  
В настоящий момент взаимодействия с другими лекарственными средствами неизвестны.

**Специальные предупреждения**  
Следует рекомендовать пациентам немедленно прекратить лечение и обратиться к врачу при появлении симптомов поражения печени: желтуха, темная моча или обесцвеченный стул.  
При боли в области живота у ребенка младше 6 лет необходимо обязательно обратиться к врачу.  
Пациентам необходимо обратиться к врачу, если симптомы сохраняются и если ожидаемый положительный результат лечения не будет достигнут в течение 7 дней.  
С осторожностью у детей и пациентов группы высокого риска, например, с заболеванием печени или эпилепсией.  
Это лекарственное средство содержит этанол (спирт) 31 %, т. е. одна доза содержит

240 мг, что эквивалентно 6,2 мл пива, 2,6 мл вина в одной дозе. Препарат вреден для людей, страдающих алкоголизмом.  
Беременность и лактация  
Данные о применении препарата Иберогаст у беременных женщин отсутствуют либо ограничены (менее 300 исходов беременности). Исследования на животных не выявили прямого или косвенного вредного воздействия относительно репродуктивной токсичности.  
Данных об экскреции препарата Иберогаст и его метаболитов в грудное молоко накоплено недостаточно. Нельзя исключить риск для грудного ребенка. Решение о продолжении грудного вскармливания или отмене от терапии препаратом Иберогаст следует принимать, учитывая пользу грудного вскармливания для младенца и пользу лечения для матери.  
В качестве меры предосторожности рекомендуется проконсультироваться с врачом во время беременности и лактации перед применением препарата Иберогаст.  
**Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами**  
Неизвестно.

**Рекомендации по применению**  
**Режим дозирования**  
Если врач не назначил другую дозировку, Иберогаст принимают внутрь 3 раза в день до или во время еды с небольшим количеством жидкости:  
взрослые и подростки по 20 капель, детям от 6 до 12 лет по 10 капель.  
**Метод и путь введения**  
Внутрь. Перед применением взболтать!  
**Длительность лечения**  
Продолжительность применения зависит от вида, тяжести и течения болезни.  
**Меры, которые необходимо принять в случае передозировки**  
До сих пор случаев острой передозировки не наблюдалось.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае (при необходимости)**  
*Очень редко*  
- реакции гиперчувствительности, например, кожная сыпь, кожный зуд, одышка.  
*В единичных случаях (неизвестно)*  
- нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: поражения печени.  
В случае появления любого из перечисленных побочных действий необходимо прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

**При возникновении ожидаемых лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**  
ТОО «Байер КАЗ»  
ул. Тимирязева, 42, павильон 15, офис 301  
050057 Алматы, Республика Казахстан,  
тел: +7 701 715 78 46 (круглосуточно)  
тел: +7 727 258 80 40,  
вн. 106 (в рабочие часы)  
факс: +7 727 258 80 39  
e-mail: pv.centralasia@bayer.com

**Дополнительные сведения**  
**Состав лекарственного препарата**  
100 мл препарата содержит активные вещества:  
экстракт свежих целых растений иберийки горькой 15.0 мл  
(1: 1.5 – 2.5)\*  
экстракт корней дягиля (1: 2.5 – 3.5)\*\* 10.0 мл  
экстракт листьев мелиссы (1: 2.5 – 3.5)\*\* 10.0 мл  
экстракт плодов тмина (1: 2.5 – 3.5)\*\* 10.0 мл  
экстракт травы чистотела (1: 2.5 – 3.5)\*\* 10.0 мл  
экстракт корня солодки (1: 2.5 – 3.5)\*\* 10.0 мл  
экстракт цветков ромашки (1: 2 – 4)\*\* 20.0 мл  
экстракт листьев мяты перечной (1: 2.5 – 3.5)\*\* 5.0 мл  
экстракт плодов расторопши (1: 2.5 – 3.5)\*\* 10.0 мл  
\* - экстрагент спирт этиловый 50 %  
\*\* - экстрагент спирт этиловый 30 %  
Примечание: Содержание спирта этилового около 31 %.  
Вспомогательные вещества - нет

**Описание внешнего вида, запаха, вкуса**  
Прозрачная или слегка мутноватая жидкость, темно-коричневого цвета, с характерным запахом и горьковатым вкусом. При хранении возможно выпадение осадка.

**Форма выпуска и упаковка**  
По 20 мл, 50 мл или 100 мл препарата во флаконы из темного стекла с дозирующим капельным устройством и навинчивающейся крышкой с контролем первого вскрытия.  
По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в картонную пачку.

**Срок хранения**  
2 года  
Открытые флаконы можно использовать в течение 8 недель.  
Не применять по истечении срока годности.

**Условия хранения**  
Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C.  
Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**  
Без рецепта

**Сведения о производителе**  
Штайгервальд Арцнайmittelwerk ГмБХ,  
Хафельштрассе 5,  
64295 Дармштадт, Германия

**Держатель регистрационного удостоверения**  
Байер Консьюмер Кэр АГ, СН-4052 Базель, Петер Мериан-штрассе, 84, Швейцария

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации, принимающей претензии (предложения) по лекарственному средству от потребителей на территории Республики Казахстан**  
ТОО «Байер КАЗ»  
ул. Тимирязева, 42, павильон 15, офис 301  
050057 Алматы, Республика Казахстан,  
тел.: +7 727 258 80 40,  
факс: +7 727 258 80 39  
e-mail: kz.claims@bayer.com

# Жизнь и кредо врача Юрия Петровича Шумкова

**Ш**умков Юрий Петрович родился в 1975 году в городе Алматы. В школьные годы увлекался международными шашками, шахматами, играл в волейбол в юношеской команде АДК.

В десятом классе в семье Шумковых не стоял вопрос, куда будет поступать Юрий, так как все его родные были одержимы профессией врача. Эту любовь привила бабушка Юры – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии Нугманова Халида Сафиевна. Она сама училась в трудные военные годы, их курс был ускоренным, и все ребята после окончания ушли на фронт. Ее оставили в аспирантуре на кафедре, где она одновременно преподавала студентам. Это были фронтовики, которые прошли жерло войны и были намного старше своего педагога.

Мама Юры – Шумкова Эльмира Николаевна пошла по стопам Халиды Сафиевны и более 45 лет служит на кафедре патологической анатомии Казахского Национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова.

Юрий Шумков вслед за бабушкой и мамой должен был стать третьим поколением врачей в семье. После окончания школы он поступил в Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова. Студенческие годы – это самая хорошая пора молодости, когда ты одержим планами, надеждами, имеешь много интересных мыслей. Учиться в медицинском вузе трудно, приходится много заниматься, все новое, неизведанное тобой, на многие вещи смотришь другими глазами. Первые три курса ты осваиваешь базовые дисциплины, а на старших курсах приходишь в клинику, где широкое поле деятельности и начинает формироваться твоя будущая специальность. Здесь была курация больных, ночные дежурства, первое сопереживание пациентам, желание помочь им. Юра с отличием закончил университет в 1998 году по специальности лечебное дело. Поступил в клиническую ординатуру по специальности гастроэнтерология и диетология кафедры института усовершенствования врачей. Его первым учителем на стезе гастроэнтерологии стал д.м.н., заведующий кафедрой гастроэнтерологии, профессор Изатулаев Ельдос Абдыкалыкович. Он обучил его инструментально-диагностическим манипуляциям профессии.

Будучи клиническим ординатором Юрий совмещал учебу с работой в Городской поликлинике №5



в должности врача-гастроэнтеролога, где с успехом применял полученные инструментально-диагностические навыки (гастрофиброскопию, колоноскопию). Его первые больные были люди разных возрастов, а работа в поликлинике была его первой школой врачебной деятельности, ему приходилось много читать и узнавать новое при постановке диагноза. После окончания клинической ординатуры он получил сертификат врача гастроэнтеролога и диетолога.

В 2000 г. Юрий Петрович поступает в аспирантуру КазНМУ по специальности гастроэнтерология. Он продолжает совмещать учебу в аспирантуре с врачебной деятельностью в Центральной городской больнице. Здесь были дежурства и ведение больных, сбор материала для кандидатской диссертации. Приходилось много заниматься. Тема диссертации была связана с пограничной патологией и приходилось тщательно отбирать материал, проводить полное обследование пациентов, чтобы поставить диагноз: Синдром раздраженной кишки. В этот период Юрий





пишет много научных статей, выступает с докладами на конференциях, при этом совмещая научную деятельность с практической работой. До окончания аспирантуры он защищает кандидатскую диссертацию по теме «Синдром раздраженной кишки».

После успешной защиты диссертации работает врачом-гастроэнтерологом в Городской клинической больнице №1. Юрия всегда привлекала работа практического врача. Основной контингент больных в этом стационаре был связан с патологией печени и в частности, хронические гепатиты разной этиологии с исходом в цирроз печени. Он выхаживал своих больных, так как чаще всего они поступали с тяжелыми осложнениями, такими как кровотечения и печеночная энцефалопатия. Искал в литературе новые методы лечения, чтобы помочь пациентам. Были случаи, когда помочь было невозможно, в профессии врача много негативных сторон и нужно уметь преодолевать эмоции.

Работа в Алматинской железнодорожной больнице позволила ему совмещать работу в стационаре с приемом в поликлинике. Стал расширяться круг заболеваний – это вся патология желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы и очень много пациентов после онкологических операций и химиотерапии. Используя последние данные литературы, он пишет рекомендации, диеты, которые должен соблюдать больной при своем заболевании для успешного лечения. Юра начинает тесно контактировать с медицинскими центрами. Он читает лекции для врачей по всему Казахстану, участвует и выступает с докладами на международных конференциях, обмениваясь опытом со специалистами из разных стран. Из каждой такой встречи он привозил что-то новое и старался внедрить эти методы при лечении

своих пациентов. Юрий Петрович с большой гордостью рассказывал об отдельной категории пациентов – после онкологических операций или химиотерапии, которых родственники приносили на руках, а впоследствии они уже сами приходили на консультацию к Юрию без посторонней помощи. И таких случаев было много, много благодарных пациентов, которые наблюдались у него десятилетиями, приезжали из ближнего и дальнего зарубежья, считали его уже членом своей семьи. Юрий Петрович был очень скромным человеком, в ответ на благодарность и теплые слова всегда говорил: «...я один из многих врачей и это моя работа!».

В 2008 г. с коллегами он организовал частный центр «Институт Гастроэнтерологии», где продолжал служить людям, никогда не ставя свои интересы выше интересов пациента. Он был одним из пионеров, вступивших в профессиональную борьбу с хеликобактерной инфекцией.

Доктор Шумков все годы совмещал свою клиническую работу с образовательными программами для врачей гастроэнтерологов, терапевтов во всех регионах Казахстана. Он всегда держал руку на пульсе современной науки – участвовал как докладчик и слушатель на ведущих международных конференциях. Его высокие профессиональные навыки, знания по широкому кругу вопросов гастроэнтерологии были всегда востребованы сотрудниками ведущих фармацевтических производителей.

Юрий Петрович всегда мечтал о большом гастроэнтерологическом центре, способном оказать максимальную диагностическую и лечебную помощь пациентам с патологией желудочно-кишечного тракта. В этом направлении он активно работал, были огромные планы, некоторые он успел реализовать, многие находятся на этапе реализации, однако все оборвалось 4 апреля 2022 г.

Нет таких слов, которые могли бы передать нашу скорбь и боль утраты. Юрий Петрович – врач от Бога, и наша семья для увековечивания светлой памяти Юрия Шумкова, а также продолжения его деятельности создала некоммерческую организацию «Общественное объединение имени Юрия Шумкова», основными целями которого заявлены содействие развитию лучшей практики лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также социально-правовая поддержка врачей в сложных ситуациях, связанных с профессиональной деятельностью. В состав учредителей общественного объединения выразили готовность вступить видные деятели здравоохранения Республики Казахстан, ученые наставники и коллеги Юрия Петровича, а также неравнодушные к судьбе его дела люди.

**Светлая память  
о Юрии Петровиче Шумкове  
всегда будет с нами!**



УДК: 616.33-002.446-085.243.4:616.12

## Эффективность и безопасность пантопразола при антитромбоцитарной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца



Б.С. Исаков, д.м.н., профессор  
Казахстанско-Российский медицинский университет

За последние два десятилетия в кардиологической практике резко возросло количество кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанных с приемом низких доз аспирина (НДА). Разработка стратегий снижения риска желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) является важной проблемой. Применение НДА в сочетании с клопидогрелем в схемах двойной антитромбоцитарной терапии (АТТ) больных с сердечно-сосудистой патологией приводит к увеличению риска развития эрозивно-язвенных поражений (ЭЯП) гастродуоденальной области (ГДО) в 2,5 раза. В этой связи ведение пациентов усложняется по ряду причин.

Во-первых, пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесшие чрескожное вмешательство, такие как стентирование или аортокоронарное шунтирование, часто нуждаются в комплексной АТТ. Эти пациенты подвержены не только повышенному риску ЖКК, но и коронарного тромбоза. Уравновешивание риска кровотечения и тромбоза у отдельных пациентов является серьезной клинической задачей.

Во-вторых, одновременное применение ИПП, за исключением пантопразола и клопидогреля, увеличивает риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда и другие тромбоэмболические осложнения.

В-третьих, отсутствуют практические рекомендации по соотношению рисков кровотечения и тромбоза у пациентов, получающих АТТ.

Частота ЭЯП ГДО среди пожилого населения увеличивается также за счет синергического воздействия инфекции *Helicobacter pylori* (H. pylori) и НДА, которые используются в качестве длительной АТТ для тех, кто перенес или имеет высокий риск ишемического инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому эрадикационная терапия у данной категории пациентов требует особого подхода.

### Польза и риск НДА при ишемической болезни сердца

Аспирин является нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП) с антиагрегантным действием. НДА в клинической кардиологии используются для лечения и профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий. Многочисленные исследования АТТ показали, что режим НДА в дозах 75-325 мг/сут обеспечивают надежную защиту от инфаркта миокарда на 30 %, инсульта на 20 % и смертности на 18 %. В то же время НДА, особен-

но в сочетании с антикоагулянтами вызывают серьезные поражения слизистой оболочки желудка (СОЖ). Применение аспирина для вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений имеет благоприятный профиль пользы, и в то же время повышает риск тяжелых изменений СОЖ и летальности от ЖКК [1, 2].

Ведение пациентов, подвергающихся реваскуляризации миокарда путем интервенционного коронарного вмешательства (интракоронарное размещение стента с лекарственным покрытием, аортокоронарное шунтирование), тре-

бует не только тщательной оценки риска ЖКК, но и риска тромбоза. В этой связи, для оптимизации противоязвенной терапии гастроэнтерологам важно в сотрудничестве с кардиологами своевременно распознавать кардиотромботические факторы риска (табл. 1) и принять соответствующие лечебные и профилактические мероприятия [3].

### Механизм действия НДА и антикоагулянтов на СОЖ

Нестероидные противовоспалительные (НПВП) препараты, к этой группе относятся также и все препараты ацетилсалицило-

вой кислоты (АСК), применяемые в кардиологической практике, повреждают СОЖ *тремя* путями [5]:

- 1) ингибирование активности циклооксигеназы (ЦОГ)-1 – включает снижение потока СОЖ, снижение секреции слизи и бикарбоната и нарушение агрегации тромбоцитов;
- 2) ингибирование активности ЦОГ-2 – включают снижение ангиогенеза и усиление адгезии лейкоцитов;
- 3) прямое цитотоксическое воздействие на эпителий – включает обратную диффузию кислоты и нарушение агрегации тромбоцитов.

Аспирин представляет собой относительно растворимую слабую кислоту, которая деионизируется и становится жирорастворимой, диффундируя обратно в клетки СОЖ при pH <3,5. Длительное применение НДА вызывает значительное повреждение эпителия и вызывает ЖКК [6]. Аспирин является более мощным ингибитором ЦОГ-1, чем ЦОГ-2, т.е. оказывает как прямое воздействие на СОЖ, так и вызывает системный эффект, связанный со снижением уровня простагландинов, что приводит к ослаблению защитных факторов желудка и, усилению действия агрессивных факторов (НСI, пепсин и желчные кислоты), в результате чего желудочная среда становится более восприимчивой к повреждениям [5, 7].

В патогенезе повреждения СОЖ также имеет значение прилипание нейтрофилов к эндотелию сосудов, что приводит к закупорке капилляров с последующим снижением кровотока, повышением производства свободных радикалов и высвобождением протеаз [8].

Результаты многоцентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ) позволили установить относительный риск ЖКК для простого аспирина, аспирина с кишечнорастворимой оболочкой и буферного аспирина (в дозах 325 мг/сут), которые составили 2,6, 2,7 и 3,1 соответственно, а

Таблица 1. **Факторы риска тромбоза коронарного стента**  
(Becker RC et al. [4])

| Клинические факторы риска                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------|
| 1. Тромбоз стента в анамнезе                                              |
| 2. Острый коронарный синдром или инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. |
| 3. Диффузное поражение коронарных артерий                                 |
| 4. Сахарный диабет                                                        |
| 5. Почечная недостаточность                                               |
| 6. Пониженная фракция выброса                                             |
| Процедурные факторы риска                                                 |
| 1. Многососудистое ЧКВ                                                    |
| 2. Множественные стенты                                                   |
| 3. Коронарная диссекция                                                   |
| 4. Бифуркационные стенты                                                  |
| Снижение чувствительности к клопидогрелю                                  |
| 1. Генетический полиморфизм CYP2C19                                       |

при дозах более 325 мг относительный риск составил 5,8 для обычного и 7,0 для буферного аспирина [9]. Причем риск оказался одинаков для пользователей аспирина как с покрытием, так и без покрытия. Профилактическое использование аспирина с энтеросолюбильным покрытием приводит к повышенному риску ЖКК, что может свести на нет некоторые из его кардиологических преимуществ [10, 11].

#### **Факторы риска НПВП – (аспирин)-индуцированных гастропатий**

Факторами, связанными с повышенным риском осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ у пациентов, принимающих НДА, являются доза аспирина, наличие в анамнезе язвы или кровотечения из верхних отделов ЖКТ, возраст > 70 лет, одновременное применение неаспириновых НПВП, включая ЦОГ-2-селективные НПВП, и инфекция *H. pylori*, курение сигарет и употребление алкоголя [1]. Многофакторный анализ изучения влияния факторов риска на повреждение верхних отделов ЖКТ показал, что пептическая язва в анамнезе тесно коррелирует с более высоким риском ЖКК [12].

Пациентов, получающих АСК, следует обследовать на наличие

факторов риска язвенного кровотечения. Текущие стратегии снижения кровотечения из верхних отделов ЖКТ у пользователей НДА с высоким риском включают предотвращение или устранение факторов риска и сопутствующую терапию гастропротекторными средствами [13].

#### **Синергетическое воздействие *H. Pylori* и НДА на СОЖ**

Среди факторов риска язвенного кровотечения, связанного с НДА, инфекция *H. Pylori* является одной из немногих, которые поддаются лечению. Среди пациентов с язвенными кровотечениями, связанными с приемом аспирина в анамнезе, после эрадикации *H. Pylori* частота повторных кровотечений в долгосрочной перспективе значительно снижается. Тестирование и лечение *H. pylori* является потенциально полезной стратегией для пользователей НДА с высоким риском развития язвы и ЖКК [3].

Однако взаимодействие между хеликобактерной инфекцией и НПВП или аспирином до сих пор недостаточно изучено, а эффективность эрадикационной терапии у пациентов, длительно принимающих эти препараты, вызывает споры [14]. Метаанализ 25 исследо-

ваний показал, что как инфекция *H. pylori*, так и применение НПВП независимо друг от друга значительно увеличивают риск язвенной болезни и язвенного кровотечения, указывая на наличие синергизма этих двух факторов риска гастропатий [15] и, что инфекция *H. Pylori* является независимым фактором риска ЖКК у пользователей НДА [16].

У больных со стабильной ИБС, принимающих АТТ и имеющих сопутствующие факторы риска ЖКК (анамнез ЭЯП ГДО или перенесенный эпизод ЖКК), эндоскопические признаки повреждения СОЖ сохраняются, несмотря на длительную терапию ИПП. В основе этих изменений может лежать контаминация *H. pylori*, что указывает на необходимость активного скрининга и эрадикации возбудителя у этих больных [17].

#### Клинические и эндоскопические признаки АСК-индуцированных гастропатий

У некоторых пациентов, принимающих аспирин, отмечают желудочные симптомы, в то время как другие остаются бессимптомными, что указывает на высокий порог чувствительности у последних [18]. В многоцентровом исследовании Yeomans et al. (2005) показано, что язвы ЖКТ развиваются у одного из 10 пациентов, принимающих НДА, и только у 20 % из них наблюдаются диспепсические симптомы. Результаты этого исследования не выявили различий по частоте и тяжести таких симптомов, как тошнота, отрыжка кислым, изжога и вздутие живота между группами с язвой и без язвы [19].

Niv et al. (2005) исследовали 46 бессимптомных пациентов, принимавших НДА более 3 месяцев. Из них у 22 были обнаружены язвы или эрозии, эрозивный гастродуоденит – у 13, язва желудка – у 14, язва двенадцатиперстной кишки – у 2, что указывает на высокую распространенность ЭЯП ГДО у бессимптомных пользователей НДА. Соотношение язв в теле, дне

Таблица 2. Последствия у пациентов, длительно принимающих НДА [21].

| Симптомы                         | Группа фамотидина (n = 49) | Группа ИПП (n = 55) | P-значение |
|----------------------------------|----------------------------|---------------------|------------|
| Желудочно-кишечные симптомы      | 23 (46,9 %)                | 13 (23,6 %)         | 0,01       |
| Диспепсия                        | 8 (16,3 %)                 | 5 (9,1 %)           | 0,3        |
| Кислотный рефлюкс                | 8 (16,3 %)                 | 2 (3,6 %)           | 0,04       |
| Эпигастралгия                    | 6 (12,2 %)                 | 5 (9,1 %)           | 0,6        |
| Отрыжка                          | 1 (2 %)                    | 1 (1,8 %)           | 1,0        |
| Кровотечение из пептической язвы | 1 (2 %)                    | 0 (0 %)             | 0,5        |

Таблица 3. Модифицированная шкала Lanza [23]

| Баллы | Результаты                                                                                                                                                                                     |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0     | Кровоизлияний и эрозий не наблюдается                                                                                                                                                          |
| 1     | Одно или два кровоизлияния или эрозии в одном отделе желудка                                                                                                                                   |
| 2     | В одном отделе желудка наблюдается от трех до пяти кровоизлияний или эрозий                                                                                                                    |
| 3     | Кровоизлияния или эрозии, наблюдаемые в двух отделах желудка, или шесть и более кровоизлияний или эрозий, наблюдаемых в одном отделе желудка, при общем количестве не более 10 во всем желудке |
| 4     | Кровоизлияния или эрозии в трех и более отделах желудка или 11 и более кровоизлияний или эрозий во всем желудке                                                                                |
| 5     | Язвы желудка                                                                                                                                                                                   |

и в кардиальном отделе желудка было значительно выше у больных с ЖКК [20].

Сравнительный анализ клинических симптомов у пользователей НДА, принимающих в качестве гастропротекторов Н2 блокатор рецепторов гистамина (Н2БРГ) и ИПП в длительном режиме, показал, что в группе фамотидина желудочно-кишечные симптомы наблюдались в 46,9 %, в том числе: диспепсия – у 16,3 %, кислотный рефлюкс – у 16,3 %, эпигастральные боли – у 12,2 % и отрыжка – у 2 %, кровотечение из язвы желудка – у 2 % (табл. 2) [21].

У пациентов группы ИПП выявлено эпизодов желудочно-кишечных симптомов в 13 из 55 (23,6 %) случаев: диспепсия – 9,1 %, кислотный рефлюкс – 3,6 %, эпигастральные боли – 9,1 % и отрыжка – 2 %. Ни у одного пациента в группе пациентов, получавших ИПП, не было ЖКК. При оценке тяжести повреждения СО ГДЗ с помощью шкалы Lanza авторы обнаружили, что ИПП продемонстрировал луч-

ший защитный эффект, чем фамотидин ( $1,2 \pm 0,7$  против  $1,7 \pm 1,1$ ,  $P = 0,008$ ) [21].

В нескольких исследованиях сравнивалась эффективность ИПП и Н2БРГ в профилактике рецидивирующих пептических язв, вызванных длительным приемом аспирина. Ng et al. (2009) провели двойное слепое РКИ с участием 160 пациентов с пептическими язвами/эрозиями, связанными с приемом аспирина, с кровотечением в анамнезе или без него. Пациентам назначали либо фамотидин (40 мг утром и вечером), либо пантопразол (20 мг утром и плацебо вечером). Все больные продолжали получать аспирин (80 мг в сутки). Первичной точкой были рецидивирующие диспептические симптомы или кровоточащие язвы/эрозии в течение 48 недель. Авторы обнаружили, что высокие дозы фамотидина (80 мг в день) уступали пантопразолу (20 мг в день) со значительно более высокой частотой возникновения связанных с аспирином язв/эрозий или ЖКК [22].



У пациентов, получающих АТТ, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) должна выполняться без прекращения приема НДА. Величину повреждения СОЖ рекомендуется оценивать по модифицированной шкале Lanza (табл. 3). Язва определяется как дефект СО, имеющий значительную глубину, не менее 3 мм в наибольшем диаметре. Эрозия определяется как дефект СО размером менее 3 мм [23].

Shiotani A, et al. (2009) исследовали 305 пациентов, принимавших 100 мг аспирина по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, из которых у 12,4 % имелись одиночные и множественные язвы желудка. При этом 58,8 % язв желудка находились в теле желудка, а максимальный размер язв составлял 25 мм [24].

Было также установлено, что стандартные НДА вызывают повреждение СОЖ у здоровых добровольцев, которое авторами было установлено как эффект, связанный с расширением микрососудов желудка [25].

Исследование OITA-GF показало, что примерно у 1/3 бессимптомных пациентов, принимавших НДА, ЭЯП ГДО обнаруживались в течение первых 3 месяцев лечения [26].

### Лекарственное взаимодействие ИПП и АТТ

Между ИПП и клопидогрелем существует фармакодинамическое взаимодействие, поскольку оба препарата имеют сходные метаболические пути в печени. Клопидогрел является пролекарством, которое требует превращения изоформами цитохрома P450 печени, особенно CYP2C19, в активные метаболиты. Эти активные метаболиты затем необратимо противодействуют рецептору аденозиндифосфата на тромбоцитах. ИПП также являются пролекарствами, которые также биоактивируются CYP2C19. ИПП конкурируют с клопидогрелем за CYP2C19, тем самым уменьшая превращение клопидогреля в активные метаболиты для ингибирования тромбоцитов [3].

Благодаря фармакологическим эффектам ИПП снижают риск развития ЭЯП ГДО, а также уменьшают риск ЖКК после чрескожного коронарного вмешательства [27, 28].

При попадании в кислую среду ИПП способны превращаться из пролекарства в лекарство, представляющее собой циклический сульфенамид. Фармакокинетические характеристики ИПП и эффективность их защиты СОЖ включают: абсорбцию из кишечника с проникновением в системный кровоток; концентрирование в секреторных канальцах париетальных клеток; связывание протона в кислой среде канальцев; превращение из пролекарства в лекарство (активация ИПП под действием кислоты); ковалентное связывание с SH-группами протонного насоса и его ингибирование [29, 30].

Lanas et al (2011) на основании изучения результатов трех РКИ, у пациентов длительно принимающих НДА и с профилактической целью ИПП, пришли к выводу, что ИПП снижают риск больших ЖКК у данной категории пациентов [6]. Ray et al (2011) (2010) в ретроспективном когортном исследовании с участием 20 596 пациентов с ИБС обнаружили, что одновременное применение ИПП и клопидогреля снижает частоту ЖКК (95 % ДИ: 11,7-36,9) и не увеличивает частоту нежелательных сердечно-сосудистых событий (95 % ДИ: 0,82-1,19) [31].

Kwok et al (2013) включили 7 обсервационных исследований в свой метаанализ и обнаружили, что одновременное применение ИПП и клопидогреля увеличивает риск нежелательных сердечно-сосудистых событий – инфаркта миокарда у пациентов (отношение рисков 1,43, 95 % ДИ, 1,16-1,77) [32]. В проведенных 4-х РКИ, в которых изучалось лекарственное взаимодействие ИПП и клопидогреля, а также профилактический эффект ИПП в отношении ЭЯП ГДО и развития нежелательных сердечно-сосудистых событий. Результаты показали, что ИПП способны предотвращать

ЖКК, связанное с двойной АТТ, и в то же время ИПП не увеличивают риск нежелательных сердечно-сосудистых событий [33].

Существует и обратная точка зрения. В ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования обнаружено, что рутинное применение ИПП у пациентов, получающих низкие дозы антикоагулянтов и/или аспирина по поводу ИБС, не уменьшает частоты осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, но может уменьшить кровотечения из гастродуоденальных поражений [34].

Исследования *in vitro* показали, что разные ИПП обладают разной степенью ингибирующего действия на клопидогрел. Таким образом, из всех ИПП омепразол и лансопразол обладают самым сильным ингибирующим действием CYP2C19 цитохрома P450, тогда как *пантопразол* и *рабепразол* обладают самым слабым нежелательным лекарственным взаимодействием [35].

Хотя совместный консенсусный отчет ACCF/ACG/АНА в 2008 г. рекомендовал рутинную профилактику с помощью ИПП у пациентов, которым требуется двойная АТТ, последующие наблюдения показали, что у пациентов, получавших одновременно ИПП и клопидогрел, был значительно более высокий риск серьезных сердечно-сосудистых нежелательных событий, включая смерть, инфаркт миокарда, инсульт и необходимость срочной реваскуляризации [7].

Европейское агентство по лекарственным средствам придерживается более консервативной точки зрения и «не рекомендует одновременное использование ИПП и препаратов, содержащих клопидогрел, без крайней необходимости» [36].

Метаанализ 23 исследований также показал, что пациенты, одновременно принимающие ИПП и клопидогрел, имеют более высокий риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОШ 1,41, 95 % ДИ, 1,34-1,48,  $P < 0,001$ ). У носителей аллеля потери функции CYP2C19 значительно повышен риск серьезных неблаго-

приятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с неносителями (9,7). % *против* 7,8 %; ОШ 1,29; 95 % ДИ 1,12-1,49;  $p < 0,001$ ). Этот генетический вариант также был связан с повышенной смертностью (1,8 % *против* 1,0 %; ОШ 1,79; 95 % ДИ 1,10-2,91;  $p = 0,019$ ) и тромбозом стента (2,9 % *против* 0,9 %; ОШ 3,45; 95 % ДИ, 2,14-5,57;  $P < 0,001$ ) [37].

Из-за опасений негативного взаимодействия ИПП и клопидогреля одной из потенциальных (хотя и недоказанных) стратегий является введение этих препаратов через 12 часов. Такой подход, вероятно, позволит избежать взаимодействия с лекарственными средствами, поскольку период полувыведения ИПП составляет всего около 1-1,5 ч, а клопидогреля – 4-6 ч. Следует избегать использования омепразола, так как он оказывает сильнейшее ингибирующее действие на CYP2C19 [3].

### Эффективность пантопразола при НПВП гастропатиях

Обеспокоенность тем, что ИПП снижают эффективность клопидогреля, может препятствовать правильному назначению антисекреторных препаратов потребителям АТТ. В рамках этого положения была проведена оценка влияния пантопразола на антитромбоцитарный эффект клопидогреля по сравнению с ранитидином, который считается безопасным, после стратификации пациентов по наличию полиморфизма цитохрома CYP2C19. Результаты исследования показали, что пантопразол не увеличивает агрегацию тромбоцитов у пациентов, получающих двойную АТТ. Пантопразол является слабым ингибитором CYP2C19, но FDA по-прежнему предупреждает об одновременном применении клопидогреля и пантопразола. Однако в ряде работ показано, что пантопразол не снижает антитромбоцитарную эффективность клопидогреля. После поправки на уровни активного метаболита клопидогреля и генотипа CYP2C19

было установлено, что одновременное применение с пантопразолом не уменьшало эффект клопидогреля, и в течение периода исследования не возникало серьезных кровотечений и сердечно-сосудистых событий [38].

В отличие от других ИПП, превращение рабепразола и пантопразола происходит помимо системы цитохрома по «неферментативному пути», в ходе которого образуется тиоэфир рабепразола, также обладающий антисекреторной активностью, а метаболизм пантопразола осуществляется с помощью сульфотрансферазы цитозоля [29, 30].

Частота назначения ИПП и длительность применения послужили основанием для проведения крупномасштабных популяционных исследований. Самое длительное исследование безопасности имеется у пантопразола (15 лет непрерывного приема препарата) [39].

Выбор ИПП должен зависеть от клинической ситуации, сопутствующей патологии и терапии, наличия факторов риска у пациента, скорости и стабильности эффекта ИПП. Среди всех ИПП самое низкое сродство к системе цитохрома P450 и более низкую ингибирующую активность в отношении CYP2C19 имеет пантопразол, демонстрируя минимальный риск лекарственных взаимодействий [40].

### Эрадикационная терапия у пациентов с аспириновой гастропатией

Хотя *H. Pylori* является признанным фактором риска кровотечения из верхних отделов ЖКТ у принимающих АСК, остается неясным, может ли эрадикация *H. Pylori* существенно снизить риск кровотечения. В ходе 6-месячного рандомизированного исследования *H. Pylori* позитивные пациенты с язвенным кровотечением в анамнезе, принимавшие НДА, были рандомизированы в группу эрадикационной терапии или поддерживающей терапии ИПП. Рецидивы язвенных кровотечений возникали у 1,9 % (95 % ДИ, -0,7 %, 4,5 %) пациентов в

группе эрадикационной терапии по сравнению с 0,9 % (95 % ДИ, -0,8 %, 2,6 %) в группе ИПП [41].

В другом 12-месячном рандомизированном исследовании пользователи АСК с *H. Pylori* инфекцией и язвенным кровотечением в анамнезе были рандомизированы для проведения только эрадикационной терапии или эрадикационной терапии с последующим поддерживающим ИПП. Рецидивы язвенного кровотечения возникали в 15 % (95 % ДИ, 7 %, 26 %) в группе эрадикационной терапии по сравнению с 1,6 % (95 % ДИ, 0 %, 9 %) в группе эрадикационной терапии плюс ИПП [42].

Инфекция *H. pylori* повышает риск кровотечения из пептической язвы у лиц, принимающих НПВП и аспирин (ОШ = 2,91, 95 % ДИ = 1,71-4,98 и ОШ = 2,23, 95 % ДИ = 1,52-3,28 соответственно). *H. pylori*-положительный статус значительно увеличивает риск кровотечения из пептической язвы у пациентов, получавших неаспиринные антиагреганты (ОШ = 4,37, 95 % ДИ = 1,28-14,99), сопутствующий прием аспирина/НПВП (ОШ = 5,85, 95 % ДИ = 1,68-20,36) и комбинированной АТТ (ОШ = 8,43, 95 % ДИ = 1,09-65,17). *H. pylori*-положительные пациенты, получающие комбинированную АТТ, имеют самый высокий риск язвенного кровотечения [43].

### Заключение

Учитывая международные данные РКИ и метаанализов [44,45], для совместной клинической деятельности можно предложить следующие **положения**:

- 1) Пациенты с ИБС, которым назначена длительная терапия НДА, должны быть обследованы на *H. pylori* инфекцию.
- 2) Пациенты с пептической язвой в анамнезе, получающие длительную терапию НДА, при положительном тесте на *H. pylori* должны пройти курс эрадикационной терапии для предотвращения язвенной болезни и ее осложнений.

ИПП пантопразол может быть необходим для поддерживающей терапии после эрадикации *H. Pylori* у группы длительно принимающих НДА, особенно если пациенты одновременно принимают двойную ААТ.

- 3) У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском с ЭЯП ГДО, вызванными длительной двойной ААТ, до восстановления СОЖ необходимо отменить НДА и продолжить лечение антикоагулянтами на фоне лечения ИПП пантопразолом.
- 4) Применение ИПП пантопразола в сочетании с АСК и клопидогрелем приводит к положительной динамике количества нейтральных гликопротеинов и способствует предотвращению некротических поражений СОЖ за счет усиления защитных свойств слизи и стабилизации апоптотической активности эпителиальных клеток желудка [47].

Разнообразие форм выпуска пантопразола (пероральная, внутривенная) позволяет использовать его в схемах ступенчатой терапии в ургентных и плановых ситуациях. К терапевтическим эффектам пантопразола относятся:

- выраженный кислотоподавляющий эффект (рН в среде желудка длится 24 часа);
- гастропротективные свойства;
- высокая клиническая эффективность при синергетическом воздействии на СОЖ 2-х агрессивных агентов – НДА и инфекции *H. pylori*;

- не подавляет активность клопидогреля, т.е. отсутствие негативного лекарственного взаимодействия;

- возможность внутривенного применения у пациентов после ЧКВ.

На казахстанском фармацевтическом рынке в настоящее время представлен препарат ИПП пантопразол – Пантап (АО «Nobel Алматинская Фармацевтическая Фабрика», Республика Казахстан), который соответствует всем этим требованиям.

Пантап® выпускается в форме гастрорезистентных таблеток по 40 мг № 14 и 28, а также в виде порошка для приготовления раствора для инъекций. Препарат изготавливается в соответствии с европейскими стандартами, при этом цена лекарственного средства приемлема для казахстанского потребителя. Это особенно важно при подборе лечения для пациентов с коморбидной патологией, которые вынуждены ежемесячно приобретать несколько упаковок различных лекарств.

*Фармакологические свойства препарата Пантап®:*

Пантап® содержит активное вещество пантопразол, который принадлежит к группе замещенного бензамидазола, ингибирующего конечный этап в продуцировании HCl посредством образования ковалентной связи с (H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>) АТФ-азной ферментной системой на секреторной поверхности париетальных клеток.

Пантап® быстро всасывается в ЖКТ после однократного или многократного перорального применения. Абсолютная биодоступ-

ность приблизительно 77 %. Максимальная концентрация (C<sub>max</sub>) в крови 2,09 мкг/мл, время достижения максимальной концентрации (t<sub>max</sub>) в крови 2,8 часа. Длительность подавления активности HCl более 24 часов. Кислотная секреция нормализуется в течение 3-5 дней после последней дозы.

*Препарат Пантап® обладает высокой клинической эффективностью и надежным профилем безопасности.*

*Пантап® – это современный пантопразол казахстанского производства по доступной цене, который соответствует европейским требованиям, предъявляемым к качеству препаратов.*

В настоящее время органы здравоохранения США и Европы предостерегают от использования ИПП (за исключением пантопразола) у пациентов, получающих клопидогрел. Результаты многочисленных РКИ, метаанализов изучения пантопразола у больных с ИБС, получающих двойную АТТ, особо выделяют данный препарат среди множества ИПП, имеющих хорошее лекарственное взаимодействие с клопидогрелем и НДА. Мощное антисекреторное действие, прогнозируемые фармакокинетические свойства, высокая клиническая эффективность, хорошая переносимость и безопасность позволяют применять пантопразол для лечения и профилактики различных ЭЯП ГДО. Пантопразол не угнетает активность цитохрома и оказывает более низкую ингибирующую активность в отношении CYP2C19, что очень важно в кардиологической практике.

### Список литературы:

1. Iwamoto J, Saito Y, Honda A, Matsuzaki Y. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy. *World J Gastroenterol*. 2013 Mar 21;19(11):1673-82.
2. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med*. 2002;162:2197–2202.
3. Chan FK. Anti-platelet therapy and managing ulcer risk. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Feb;27(2):195-9.
4. Becker RC, Scheiman J, Dauerman HL, Spencer F, Rao S, Sabatine M, Johnson DA, Chan F, Abraham NS, Quigley EM; American College of Cardiology and the American College of Gastroenterology. Management of platelet-directed pharmacotherapy in patients with atherosclerotic coronary artery disease undergoing elective endoscopic gastrointestinal procedures. *Am J Gastroenterol*. 2009 Dec;104(12):2903-17. doi: 10.1038/ajg.2009.667. Epub 2009 Nov 24. PMID: 19935784.
5. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev*. 2008;88:1547–1565.



6. Lanas A, Wu P, Medin J, Mills EJ. Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:762–768.e6.
7. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furlberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2008;118:1894–1909.
8. Hiraishi H, Shimada T, Terano A. Involvement of oxidative stress in the pathogenesis of NSAID-induced gastric mucosal damage. *J Gastroenterol*. 2000;35:567–569.
9. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*. 1996;348:1413–1416.
10. Sørensen HT, Møllemlaer L, Blot WJ, Nielsen GL, Steffensen FH, McLaughlin JK, Olsen JH. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2218–2224.
11. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Epidemiol*. 2004;159:23–31.
12. Serrano P, Lanas A, Arroyo MT, Ferreira IJ. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1945–1953.
13. Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009; 374: 1449– 61.
14. Joo MK. [Helicobacter pylori Eradication in Drug-related Peptic Ulcer]. *Korean J Gastroenterol*. 2020 Nov 25;76(5):227–231. Korean. doi: 10.4166/kjg.2020.141. PMID: 33234768
15. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 2002;359:14–22.
16. Lanas A, Fuentes J, Benito R, Serrano P, Bajador E, Sáinz R. Helicobacter pylori increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:779–786
17. Комаров А.Л., Шахматова О.О., Коробкова В.В., Курилина Э.В., Шулешова А.Г., Панченко Е.П. Состояние слизистой оболочки желудка у больных с ишемической болезнью сердца с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений (регистр REGATA-1) //Терапевтический Архив. 2021; 93 (12): 1457–1462.
18. Holtmann G, Gschossmann J, Buenger L, Gerken G, Talley NJ. Do changes in visceral sensory function determine the development of dyspepsia during treatment with aspirin? *Gastroenterology*. 2002;123:1451–1458.
19. Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, Thomson AB, Daneshjoo R, Eriksson B, Appelman-Eszczuk S, Långström G, Naesdal J, Serrano P, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:795–801.
20. Niv Y, Battler A, Abuksis G, Gal E, Sapoznikov B, Vilkin A. Endoscopy in asymptomatic minidose aspirin consumers. *Dig Dis Sci*. 2005;50:78–80
21. Chen WC, Li YD, Chiang PH, Tsay FW, Chan HH, Tsai WL, Tsai TJ, Wang EM, Cheng JS, Lai KH. Comparison of proton pump inhibitor and histamine-2 receptor antagonist in the prevention of recurrent peptic ulcers/erosions in long-term low-dose aspirin users: a retrospective cohort study. *Biomed Res Int*. 2014;2014:693567
22. Ng FH, Wong SY, Lam KF, Chu WM, Chan P, Ling YH, Kng C, Yuen WC, Lau YK, Kwan A, Wong BC. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology*. 2010 Jan;138(1):82–8.
23. Lanza FL. Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after the use of ibuprofen, aspirin and other NSAIDs // *Am. J. Med*. 1984;7:19–24.
24. Shiotani A, Sakakibara T, Yamanaka Y, Imamura H, Tarumi K, Manabe N, Kamada T, Kusunoki H, Hata J, Haruma K. Upper gastrointestinal ulcer in Japanese patients taking low-dose aspirin. *J Gastroenterol*. 2009;44:126–131
25. Mollace R, Gliozzi M, Macri R, Tavernese A, Musolino V, Carresi C, Maiuolo J, Muscoli C, Tomino C, Rosano GM, Fini M, Volterrani M, Silvestrini B, Mollace V. Efficacy and Safety of Novel Aspirin Formulations: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Pharmaceutics*. 2022 Jan 13;14(1):187.
26. Tamura A, Murakami K, Kadota J. Prevalence and independent factors for gastroduodenal ulcers/erosions in asymptomatic patients taking low-dose aspirin and gastroprotective agents: the OITA-GF study. *QJM*. 2011;104:133–139.
27. Chin MW, Yong G, Bulsara MK, Rankin J, Forbes GM. Predictive and protective factors associated with upper gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2411–2416.
28. Yamada M, Sawada S, Endo Y, Inoue K, Asano F, Takeyama Y, Yoshida M. Upper gastrointestinal bleeding in patients receiving dual antiplatelet therapy after coronary stenting. *Intern Med*. 2009;48:1725–1730.
29. Chan F.K.L., Lau J.Y.W. Peptic ulcer disease. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015: chap 14;
30. Лопина О.Д., Сереброва С.Б. Основные фармакокинетические характеристики ингибиторов протонного насоса и эффективность их действия. Пособие для врачей. М., 2016. 44 с.
31. Ray WA, Murray KT, Griffin MR, Chung CP, Smalley WE, Hall K, Daugherty JR, Kaltenbach LA, Stein CM. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2010;152:337–345
32. Kwok CS, Jeevanantham V, Dawn B, Loke YK. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;167:965–974.
33. Mo C, Sun G, Lu ML, Zhang L, Wang YZ, Sun X, Yang YS. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J Gastroenterol*. 2015 May 7;21(17):5382–92.
34. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, Leong D, Anand SS, Störk S, Branch KRH, Bhatt DL, Verhamme PB, O'Donnell M, Maggioni AP, Lonn EM, Piegas LS, Ertl G, Keltai M, Cook Bruns N, Muehlhofer E, Dagenais GR, Kim JH, Hori M, Steg PG, Hart RG, Diaz R, Alings M, Widimsky P, Avezum A, Probstfield J, Zhu J, Liang Y, Lopez-Jaramillo P, Kakkar A, Parkhomenko AN, Ryden L, Pogossova N, Dans A, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik T, Vinereanu

ИНГИБИТОР ПРОТОННОГО НАСОСА

# ПАНТАП®40

Пантопразол

Показания к применению:

- рефлюкс-эзофагит
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- эрадикация с *Helicobacter pylori* в комбинации с антибактериальными препаратами
- синдром Золлингера-Эллисона или другие состояния, характеризующиеся патологической желудочной гиперсекрецией



РК-ЛС-5№014805, от 14.07.2016г. Без ограничения срока действия

## Способ применения и дозы

Кишечнорастворимые таблетки ПАНТАП®40 не следует жевать или раскусывать; они должны проглатываться целиком и запиваться достаточным количеством жидкости. Прием препарата необходимо осуществлять перед едой. Симптоматическое улучшение у больных может начинаться приблизительно через один день лечения ПАНТАП®40, но может потребоваться 7 дней для достижения полного исчезновения симптомов. *Рефлюкс-эзофагит*: взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 1 таблетке в день, при необходимости дозу можно увеличить до 2-х таблеток в день. Рекомендуемый курс лечения 4 недели, при необходимости лечение можно продлить еще до 4-х недель. *Взрослым*: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Рекомендованная пероральная доза препарата 40 мг один раз в день, при неэффективности можно назначать по 80 мг в сутки. Курс лечения 2 недели при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, в некоторых случаях в течение следующих 2 недель терапии; 4 недели при обострении язвенной болезни желудка, в некоторых случаях в течение следующих 4 недель терапии. Рекомендуемая доза при противорецидивном лечении язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки – по 20 мг в сутки.

*Эрадикация Helicobacter pylori: рекомендованы следующие комбинации*

1. ПАНТАП®40 по 40 мг 2 раза в сутки амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки.
2. ПАНТАП®40 по 40 мг 2 раза в сутки метронидазол по 400 - 500 мг 2 раза в сутки (или 500 мг тинидазола) кларитромицин по 250 - 500 мг 2 раза в сутки.
3. ПАНТАП®40 по 40 мг 2 раза в сутки амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки метронидазол по 400 - 500 мг 2 раза в сутки (или 500 мг тинидазола).

В случае комбинированной терапии для эрадикации *H. pylori*, вторая таблетка должна быть употреблена за 1 час до вечернего приема пищи. Комбинированная терапия проводится в течение 7 дней и может быть продолжена еще 7 дней (общая продолжительность лечения до 2 недель). Дальнейшее лечение возможно после рассмотрения рекомендаций по дозированию препарата при язве двенадцатиперстной кишки и желудка. При монотерапии ПАНТАП®40 у пациентов с отрицательным результатом на *H. pylori* могут быть использованы следующие дозировки. Синдром Золлингера-Эллисона или другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией. Лечение начинают с 80 мг в сутки. При необходимости в дальнейшем дозу можно титровать, повышая или снижая, в зависимости от показателей желудочной секреции. Дозы, превышающие 80 мг в сутки, необходимо распределить на два приема. Возможно временное повышение дозы свыше 160 мг, но только на период адекватного контроля желудочной секреции. Курс лечения не ограничен, и зависит от клинической необходимости. *Особые группы пациентов*: у пациентов с выраженными нарушениями функции печени печеночная суточная доза препарата не должна превышать 20 мг. Не следует применять ПАНТАП®40 в комбинированной терапии для эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени. Коррекции дозы не требуется пациентам пожилого возраста и пациентам с нарушениями функции почек.

## Побочные действия

*Не часто*: головокружение, головная боль, вздутие живота, сухость во рту, тошнота, рвота, диарея, запор, абдоминальная боль и дискомфорт, кожная сыпь, зуд, экзантема, астения, утомляемость и недомогание, повышение активности почечных ферментов (трансаминаз), нарушение сна.

## Противопоказания

Гиперчувствительность к любому составляющему компоненту препарата, другим замещенным бензимидазолам, совместное применение пантопрозола с атаканавиром, беременность и период лактации.

## Лекарственные взаимодействия

Следует обратить внимание на одновременный прием с препаратами, всасывание которых является pH-зависимым, например кетоконазол, итраконазол, позаконазол, эрлотиниб, в том числе с препаратами, назначавшимися незадолго до курса лечения ПАНТАП®40, ввиду изменения абсорбции данных препаратов. Одновременный прием ПАНТАП®40 и атаканавира значительно снижает эффективность последнего. При совместном применении фенпрокумона или варфарина, было отмечено несколько единичных случаев изменения Международного нормализационного отношения (МНО или INR). Поэтому для больных, проходящих лечение кумариновыми антикоагулянтами (например, фенпрокумоном или варфарином), рекомендуется следить за протромбиновым временем/МНО после начала, окончания или во время нерегулярного применения ПАНТАП®40. ПАНТАП®40 обладает низким потенциалом взаимодействия с системой цитохрома P450. Поэтому риск побочных реакций, вызванных взаимодействием ПАНТАП®40 с другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохром P450, может считаться минимальным. Специальные исследования не выявили клинически значимого взаимодействия ПАНТАП®40 с кофеином, карба-мазепином, диазепамом, этанолом, диклофенаком, глибенкламидом, напроксеном, метопрололом, нифедипином, фенитоином, пироксикамом, теофиллином, оральными контрацептивами, содержащими левоноргестрел и этинилэстрадиол. При одновременном приеме с антибиотиками, такими как кларитромицин и амоксициллин; с метронидазолом, взаимодействия не выявлено. Взаимодействия с антацидами при одновременном приеме не выявлено.

## Особые указания

*Применение в педиатрии*: из-за недостаточного количества данных по безопасности и эффективности, не рекомендуется применение препарата ПАНТАП®40 у детей младше 12 лет при рефлюкс-эзофагите. Данных о применении препарата ПАНТАП®40 у детей и подростков до 18 лет при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эрадикации *Helicobacter pylori* и синдроме Золлингера-Эллисона не имеется. *Беременность и лактация*: адекватных данных об использовании пантопрозола при беременности нет. Исследования на животных свидетельствуют о репродуктивной токсичности препарата. Потенциальный риск для человека неизвестен. ПАНТАП®40 не должен применяться во время беременности, если в этом нет очевидной необходимости. Лактацию на период лечения препаратом прекращают. *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*. Следует воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами, требующими повышенного внимания, из-за вероятности головокружений и нарушения зрения.

**Условия отпуска из аптек:** по рецепту.



**ЗА ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОБРАЩАТЬСЯ ПО АДРЕСУ:**

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика» Республика Казахстан, 050008, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е. E-mail: nobel@nobel.kz  
Тел: +7 (727) 399-50-50 PBX, факс: +7 (727) 399-60-60. Лицензия № ИПОР 64604515P от 09.09.2003г. ISO 9001: 2015 от 10.05.18. www.nobel.kz

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!  
САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ!**

- D, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusoff K, Metsarinne K, Fox KAA, Yusuf S; COMPASS Investigators. Pantoprazole to Prevent Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019 Aug;157(2):403-412.e5.
35. Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab. Dispos.* 2004; 32: 821– 7.
  36. European Medicines Agency. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. Cited 6 Nov 2011. Available from URL: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?>
  37. Hulot J, Collet J, Silvain J et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19\*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 134– 43.
  38. Choi YJ, Kim N, Jang IJ, Cho JY, Nam RH, Park JH, Jo HJ, Yoon H, Shin CM, Park YS, Lee DH, Jung HC. Pantoprazole Does Not Reduce the Antiplatelet Effect of Clopidogrel: A Randomized Controlled Trial in Korea. *Gut Liver*. 2017 Jul 15;11(4):504-511.
  39. Brunner G, Athmann C, Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Jul;36(1):37-47.
  40. Лялюкова Е.А., Терещенко Ю.Т., Чернышева Е.Н., Лялюков А.В.. Выбор ингибитора протонной помпы с позиций эффективности и безопасности у конкретного пациента // *Лечащий врач* № 8/2020;С.8-10
  41. Chan FK. Anti-platelet therapy and managing ulcer risk. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Feb;27(2):195-9. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.07029.x. PMID: 22142030.
  42. Lai KC, Lam SK, Chu KM et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 203
  43. Venerito M, Schneider C, Costanzo R, Breja R, Röhl FW, Malfertheiner P. Contribution of *Helicobacter pylori* infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Jun;47(11):1464-1471.
  44. Kamada T, Satoh K, Itoh T, Ito M, Iwamoto J, Okimoto T, Kanno T, Sugimoto M, Chiba T, Nomura S, Mieda M, Hiraishi H, Yoshino J, Takagi A, Watanabe S, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. *J Gastroenterol.* 2021 Apr;56(4):303-322.
  45. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *Eur Heart J.* 2018;39:213–260.
  46. Joo MK. [*Helicobacter pylori* Eradication in Drug-related Peptic Ulcer]. *Korean J Gastroenterol.* 2020 Nov 25;76(5):227-231. Korean. doi: 10.4166/kjg.2020.141. PMID: 33234768.
  47. Yankovetska AG, Vernyhorodskiy SV, Paliy IG, Zaika SV. Morphological changes of the gastric mucosa while using antiaggregants and pantoprazole (an experimental study). *Wiad Lek.* 2021;74(2):228-235. PMID: 33813477



# Липиды крови и частота дислипидемий у больных острым и хроническим панкреатитом, раком поджелудочной железы



И.Н. Григорьева<sup>1</sup>, О.В. Ефимова<sup>1, 2</sup>, Т.И. Романова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Новосибирск

<sup>2</sup>ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1»; Россия, г. Новосибирск

**Цель исследования:** определить уровни липидов сыворотки крови и частоту дислипидемий у больных острым панкреатитом (ОП), хроническим панкреатитом (ХП), раком поджелудочной железы (РПЖ) и сравнить эти показатели.

**Дизайн:** наблюдательное многоцентровое клиническое кросс-секционное неконтролируемое исследование по типу «серия случаев».

**Материалы и методы.** В исследование включены 44 больных ОП, 97 пациентов с ХП, 45 с РПЖ, группы были сравнимы по полу и возрасту. Уровни липидов сыворотки крови определяли по стандартным методикам.

**Результаты.** Гиперхолестеринемия чаще выявляли при ХП (58,8 %), чем при ОП (40,9 %,  $p = 0,049$ ) или РПЖ (15,6 %,  $p = 0,000$ ). Частота гипертриглицеридемии не различалась. Гипоальфахолестеринемия чаще встречалась при РПЖ (80,0 %), чем при ОП (45,5 %,  $p = 0,001$ ) или ХП (27,8 %,  $p = 0,000$ ). Выявлена прямая связь повышения содержания холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) на 1 ммоль/л с риском ХП ( $\text{Exp (B)} = 21,618$ ; 95 %-ный ДИ: 4,741–98,582,  $p = 0,000$ ) и обратная — с риском РПЖ ( $\text{Exp (B)} = 0,015$ ; 95 %-ный ДИ: 0,002–0,092,  $p = 0,000$ ). Найдена также связь уровня общего ХС (ОХС) с панкреонекрозом и «определенным» ХП: на каждый 1 ммоль/л прироста содержания ОХС риск панкреонекроза снижался на 37,7 % ( $\text{Exp (B)} = 0,623$ ; 95 %-ный ДИ: 0,389–0,996,  $p = 0,048$ ), «определенного» ХП — на 47,4 % ( $\text{Exp (B)} = 0,526$ ; 95 %-ный ДИ: 0,305–0,908,  $p = 0,021$ ).

**Заключение.** Гиперхолестеринемия чаще всего выявляли при ХП, гипоальфахолестеринемия — при РПЖ; частота гипертриглицеридемии при описанных заболеваниях не различалась. Найдена прямая связь уровня ХС ЛПВП с риском ХП, обратная — с риском РПЖ. Уровень ОХС был обратно ассоциирован с риском панкреонекроза и «определенного» ХП. Полученные данные обуславливают необходимость дальнейшего изучения ассоциации заболеваний поджелудочной железы с уровнями липидов крови.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, дислипидемия, липиды крови.

Вклад авторов: Григорьева И.Н. — разработка концепции, дизайна исследования, анализ данных, утверждение рукописи для публикации; Ефимова О.В. — сбор, обработка материала, анализ данных, написание текста рукописи; Романова Т.И. — обработка материала, анализ данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2.

Для цитирования: Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Романова Т.И. Липиды крови и частота дислипидемий у больных острым и хроническим панкреатитом, раком поджелудочной железы. Доктор.Ру. 2020; 19(7): 15–20. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-15-20

## Blood Lipids and Incidence of Dyslipidemia in Patients with Acute and Chronic Pancreatitis and Pancreas Cancer

I.N. Grigoryeva<sup>1</sup>, O.V. Efimova<sup>1, 2</sup>, T.I. Romanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific and Research Institute of General and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Division of the Russian Academy of Sciences;

<sup>2</sup>Municipal Infection Clinical Hospital No. 1;

**Study Objective:** to determine blood lipids and incidence of dyslipidemia in patients with acute pancreatitis (AP), chronic pancreatitis (CP) and pancreas cancer (PC), and to compare them.

**Study Design:** observational multicentral single-arm cross section clinical case series.

**Materials and Methods.** The study enrolled 44 patients with AP, 97 patients with CP, 45 with PC; age and sex composition of groups was comparable. Blood lipids were measured using standard methods.

**Study Results.** Hypercholesterolemia was more common in CP (58.8 %), whereas in AP it was (40.9 %,  $p = 0.049$ ) or PC (15.6 %,  $p = 0.000$ ). The rate of hypertriglyceridemia was comparable. Hypoalphacholesterolemia was more common

in PC (80.0 %), whereas in AP it was (45.5 %,  $p = 0.001$ ) or CP (27.8 %,  $p = 0.000$ ). There is direct association between increased high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) per 1 mmol/L with CP risk (Exp (B) = 21.618; 95 % CI: 4.741–98.582,  $p = 0.000$ ) and invert association with PC risk (Exp (B) = 0.015; 95 % CI: 0.002–0.092,  $p = 0.000$ ). There is also a correlation between total cholesterol and pancreonecrosis and “specific” CP: increase of 1 mmol/L in total cholesterol results in pancreonecrosis risk reduction of 37.7 % (Exp (B) = 0.623; 95 % CI: 0.389–0.996,  $p = 0.048$ ), “specific” CP — of 47.4 % (Exp (B) = 0.526; 95 % CI: 0.305–0.908,  $p = 0.021$ ).

Conclusion. Hypercholesterolemia was more often diagnosed in CP, hypoalphacholesterolemia — in PC; hypertriglyceridemia was comparable. There is a direct correlation between HDL-C and PC and inverse correlation — with risk of pancreatic cancer. Total cholesterol was reversely associated with the risk of pancreonecrosis and specific CP. The evidence determines the need in additional study of association between pancreatic diseases and blood lipids.

**Keywords:** acute pancreatitis, chronic pancreatitis, pancreatic cancer, дислипидемия, blood lipids/

Contributions: Grigorieva, I.N. — study concept, design, data analysis, approval of the manuscript for publication; Efremova, O.V. — data collection, processing and analysis, manuscript preparation; Romanova, T.I. — raw data processing, data analysis.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Source of funding: The article was prepared under the State Assignment within budget topic No. AAAA-A17-117112850280-2.

For citation: Grigoryeva I.N., Efimova O.V., Romanova T.I. Blood Lipids and Incidence of Dyslipidemia in Patients with Acute and Chronic Pancreatitis and Pancreas Cancer. Doctor.Ru. 2020; 19(7): 15–20. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-15-20

## Введение

В настоящее время часто изучают ассоциации между факторами риска хронических неинфекционных заболеваний и такими патологиями, как сердечно-сосудистые заболевания, АГ, желчнокаменная болезнь [1], СД 2 типа, болезни органов дыхания, хроническая болезнь почек, неалкогольная жировая болезнь печени, онкологические болезни некоторых локализаций [2]. Традиционно повышенный уровень общего холестерина (ОХС) сыворотки крови связывают с риском сердечно-сосудистых заболеваний [3], вместе с тем авторы приводят противоречивые результаты исследования связи между ОХС и риском развития острого панкреатита (ОП), хронического панкреатита (ХП), рака поджелудочной железы (РПЖ).

Гипертриглицеридемия более 10 ммоль/л занимает важное место в патогенезе ОП [4, 5], столь высокая концентрация триглицеридов в сыворотке крови встречается редко, поэтому представляют интерес исследования роли, умеренной гипертриглицеридемии при ОП и ХП.

В работе S.B. Pedersen и соавт. (2016) доказано, что ОП может возникать при уровне триглицеридов 177 мг/дл [6]. Гиперлипидемия и гипертриглицеридемия являются этиологическими факторами ХП, согласно классификациям TIGAR-O (1994) и M-ANNHEIM (2007) [4], однако роль нарушений липидного обмена в развитии отдельных этиологических форм ХП (алкогольной, билиарнозависимой) остается малоизученной. Данные о влиянии дислипидемии на

риск РПЖ весьма разноречивы [7].

Цель исследования: определить уровни липидов сыворотки крови и частоту дислипидемий у больных ОП, ХП, РПЖ и сравнить эти показатели.

## Материалы и методы

В ходе наблюдательного многоцентрового клинического кросс-секционного неконтролируемого исследования по типу «серия случаев» за период 2014–2019 гг. в ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая инфекционная больница № 1» (ГБУЗ НСО ГИКБ № 1), ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (ГБУЗ НСО ГНОКБ), Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН) обследованы 44 больных ОП, 97 пациентов с ХП и 45 с РПЖ, группы были сравнимы по полу и возрасту. Письменное информированное согласие на участие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, ГБУЗ НСО ГИКБ № 1 и ГБУЗ НСО ГНОКБ.

**Критерии включения в исследование:** больные ОП, ХП или РПЖ мужского и женского пола в возрасте 25–70 лет без тяжелой сопутствующей патологии.

Для верификации диагноза использовали общеклинические, лабо-

раторные, инструментальные и морфологические методы обследования поджелудочной железы [4]. Диагноз ХП установлен на основании комплексной оценки результатов проведенных инструментальных исследований поджелудочной железы (УЗИ, КТ или МРТ) и лабораторных тестов (определения уровней гликемии, эластазы 1 кала) с учетом критериев M-ANNHEIM.

«Определенный» ХП диагностировался при наличии одного или нескольких из следующих критериев: кальцификации поджелудочной железы, умеренных или тяжелых изменений ее протоков, выраженной постоянной экзокринной недостаточности поджелудочной железы. «Вероятный» ХП: легкие изменения протоков поджелудочной железы, псевдокиста, патологические результаты функциональных тестов (эластазы 1 кала), эндокринная недостаточность. При наличии типичной клинической картины в отсутствие критериев «вероятного» и «определенного» ХП выставлялся диагноз «пограничного» ХП [4].

У всех больных по стандартным методикам определены уровни липидов сыворотки крови: ОХС, ХС ЛПВП, триглицеридов. Концентрации ХС ЛПНП, ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) и ХС, не связанного с ЛПВП (ХС неЛПВП), рассчитывали по формулам.

Гиперхолестеринемией считали уровень ОХС > 5,0 и/или уровень ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л; гипертриглицеридемией – уровень триглицеридов натощак > 1,7 ммоль/л [3]. Коэффици-

циент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле:  $KA = (ОХС - ХС ЛПВП) / ЛПВП$ .

Выявленные нарушения липидного обмена были разделены по фенотипам гиперлипидемии согласно классификации ВОЗ. Для анализа полученных результатов выделили три группы: больные ОП (n = 44; 61,4 % мужчин и 38,6 % женщин; средний возраст –  $51,1 \pm 1,6$  года, средний ИМТ –  $24,2 \pm 0,7$  кг/м<sup>2</sup>), больные ХП (n = 97; 19,6 % мужчин и 80,4 % женщин; средний возраст –  $54,5 \pm 1,2$  года, средний ИМТ –  $26,3 \pm 0,5$  кг/м<sup>2</sup>), больные РПЖ (n = 45; 48,9 % мужчин и 51,1 % женщин; средний возраст –  $58,3 \pm 1,1$  года, средний ИМТ –  $26,2 \pm 0,7$  кг/м<sup>2</sup>).

В соответствии с классификацией ОП В.С. Савельева (2004), выявили 20 (45,5 %) пациентов с отечным ОП и 24 (54,5 %) с панкреонекрозом [4]. По классификации ХП М-ANNHEIM (Schneider A., 2007) в нашем исследовании больные ХП распределены по клиническим формам: «пограничный» ХП – 44 (45,4 %), «вероятный» ХП – 41 (42,2 %), «определенный» ХП – 12 (12,4 %) [4]. У 41 (91,1 %) больного РПЖ выявлена аденокарцинома поджелудочной железы и у 4 (8,9 %)

– нейроэндокринный рак. Распределение пациентов с РПЖ по стадиям болезни: Т1-Т2 – 26 (57,8 %), Т3 – 13 (28,9 %) и Т4 – 6 (13,3 %).

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи пакета программ SPSS (13.0). Проверку нормальности распределения признака проводили с использованием критерия Колмогорова – Смирнова, сравнение частот качественных признаков – с помощью критерия  $\chi^2$  и t-критерия Стьюдента, ОР с 95 %-ным ДИ – по таблице сопряженности с поправкой Мантеля-Хенцеля.

При отсутствии нормального распределения исследуемых показателей вычислялись медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля (Q1 и Q3), для сравнительной оценки средних значений количественных признаков применялся метод Манна – Уитни. Для выявления и оценки силы связи между двумя рядами количественных показателей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Многомерный анализ связей главных признаков проводился с помощью логистического регрессионного анализа (метод Enter) и поша-

говой обратной регрессией (метод Вальда). Exp (B) (экспонента B) показывает, во сколько раз изменяется риск возникновения исхода, если значение предиктора изменяется на единицу [8]. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Анализ распределения признака (критерий Колмогорова – Смирнова) выявил ненормальное распределение показателей липидов сыворотки крови (ОХС, триглицеридов, ХС ЛПВП, ХС ЛОНП, ХС ЛПНП, ХС неЛПВП) у больных ОП, ХП и РПЖ, поэтому сравнительный анализ проведен методом Манна – Уитни. Концентрации липидов у участников исследования представлены в таблице 1. Среди обследованных наиболее высокие уровни ОХС, ХС ЛПНП выявлены у больных ХП, наиболее низкие – у больных РПЖ. Показатели триглицеридов в группах не различались. У пациентов с РПЖ отмечены наиболее низкое содержание ХС ЛПВП и наиболее высокий КА.

У больных ОП и ХП концентрации ОХС различались в зависимости от формы болезни: у лиц с панкреонекрозом средний уро-

Таблица 1. Средние уровни липидов сыворотки крови (ммоль/л) и коэффициент атерогенности (КА) у обследованных больных, Me (Q1; Q3)

| Показатели                                        | Острый панкреатит (n = 44)1 | Хронический панкреатит (n = 97)2 | Рак поджелудочной железы (n = 45)3 | P                                                           |
|---------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Общий холестерин (ХС)                             | 4,3 (3,5; 5,9)              | 5,5 (4,6; 6,6)                   | 3,5 (2,9; 4,4)                     | $p_{1-2} = 0,000$<br>$p_{1-3} = 0,005$<br>$p_{2-3} = 0,000$ |
| Триглицериды                                      | 1,6 (1,3; 2,1)              | 1,6 (1,4; 2,2)                   | 1,5 (1,2; 1,9)                     | $p_{1-2} = 0,502$<br>$p_{1-3} = 0,236$<br>$p_{2-3} = 0,060$ |
| ХС липопротеинов высокой плотности (HDLP-C)       | 1,2 (0,9; 1,3)              | 1,3 (1,1; 1,5)                   | 0,7 (0,5; 1,0)                     | $p_{1-2} = 0,001$<br>$p_{1-3} = 0,000$<br>$p_{2-3} = 0,000$ |
| ХС липопротеинов очень низкой плотности (VLDLP-C) | 0,7 (0,6; 0,9)              | 0,8 (0,6; 1,0)                   | 0,6 (0,5; 0,8)                     | $p_{1-2} = 0,502$<br>$p_{1-3} = 0,165$<br>$p_{2-3} = 0,033$ |
| ХС липопротеинов низкой плотности (LDLP-C)        | 2,5 (1,8; 3,8)              | 3,4 (2,3; 4,4)                   | 2,1 (1,7; 2,5)                     | $p_{1-2} = 0,002$<br>$p_{1-3} = 0,070$<br>$p_{2-3} = 0,000$ |
| ХС неЛПВП                                         | 3,3 (2,5; 4,6)              | 4,1 (3,1; 5,2)                   | 2,8 (2,4; 3,2)                     | $p_{1-2} = 0,002$<br>$p_{1-3} = 0,054$<br>$p_{2-3} = 0,000$ |
| КА                                                | 3,2 (2,6; 3,6)              | 3,2 (2,5; 3,8)                   | 4,0 (2,8; 6,1)                     | $p_{1-2} = 0,927$<br>$p_{1-3} = 0,003$<br>$p_{2-3} = 0,001$ |



вень ОХС ниже, чем при отечном ОП: 4,1 (3,2; 5,4) ммоль/л против 5,5 (3,7; 6,3) ммоль/л,  $p = 0,037$ . У больных «определенным» ХП средний уровень ОХС (4,5 (3,8; 6,0) ммоль/л) был ниже, чем при «пограничном» (6,2 (4,6; 6,7) ммоль/л,  $p = 0,021$ ), при «вероятном» ХП он значимо не отличался от такового ни при «определенном», ни при «пограничном» ХП (5,5 (4,7; 6,5) ммоль/л,  $p > 0,05$  в обоих случаях).

При разных стадиях или формах РПЖ средние уровни ОХС практически не различались,  $p > 0,05$  во всех случаях.

По результатам логистического регрессионного анализа с зависимыми (ОП, ХП и РПЖ), независимыми переменными (возраст, ИМТ, уровни ОХС, триглицеридов, ХС ЛПВП, ХС ЛПВП) выявлена прямая связь повышения содержания ХС ЛПВП на 1 ммоль/л с риском ХП ( $\text{Exp}(B) = 21,618$ ; 95 %-ный ДИ: 4,741–98,582,  $p = 0,000$ ) и обратная – с риском РПЖ ( $\text{Exp}(B) = 0,015$ ; 95 %-ный ДИ: 0,002–0,092,  $p = 0,000$ ).

Частота нарушений липидного обмена (гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, гиперлипидемии, гипоальфа-холестеринемии, дислипидемии) у участников представлена в таблице 2. Гиперхолестеринемия чаще выявлялась у больных ХП (58,8 %), чем ОП (40,9 %,  $\chi^2 = 3,9$ ,  $p = 0,049$ ), РПЖ (15,6 %,  $\chi^2 = 23,2$ ,  $p = 0,000$ ). У пациентов с ОП частота гиперхолестеринемии не различалась при отечном ОП и панкреонекрозе, у мужчин и женщин, при билиарной и алкогольной этиологии ( $p > 0,05$  во всех случаях).

У лиц с ХП частота гиперхолестеринемии не зависела от этиологии, но отмечены гендерные различия: у женщин гиперхолестеринемия имела место в 3,2 раза чаще ( $n = 53$ , 67,9 %), чем у мужчин ( $n = 4$ , 21,1 %),  $\chi^2 = 13,9$ ,  $p = 0,000$ .

У больных «вероятным» ХП ( $n = 28$ , 68,3 %) она наблюдалась чаще, чем при «определенном» ХП ( $n = 4$  (33,3 %),  $\chi^2 = 4,7$ ,  $p = 0,029$ ).

Распространенность гиперхолестеринемии у больных ХП (58,8 %) не отличалась от таковой в целом по России по данным исследования ЭССЕ-РФ (57,6 %,  $t = 0,2$ ,  $p = 0,817$ )

[9]; у больных ОП (43,2 %,  $t = 2,2$ ,  $p = 0,025$ ) и у больных РПЖ (15,6 %,  $t = 5,7$ ,  $p = 0,000$ ) гиперхолестеринемия встречается реже.

Частота гипертриглицеридемии у обследованных была сопоставимой (см. табл. 2). Гиперлипидемию значительно реже выявляли у больных РПЖ (40,0 %) по сравнению с больными ОП (61,4 %,  $\chi^2 = 4,1$ ,  $p = 0,044$ ), ХП (73,2 %,  $\chi^2 = 14,5$ ,  $p = 0,000$ ).

У пациентов с ОП не найдены значимые различия в частоте гиперлипидемии в зависимости от пола, этиологии и формы болезни.

У пациентов с ХП отмечены гендерные различия: у женщин гиперлипидемию диагностировали чаще (у 62 из 78, 79,5 %), чем у мужчин (у 9 из 19, 47,4 %);  $\chi^2 = 8,0$ ,  $p = 0,005$ . При этом частота гиперлипидемии не зависела от этиологии ХП,  $p > 0,05$ . У больных «определенным» ХП ( $n = 6$ , 50 %) она имела место реже, чем при «вероятном» ( $n = 33$  (80,5 %),  $\chi^2 = 4,4$ ,  $p = 0,035$ ); у больных «пограничным» ХП распространенность гиперлипидемии значительно не отличалась от таковой в других группах ( $n = 32$  (72,7 %),  $p > 0,05$  в обоих случаях).

У лиц с РПЖ не было гендерных различий в частоте гиперлипидемии. У больных с 1–2-й стадией РПЖ гиперлипидемия встречалась чаще, чем у больных 3-й стадией: 13 из 26 (50 %) против 2 из 13 (15,4 %);  $\chi^2 = 4,4$ ,  $p = 0,036$ .

У больных с гиперлипидемией распределение по фенотипам было следующим: при ОП частота Па типа составляла 6 (22,2 %), Пб типа – 12 (44,5 %) и IV типа – 9 (33,3 %); при ХП – 26 (36,6 %), 31 (43,7%) и 14 (19,7 %); при РПЖ – 2 (11,1 %), 5 (27,8 %) и 11 (61,1 %) соответственно. У пациентов с ХП Па фенотип обнаруживали значимо чаще, чем при РПЖ ( $t = 2,1$ ,  $p = 0,040$ ), при ОП распространенность Па фенотипа не отличалась от таковой при ХП и РПЖ. Частота Пб фенотипа гиперлипидемии у больных ОП, ХП или РПЖ была сопоставимой; IV фенотип у больных РПЖ наблюдался существенно чаще, чем у пациентов с ХП ( $t = 3,7$ ,  $p = 0,000$ ), в отличие от случаев ОП ( $p = 0,073$ ).

Гипоальфахолестеринемия значительно чаще встречалась у участников с РПЖ, чем у больных ОП и ХП

(см. табл. 2). Распространенность ее при ОП и ХП не зависела от пола, этиологии, формы болезни. У больных РПЖ частота гипоальфахолестеринемии также не различалась в зависимости от пола, стадии, формы рака.

Частота дислипидемии (гипоальфахолестеринемии или гиперлипидемии) у лиц с ОП (88,6 %), ХП (78,4 %), РПЖ (88,9 %) была сопоставимой.

У больных ОП распространенность дислипидемии не зависела от пола, этиологии, формы болезни, у больных РПЖ – от пола, стадии, формы рака.

Среди пациентов с ХП отмечены гендерные различия: дислипидемия чаще выявлена у женщин (84,6 %), чем у мужчин (52,6 %,  $\chi^2 = 9,2$ ,  $p = 0,002$ ). При «определенном» ХП (50,0 %) она встречалась реже, чем при «вероятном» (87,8 %,  $\chi^2 = 8,1$ ,  $p = 0,005$ ), при «пограничном» ХП (77,3 %) – с сопоставимой частотой ( $p > 0,05$ ).

При пошаговой обратной регрессии с включением в зависимые переменные панкреонекроза, «определенного» ХП или 3–4-й стадии РПЖ и в независимые – возраста, пола, уровней ОХС и триглицеридов, КА выявлена связь уровня ОХС с панкреонекрозом и «определенным» ХП: на каждый 1 ммоль/л прироста содержания ОХС риск панкреонекроза снижался на 37,7 % ( $\text{Exp}(B) = 0,623$ ; 95 %-ный ДИ: 0,389–0,996,  $p = 0,048$ ), «определенного» ХП – на 47,4 % ( $\text{Exp}(B) = 0,526$ ; 95 %-ный ДИ: 0,305–0,908,  $p = 0,021$ ).

## Обсуждение

Нами определена относительно низкая частота гиперхолестеринемии у больных РПЖ, ОП по сравнению со средней ее распространенностью в России, у больных ХП частота гиперхолестеринемии практически не отличалась от среднероссийских показателей. По литературным данным, гипертриглицеридемия положительно связана с риском развития и худшим прогнозом ОП [10]. В нашем исследовании гипертриглицеридемия не превышала 4 ммоль/л, связь между уровнями триглицеридов и ОП, ХП или РПЖ не выявлена. Кроме того, гипертриглицеридемия

Таблица 2. Частота дислипидемий у обследованных больных, n (%)

| Дислипидемии            | Острый панкреатит (n = 44)1 | Хронический панкреатит (n = 97)2 | Рак поджелудочной железы (n = 45)3 | P                                                           |
|-------------------------|-----------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Гиперхолестеринемия     | 18 (40,9)                   | 57 (58,8)                        | 7 (15,6)                           | $P_{1-2} = 0,049$<br>$P_{1-3} = 0,007$<br>$P_{2-3} = 0,000$ |
| Гипертриглицеридемия    | 21 (47,7)                   | 45 (46,4)                        | 16 (35,6)                          | $P_{1-2} = 0,513$<br>$P_{1-3} = 0,171$<br>$P_{2-3} = 0,151$ |
| Гипоальфахолестеринемия | 20 (45,5)                   | 27 (27,8)                        | 36 (80,0)                          | $P_{1-2} = 0,032$<br>$P_{1-3} = 0,001$<br>$P_{2-3} = 0,000$ |
| Гиперлипидемия          | 27 (61,4)                   | 71 (73,2)                        | 18 (40,0)                          | $P_{1-2} = 0,113$<br>$P_{1-3} = 0,044$<br>$P_{2-3} = 0,000$ |
| Дислипидемия            | 39 (88,6)                   | 76 (78,4)                        | 40 (88,9)                          | $P_{1-2} = 0,108$<br>$P_{1-3} = 0,616$<br>$P_{2-3} = 0,980$ |

обеспечивает только 29 % риска ОП [11].

В клиническом исследовании определена отрицательная связь концентраций аполипопротеина А-I и ХС ЛПВП с неблагоприятными клиническими исходами ОП [12]. В экспериментальной работе отмечены более высокие уровни ОХС ( $1,97 \pm 0,21$  против  $1,46 \pm 0,32$  ммоль/л,  $p < 0,01$ ), триглицеридов ( $2,69 \pm 0,86$  против  $1,35 \pm 0,51$  ммоль/л,  $p < 0,01$ ) и более низкое содержание ХС ЛПВП ( $0,46 \pm 0,07$  против  $0,68 \pm 0,11$  ммоль/л,  $p < 0,01$ ) у мышей с индуцированным ОП и ожирением, чем в контрольной группе мышей с ОП без ожирения [13].

По данным исследования Q. Ni и соавт. (2014), уровни ОХС, триглицеридов, ХС ЛПВП не различались у больных ХП и контрольной группы ( $p > 0,05$ ), в то время как уровни ХС ЛПВП в группе ХП были значимо ниже ( $p < 0,01$ ) [14].

В другом исследовании при сравнении больных ХП с СД 3с типа и группы контроля с СД «непанкреатического генеза», т.е. СД 1 и 2 типа, показано снижение уровня ОХС (164 против 183 мг/дл,  $p = 0,0028$ ). Авторы предположили, что концентрация ОХС у пациентов с ХП может более точно отражать экскреторную недостаточность поджелудочной железы, чем другие пищевые маркеры, такие как альбумин [15]. По нашим данным, на каждый 1 ммоль/л прироста

содержания ОХС риск «определенного» ХП снижался на 47,4 %.

По данным метаанализа (2015), ни в Европе, ни в Азии уровень ОХС не был ассоциирован с РПЖ, однако диетический холестерин может быть связан с повышенным риском РПЖ [16]. В корейском проспективном исследовании ( $n = 78\,419$ ) получены позитивные и негативные результаты ассоциации содержания ОХС и рака, в целом авторы считают, что уровень ОХС связан с риском нескольких различных видов рака, хотя эти отношения заметно различались в зависимости от локализации рака [17].

В работе G.C. Kabat и соавт. (2018) выявлена обратная связь между сывороточным уровнем ХС ЛПВП и РПЖ [18].

Влияние гипоальфахолестеринемии на риск РПЖ практически не изучено. Наши результаты не противоречат имеющимся данным о значительной обратной связи между исходными уровнями ХС ЛПВП и частотой возникновения онкологических заболеваний: на каждые 10 мг/дл прироста концентрации ХС ЛПВП приходится 36 %-ное снижение риска рака (95 %-ный ДИ: 24–47 %) ( $p < 0,001$ ), не зависящее от возраста, ИМТ, пола, курения и наличия СД [19].

В недавнем экспериментальном исследовании получены данные о протективном эффекте ХС в отношении онкогенеза: у мышей с

повышенным уровнем ОХС после инъекции химического канцерогена развивались опухоли меньшего размера и в меньшем количестве [20].

Высокая частота гипоальфахолестеринемии у больных РПЖ косвенно подтверждает эпидемиологические данные об обратной зависимости между уровнем ХС ЛПВП и общей заболеваемостью раком [19]. В нашей работе выявлено, что на каждый 1,0 ммоль/л прироста уровня ХС ЛПВП приходится 98,5 %-ное снижение риска развития РПЖ.

### Заключение

Гиперхолестеринемия чаще всего выявлялась при хроническом панкреатите (ХП), гипоальфахолестеринемия – при раке поджелудочной железы (РПЖ); частота гипертриглицеридемии при описанных заболеваниях не различалась. Найдена прямая связь содержания холестерина (ХС) ЛПВП с риском ХП, обратная – с риском РПЖ. Уровень общего ХС был обратно ассоциирован с риском панкреонекроза и «определенного» ХП. Полученные данные обуславливают необходимость дальнейшего изучения ассоциации заболеваний поджелудочной железы с уровнями липидов крови.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Доктор.Ру», 2020; 19(7): 15–20

## Возможности применения адеметионина у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Л.Ю. Ильченко, д.м.н., профессор,

Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов ИПВЭ им. М.П. Чумакова, Москва

**В статье представлены данные по эпидемиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, новым способам определения этиологии и фиброза, а также современные рекомендации по ведению пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Диета и физические упражнения остаются основным видом терапии при НАЖБП. Обсуждаются возможности применения адеметионина. Наиболее перспективной представляется разработка таргетных препаратов, направленных на подавление воспаления и фиброгенез.**

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, антиоксидантный эффект, адеметионин.

### Эпидемиология

Во всем мире растет заболеваемость неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), в последние годы занимающей лидирующее положение в структуре хронической патологии печени. Это самостоятельная нозологическая форма [1, 2], которая диагностируется при исключении других возможных причин жировой инфильтрации, а именно: злоупотребление алкоголем, прием гепатотоксичных лекарственных средств, наследственная патология, вирусные и аутоиммунные гепатиты. НАЖБП представляет собой патогенетически единую, эволюционно связанную группу поражений печени, включающую стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз, цирроз печени (ЦП) и у части пациентов (3-5 %) гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Установлено, что развитие НАЖБП возрастает до 95-100 % у пациентов с наличием морбидного ожирения (индекс массы тела более  $25 \text{ кг/м}^2$  – ИМТ), служит фактором риска и значимо повышает летальность от кардиоваскулярной патологии [3]. Сегодня в мировом пространстве широта распространенности ожирения рассматривается как неинфекционная эпидемия [4].

В то же время НАЖБП может встречаться у лиц с нормальной массой тела в отсутствие других признаков метаболического синдрома (МС) – артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа (СД2), гиперхолестеринемии [4]. В этих случаях важную роль в возникновении НАЖБП играют генетические факторы, дисбаланс микробиоты кишечника, а также повышение массы тела при нормальном ИМТ, что изменяет распределение липидов в тканях и приводит к нарушению их метаболизма. Такой вариант развития НАСГ наблюдается в странах Юго-Восточной Азии.

Кроме того, значительное число причин может привести к развитию вторичного накопления жира в печени (табл. 1).

Распространенность НАЖБП в мировой популяции составляет от 6,3 до 33 % (медиана – 20 %) [6] и колеблется в зависимости от гендерных и возрастных особенностей населения, расы, географической широты проживания, пищевых привычек, национальных традиций, культуры питания и др.

Проведенное в Российской Федерации открытое мультицентровое (208 клинических центров) проспективное исследование (DIREG\_L\_01903) позволило

установить распространенность НАЖБП (27 %) у взрослого городского населения ( $n = 30\,754$ ). Стеатоз печени диагностирован в 21,7 % случаев, НАСГ – в 4,5 %, ЦП – в 0,8 %. Увеличение возраста и наличие проявлений МС (артериальной гипертензии, абдоминального ожирения, гиперхолестеринемии) явились ведущими факторами риска развития НАЖБП [7].

### Патогенез

Поражение печени начинает развиваться при достижении 5-10 %-ного содержания липидов в организме, что коррелирует с накоплением триглицеридов более чем в 5 % всех гепатоцитов [8].

При развитии классической формы НАЖБП ведущая роль принадлежит инсулинорезистентности (ИР), установленной в 1988 г. G.M. Reaven [9]. Следует подчеркнуть, что представление о распространенности ИР в мировой популяции может позволить более точно охарактеризовать эпидемиологическую ситуацию, обусловленную НАЖБП, а возможно, и прогнозировать возникновение кардиоваскулярной патологии, поскольку ИР во многом определяет развитие эндотелиальной дисфункции, которая значительно опережает нарушения углеводного обмена.



В основе воспалительно-некротических изменений в печени при НАЖБП как самостоятельной формы, так и в случаях сочетания с ожирением, сахарным диабетом лежат универсальные механизмы. В результате генетических полиморфизмов веществ, участвующих в метаболизме углеводов и липидов, нарушений функций ядерных рецепторов и внутриклеточной передачи сигналов, гормонов, воздействия экзо- и эндогенных ксенобиотиков на гепатоциты, индукции цитохрома Р450, нарушений регуляции иммунных процессов с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, влияния эндотоксемии накапливаются липиды в печени, отмечается активация свободнорадикального окисления, приводящая к усилению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), митохондриальной дисфункции, развитию персистирующего воспаления и фиброза.

В последние годы предложена теория «множественных ударов» (multi-hit), отражающая основные патогенетические механизмы НАЖБП [10, 11]. При избыточном поступлении в печень свободных жирных кислот (СЖК) в гепатоцитах накапливается значительное количество липидов, преимущественно триглицеридов, что приводит к формированию стеатоза («первый удар») [12]. Далее под влиянием множества факторов происходит трансформация стеатоза в НАСГ (оксидативный стресс – «второй удар»), фиброз и неалкогольный ЦП. И наконец, некрозы и нарушение регенерации гепатоцитов («третий удар») [13], пролиферация клеток-предшественников (овалоцитов) могут рассматриваться как некоторые механизмы канцерогенеза [14].

### Клиническая картина

Клиническая картина НАЖБП, как правило, характеризуется минимальными проявлениями на стадии стеатоза и НАСГ. Возможно наличие слабости, утомляемости, дискомфорта в правом подреберье. У половины пациентов пальпиру-

Таблица 1. Причины вторичного стеатоза в печени [5]

| Макровезикулярный стеатоз                                                     | Микровезикулярный стеатоз                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Избыточное употребление алкоголя                                              | Синдром Рейе                                                      |
| Гепатит С (3 генотип)                                                         | Лекарственные препараты (вальпроаты, антиретровирусные препараты) |
| Болезнь Вильсона                                                              | Острая жировая дистрофия печени беременных                        |
| Липодистрофия                                                                 | HELLP-синдром                                                     |
| Парентеральное питание                                                        | Врожденные нарушения метаболизма                                  |
| Абеталипопротеинемия                                                          |                                                                   |
| Лекарственные препараты (амиодарон, метотрексат, тамоксифен, кортикостероиды) |                                                                   |

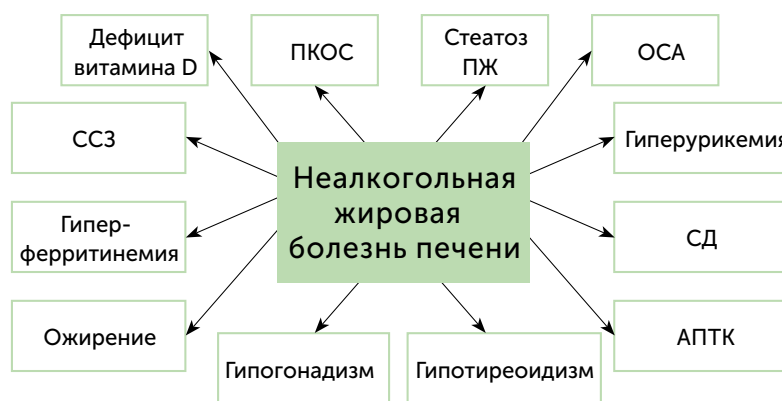


Рисунок 1. Клинические состояния, ассоциированные с НАЖБП

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ПКОС – поликистозный овариальный синдром; ПЖ – поджелудочная железа; ОСА – обструктивное сонное апноэ; СД – сахарный диабет; АПТК – аденоматозные полипы толстой кишки

ется нерезко увеличенная печень. Интенсивность жалоб не коррелирует со степенью активности. Нередко НАСГ выявляется у пациентов при обследовании по поводу ожирения, артериальной гипертензии, СД и др. На стадии цирротических изменений выявляются признаки портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности. Однако у части пациентов длительно заболевание протекает бессимптомно.

Сегодня НАЖБП определяется как составляющая часть МС и ассоциируется с различными клиническими состояниями (рис. 1) [15, 16].

### Диагностика

НАСГ – основная клиническая форма НАЖБП, представляет собой диагноз исключения. Однако в реальной клинической практике не-

редко НАЖБП развивается на фоне алкогольного (смешанный стеатогепатит) [17] или вирусного (преимущественно ассоциированного с вирусом гепатита С 3-го генотипа) поражения печени [18], что в неспецифический характер клинико-лабораторных проявлений при НАСГ может привнести присущие этим заболеваниям особенности.

Так, прием в течение недели в среднем 21 порции (1 порция – 10 г этанола) у мужчин и более 14 порций у женщин считается злоупотреблением алкоголем [5]. Наличие маркеров вирусов гепатитов В, С и D, аутоантител (ANA, SMA, LKM, pANCA и др.) в диагностическом титре, а также значительное повышение содержания меди и ферритина в крови требует проведения дифференциального диагноза с другими причинами стеатоза.

Лишь у половины пациентов отмечается умеренное повышение активности ферментов цитолиза, холестаза и содержания билирубина. При наличии МС выявляется дислипотеидемия, нарушения углеводного обмена, гиперурикемия и др.

Инструментальные методы исследования (УЗИ, СКТ, МРТ) способствуют выявлению поражений печени, но не позволяют достоверно оценить степень активности воспаления и охарактеризовать выраженность стеатоза при НАЖБП.

Лечение больных НАЖБП складывается из двух составляющих – лечение патологии печени и коррекция сопутствующих метаболических нарушений (ожирение, гиперлипидемия, инсулинорезистентность, СД2).

Для оценки выраженности воспаления, стеатоза и фиброза у пациентов с НАЖБП также используется неинвазивный диагностический тест ФиброМакс.

Однако наиболее точно определить стадию заболевания, оценить эффективность лечения можно с помощью пункционной биопсии печени, которая считается золотым стандартом диагностики [19, 20]. При морфологическом исследовании печени встречается преимущественно крупнокапельный, диффузный стеатоз (с преобладанием в 3-й зоне ацинуса), баллонная дистрофия и некрозы гепатоцитов, лобулярное или портальное воспаление, чаще перисинусоидальный фиброз. Следует подчеркнуть, что в связи с универсальностью патологических изменений в печени отсутствуют различия в гистологической картине алкогольного и неалкогольного стеатогепатита.

С целью уточнения этиологии стеатогепатита клиникой Мейо (Mayo Clinic) предложен индекс ANI – «алкоголь-не-алкоголь» [21]. В формулу для подсчета входит: ИМТ, средний объем эритроцитов, отношение активностей аспарагиновой к аланиновой аминотрансферазе (АСТ/АЛТ), пол (калькулятор расчета ANI представлен на

сайте <http://www.mayoclinic.org/gi-rst/may-omodel10.html>). При отрицательном значении ANI выставляется с высокой вероятностью диагноз НАЖБП.

Кроме того, предложена NAFLD fibrosis score (NFS) – шкала фиброза при НАЖБП [22]. С помощью многофакторного моделирования были проанализированы демографические, клинические и лабораторные переменные. NFS включил анализ шести показателей: возраст, гипергликемию, содержание тромбоцитов, альбумина и соотношение АСТ/АЛТ, они явились независимыми показателями фиброза печени.

Отрицательное прогностическое значение шкалы, составляющее -1,455 и ниже, свидетельствовало об отсутствии прогрессирующего фиброза (чувствительность и специфичность составила 93 и 88 % соответственно). Напротив, при положительном прогностическом значении (от 0,676 и более) диагностика прогрессирующего фиброза была высокой (чувствительность и специфичность составили 90 и 82 % соответственно). Эта простая система подсчета с достаточной точностью определяет наличие или отсутствие фиброза при НАЖБП, что позволяет избежать проведения биопсии печени у 75 % пациентов (калькулятор расчета NFS представлен на сайте [www.naflidfibrosis.com](http://www.naflidfibrosis.com)).

В последние годы осуществляется поиск биомаркеров, направленный на выявление НАСГ в повседневной клинической практике. Исходя из понимания значения апоптоза в повреждении печени при НАЖБП, предложено определение уровня цитокератина18 (CR18) в качестве маркера этого процесса [23]. CR18 является основным белком промежуточных филаментов в печени, одним из самых известных субстратов каспаз, активирующих процесс апоптоза гепатоцитов. Показано, что при НАЖБП в кровотоке повышается CR18 (чувствительность – 78 % и специфичность – 87 %) [24]. Некоторые исследователи предлагают

использовать CR18 не только для диагностики, но и для дифференциации НАСГ от простого стеатоза.

## Лечение

В 2012 г. Американской гастроэнтерологической ассоциацией (AGA), Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (AASLD), Американской коллегией гастроэнтерологов (ACG) [5] и в 2014 г. Международной гастроэнтерологической организацией WGO [25] разработаны стандарты по диагностике и лечению НАЖБП.

В качестве «гепатопротектора» зарубежными коллегами при НАЖБП на стадии стеатоза и НАСГ рекомендуется применение бетаина цитрата, который представляет собой аналог естественного для организма метаболита, образующегося при окислении холина.

Лечение больных НАЖБП складывается из двух составляющих – лечение патологии печени и коррекция сопутствующих метаболических нарушений (ожирение, гиперлипидемия, инсулинорезистентность, СД2). С учетом того, что при стеатозе, как правило, отсутствует прогрессия НАЖБП, следует активно осуществлять диагностику и лечение пациентов с НАСГ. Рекомендуется [5, 25]:

- модификация образа жизни (гипокалорийная диета или комбинация диеты с увеличением физической активности). Снижение массы тела на 3-5 % приводит к уменьшению выраженности стеатоза, на 10 % – интенсивности некрозо-воспалительных изменений в печени;
- применение сенситайзеров инсулина (тиазолидиндионы – пиоглитазон может использоваться для лечения гистологически верифицированного стеатогепатита. Препарат активизирует рецепторы гамма-пероксисом, повышает экспрессию инсулина в гепатоцитах и адипоцитах, приводит к снижению активности АЛТ, стеатоза, но не фиброза. Отмечены: увеличение частоты

развития сердечной недостаточности, риск развития инфаркта миокарда, остеопороза; наблюдается идиосинкразия. Необходимо исследовать безопасность и эффективность пиоглитазона при длительном приеме);

- антиоксидантная терапия (витамин Е улучшает гистологическую картину при НАСГ (в отсутствие СД2 и ЦП). Однако прием витамина Е в дозе 400 МЕ/сут сопровождается увеличением риска рака простаты у относительно здоровых мужчин);
- бариатрическая (метаболическая) хирургия не противопоказана тучным больным, страдающим НАЖБП (без верифицированного цирроза), с ИМТ >35 кг/м<sup>2</sup>, но тип, ее безопасность и эффективность изучены еще недостаточно.

На сегодняшний день не существует эффективного препарата для лечения НАЖБП. При отсутствии положительного эффекта от адекватно подобранного режима питания и регулярных физических нагрузок на биохимические показатели и ультразвуковую картину печени при НАСГ должны быть назначены медикаментозные препараты, защищающие печень и ускоряющие ее нормальную регенерацию, т.н. гепатопротекторы. По мнению R. Preisig (2007), они должны обладать следующими свойствами [26]:

- достаточно полной абсорбцией и наличием эффекта «первого прохождения» через печень;
- выраженной способностью связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавлять фиброгенез;
- стимулировать регенерацию печени;
- обладать естественным метаболизмом при патологии печени;
- участвовать в экстенсивной энтерогепатической циркуляции;
- не оказывать гепатотоксических эффектов.

В нашей стране с этой целью широко используются различные лекарственные средства (урсоиксиклоты, адеметионин, глицирризин, силимарин, орнитин-аспартат, эссенциальные фосфолипиды, пентоксифиллин и др.). Однако их клиническая эффективность требует подтверждения в больших когортных исследованиях с позиций доказательной медицины.

В качестве «гепатопротектора» зарубежными коллегами при НАЖБП на стадии стеатоза и НАСГ рекомендуется применение бетаина цитрата, который представляет собой аналог естественного для организма метаболита, образующегося при окислении холина [27]. В реакции трансметилирования с гомоцистеином бетаин образует метионин, который в виде S-аденозилметионина является универсальным источником метильных групп, участвует в реакциях метилирования, т.е. биосинтезе фосфолипидов. Как донор метильных групп бетаин может замещать S-аденозилметионин в альтернативном пути образования фосфатидилхолина. Благодаря такому участию в метаболизме холина и метионина бетаин играет важную роль в биосинтезе фосфолипидов, образовании биомембран и липопротеидов низкой плотности, а, следовательно, в процессах репарации гепатоцитов и удаления избытка липидов, включая триглицериды в печени [28]. Под влиянием бетаина получено уменьшение выраженности стеатоза, некрозо-воспалительных изменений и стадии фиброза у пациентов с НАСГ [29]. Отмеченные выше эффекты бетаина – предшественника S-аденозилметионина позволяют рассмотреть возможности применения адеметионина у пациентов с НАЖБП.

Адеметионин имеет центральное значение в реакциях трансметилирования (биосинтез фосфолипидов), транс-сульфатирования (синтез и метаболизм глутатиона (основного антиоксиданта организма) и таурина, конъюгация желчных кислот, детоксикация эндо- и экзоксенобиотиков) и ами-

нопропилирования (синтез полиаминов, играющих важную роль в формировании структуры рибосом и процессах регенерации). Кроме того, показана антифибротическая активность адеметионина в эксперименте.

Адеметионин продемонстрировал свою эффективность у пациентов с внутрипеченочным холестазом, при алкогольном и лекарственном поражении печени [30–32]. По мнению J.M. Mato и соавт., исходя из универсальных механизмов формирования стеатогепатита можно полагать обоснованным использование S-аденозилметионина (SAMe) не только при алкогольном поражении печени, но и при НАЖБП [33].

В российском исследовании, проведенном А.Ю. Барановским и соавт., получена регрессия клинических проявлений и биохимических показателей при НАСГ на фоне четырехмесячного курса приема S-аденозилметионина. Отмечена более выраженная эффективность терапии у пациентов, принимавших повышенные дозы лекарственного средства (1200 мг/сут против 800 мг/сут) [34].

Согласно официальной инструкции адеметионина в России, биодоступность действующего вещества при оральном приеме составляет всего 5 %, а при парентеральном введении – 96 %, что, вероятно, обусловлено накоплением адеметионина при первичном прохождении или его активном метаболизме в печени, вследствие которого значительно снижается концентрация вещества в крови.

В российском исследовании, проведенном А.Ю. Барановским и соавт., получена регрессия клинических проявлений и биохимических показателей при НАСГ на фоне четырехмесячного курса приема S-аденозилметионина.

Недавно были опубликованы результаты индийского многоцентрового обсервационного исследования, касающиеся оценки эффективности адеметионина у



пациентов с внутрипеченочным холестазом при хронической печеночной патологии, обусловленной НАЖБП [35]. Скрининговое обследование было проведено 250 пациентам из 23 медицинских центров. Критериям включения в исследование соответствовали 244 больных 18-65 лет (75,5 % составили мужчины, 24,5 % – женщины). У 30,7 % (75/244) из них диагностирован ЦП. Адеметионин назначали в течение 6 нед. в средней дозе 800-1200 мг/сут. Дополнительно по поводу билиарной патологии 30 % (73/243) пациентов получали препараты урсодезоксихолевой кислоты. Врачи, проводившие исследование, у большинства пациентов оценили терапию как эффектив-

ную и отметили хорошую переносимость адеметионина. Получено достоверное ( $p < 0,0001$ ) снижение показателей бремени болезни – количества дней нетрудоспособности и посещений врача. Применение адеметионина способствовало уменьшению клинических проявлений, цитолитической активности и показателей ферментов холестаза.

В США было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование NCT00108589 (3 фаза, 2005–2007 гг.) эффективности SAME у мужчин с НАСГ. К сожалению, результаты исследования недоступны [36]. В 2014 г. начато двухлетнее клиническое исследование NCT02231333 эффективности SAME против пен-

токсифиллина у пациентов с НАСГ и фиброзом, которое планируется завершить в 2016 г. (США) [36]. Ожидается получить улучшение клинико-биохимических показателей и гистологической картины в печени. А пока в связи с недостаточной доказательной базой FDA (Food and Drug Administration) не выдает разрешение на регистрацию адеметионина как лекарственного препарата, и он определяется как пищевая добавка (SAME).

Необходимо продолжить научный поиск эффективной и безопасной терапии НАЖБП. Наиболее перспективной представляется разработка таргетных препаратов, направленных на подавление воспаления и фиброгенез.

#### Список литературы:

1. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of non-alcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*, 1999, 107: 450-455.
2. AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterol.*, 2002, 123: 1705-1725.
3. Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine, 7th ed. Saunders, 2011: 8-12.
4. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Rev Recent Clin Trials*, 2014, 9: 126-133.
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 2012, 55: 2005-2023.
6. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2011, 34: 274-285.
7. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. *РЖГГК*, 2014, 4: 32-38.
8. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: McGraw Hill, Medical Division, 2008. 1283 p.
9. Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*, 1988, 37: 1595-1607.
10. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Practical Guide. Ed. GC Farrell, AJ McCullough, ChP Day. Wiley-Blackwell, 2013, 324 p.
11. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*, 2010, 103: 71-83.
12. Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*, 2008, 28: 370-379.
13. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? *Gastroenterol.*, 1998, 114: 842-845.
14. Roskams T, Yang SQ, Koteish A, Durnez A, DeVos R, Huang X, Achten R, Verslype C, Diehl AM. Oxidative stress and oval cell accumulation in mice and humans with alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Pathol.*, 2003, 163: 1301-1311.
15. Chan HL-Y, de Silva HJ, Leung NW-Y, Lim S-G, Farrell GC and the Asia-Pacific Working Party on NAFLD. How should we manage patients with nonalcoholic fatty liver disease in 2007? *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22: 801-808.
16. Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10: 837-858.
17. Буевров А.О. Многоликий стеатогепатит. *Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол.*, 2012, 3: 3-9.
18. Moucari R, Chelbi E, Asselah T, Paradis V, Vidaud M, Cazals-Hatem D, Boyer N, Valla D, Marcellin P. Evidence for a Role of Nonalcoholic Steatohepatitis in Hepatitis C: A Prospective Study Pierre Bedossa. *Hepatology*, 2007, 46: 380-387.
19. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94: 2467-2474.
20. Tiniakos DG, Kitis Ch. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Annals Gastroenterol*, 2005, 18: 148-159.
21. URL: <http://www.mayoclinic.org/gi-rst/may-omodel10.html> (Дата обращения: 04.03.2015).
22. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JD, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Theraud TM, Day CP. The NAFLD Fibrosis Score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, 2007, 45: 846-854.
23. Yilmaz Y, Kedrah AE, Ozdogan O. Cytokeratin-18 fragments and biomarkers of the metabolic syndrome in nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*, 2009, 15: 4387-4391.
24. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*, 2011, 43: 617-649.
25. Team R, LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh K-L, Hamid SS, Isakov V, Lizarzabal M, Penaranda MM, Ramos JFR, Sarin S, Stimac D, Thomson ABR, Umar M, Krabshuis J, LeMair A. World Gastroenterology Organisation. Global Guidelines. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48: 467-473.

26. Preisig R. Supplements to the editorial «Liver protection therapy». Schweiz Rundsch Med Prax, 2007, 59: 1559-1560.
27. Federico A, Zulli C, de Sio I, Del Prete A, Dallio M, Masarone M, Loguercio C. Focus on emerging drugs for the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. 20th Anniversary Special Issues (12): Nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol, 2014, 20: 16841-16857.
28. Kalhan SC, Edmison J, Marczewski S, Dasarathy S, Gruca LL, Bennett C, Duenas C, Lopez R. Methionine and protein metabolism in nonalcoholic steatohepatitis: evidence for lower rate of transmethylation of methionine. Clin Sci, 2011, 121: 179-189.
29. Mukherjee S. Betaine and nonalcoholic steato-hepatitis: back to the future? World J Gastroenterol, 2011, 17: 3663-3664.
30. Mato JM, Camara J, Fernandez de Paz J, Caballería L, Coll S, Caballero A, García-Buey L, Beltrán J, Benita V, Caballería J, Solà R, Moreno-Otero R, Barrao F, Martín-Duce A, Correa JA, Parés A, Barrao E, García-Magaz I, Puerta JL, Moreno J, Boissard G, Ortiz P, Rodés J. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. J Hepatol, 1999, 30: 1081-1089.
31. Ильченко Л.Ю., Винницкая Е.В. Пути метаболизма и применение гептрала при хронических заболеваниях печени. Экспер. клин. гастроэнтерол., 2002, 2: 62-64.
32. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. J Hepatol, 2012, 57: 1097-1109.
33. Mato J.M., Luz Martinez-Chantar M., Lu Sh.C. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. Ann Hepatol, 2013, 12: 183-189.
34. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол., 2010, 1: 3-10.
35. Virukalpattigopalratnam MP, Singh T, Ravishankar AC. Heptral (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. J Indian Med Assoc., 2013, 111: 856-859.
36. URL: <https://Clinicaltrials.gov> (Дата обращения: 04.03.2015).

*Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет» № 05, 2016*

Статья размещена по инициативе редакции

## Абдоминальная боль при патологии кишечника в первичном звене и влияние рифаксими́на (исследование в реальной практике)

Д.А. Кайбуллаева, М.В. Федосина, А.Е. Уалиева, Е.В. Кравцова, О.А. Ионина, Ж.К. Муканова, Ш.С. Калназарова, А.Е. Гайнутдин, А.Н. Жбанова, К.С. Астапкевич, С.Г. Астапкевич, К.А. Аманова, Ж.С. Бейсекбаева, С.А. Куттыкожаева, Ш.С. Калназарова, Е.Б. Михальченко, А.А. Ергалиева, Ж.К. Муканова, А.Д. Нахипова, А.А. Павлова, Н.А. Столяренко, М.А. Татиева, Г.Ж. Усенова, А.С. Калиякпарова, Г.Д. Молдашева, С.Н. Булавина, З.К. Сапиева, К.Т. Тлешев, И.Б. Ташенова, М.Г. Сарсенбаева, А.А. Хачикян, А.Б. Чалабаева

**Обоснование.** Абдоминальная боль является проявлением патологии брюшной полости или кишечника. Как правило, боль может возникать при функциональных нарушениях (связана с висцеральной гиперчувствительностью) или при органической патологии (так называемые «красные флаги», свидетельствующие о серьезной проблеме). Поэтому, вне зависимости от выраженности, длительная боль (более 3 месяцев) должна обсуждаться с врачом.

**Цель.** Выявить и количественно оценить клинические особенности первичной медицинской помощи при обращении лиц старше 18 лет с наличием хронической абдоминальной боли. Это исследование рассматривало все случайные обращения как с функциональными проблемами (синдром раздраженного кишечника на фоне синдрома избыточного бактериального роста или без такового), так и при органических или инфекционных патологиях (дивертикулярная болезнь, злокачественные новообразования кишечника, воспалительные заболевания кишечника, паразитарные инфекции, целиакия).

**Дизайн.** Продольное описательное исследование. Мы изучали эффективность рифаксими́на для купирования абдоминальной боли у пациентов, обратившихся за медицинской помощью амбулаторно в период с апреля по октябрь 2021 г. Данный препарат включен в мировые и национальные рекомендации по ведению синдрома раздраженного кишечника (СРК), воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), дивертикулярной болезни и других состояний, ассоциированных с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР). Кроме того, пациенты с подозрением на колоректальный рак (КРР) также выигрывают при назначении данной терапии на момент обследования и уточнения диагноза. При постановке диагноза, согласно принятым алгоритмам, при наличии симптомов тревоги врачи применяли лабораторные и инвазивные, включая эндоскопические и визуализирующие методики.

**Метод.** Случайные обращения (n=194) в амбулаторное звено с диагнозом СРК (n=93), СИБР (n=78), дивертикулярная болезнь (n=18), злокачественные новообразования кишечника (n=3), воспалительные заболевания кишечника (n=13), целиакия (n=4), паразитарные инфекции (n=5), другое (n=38). Отношения шансов (OR).

**Результаты.** Умеренная и интенсивная боль (45-100 мм по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ)) беспокоила 118 (60,8%) респондентов, нарушение моторики кишечника (запор или диарея) отмечены у 184 (94,8%). Почти половина пациентов (40,7%) отмечали снижение психо-эмоционального фона согласно анкете здоровья пациента (PHQ-9). 64,43% имели умеренное или выраженное (от 13 до 25 и более баллов) расстройство по опроснику 7x7. При 7-10-дневной схеме терапии 174 (89,6%) пациента были «полностью удовлетворены» или «скорее удовлетворены» лечением по 5-балльной шкале Ликерта.

**Заключение.** Данное исследование показало тенденции в первичном звене по выявлению патологии кишечника, сопровождающейся абдоминальной болью, а также эффективность терапии препаратом рифаксими́н в ее купировании.

**Ключевые слова:** абдоминальная боль, Римские критерии IV, синдром раздраженного кишечника, синдром избыточного бактериального роста, «красные флаги» при функциональных гастроинтестинальных заболеваниях.

### Введение

В первичной медико-санитарной помощи около половины пациентов наблюдаются с функциональными гастроинтестинальными расстройствами и наиболее распространенной патологией является синдром раздраженного кишечника (СРК). По оценкам, врач общей практики в

Великобритании, в среднем, принимает еженедельно восемь пациентов с синдромом раздраженного кишечника [1]. В настоящее время в этиопатогенезе СРК основой нарушения оси головной мозг-кишечник признана биопсихосоциальная теория с различным влиянием психологических и физиологических фак-

торов на патологические процессы с висцеральными нарушениями и аномальными паттернами моторики кишечника [2]. Ведущим патогенетическим фактором в развитии СРК в настоящее время признан синдром избыточного бактериального роста (СИБР) с нарушением синтеза кишечных метаболитов и



сигнальных молекул, повышением эпителиальной проницаемостью и воспалением (рис. 1) [3].

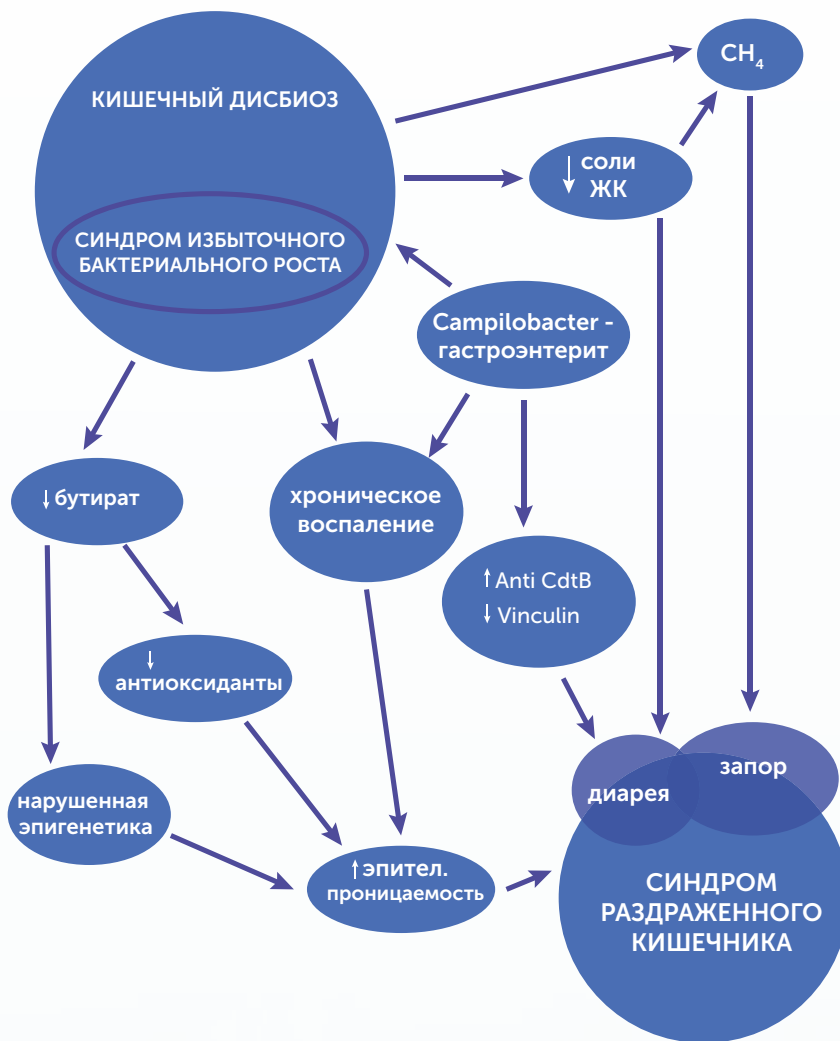
В менеджменте СРК в практическом здравоохранении необходимо опираться на ведущие клинические синдромы и отсутствие сигналов тревоги (так называемые «красные флаги») [5]. Так, при хронической диарее и высокой вероятности воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), в качестве скрининга рассматривают тестирование С-реактивного белка, с последующим тестированием на неинвазивные маркеры (лактоферрин, фекальный кальпротектин). Кроме того, хроническая диарея является показанием на проведение скрининга на целиакию и лямблиоз (рис. 2).

Рецидивирующая абдоминальная боль, которая ассоциируется с дефекацией и изменением частоты, и консистенции стула, в среднем, не менее 1 дня в неделю на протяжении последних 3-х месяцев, является ведущим симптомом СРК [6]. Терапия функциональной боли направлена как на купирование периферического компонента (висцеральная гиперчувствительность), так и на центральный компонент (психокоррекция) [7]. Среди наиболее изученных фармакологических агентов, применяемых при висцеральной гиперчувствительности, можно выделить следующие [8]:

- Антидепрессанты (трициклические агенты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина).
- Масло мяты перечной.
- Антагонисты 5-НТ<sub>3</sub> (алосетрон, ондансетрон и др.).
- Модуляция кишечной микробиоты: неабсорбируемый антибиотик (рифаксимин), пробиотики, пребиотики, синбиотики
- Секретагоги и др.

#### Немного о рифаксимине

Рифаксимин – это антибиотик широкого спектра действия, полусинтетическое производное рифамицина SV. Благодаря очень низкой абсорбции из желудочно-кишечного тракта после приема внутрь, рифаксимин в полиморфной форме а



**Рисунок 1.** Диаграмма, изображающая селективные теории физиологических механизмов СРК (Адапт. W.Takakura, 2020 [4]).



**Рисунок 2.** Алгоритм диагностики СРК (Адапт. L Brian, 2021)

местно действует в просвете кишечника.

Подобно другим антибиотикам группы рифамицина, рифаксимин необратимо связывает бета-субъ-

единицы бактериальной ДНК-зависимой РНК-полимеразы, таким образом ингибируя бактериальный синтез РНК и белков. Необратимое связывание с ферментом обуслав-

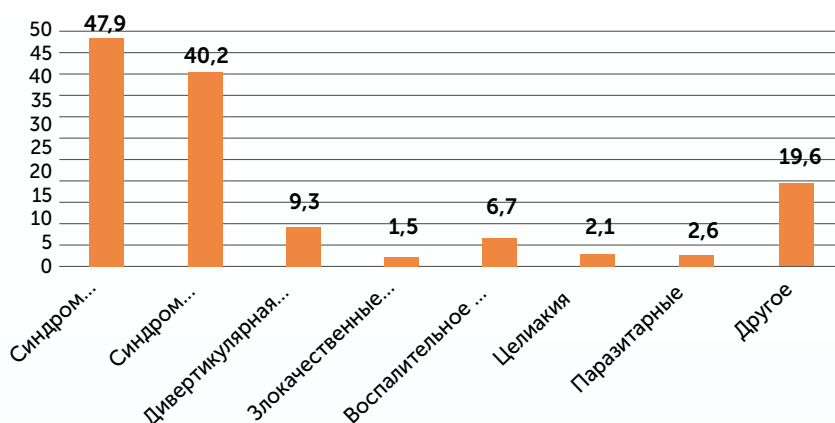
ливает бактерицидные свойства рифаксими́на в отношении чувствительных к нему бактерий. Препарат обладает широким спектром антимикробной активности в отношении большинства грамотрицательных и грамположительных аэробных и анаэробных бактерий, вызывающих желудочно-кишечные инфекции.

Рифаксимин уменьшает гиперпролиферацию бактерий при синдроме избыточного роста микроорганизмов в кишечнике. Также при его приеме снижается число бактерий, вызывающих воспаление вокруг дивертикулярного мешка и внутри дивертикул и, возможно, обуславливающих развитие симптомов и осложнений дивертикулярной болезни. Клинические исследования лечения пациентов с диареей путешественников показали клиническую эффективность рифаксими́на по отношению к ЕТЭС (энтеротоксигенная *E.coli*) и ЕАЕС (энтероагрегативная *E.coli*). Эти бактерии в большинстве случаев являются причиной диареи путешественников у лиц, путешествующих по средиземноморским странам и тропическим или субтропическим регионам.

**Целью** нашего исследования было выявить и количественно оценить клинические особенности первичной медико-санитарной помощи пациентов, обратившихся с хронической абдоминальной болью.

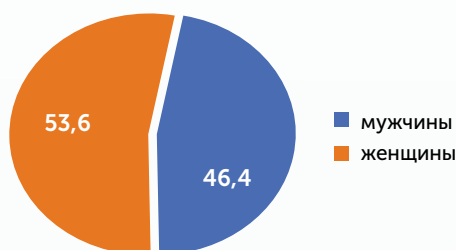
**Дизайн исследования.** В исследовании приняли участие пациенты обоего пола в возрасте старше 18 лет, обратившиеся в первичное амбулаторное звено с наличием хронической абдоминальной боли, являвшейся показанием к назначению рифаксими́на в рутинной клинической практике (согласно Клиническим протоколам диагностики и лечения МЗ РК) [9]. Данное исследование является неинтервенционным, решение о назначении препарата рифаксимин (альфа-нормикс) пациенту должно быть принято перед включением в наблюдательное исследование и независимо от этого.

Пациенты, обратившиеся в ПМСП с хронической абдоминальной болью

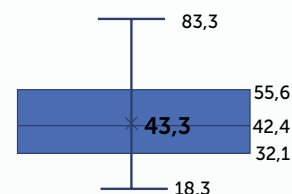


**Рисунок 3.** Распределение пациентов с функциональными гастроинтестинальными и органическими патологиями, обратившихся с абдоминальной болью

распределение по полу (%)



распределение по возрасту



**Рисунок 4.** Распределение по полу и возрасту

Случайные обращения: Синдром раздраженного кишечника (СРК) [10], Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) [12,13], диагностированные врачами амбулаторной практики, сопоставлены с контрольными случаями (злокачественные новообразования кишечника, дивертикулярная болезнь [11], воспалительные заболевания кишечника, паразитарные инфекции, целиакия) [14].

**Методы исследования.** Для оценки выраженности болевого синдрома мы использовали Визуальную аналоговую шкалу боли (ВАШ-6) [15], также применены Бирмингемская шкала опросник симптомов раздраженного кишечника [16] и Бристольская шкала стула [17].

Динамика качества жизни оценена по шкале Опросник 7x7 [18]. Данный опросник базируется на описании клинических симптомов согласно Римским критериям III пересмотра и включает вопросы о наличии и выраженности (не-

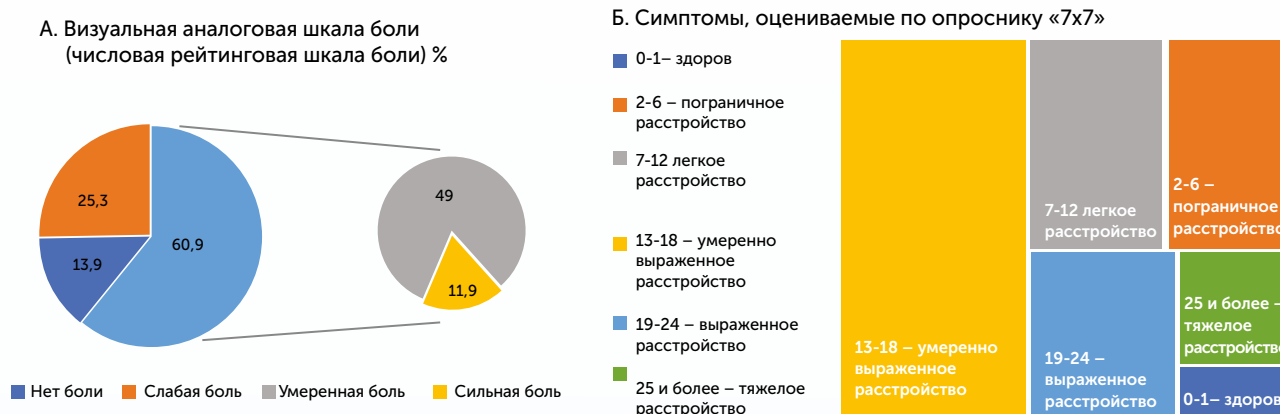
значительная, умеренная или выраженная) 7 основных симптомов ФЗ ЖКТ за последние 7 дней. При подсчете баллы, отражающие наличие симптома и его интенсивность, суммировались, полученные баллы относительно каждого симптома также суммировались.

■ Также нами оценена первичная ассоциация с тревогой (шкала тревоги и депрессии (PHQ-9) [19], а также динамика на фоне терапии (клинические симптомы, Бристольская шкала стула, опросник 7x7).

■ Удовлетворенность терапией препаратом оценена по 5-балльной шкале Ликерта [20].

**Статистические методы.** Набор пациентов осуществлен сплошным методом.

Для описания всех данных применены методы дескриптивной статистики (средние значения, меры рассеивания). Для изучения связи между качественными данными: точный тест Фишера, критерий Хи-квадрат, либо критерий отношения правдопо-



**Рисунок 5.** А – Боль по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при обращении в ПМСП. Б – Симптомы при первичном обращении по Опроснику 7х7

добия, в зависимости от степени свободы и ожидаемых частот.

Для оценки различий количественных данных:

- Если распределение данных будет нормальным: дисперсионный анализ, t-критерий Стьюдента для независимых и зависимых выборок.

- При других видах распределения: U-критерий Манна-Уитни, критерий Крускала-Уоллиса, критерий Фридмана, T-критерий Уилкоксона в зависимости от типа выборок (независимые или зависимые), а также количества субгрупп.

- Для оценки корреляции между шкалами корреляция Пирсона, либо тау-Кендалла в зависимости от типа распределения полученных данных.

Статистически значимыми признаны результаты при уровне  $p < 0,05$ .

**Этическое одобрение** Центральной Комиссии по вопросам биоэтики получено 23 июня 2021 г. (протокол №9).

### Результаты исследования

В ходе проведения исследования были разработаны 2 онлайн-формы для сбора данных в 6 регионах страны. Были собраны и проанализированы данные 194 участников исследования по 166 показателям по 1 визиту и 29 показателям по 2 визиту.

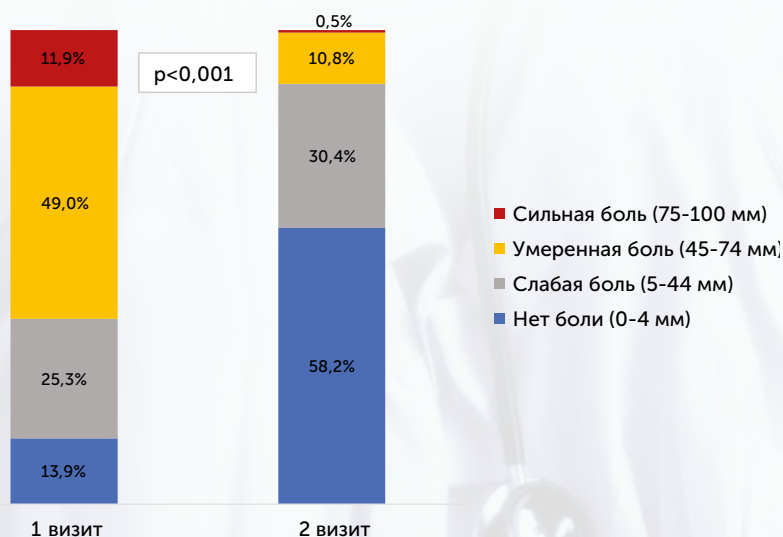
Среди пациентов контрольной группы были выявлены органические заболевания – ВЗК (6,7%), злокачественные новообразования

### Анкета здоровья пациента (PHQ-9)



**Рисунок 6.** Психологические проявления у пациентов по опроснику Шкала тревоги и депрессии (PHQ-9), Визит 1

### Визуальная аналоговая шкала боли



**Рисунок 7.** Динамика боли до и после лечения (ВАШ-6)

(1,5%), целиакия (2,1%), паразитарные инфекции (2,6%).

Среди пациентов, обратившихся амбулаторно с основной жалобой, – хроническая абдоминальная

боль, подавляющее количество на первичном приеме (предварительный диагноз) было с СРК – 47,9% и СИБР – 40,2%, дивертикулярная болезнь – 9,3%.



Средний возраст пациентов составил  $43,3 \pm 14,4$  лет, 53,6% были женщины, 46,4% – мужчины.

Характеристика болевого синдрома согласно Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и симптомов согласно опроснику «7х7» представлены ниже:

Можно отметить наиболее часто встречающиеся факторы риска развития абдоминальной боли:

- Прием НПВС в анамнезе (в течение 3 мес) – 25,3%.
- Прием антибактериальных препаратов – 21,6%.
- Хирургический анамнез (наличие оперативных вмешательств

в абдоминальной области) – 33,0%.

- Отсутствие цикличности менструального цикла – 41,3%.

Чуть менее половины наших пациентов (40,7%) испытывали тревожность в различной степени.

### Динамика клинических показателей и качества жизни после терапии рифаксимином

**Болевой синдром.** На фоне стандартной терапии рифаксимином по 400 мг 3 раза в день в течение 21 дня в соответствии с локальной инструкцией по меди-

цинскому применению препарата (суточная доза составила до 1200 мг) мы оценили динамику болевого синдрома: по ВАШ отсутствие боли на Визите 2 отметили 58,2% пациентов (в сравнении с 13,9% на Визите 1,  $p < 0,001$ ), равно как уменьшилась интенсивность сильной боли с 11,9% до 0,5% после лечения ( $p < 0,001$ ) (рис. 7).

**Наличие нарушения моторики (запор/диарея).** После курса терапии рифаксимином на Визите 2 36,6% пациентов отметили нормализацию моторики кишечника (в сравнении с Визитом 1,  $p < 0,001$ ), см. рисунок 8, а также нормализа-

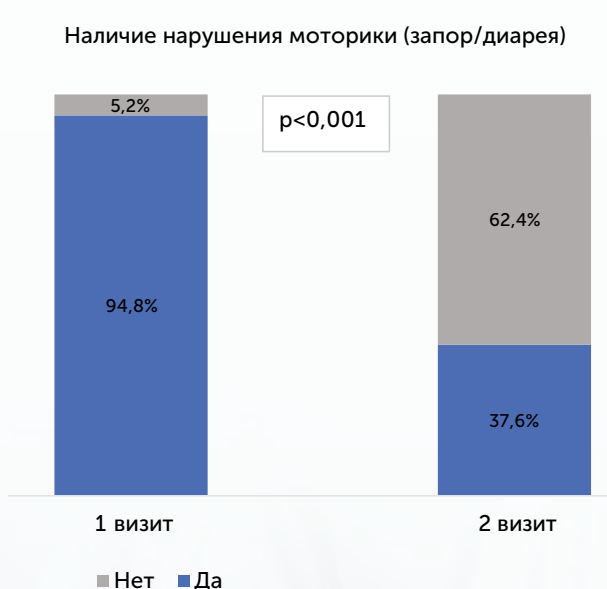


Рисунок 8. Динамика моторики кишечника на фоне терапии (Визит 1, 2)

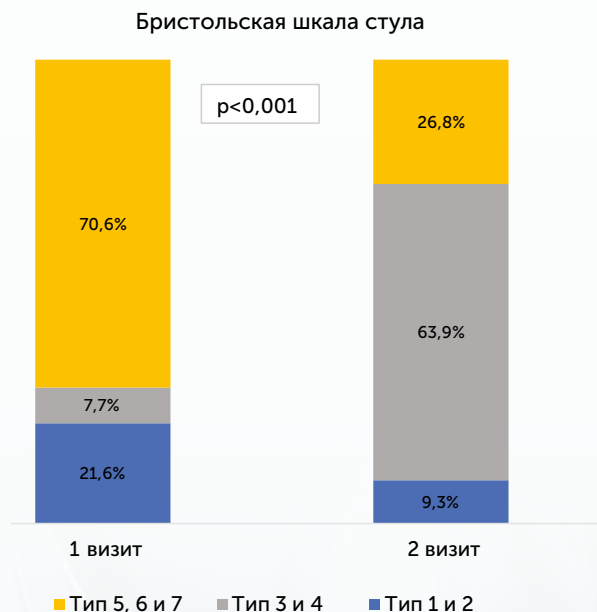


Рисунок 9. Форма стула (Бристольская шкала) на Визите 1, 2

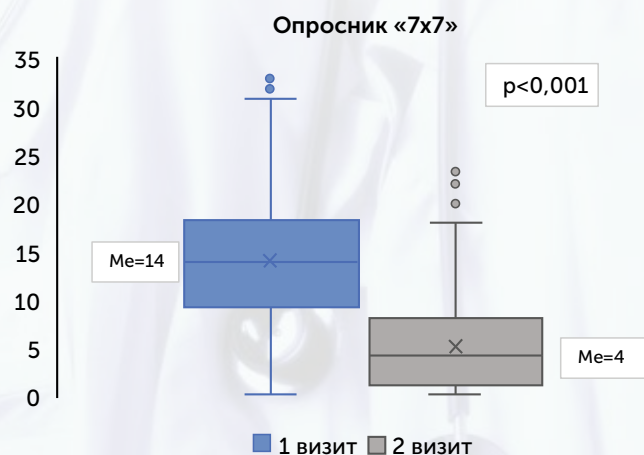


Рисунок 10. Симптомы, оцениваемые с помощью опросника «7х7»



Рисунок 11. Шкала тревоги и депрессии  
\* - Критерий Мак-Нимара  
\*\* - Критерий Уилкоксона

| Шкала тревожности | Боль  |       | p *   |
|-------------------|-------|-------|-------|
|                   | да    | нет   |       |
| RHQ9-Визит 1      | 7 (8) | 3 (4) | 0,008 |
| RHQ9-Визит 2      | 2 (3) | 0 (3) | 0,556 |

\*Критерий U-Манна-Уитни); на втором визите различий нет.

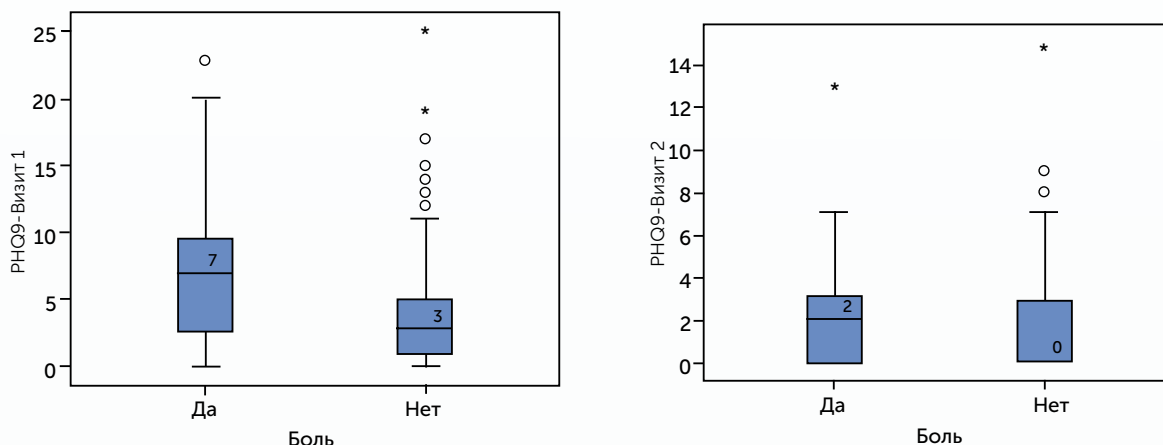


Рисунок 12. Динамика выраженности болевого синдрома и тревожности (по шкале RHQ9)

цию формы стула согласно Бристольской шкале (рис. 9).

Качество жизни пациентов с абдоминальной болью на фоне терапии рифаксимин. Нами также были оценены показатели качества жизни по Опроснику 7x7 (рис. 10) и тревожности (рис. 11) – на Визите 2 пациенты отметили уменьшение симптоматики,  $p < 0,001$ .

Все изменения были статистически значимыми на уровне  $p < 0,001$ .

При дальнейшем анализе взаимосвязи боли и тревоги обнаружено, что на первом визите медианное значение по шкале тревожности выше в группе с болью ( $p = 0,008$ ).

### Обсуждение

Говоря о характеристике профиля пациента, обратившегося в первичное звено по причине хронической абдоминальной боли, подавляющее число пациентов (на этапе предварительного диагноза) было с СРК – 47,9% и СИБР – 40,2%, дивертикулярная болезнь – 9,3%. Частота случаев контрольной группы (органические заболевания) представлена следующим образом: ВЗК (6,7%), злокачественные новообразования (1,5%),

целиакия (2,1%), паразитарные инфекции (2,6%).

Средний возраст пациентов составил  $43,3 \pm 14,4$  года, 53,6% были женщины, 46,4% – мужчины, что соответствует мировым данным [21].

60,9% пациентов отмечали умеренную и сильную боль по шкале ВАШ. Говоря о качестве жизни пациентов, необходимо отметить, что практически половина (40,7%) испытывали тревожность различной степени на первичном визите, при этом значение по шкале тревожности выше в группе с болью ( $p = 0,008$ , \*Критерий U-Манна-Уитни).

Препарат рифаксимин, включенный в рекомендации по ведению пациентов с СРК, СИБР, дивертикулярной болезнью и ВЗК, демонстрируя эффективность по нормализации симптомов СРК (Опросник 7x7), а также моторики кишечника по Бристольской шкале формы стула, в нашем исследовании наглядно продемонстрировал наряду с влиянием на хроническую абдоминальную боль по ВАШ (периферический компонент оси головной мозги-кишечник), также уменьшение и тревожности (центральный ком-

понент) по шкале RHQ9 (с достоверной разницей  $p < 0,001$ , по Критерию Мак-Нимара и Критерию Уилкоксона).

### Заключение

Хроническая абдоминальная боль остается серьезной проблемой внутренних болезней и гастроэнтерологии. Наиболее частым механизмом абдоминальной боли является висцеральная боль, которая вызывается повышением давления, растяжением, натяжением, расстройством кровообращения во внутренних органах и может быть результатом как органических, так и функциональных заболеваний. Нередко фактором, потенцирующим висцеральную гиперчувствительность при СРК, являются психогенные причины, а нарушение биоразнообразия микробиоты кишечника лежит в основе повышенной эпителиальной проницаемости. Наличие сигналов «тревоги» в практике интерниста свидетельствует о большой вероятности органической причины. Учитывая разнообразные механизмы действия, рифаксимин-а положительно образом модулирует микробиоту кишечника; препарат признан эффективным

в купировании симптомов СРК, дивертикулярной болезни, а также заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с висцеральной гиперчувствительностью и/или дисбиозом.

Данное исследование в условиях реальной клинической практики показало, что среди лиц, обратившихся с хронической абдоминальной болью половина случаев представлена СРК (47,9%), нередко в сочетании с СИБР (40,2%). Умеренная и интенсивная боль (45-100 мм по ВАШ) беспокоила 60,8% ре-

спондентов, нарушение моторики кишечника (запор или диарея) отмечены 94,8%. Почти половина пациентов (40,7%) отмечали снижение психо-эмоционального фона согласно анкете здоровья пациента (PHQ-9). 64,43% имели умеренные или выраженные отклонения по опроснику 7x7. При 7-10-дневной схеме терапии 89,6% пациентов были «полностью удовлетворены» или «скорее удовлетворены» лечением по 5-балльной шкале Ликерта.

Таким образом, препарат рифаксимин, включенный в реко-

мендации по ведению пациентов с СРК, СИБР, дивертикулярной болезнью и ВЗК, демонстрируя эффективность по нормализации симптомов СРК, а также моторики кишечника, в нашем исследовании наглядно продемонстрировал наряду с влиянием на хроническую абдоминальную боль, также уменьшение и тревожности.

**Конфликт интересов.** Данное исследование было выполнено при поддержке компании ТОО «Nova East Pharm Kazakhstan (Нова ИСТ Фарм Казахстан)».

### Список литературы:

1. Guthrie E., Thompson D. Abdominal pain and functional gastrointestinal disorders. *BMJ*, 2002. 325 (28), 701-703.
2. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology* 2016;150:1262–1279.
3. Moloney R.D., Johnson A.C., O'Mahony S.M. et al. Stress and the Microbiota–Gut–Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 22 (2016) 102–117.
4. Will Takakura. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome – An Update. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 664.
5. L.Brian E. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Journal of the American College of Gastroenterology* 2021 ACG116(1):17-44.
6. Drossman D.A. Understanding and managing pain in IBS. *International Foundation for Gastrointestinal Disorders*, 274. [www.ifgd.com](http://www.ifgd.com)
7. Greenwood-Van Meerveld B. and Johnson A.C. Mechanisms of Stress-induced Visceral Pain. *J Neurogastroenterol Motil*, 2018; Vol. 24 No. 1.
8. Camilleri M., Boeckxstaens G. Dietary and pharmacological treatment of abdominal pain in IBS. *Gut*, 2016.
9. Кайбуллаева Д., Нерсесов А., Джумабаева А. с соавт. Клинический протокол диагностики и лечения. Функциональные гастроинтестинальные расстройства. Одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК от «19» апреля 2019 года Протокол №63.
10. Pimentel M., Lembo A., Chey W.D. et al. Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation. *The New England Journal of Medicine*, 2011;364:22-32.
11. Moniuszko A., Rydzewska G. The effect of cyclic rifaximin therapy on symptoms of diverticular disease from the perspective of the gastroenterology outpatient clinic: a “real-life” study. *Gastroenterology Rev* 2017; 12 (2): 145–151.
12. Boltin D., Perets T.T., Shporn E. et al. Rifaximin for small intestinal bacterial overgrowth in patients without irritable bowel syndrome. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2014, 13:49.
13. Pimentel M., Saad R.J., Long M.D. et al. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol* 2020;115:165–178.
14. Guslandi M. Rifaximin in the treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2011 November 14; 17(42): 4643-4646.
15. Gaston-Johansson F. Measurement of pain: The psychometric properties of the Pain-O-Meter, a simple, inexpensive pain assessment tool that could change health care practices. *Journal of pain and symptom management*. 1997, Vol 12, №3.
16. Roalfe A.K., Roberts L.M., Wilson S. Evaluation of the Birmingham IBS symptom questionnaire. *BMC Gastroenterol*. 2008; 8: 30.
17. Lasch K., Herrera L.D., Waldman L.T. et al. Development of a new instrument to assess stool form and consistency in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Gastroenterol Hepatol Open Access*. 2016;4(1):4-9.
18. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Полуэктова Е.А. с соавт. Возможности применения Опросника «7.7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. *РЖГТК онлайн* – [www.gastro-j.ru](http://www.gastro-j.ru) 2016, №3.
19. Kroenke K., Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001;16:606-613.
20. Bhandari P. Designing and Analysing a Likert Scale | Guide & Examples. <https://www.scribbr.co.uk/>
21. Yu-Tung Lai, Chung-Yu Chen, Ming-Jong Bair. Epidemiology, Clinical Features, and Prescribing Patterns of Irritable Bowel Syndrome in Taiwan. *Front. Pharmacol.*, 16 December 2021



# Современные представления о механизмах развития и предикторах тяжести язвенного колита



**КубГМУ**  
Кубанский государственный  
медицинский университет

Е.В. Болотова<sup>1</sup>, К.А. Юмукян<sup>1,2</sup>, А.В. Дудникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Краснодар  
<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница  
№ 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения  
Краснодарского края; Россия, г. Краснодар

**Цель обзора:** анализ данных современной научной литературы о возможных патофизиологических механизмах развития язвенного колита (ЯК).

**Основные положения.** Имеются данные о высокой прогностической значимости генетических, демографических факторов, особенностей кишечной микробиоты в развитии ЯК; об отсутствии гендерных различий в заболеваемости ЯК. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о положительном влиянии на течение ЯК отдельных факторов внешней среды, таких как курение, аппендэктомия и ожирение. Важной составной частью патогенеза ЯК, следовательно, ценным маркером активности/тяжести заболевания и потенциально привлекательной фармакологической мишенью лечения ЯК являются нейтрофилы.

**Заключение.** Понимание патогенетических механизмов и оценка факторов риска позволят расширить возможности оказания комплексной помощи пациентам с ЯК.

**Ключевые слова:** язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, микробиота, факторы риска, нейтрофилы.

Вклад авторов: Болотова Е.В. – редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; Юмукян К.А. – сбор материала и анализ полученных данных, написание текста; Дудникова А.В. – анализ полученных данных, написание текста.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Болотова Е.В., Юмукян К.А., Дудникова А.В. Современные представления о механизмах развития и предикторах тяжести язвенного колита. Доктор.Ру. 2022; 21(2): 34–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-34-39

## Modern Idea of the Mechanisms of Development and Predictors of Ulcerative Colitis Severity

E.V. Bolotova<sup>1</sup>, K.A. Yumukyan<sup>1,2</sup>, A.V. Dudnikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofan Sedin Str., Krasnodar, Russian Federation 350063

<sup>2</sup>Scientific and Research Institute – Regional Clinical Hospital No.1 named after Professor S.V. Ochapovsky of Krasnodar Territorial Ministry of Health; 167 1-go Maya Str., Krasnodar, Russian Federation 350086

Objective of the Review: To analyse available contemporary references about possible pathological mechanisms of ulcerative colitis (UC).

Key Points. There are data on high prognostic significance of genetic and demographic factors, characteristics of intestinal microbiota in UC development; and the absence of genetic differences in UC morbidity. Results of a number of studies demonstrate favourable impact for UC from some environmental factors, such as smoking, appendectomy and obesity. A significant component of UC and, thus, a useful marker of the disease activity/severity and a potentially attractive pharmacological target for UC management is neutrophils.

Conclusion. Understanding the pathogenic mechanisms and assessment of risk factors allow expanding the comprehensive aid to patients with UC.

**Keywords:** ulcerative colitis, inflamed intestine, microbiota, risk factors, neutrophils.

Contributions: Bolotova, E.V. – editing of the text of the article, approval of the manuscript for publication; Yumukyan, K.A. – material collection and data analysis, text of the article; Dudnikova, A.V. – data analysis, text of the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Bolotova E.V., Yumukyan K.A., Dudnikova A.V. Modern Idea of the Mechanisms of Development and Predictors of Ulcerative Colitis Severity. Doctor.Ru. 2022; 21(2): 34–39. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-34-39

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются глобальной проблемой здравоохранения, что обусловлено устойчивым ростом заболеваемости и «омоложением» данной патологии, эконо-

мическими затратами, связанными со стойкой и временной утратой трудоспособности, дорогостоящим лечением [1]. ВЗК включают в себя две основные формы: болезнь Крона (БК) и язвенный ко-

лит (ЯК), представляющие собой хронические заболевания, характеризующиеся неконтролируемой воспалительной реакцией в ЖКТ с рецидивирующим и ремиттирующим течением [2, 3]. Для БК

характерно прерывистое трансмуральное воспаление с поражением любой части ЖКТ [2]. В отличие от БК при ЯК воспаление ограничено в пределах слизистой оболочки, распространено непрерывно, затрагивает прямую кишку и зачастую распространяется на проксимальные отделы толстой кишки [2, 3].

Хотя этиология ВЗК остается в значительной степени неизвестной, недавние исследования показали, что основными звеньями патогенеза ВЗК являются генетическая восприимчивость, внешняя среда, микробная флора кишечника и иммунные реакции [3]. Современные методы лечения ЯК направлены на модуляцию повреждающей воспалительной реакции и несут в себе такие риски, как иммуносупрессия, в то время как диагностике и разработке более эффективных методов лечения препятствует слабое понимание этиологии и патофизиологических механизмов развития данного заболевания [3–5]. Поэтому целью нашей статьи стал обзор современной литературы, посвященной механизмам формирования ЯК.

### Эпидемиология язвенного колита

За последние несколько лет распространенность ЯК во всем мире возросла [6]. Имеются существенные различия в заболеваемости и распространенности ЯК в разных регионах мира [1, 6]. Так, уровень заболеваемости ЯК может составлять от 0,5 до 31,5 на 100 тыс. человек ежегодно в зависимости от изучаемой популяции. В странах Азии распространенность ЯК составляет от 5,3 до 63,6 случаев на 100 тыс., а в Северной Америке – от 37,5 до 238 случаев на 100 тыс. населения [7]. За последние 50 лет в Западной Европе заболеваемость ЯК возросла с 8 до 14 новых случаев за год на 100 тыс. населения, а распространенность – со 120 до 200 на 100 тыс. человек [8, 9]. В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости ЯК и в развивающихся странах Африки, Азии и Южной

Америки, включая Бразилию и Тайвань [10, 11].

Данные о частоте ВЗК в России ограничены: согласно отдельным региональным исследованиям, заболеваемость составляет 4,1 на 100 тыс. населения для ЯК и 0,8 на 100 тыс. для БК [12]. Ежегодный прирост заболеваемости – 5–20 случаев на 100 тыс. населения [13]. Имеется тенденция к увеличению заболеваемости примерно в 6 раз за последние 40 лет [12]. Среди госпитализированных пациентов наблюдается больший прирост числа больных ЯК: с 2012 по 2015 г. – 31,7 %, а БК – 20,4 % [12].

### Демографические особенности язвенного колита

Самая высокая частота ЯК зафиксирована в Юго-Восточной Норвегии – 505 на 100 тыс. человек – и в Олмстед-Каунти (Северная Америка) – 286,3 на 100 тыс. человек [1]. Согласно исследованиям, с 1990 г. уровень заболеваемости ВЗК в западных странах стабилен или начал снижаться, но возрос в промышленно развитых странах Азии, Африки и Южной Америки, причем средний возраст на момент постановки диагноза здесь несколько выше [1, 6–8].

Недавно проведенные исследования показали увеличение заболеваемости ЯК у детей и подростков [13]. Так, в Шотландии в последние годы отмечен рост частоты ЯК в возрастной группе до 16 лет [14].

Подавляющее большинство эпидемиологических исследований не обнаружили гендерные различия в заболеваемости ЯК [7–14]. Вместе с тем в отдельных публикациях отмечается преобладание либо женщин, либо мужчин среди пациентов с ЯК [15]. В исследовании G. Mavroudis и соавт. женский пол был ассоциирован с тяжестью симптомов при ЯК [16].

Семейный анамнез ЯК – это фактор риска развития заболевания, но, согласно общепризнанному мнению исследователей, не является негативным прогностическим фактором [17]. Так, в проспек-

тивном исследовании L. Hendriksen и соавт. среди 454 человек с ЯК семейный анамнез ВЗК имели 10,1 % [18]. В течение 5-летнего наблюдения за данной группой существенная разница в медикаментозной терапии или показаниях к colectомии между лицами с семейным анамнезом ВЗК и остальными участниками исследования не выявлена.

В ретроспективном исследовании M. Ruban и соавт. проанализированы особенности течения ВЗК у 325 детей, из которых у 25,2 % был положительный семейный анамнез [19]. Ученые пришли к выводу, что дети с семейным анамнезом ВЗК имели более высокий риск развития стриктурного фенотипа (11,3 % против 2,8 %,  $p = 0,052$ ), чаще получали диетотерапию (53,7 % против 36,6 %,  $p = 0,007$ ), реже принимали кортикостероиды (36,6 % против 52,7 %,  $p = 0,012$ ) и нуждались в интенсификации биологической терапии ( $p = 0,041$ ) [19].

Е. Kuwahara и соавт. изучили клинические данные по 46 114 случаям ЯК [20]. Полученные результаты продемонстрировали более ранний возраст дебюта заболевания у пациентов с ЯК, имеющих семейный анамнез ВЗК, по сравнению с таковым у пациентов с неотягощенным анамнезом, однако разница в клиническом течении ЯК не выявлена [20].

### Этиологические и прогностические факторы развития язвенного колита

Этиология заболевания в настоящее время остается до конца не изученной. По мнению ряда авторов, пациенты с ЯК имеют генетическую предрасположенность [21]. Это подтверждается крупными популяционными исследованиями, показавшими более высокий риск заболевания БК или ЯК у близнецов [21, 22]. Интересным в этом аспекте является исследование K. Atscoff и соавт., изучавших влияние генетической предрасположенности у близнецов на распространенность ВЗК. Оно показало более высокую генетическую предрасположен-



ность среди близнецов с БК, чем с ЯК [23].

Вместе с тем анализ научных данных свидетельствует, что одной генетической предрасположенности для развития ВЗК недостаточно [24]. Необходимо сочетание генетической восприимчивости к ВЗК и воздействия факторов риска, что суммарно приводит к нарушению гомеостаза кишечника [18]. Нарушение микробиоценоза кишечника, характерное для ВЗК, имеет такие особенности, как снижение биоразнообразия и изменение состава микробиоты кишечника, аномальное пространственное распределение микроорганизмов и аномальные взаимодействия между штаммами микробиоты и хозяином [25]. Хотя остается неизвестным, дисбиоз кишечника способствует развитию ВЗК или, наоборот, формируется в результате его течения, очевидно, что вмешательство в гомеостаз кишечника способствует патофизиологии ВЗК.

Несколько генов восприимчивости, связанных с ВЗК, вовлечены в активность микробиома [22, 23]. Ассоциированные с заболеванием генетические варианты, связанные с функциями микробиома хозяина, предполагают, что эти локусы не дают организму поддерживать толерантность к кишечным бактериям-комменсам и, таким образом, снижают иммунную активность [23]. Кроме того, измененное взаимодействие между хозяином и микробиомом сопровождается дисрегуляцией иммунного ответа слизистой против микробиоты, обитающей в просвете кишечника. А наличие пептидных аутоантител способно провоцировать воспаление и внекишечные проявления заболевания [22–24]. Таким образом, риск развития ВЗК тесно связан с образом жизни, факторами окружающей среды и составом комменсальной микрофлоры кишечника [22–24].

### Роль диеты и микробиоты

Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что заболеваемость ЯК коррелирует с индустриализацией,

это подтверждается ростом частоты ВЗК в развивающихся странах [1, 13]. Но существуют некоторые доказательства того, что прогрессирование заболевания и генетические полиморфизмы, обуславливающие восприимчивость к ЯК, гетерогенны между различными регионами и популяциями, что затрудняет поиск «универсальных» генов или триггеров [9, 10, 12]. Несмотря на неоднородность факторов риска развития ЯК, выявлены некоторые общие тенденции.

Рост заболеваемости ВЗК коррелирует с распространением продуктов высокой степени переработки, рафинированных углеводов и насыщенных жиров в новых промышленно развитых странах [6]. Считается, что интеграция этих элементов в рацион человека влияет на состав кишечных бактерий и, соответственно, на здоровье кишечника [6].

Имеются исследования, демонстрирующие ассоциацию антибиотикотерапии в раннем возрасте с повышенным риском развития ВЗК [26]. Эти данные говорят в пользу наличия причинно-следственной взаимосвязи между развитием ЯК и особенностями взаимодействия микрофлоры кишечника и организма в целом.

В исследованиях общегеномных ассоциаций (Genome-Wide Association Studies) выявлена ассоциация между генами врожденного иммунитета и генетическими локусами, связанными с ЯК, что предполагает развитие данного заболевания как результат нарушений иммунных реакций на микроорганизмы [27]. Патологические изменения в составе микробиоты кишечника коррелируют с потерей полезных метаболитов, полученных из микробиоты, и присутствием колитогенных видов [27]. Наблюдения свидетельствуют о том, что гомеостаз кишечника и микробиота неразрывно связаны, и потеря гомеостаза способствует патологическому взаимодействию микробиоты с кишечным эпителием [27, 28].

В исследовании S. Joossens и соавт. обнаружены дисбиотиче-

ские изменения с сопутствующим увеличением уровня фекального кальпротектина у здоровых родственников пациентов с ВЗК первой степени родства, что позволяет предположить генетическую предрасположенность к патологическим взаимодействиям хозяина и микроорганизма [29]. У близких родственников пациентов с ВЗК выявлены и другие патологические фенотипы, включающие повышенную проницаемость кишечника и антитела к *Saccharomyces cerevisiae* в сыворотке крови [25–31].

Таким образом, особенностям микробиоты кишечника, играющей важную роль в гомеостазе и функционировании иммунной системы, в настоящее время уделяется пристальное внимание. Формирование патогенной микрофлоры у генетически предрасположенных лиц связано с изменениями функции эпителия, нарушением регуляции иммунной функции ЖКТ и стойким воспалением кишечника [30]. Эти наблюдения демонстрируют, что генетическая предрасположенность, наряду с факторами окружающей среды, является одним из факторов риска развития ЯК.

### Факторы внешней среды

Среди факторов внешней среды доказано влияние на риск возникновения ЯК курения и удаления аппендикса [31, 32]. Курение является защитным фактором от развития ЯК, но не БК [33]. Курение табака связано как с риском, так и с клиническим течением ВЗК. У тех, кто постоянно курит, в целом риск развития ВЗК выше, чем у тех, кто никогда не курил (ОШ = 1,64 [95 %-ный ДИ: 1,36–1,98] для ЯК, ОШ = 1,80 [95 %-ный ДИ: 1,33–2,51] для БК) [31].

Риск ВЗК также различается у тех, кто курит в настоящее время, и у тех, кто курил ранее, хотя эта взаимосвязь варьируется в зависимости от клинического подтипа. В недавнем метаанализе 22 исследований типа «случай – контроль» отмечено, что у нынешних курильщиков повышен риск развития БК



по сравнению с таковым у бывших курильщиков (ОШ = 1,76 [95 %-ный ДИ: 1,40–2,22]), в то время как у нынешних курильщиков риск возникновения ЯК меньше, чем у бывших курильщиков (ОШ = 0,58 [95 %-ный ДИ: 0,45–0,75]) [32]. Этот метаанализ также выявил заметно повышенный риск развития ЯК в течение года после прекращения курения (ОШ = 1,79 [95 %-ный ДИ: 1,37–2,34]) [34].

Существует несколько вероятных механизмов, с помощью которых курение может повлиять на этиологию и течение ВЗК, включая воздействие на иммунную систему и проницаемость кишечника [33]. Табачный дым изменяет ассоциацию определенных генетических вариантов с риском развития БК и ЯК [34]. Однако данные наблюдений могут не вполне отражать истинную причинно-следственную взаимосвязь, поскольку не учитывают отдельные параметры, такие как социально-экономический статус, употребление алкоголя и некоторые другие.

В отдельных работах рассматривается роль аппендэктомии как фактора риска возникновения ВЗК [35]. Вместе с тем ряд исследователей указывают на протективное влияние аппендэктомии в отношении развития ЯК [36]. Недавно проведенный метаанализ, включающий 2980 пациентов с ЯК, у 111 (3,7%) из которых в анамнезе аппендэктомия (у 63 до постановки диагноза ЯК и у 48 после постановки диагноза), показал, что аппендэктомия, выполненная в любое время, была независимым фактором риска колэктомии (ОШ = 1,9; 95 %-ный ДИ: 1,1–3,1), причем аппендэктомия, выполненная после диагностики ЯК, наиболее сильно ассоциировалась с колэктомией (ОШ = 2,2; 95 %-ный ДИ: 1,1–4,5) [37]. Таким образом, влияние аппендэктомии на клиническое течение ЯК нуждается в дальнейшем изучении в проспективных исследованиях.

#### Роль ожирения при язвенном колите

Интерес представляет изучение роли ожирения как фактора

риска развития либо предиктора тяжести течения ВЗК. Опубликованы ретроспективные когортные данные, свидетельствующие о том, что избыточный ИМТ (ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>) предполагает более благоприятное клиническое течение ЯК, чем нормальный или недостаточный ИМТ (18–24 кг/м<sup>2</sup> и <18 кг/м<sup>2</sup> соответственно) [38]. По мнению авторов, это может быть связано с противовоспалительным действием цитокинов жировой ткани [38, 39].

Адипонектин представляет собой белок, продуцируемый почти исключительно адипоцитами, и дает противовоспалительные эффекты [39]. Интересно, что он имеет некоторую степень структурной гомологии с ФНО-α – цитокином, участвующим в патогенезе ВЗК [39, 40].

#### Серологические маркеры язвенного колита

Первыми идентифицированными серологическими маркерами ВЗК были антитела против *S. cerevisiae* (ASCA) и перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (p-ANCA) [25]. За последние годы эти два сыровоточных маркера стали использоваться для дифференциальной диагностики форм ВЗК и показали прогностическую значимость [25, 26]. Наличие положительного ASCA в большей степени ассоциировано с БК, а p-ANCA – с ЯК [27].

Имеются доказательства того, что наличие ASCA связано с тяжелым и рефрактерным течением БК, в то время как p-ANCA-позитивность у пациентов с ЯК, по-видимому, ассоциирована с резистентностью к лечению [28].

Многомерный анализ, проведенный A. Yoshida и соавт., показал, что PR3-ANCA-позитивность связана с невосприимчивостью к анти-ФНО-α агентам (ОШ = 19,29; 95 %-ный ДИ: 3,30–172,67;  $p = 0,002$ ) [28]. Похожие результаты получены и в более ранних работах M. Ferrante и соавт., демонстрирующих недостаточный клинический

ответ на применение инфликсимаба у пациентов с ЯК и p-ANCA+/ASCA [29]. Обнаружены также первичное отсутствие ответа на анти-ФНО-α и высокий риск стероидной зависимости у пациентов с ЯК и p-ANCA+ [30, 31].

Особого внимания заслуживают работы K.E. Burky и соавт., в которых подчеркивается важность применения комплексной клинико-генетической модели для прогнозирования течения ЯК [32].

#### Иммунологические особенности. Роль нейтрофилов в патогенезе язвенного колита

Имеющиеся на сегодняшний день данные демонстрируют центральную роль дисрегуляции иммунного ответа против микрофлоры кишечника в сочетании с нарушением в работе противовоспалительных или провоспалительных путей в патогенезе ЯК [2, 3]. Аберрантные иммунологические реакции, которые происходят в кишечнике, могут влиять на эпителиальный барьер, повышая его проницаемость для новых антигенов, что приводит к стойкому хроническому воспалению [3]. Предполагается, что как врожденный, так и адаптивный иммунитет участвуют в поддержании гомеостаза кишечника, и в этом процессе задействованы различные воспалительные иммунные клетки, такие как нейтрофилы, CD4+ Т-клетки и макрофаги [4].

Нейтрофилы, также известные как полиморфноядерные лейкоциты, являются наиболее распространенными и короткоживущими эффекторными клетками врожденной иммунной системы и обычно становятся первыми лейкоцитами, которые концентрируются в очаге воспаления [41, 42]. При контакте с вторгающимися микробными агентами нейтрофилы адаптируются для выполнения широкого спектра антимикробных функций, таких как фагоцитоз, высвобождение активных форм кислорода, дегрануляция и образование внеклеточных ловушек нейтрофилов для

устранения кишечной микробной инфекции [5, 6].

У пациентов с ЯК наблюдается массивная инфильтрация нейтрофилами с последующей выработкой активных форм кислорода и высвобождением сериновых протеаз, матриксных металлопротеиназ и миелопероксидазы, повреждающих стенку кишечника. При ЯК миграция нейтрофилов в слизистую оболочку толстой кишки является признаком воспаления и коррелирует с тяжестью заболевания [1].

Нейтрофилы определяют патогенез ЯК с помощью ряда механизмов, таких как активное разрушение эпителиального слоя и прилежащих тканей путем окислительного и протеолитического повреждения и поддержания воспаления через синтез провоспалительных медиаторов – цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-12, ИЛ-17, хемокинов, ростовых факторов GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора), M-CSF, G-CSF, медиаторов воспаления семейства HNP и гранулярных энзимов (эластазы, азуоцидина, липокалина) [31, 42]. В экспериментальных моделях животных исследования функциональной активности инфильтрата кишки при ЯК указывают на гетерогенность популяции и способности нейтрофилов и моноцитов выступать в качестве регуляторов воспаления через продукцию цитокина TGF- $\beta$ , а также синтеза аргиназы [31].

Таким образом, нейтрофильная инфильтрация является отличительной чертой гистопатологии заболевания, отражающей центральную роль нейтрофилов как эффекторных клеток в повреждении слизистой оболочки кишечника.

Особого внимания заслуживает рецептор CXCR2, экспрессируемый в нейтрофилах [43]. Это член семейства 7-трансмембранных (связанных с G-белком) рецепторов, имеет высокое сродство к ИЛ-8 и является натив-

ным рецептором для ряда других хемокинов [44]. Доказано, что CXCR2 опосредует хемотаксис нейтрофилов в зонах воспаления и участвует во врожденном иммунитете. Обнаружено, что CXCR2 участвует в ангиогенных эффектах ИЛ-8 в эпителиальных клетках кишечника и становится мощным медиатором рекрутирования нейтрофилов в доклинических моделях артрита, аллергии, респираторных заболеваний и ЯК [44]. Снижение экспрессии CXCR2 в нейтрофилах обнаружено у пациентов с бактериальной инфекцией, оно связано с нарушением миграции в очаги воспаления [44, 45].

В исследовании F. Zhu и соавт. выявлено, что экспрессия CXCR2 повышена в тканях слизистой оболочки толстой кишки и клетках периферической крови у пациентов с активным ЯК. Кроме того, была увеличена экспрессия CXCR2 в нейтрофилах, она положительно коррелировала с активностью ЯК [46]. Ингибирование CXCR2 в нейтрофилах снижало выработку провоспалительных медиаторов, и миграционная способность нейтрофилов была значительно снижена в период ремиссии [46]. Доминирующая роль нейтрофилов в патогенезе ЯК подтверждается в большом количестве исследований. Так, инфильтрация нейтрофильных клеток в слизистую оболочку коррелирует с эндоскопической тяжестью и системными показателями воспаления, такими как уровень СРБ в сыворотке крови [5]. Эндоскопические и гистологические методы, позволяющие контролировать уменьшение или исчезновение нейтрофилов, помогают оценивать эффективность лечения ЯК [2, 3]. Более того, гистологическое улучшение коррелирует с улучшением клинического результата, что позволяет предположить, что гистологическая ремиссия наряду с ее клиническими и эндоскопическими аналогами должна быть конечной терапевтической целью при лечении ЯК [2, 4, 5].

У пациентов с ЯК и другими хроническими нейтрофильными воспалительными заболеваниями также наблюдалось нарушение регуляции апоптоза нейтрофилов [2–4, 6]. Высказано предположение, что это связано с высвобождением антиапоптотических цитокинов, таких как GM-CSF, продлевающий продолжительность жизни гранулоцитов в период воспаления слизистой оболочки [47, 48].

Неконтролируемое накопление нейтрофилов и персистенция в слизистой оболочке кишечника при активном ЯК могут задерживать своевременное разрешение воспаления кишечника, тем самым способствуя хронизации процесса [3].

Нейтрофилы являются важной частью патогенеза ЯК и, следовательно, ценным маркером активности/тяжести заболевания, а также потенциально привлекательной фармакологической мишенью для терапевтического вмешательства.

### Заключение

Язвенный колит (ЯК) представляет собой заболевание, являющееся результатом сложного взаимодействия генетической предрасположенности и влияния факторов окружающей среды, приводящих к нарушению иммунной регуляции с последующим развитием хронического воспаления кишечника. В настоящее время продолжается накопление знаний о влиянии окружающей среды, генетики и микробиоценоза кишечника на развитие и прогрессирование ЯК. Вместе с тем точный механизм заболевания все еще остается неясным.

Наблюдаемый повсеместно рост глобального бремени ЯК стимулирует проведение новых научных исследований, цель которых – изучение предикторов развития и прогрессирования заболевания, определение потенциальных возможностей лечения, понимание профилактики ЯК.



Список литературы:

1. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017; 390(10114): 2769–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
2. Маев И.В., Шельгин Ю.А., Скалинская М.И. и др. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника. Вестник Российской академии медицинских наук. 2020; 75(1): 27–35. [Maev I.V., Shelygin Yu.A., Skalinskaya M.I. et al. The pathomorphosis of inflammatory bowel diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020; 75(1): 27–35. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vramn1219
3. Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Маев И.В. и др. Проблемы диагностики гистологической ремиссии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Архив патологии. 2017; 79(3): 3–9. [Tertychny A.S., Akhrieva Kh.M., Maev I.V. et al. Diagnostic problems of histological remission in patients with inflammatory bowel disease. *Arkhir Patologii*. 2017; 79(3): 3–9. (in Russian)]. DOI: 10.17116/patol20177933-9
4. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О. и др. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28(3): 54–62. [Khalif I.L., Shapina M.V., Golovenko A.O. et al. Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (results of multicenter population-based onestage observational study). *Russian Journal Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018; 28(3): 54–62. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62
5. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. Колопроктология. 2019; 18(4): 7–36. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A. et al. Project: Clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2019; 18(4): 7–36. (in Russian)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36
6. Du L., Ha C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2020; 49(4): 643–54. DOI: 10.1016/j.gtc.2020.07.005
7. Gajendran M., Loganathan P., Jimenez G. et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis. Mon.* 2019; 65(12): 100851. DOI: 10.1016/j.disamonth.2019.02.004
8. Ruiz-Casas L., Evans J., Rose A. et al. The LUCID study: living with ulcerative colitis; identifying the socioeconomic burden in Europe. *BMC Gastroenterol.* 2021; 21(1): 456. DOI: 10.1186/s12876-021-02028-5
9. Harbord M., Annesse V., Vavricka S.R. et al. European Crohn's and Colitis Organisation. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis*. 2016; 10(3): 239–54. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv213
10. Wei S.C., Sollano J., Hui Y.T. et al. Epidemiology, burden of disease, and unmet needs in the treatment of ulcerative colitis in Asia. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 15(3): 275–89. DOI: 10.1080/17474124.2021.1840976
11. Sharara A.I., Al Awadhi S., Alharbi O. Epidemiology, disease burden, and treatment challenges of ulcerative colitis in Africa and the Middle East. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 12(9): 883–97. DOI: 10.1080/17474124.2018.1503052
12. Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В. и др. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). Доказательная гастроэнтерология. 2020; 9(2): 66–73. [Kniazev O.V., Shkurko T.V., Kagramanova A.V. et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease. State of the problem (review). *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020; 9(2): 66–73. (in Russian)]. DOI: 10.17116/dokgastro2020902166
13. Ghione S., Sarter H., Fumery M. et al. Dramatic increase in incidence of ulcerative colitis and Crohn's disease (1988–2011): a population-based study of French adolescents. *Am. J. Gastroenterol.* 2018; 113(2): 265–72. DOI: 10.1038/ajg.2017.228
14. Jones G.R., Lyons M., Plevris N. et al. IBD prevalence in Lothian, Scotland, derived by capture-recapture methodology. *Gut*. 2019; 68(11): 1953–60. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318936
15. Ozin Y., Kilic M.Z., Nadir I. et al. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in Turkey. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2009; 18(2): 157–62.
16. Mavroudis G., Strid H., Jonefjäll B. et al. Visceral hypersensitivity is together with psychological distress and female gender associated with severity of IBS-like symptoms in quiescent ulcerative colitis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2021; 33(3): e13998. DOI: 10.1111/nmo
17. Orlanski-Meyer E., Aardoom M., Ricciuto A. et al. Predicting outcomes in pediatric ulcerative colitis for management optimization: systematic review and consensus statements from the pediatric inflammatory bowel disease-ahead program. *Gastroenterology*. 2021; 160(1): 378–402.e22. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.066
18. Henriksen M., Jahnsen J., Lygren I. et al. IBSEN Study Group. Are there any differences in phenotype or disease course between familial and sporadic cases of inflammatory bowel disease? Results of a population-based follow-up study. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102(9): 1955–63. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01368.x
19. Ruban M., Slavick A., Amir A.Z. et al. Increasing rate of a positive family history of inflammatory bowel disease (IBD) in pediatric IBD patients. *Eur. J. Pediatr.* 2022; 181(2): 745–51. DOI: 10.1007/s00431-021-04269-8
20. Kuwahara E., Murakami Y., Nakamura T. et al. Factors associated with exacerbation of newly diagnosed mild ulcerative colitis based on a nationwide registry in Japan. *J. Gastroenterol.* 2017; 52(2): 185–93. DOI: 10.1007/s00535-016-1209-x
21. Quaglio A.E.V., Santaella F.J., Rodrigues M.A.M. et al. MicroRNAs expression influence in ulcerative colitis and Crohn's disease: a pilot study for the identification of diagnostic biomarkers. *World J. Gastroenterol.* 2021; 27(45): 7801–12. DOI: 10.3748/wjg.v27.i45.7801
22. Annesse V. Genetics and epigenetics of IBD. *Pharmacol. Res.* 2020; 159: 104892. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104892
23. Amcoff K., Joossens M., Pierik M.J. et al. Concordance in anti-OmpC and anti-I2 indicate the influence of genetic predisposition: results of a European study of twins with Crohn's disease. *J. Crohns Colitis*. 2016; 10(6): 695–702. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw021
24. Halfvarson J., Ling Lundström M., Lampinen M. et al. Genetic and shared environmental risk factors do not lead to eosinophil activation in healthy twins of IBD patients. *Scand. J. Gastroenterol.* 2020; 55(10): 1163–70. DOI: 10.1080/00365521.2020.1804994
25. Mizuochi T., Arai K., Kudo T. et al. Diagnostic accuracy of serum proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies in children with ulcerative colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 36(6): 1538–44. DOI: 10.1111/jgh.15296



26. Xu Y, Xu F, Li W. et al. The diagnostic role and clinical association of serum proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2020; 55(7): 806–13. DOI: 10.1080/00365521.2020.1781926
27. Kim M.J., Kim E., Kang B. et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody in pediatric Crohn's disease patients without mucosal healing is a useful marker of mucosal damage. *Gut Liver.* 2021; 15(5): 763–70. DOI: 10.5009/gnl20212
28. Yoshida A., Matsuoka K., Ueno F. et al. Serum PR3-ANCA is a predictor of primary nonresponse to anti-TNF- $\alpha$  agents in patients with ulcerative colitis. *Inflamm. Intest. Dis.* 2021; 6(2): 117–22. DOI: 10.1159/000515361
29. Joossens S., Vermeire S., Peeters M. et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA), phenotypes of IBD, and intestinal permeability: a study in IBD families. *Inflamm. Bowel Dis.* 2001; 7(1): 8–15. DOI: 10.1097/00054725-200102000-00002
30. Chen Y., Cui W., Li X. et al. Interaction between commensal bacteria, immune response and the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *Front. Immunol.* 2021; 12: 761981. DOI: 10.3389/fimmu.2021.761981
31. Jacobs J.P., Goudarzi M., Singh N. et al. A disease-associated microbial and metabolomics state in relatives of pediatric inflammatory bowel disease patients. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 2(6): 750–66. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.06.004
32. Burke K.E., Khalili H., Garber J.J. et al. Genetic markers predict primary nonresponse and durable response to anti-tumor necrosis factor therapy in ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2018; 24(8): 1840–8. DOI: 10.1093/ibd/izy083
33. González-Lama Y., Fernández-Blanco I., López-Sanromán A. et al. P028 open-label infliximab therapy in ulcerative colitis: a multicenter survey of results and predictors of response. *J. Crohn's Colitis Suppl.* 2007; 1(1): 11. DOI: 10.1016/S1873-9954(07)70040-X
34. Yadav P., Ellinghaus D., Rémy G. et al. Genetic factors interact with tobacco smoke to modify risk for inflammatory bowel disease in humans and mice. *Gastroenterology.* 2017; 153(2): 550–65. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.01
35. Gardenbroek T.J., Eshuis E.J., Ponsioen C.I. et al. The effect of appendectomy on the course of ulcerative colitis: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2012; 14(5): 545–53. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02600.x
36. Kaplan G.G., Jackson T., Sands B.E. et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103(11): 2925–31. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02118.x
37. Parian A., Limketkai B., Koh J. et al. Appendectomy does not decrease the risk of future colectomy in UC: results from a large cohort and meta-analysis. *Gut.* 2017; 66(8): 1390–7. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311550
38. Bilski J., Mazur-Bialy A., Wojcik D. et al. Role of obesity, mesenteric adipose tissue, and adipokines in inflammatory bowel diseases. *Biomolecules.* 2019; 9(12): 780. DOI: 10.3390/biom9120780
39. Karaskova E., Velganova-Veghova M., Geryk M. et al. Role of adipose tissue in inflammatory bowel disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(8): 4226. DOI: 10.3390/ijms22084226
40. Troelsen F.S., Jick S. Antibiotic use in childhood and adolescence and risk of inflammatory bowel disease: a case-control study in the UK clinical practice research datalink. *Inflamm. Bowel Dis.* 2020; 26(3): 440–7. DOI: 10.1093/ibd/izz137
41. McGovern D.P., Kugathasan S., Cho J.H. Genetics of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2015; 149(5): 1163–76.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.001
42. Ramos G.P., Papadakis K.A. Mechanisms of disease: inflammatory bowel diseases. *Mayo Clin. Proc.* 2019; 94(1): 155–65. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.09.01
43. Spaendonck H.V., Ceuleers H., Witters L. et al. Regulation of intestinal permeability: the role of proteases. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23(12): 2106–23. DOI: 10.3748/wjg.v23.i12.2106
44. Ha H., Debnath B., Neamati N. Role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in cancer and inflammatory diseases. *Theranostics.* 2017; 7(6): 1543–88. DOI: 10.7150/thno.15625
45. Muthas D., Reznichenko A., Balendran C.A. et al. Neutrophils in ulcerative colitis: a review of selected biomarkers and their potential therapeutic implications. *Scand. J. Gastroenterol.* 2017; 52(2): 125–35. DOI: 10.1080/00365521.2016.1235224
46. Zhu F., He H., Fan L. et al. Blockade of CXCR2 suppresses proinflammatory activities of neutrophils in ulcerative colitis. *Am. J. Transl. Res.* 2020; 12(9): 5237–51.
47. Langhorst J., Boone J., Lauche R. et al. Faecal lactoferrin, calprotectin, PMN-elastase, CRP, and white blood cell count as indicators for mucosal healing and clinical course of disease in patients with mild to moderate ulcerative colitis: post hoc analysis of a prospective clinical trial. *J. Crohn's Colitis.* 2016; 10(7): 786–94. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw044
48. Dinallo V., Marafini I., Di Fusco D. et al. Neutrophil extracellular traps sustain inflammatory signals in ulcerative colitis. *J. Crohn's Colitis.* 2019; 13(6): 772–84. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy215

## Современные антациды в лечении патологии пищевода и желудка



Э.В. Супрун – д.м.н., профессор

Кафедра общей фармации и безопасности лекарств Института повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Несмотря на существование мощных антисекреторных препаратов, использование антацидов в гастроэнтерологической практике не утратило своей актуальности. Антациды – группа препаратов, уменьшающих кислотность желудочного содержимого путем химического взаимодействия с соляной кислотой желудочного сока (нейтрализуют и связывают соляную кислоту в просвете желудка). Антациды преимущественно используют для лечения так называемых кислотозависимых заболеваний, в патогенезе и прогрессировании которых ведущую роль играет избыточная продукция соляной кислоты (фактор «агрессии»), что нарушает динамическое равновесие между факторами «агрессии» и защиты, последние неизбежно истощаются, и развивается повреждение слизистой оболочки.



Статья подготовлена по материалам выступления Ю.П. Шумкова «Современные антациды в лечении патологии пищевода и желудка» в рамках III Международного конгресса «ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ 2022» (2 марта 2022 г.)

Кислотозависимые заболевания оказывают выраженное негативное влияние на качество жизни больных и являются потенциально опасными в отношении развития жизнеугрожающих состояний. Помимо изменения образа жизни, диетических рекомендаций, на первый план выходит рациональная терапия таких состояний. Происходит переоценка некоторых подходов к терапии, накапливается как положительный, так и отрицательный опыт применения широко используемых лекарственных препаратов. Обсуждению взвешенного подхода с учетом всех патогенетических моментов патологии пищевода и желудка для достижения стойкой ремиссии, предотвращения прогрессирования заболеваний и развития тяжелых осложнений было посвящено выступление Юрия Петровича Шумкова, к.м.н., врача гастроэнтеролога-эндоскописта высшей категории (Алматы, Казахстан) в рамках проведенного 2–3 марта 2022 года III Международного конгресса «ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ 2022».

Докладчик обратил внимание присутствующих на то, что

наиболее распространенным заболеванием пищевода является **гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь** (ГЭРБ) – рецидивирующее хроническое заболевание, которое характеризуется спонтанным или регулярно повторяющимся выбросом содержимого желудка (не только кислоты, но и желчи), что приводит к повреждению нижних, средних отделов пищевода с образованием вначале воспалительного процесса, а затем эрозивно-язвенного поражения. ГЭРБ является мультифакторным заболеванием, в основе патогенеза которого лежит нарушение частоты спонтанного расслабления нижнего пищеводного сфинктера (НПС), снижение давления в области этого сфинктера, провоцирующим фактором которого является грыжа пищеводного отверстия диафрагмы в более пожилой возрастной группе, нарушение моторной функции, уменьшение выработки бикарбонатов. Чем дольше ГЭРБ существует у человека, тем более выраженные изменения возникают в пищеводе.

Клиническая симптоматика делится на эзофагеальные (изжога, возникающая при изменении по-

ложения тела, отрыжка кислым, регургитация, дисфагия, боли за грудиной) и внепищеводные симптомы – бронхолегочные, отоларингологические, нарушения эмали зубов. Как показывает клиническая практика, наши коллеги ЛОР-врачи и стоматологи всегда настороже – если у них не получается эффективное лечение патологии ротоглотки или ротовой полости, они всегда стараются направить пациента к врачу гастроэнтерологу для верификации диагноза ГЭРБ.

Диагностика строится на эндоскопическом исследовании верхних отделов пищеварительной системы («золотой стандарт»). При выявлении подозрения на метапластические изменения обязательно проводится гистологическое исследование. Согласно критериям диагностики ГЭРБ последнего Лионского конгресса (2017), в сложных случаях рекомендуют использовать 24-часовую/суточную рН-импедансметрию пищевода. Когда эндоскопист ставит градацию А или В по Лос-Анджелесской классификации, также требуется проведение рН-метрии для более точной верификации данного диагноза в виде регистрации кислотных или желчных рефлюксов.

Какая проблема продолжает сохраняться на территории Республики Казахстан? По мнению Ю.П. Шумкова, эндоскописты не всегда правильно классифицируют найденные изменения в слизистой оболочке. По Лос-Анджелесской классификации существует 4 градации – А, В, С, D (табл.).

Замыкательную функцию кардии при эзофагоскопии оценить сложно, так как кардия может быть приоткрыта рефлекторно в ответ на введение эндоскопа и инсuffляцию воздуха. Поэтому эндоскопическое описание не всегда является адекватным в отношении функциональной активности, и оценку НПС надо проводить при инверсионном осмотре.

Тактика лечения ГЭРБ начинается с модификации образа жизни человека и предусматривает:

| Степень эзофагита | Эндоскопическая картина                                                                                                                     |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| А                 | Одно (или более) поражение слизистой оболочки (эрозия или изъязвление) длиной менее 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки |
| В                 | Одно (или более) поражение слизистой оболочки (эрозия или изъязвление) длиной более 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки |
| С                 | Поражение слизистой оболочки распространяется на 2 и более складки слизистой оболочки, но занимает менее 75% окружности пищевода            |
| Д                 | Поражение слизистой оболочки распространяется на 75% и более окружности пищевода                                                            |

отказ от пищи, снижающей тонус НПС или оказывающей раздражающее действие (жиры, шоколад, мята, специи, лук, кофе, алкоголь, апельсиновый и томатные соки); рекомендацию избегать горизонтального положения тела в течение 3–4 ч после еды; подъем головного конца кровати; прекращение курения; снижение массы тела при ее избытке; отказ от ношения тесной одежды; при возможности – прекращение приема лекарственных препаратов, снижающих тонус НПС и/или замедляющих перистальтику (спазмолитиков, β-адреноблокаторов, нитратов, антихолинергических препаратов, антагонистов кальция, теофиллина и др.). Неправильно опираться только на медикаментозную терапию ГЭРБ без выполнения указанных антирефлюксных мероприятий.

Основными базовыми препаратами для лечения ГЭРБ, что доказано многочисленными исследованиями, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Длительность терапии должна быть не менее 4–8 недель. Сокращение продолжительности лечения может привести к формированию рефрактерных форм ГЭРБ. Но, к сожалению, ИПП не такие безопасные препараты и обладают рядом побочных эффектов:

- развитие гипергастринемии даже после небольших по длительности курсов применения ИПП;
- значительное длительное защелачивание приводит к микроб-

ной контаминации кишечника. Так, в работах S. Dial и соавт. (2003) и T. B. Cat (2004) показан ассоциированный с приемом ИПП рост риска внебольничного *Clostridium difficile* и, как следствие, псевдомембранозного колита;

- установлена роль длительного приема ИПП в инфицировании дыхательной системы (R. Laheij, 2004 и M. Sarkar, 2008);
- повышение риска перелома шейки бедра у пациентов, длительно получавших ИПП (Y. Yang и соавт., 2006);
- показана возможность снижения продукции бикарбонатов поджелудочной железой на фоне длительного защелачивания желудка, что нарушает отток из-за увеличения вязкости панкреатического секрета (В.Т. Ивашкин и Ю. О. Шульпекова, 2006);
- ИПП, в силу характерного для них длительного латентного периода, малоприспособлены для коррекции острых диспепсических расстройств там, где необходима «скорая антикислотная помощь», а также при так называемой терапии «по требованию».

В настоящее время на фармацевтическом рынке Казахстана присутствует большое количество антацидных препаратов:

- всасывающиеся антациды, содержащие натрий, – их прием ограничен у пациентов, страдающих артериальной гипертензией и циррозом печени,



то есть в тех случаях, когда компонентом лечения пациентов являются диуретические препараты, так как этот вид антацидов способен влиять на диурез;

- препараты, имеющие в составе карбонатную группу, при нейтрализации соляной кислоты в желудке образуют большое количество углекислого газа, что повышает внутриполостное (внутрижелудочное) давление и приводит к усилению болевого синдрома, чувства распирания, тяжести в эпигастрии, отрыжки воздухом. За счет дальнейших химических трансформаций углекислого газа антациды карбонатной группы могут усиливать синдром «рикошета», присущий всем всасывающимся антацидам;

- более современные алюминий-содержащие и алюминий-магнийсодержащие гелевые невсасывающиеся антациды. Но важно помнить, что соединения алюминия и магния могут нарушать всасывание фолиевой кислоты в кишечнике, соединения магния – всасывание калия (что особенно значимо, если пациент страдает аритмией или принимает сердечные гликозиды). За счет накопления в организме ионов алюминия при длительном приеме возможно возникновение гипофосфатемии.

На сегодняшний день на рынке Казахстана представлен новый антацидный препарат Пепсан Р, который не содержит гидроокись алюминия и магний. Его основной компонент - гвайазулен – обладает следующими свойствами: противовоспалительным, противоаллергическим, местноанестезирующим, а также регенераторным. Диметикон, входящий в состав Пепсана Р, – это гидрофобное полимерное вещество с низким поверхностным натяжением, которое «схлопывает» газовую пену в желудке, снижая газообразование в кишечнике и уменьшает тем самым давление, переполнение в желудке, которое

испытывают эти пациенты. По мнению исследователей, механизм действия Пепсана Р складывается из:

- нейтрализации свободной соляной кислоты в желудке;
- предотвращения обратной диффузии ионов водорода;
- адсорбции пепсина и желчных кислот;
- цитопротекции;
- снижения внутриполостного давления в желудке и ДПК;
- спазмолитического действия;
- противодействия дуоденогастральному рефлюксу;
- нормализации гастродуоденальной эвакуации.

По этому препарату были проведены клинические исследования – И.Д. Лоранская и соавт. (2008) показали эффективность курсовой монотерапии Пепсаном Р у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью в качестве терапии по требованию.

На сегодняшний день хорошо известен факт: ГЭРБ очень часто имеет синдром перекреста и протекает совместно с **функциональной диспепсией** (ФД) и необходимо диагностировать эти два разных заболевания, которые могут присутствовать у пациента одновременно. Диагностика ГЭРБ, в отличие от функциональной изжоги, требует дополнительного проведения 24-часовой внутрипищеводной рН-импедансометрии с регистрацией кислотных или желчных рефлюксов, «золотым стандартом» является эндоскопия верхних отделов пищеварительной системы.

Терапия ФД основывается на двух китах – использование ИПП (при синдроме абдоминальной боли) и при постпрандиальном дистресс-синдроме на первое место выходят прокинетики. Данные российского коллеги профессора И.В. Маева (2019) показывают, что при перекресте ГЭРБ и ФД целесообразно использовать комбинацию трех препаратов – ИПП, прокинетики и антацидные средства.

Данные известного гастроэнтеролога Э.П. Яковенко (2012) по-

казали эффективность терапии Пепсаном Р с прокинетиками для лечения пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью. В течение месячного курса (Пепсан Р не имеет ограничений по длительности приема в отличие от других антацидных препаратов) у большинства пациентов удалось купировать как симптомы желудочной диспепсии, так и рецидивы РБ.

**Пищевод Барретта** (ПБ) является грозным осложнением РБ. Если пациент пропустил момент, когда необходимо обратиться к врачу, то мы обнаруживаем очаги метаплазии при эндоскопическом исследовании. Точность диагностики ПБ полностью лежит на эндоскопистах. Следует помнить, что метаплазия в пищеводе бывает как по желудочному типу, так и по тонко- или толстокишечному типу и разделяется при использовании узкоспектральной эндоскопии (NBI) на типы:

1. villous (в виде черепичек);
2. gubnatsy (удлиненные гребни);
3. tserebralnyy («мозговидный»);
4. ovalnyy (круглый);
5. neregulyarnyy (стертый).

Это позволяет еще до получения морфологического заключения определить, что villousная архитектура ямок слизистой оболочки пищевода характерна для кишечной метаплазии тонкого эпителия (кишечная метаплазия по тонко- или толстокишечному типу является прямой дорогой к формированию аденокарциномы пищевода), и эти пациенты должны находиться под более бдительным наблюдением врача в отличие от церебральной или овальной формы, которые соответствуют кардиальному или фундальному желудочному эпителию.

Стоит обратить внимание на тот факт, что в ряде европейских стран (например, в Великобритании) метаплазия по желудочному типу в пищеводе вообще не классифицируется как ПБ. Казахстанские ученые поддерживают мнение, что

любой тип дисплазии – желудочный или кишечный – относится к ПБ и следует помнить, что важность точной эндоскопической диагностики позволяет практикующему врачу определить тактику ведения пациентов.

Врачу важно знать патогенез ПБ. Наиболее опасен не кислотный рефлюкс, а смешанный или желчный рефлюкс, потому что повышение проницаемости межклеточных пространств, повреждения клеток поверхностного плоского эпителия приводит к тому, что гибнет плоский клеточный эпителий в нижней трети пищевода. Он замещается эпителием, который более устойчив к кислоте или желчи в виде цилиндрического эпителия, то есть ПБ. А из этого ПБ – если замена идет не на желудочный тип эпителия, а на кишечный – риск развития аденокарциномы гораздо выше.

Действительно, терапия ИПП на сегодняшний день является «золотым стандартом» в лечении ПБ, но даже высокие дозы ИПП, практически полностью элиминирующие воздействие кислоты на пищевод, к сожалению, не приводят к обратному развитию ПБ. Вторая сложность: когда рефлюкс желчный – ИПП бессильны, не способны связывать желчные кислоты (ЖК), поэтому в таких ситуациях при наличии заброса желчи в нижнюю треть пищевода назначаем следующие препараты: антациды, прокинетики, урсодезоксихолевую кислоту, холестирамин, сукральфат. При наличии билиарного рефлюкса целью назначения антацидов служит не только нейтрализация соляной кислоты, но и адсорбция желчных кислот и лизолецитина, а также повышение устойчивости слизистой оболочки к действию повреждающих агрессивных факторов.

**Хронический гастрит (ХГ)** рассматривается как клинкоморфологическое понятие, то есть с обязательным наличием

инструментальной морфологической диагностики. Согласно модифицированной Сиднейской системе (цит. по Л.И. Аруину с соавт., 1998) выделяют ХГ неатрофический, атрофический аутоиммунный и атрофический мультифокальный (тип А) и особые формы (лимфоцитарный, гранулематозный, эозинофильный, радиационный, инфекционный).

В клинической картине ХГ обычно проявляется тупая боль в эпигастрии, тяжесть после еды в подложечной области, отрыжка, тошнота, горечь во рту, метеоризм и диарея, иногда присоединяются явления пернициозной анемии. При эндоскопическом обследовании находят наличие большого или скудного объема желчи, хеликобактерный тест чаще всего положительный, при исследовании морфологических биоптатов чаще всего атрофия невыраженная, но при этом степень активности гастрита достаточно высокая.

Основной принцип лечения – нормализация секреторно-моторной функции желудка, повышение защитных свойств СОЖ, эрадикация *Helicobacter pylori* (Hр) при его наличии. При оценке эффективности лечения неатрофического ХГ обращаем внимание на элиминацию Hр, исчезновение эндоскопических и гистологических признаков воспаления СОЖ, улучшение качества жизни больных. При атрофических формах ХГ необходимо не просто устранение клинической симптоматики или сопутствующей патологии вне пищеварительной системы, а регулярное наблюдение за этими пациентами с проведением скрининга на онкологическое поражение желудка. На сегодняшний день стоит помнить, что ИПП в терапии именно рефлюкс-гастрита (типа С) оказывают не всегда тот эффект, который мы ожидаем. Поэтому к назначению ИПП в лечении рефлюкс-гастрита добавляют

антацидные средства, которые обладают (в частности, препарат Пепсан Р) обволакивающим действием и создают защитную пленку на поверхности слизистой (цитопротективный эффект), снижают и связывают токсичные ЖК и лизолецитин, которые являются раздражающим фактором для СОЖ. Диметикон уменьшает газообразующую пену в желудке, благодаря повышению pH нормализуется эвакуация желудочного содержимого, уменьшается внутриполостное давление, что способствует устранению спазма гладкой мускулатуры и разрешению патологического рефлюкса.

Поэтому на сегодняшний день Пепсан Р полностью соответствует требованиям, предъявляемым к современным антацидным препаратам:

- хорошая способность к связыванию HCl и поддержание pH на уровне 3,0 – 4,0;
- высокая адсорбирующая способность для желчных кислот, лизолецитина и пепсина;
- отсутствие феномена обратного пика секреции HCl, как, например, у антацидов, содержащих карбонаты кальция или натрия;
- отсутствие влияния на минеральный обмен, моторную активность ЖКТ и pH мочи;
- отсутствие энтеральной абсорбции ионов алюминия и магния;
- устранение метеоризма;
- быстрое купирование болевого и диспепсического синдромов и значительная продолжительность действия.

Таким образом, опыт применения Пепсана Р, а также изученные клинические данные позволяют констатировать соответствие препарата приведенным выше требованиям и рекомендовать к назначению у пациентов с различными патологиями пищевода и желудка.

# ПЕПСАН®-Р

## УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан» от «2» сентября 2021 г.  
№N042375

## Торговое наименование

Пепсан®-Р

## Международное непатентованное название

Нет

## Лекарственная форма, дозировка

Гель голубого цвета с мятным запахом, для приема внутрь

## Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний связанных с нарушением кислотности. Антациды. Антациды в сочетании с другими препаратами.  
Код АТХ A02AX

## Показания к применению

- симптоматическое лечение гастралгии
- кишечный метеоризм

## Перечень сведений, необходимых до начала применения

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- пациентам с непереносимостью фруктозы

### Необходимые меры предосторожности при применении

Неприменимо

### Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Неприменимо

### Специальные предупреждения

Вследствие наличия сорбитола в количестве 1,429 г в одном саше, препарат противопоказан у пациентов с непереносимостью фруктозы.

Препарат содержит метилпарагидроксибензоат и может вызвать аллергические реакции (возможно замедленные).

Если симптомы сохраняются или ухудшаются, рекомендуется проконсультироваться с врачом.

### Беременность и лактация

Диметикон можно использовать во время беременности и грудного вскармливания. Относительно приема гвайазулена беременными женщинами клинические данные отсутствуют. Тем не менее, до настоящего времени нет сообщений о пороках развития при применении данного лекарственного средства. Поэтому данное лекарственное средство можно принимать во время беременности и кормления грудью.

**Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами**

Неприменимо

## Рекомендации по применению

### Режим дозирования

Содержимое саше принимают внутрь по 1-2 саше 2-3 раза в день перед едой, либо в случае возникновения боли.

Пепсан-Р не содержит сахар, поэтому не противопоказан лицам, страдающим диабетом.

### Передозировка

Неприменимо

## Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае (при необходимости)

Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: *очень часто* ( $\geq 1/10$ ); *часто* ( $\geq$  от 1/100 до < 1/10); *нечасто* ( $\geq$  от 1/1000 до < 1/100); *редко* ( $\geq$  1/10000 до < 1/10000);

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ)

*очень редко* (<1/10000), *неизвестно* (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

*Неизвестно*

- в исключительных случаях сообщалось о реакциях гиперчувствительности, таких как кожная сыпь или зуд

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»  
<http://www.ndda.kz>

## Дополнительные сведения

### Состав лекарственного препарата

Одно саше (10 г) содержит

**активные вещества:** диметикон 3,0 г

гвайазулен 0,004 г

**вспомогательные вещества:** сорбитол 70% кристаллизуемый, каррагены, натрия цикламат, метилпарагидроксибензоат E218, масло мяты перечной, вода очищенная.

### Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Гель голубого цвета с мятным запахом

## Форма выпуска и упаковка

По 10 г геля в саше из многослойного материала (отбеленная крафт-бумага/ полиэтилен низкой плотности/ алюминиевая фольга/ полиэтилен низкой плотности), по 14 или 30 саше вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках в картонной пачке.

## Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

## Условия хранения

При температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте!

## Условия отпуска из аптек

Без рецепта

## Производитель

ФАРМАТИС,

Зон дактивита Эст №1, Б.П. 20, 60190 Эстрэ Сэн-Дэни, Франция

Тел.: +33 (0) 1 44 91 51 43

E-mail: [contact@pharmatis.fr](mailto:contact@pharmatis.fr)

## Держатель регистрационного удостоверения

Лаборатории Майоли Спиндлер,

6, авеню де Л'Европ, 78400 Шату, Франция

тел.: +33 (0) 1 34 80 55 55

факс: +33 (0) 1 34 80 62 64

[www.mayoly-spindler.com](http://www.mayoly-spindler.com)

e-mail: [contact.reglementaire@mayoly.com](mailto:contact.reglementaire@mayoly.com)

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Майоли Казахстан», ул. Байзакова, 125/185, н. п. 1

050026, город Алматы, Республика Казахстан

Тел.: +7 (727) 331 49 45, Факс: +7 (727) 331 49 44

E-mail: [office@mayoly.kz](mailto:office@mayoly.kz)



# ПЕПСАН®-Р

## ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ ҚОЛДАНУ ЖӨНІНДЕГІ НҰСҚАУЛЫҚ (ҚОСЫМША ПАРАҚ)

«Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Медициналық және фармацевтикалық  
бақылау комитеті» РММ төрағасының  
2021 жылғы «2» қыркүйек № N042375 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

### Саудалық атауы

Пепсан®-Р

### Халықаралық патенттелмеген атауы

Жоқ

### Дәрілік түрі, дозасы

Жалбыз иісі бар көгілдір түсті гель, ішуге арналған

### Фармакотерапиялық тобы

Қышқылдығы бұзылуымен байланысты ауруларды емдеуге арналған  
препараттар. Антацидтер. Басқа препараттармен біріктірілген анта-  
цидтер.

ATX коды A02AX

### Қолданылуы

- гастралгияны симптоматикалық емдеуге
- ішек метеоризмінде

### Қолдануды бастағанға дейін қажетті мәліметтер тізбесі

#### Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препараттың компоненттеріне жоғары сезімталдық
- фруктоза көтере алмаушылығы бар пациенттерге

#### Қолдану кезіндегі қажетті сақтық шаралары

Қатысты емес.

#### Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Қатысты емес.

#### Арнайы ескертулер

Әр сашенің ішінде 1,429 г мөлшерінде сорбитол болуы салдарынан  
препаратты фруктоза жақпаушылығы бар пациенттерге қолдануға  
болмайды.

Препарат құрамында метилпарагидроксibenзоат бар және  
аллергиялық реакциялар туындатуы мүмкін (баяу болуы мүмкін).  
Егер симптомдар сақталып қалса немесе нашарлап кетсе,  
дәрігермен кеңесу ұсынылады.

#### Жүктілік және лактация

Жүктілік және бала емізу кезеңінде диметикон қолданылуы болады.  
Жүкті әйелдермен гвайазуленді қабылдау кезіндегі клиникалық де-  
ректтер жоқ. Дегенмен осы уақытқа дейін бұл дәрілік затты қолдану  
кезінде ақаулардың дамығаны туралы хабарламалар жоқ. Сондықтан  
бұл препаратты жүктілік және бала емізу кезінде қабылдауға болады.

**Дәрілік заттың көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді  
басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері**

Қатысты емес.

### Қолдану жөніндегі нұсқаулар

#### Дозалау режимі

Саше ішіндегісін 1-2 сашеден күніне 2-3 рет тамақтануға дейін, не  
ауыру туындаған жағдайда ішке қабылдау керек.

Пепсан-Р құрамында қант жоқ, сондықтан диабетпен зардап  
шегетін адамдарға қарсы көрсетілімі жоқ.

#### Артық дозалану

Қатысты емес.

### ДП стандартты қолдану кезінде көрініс беретін жағымсыз реакциялардың сипаттамасы және осы жағдайда қабылдануы керек шаралар (қажет болғанда)

Жағымсыз құбылыстардың жиілігін анықтау келесі критерийлерге  
сәйкес жүргізіледі: өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100$ -ден  $< 1/10$ -ға дейін),  
жиі емес ( $\geq 1/1000$ -нан  $< 1/100$ -ге дейін), сирек ( $\geq 1/10000$ -нан  $<$

$1/1000$ -ға дейін), өте сирек ( $< 1/10000$ ), белгісіз (қолда бар деректер  
негізінде бағалау мүмкін емес).

Белгісіз:

- ерекше жағдайларда терінің бөртпесі немесе қышыну жоғары  
сезімталдық реакциялары туралы хабарланған

**Жағымсыз дәрілік реакциялар туындаса медицина  
қызметкеріне, фармацевтика қызметкеріне  
немесе дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы  
хабарламаларды қоса, дәрілік препараттарға жағымсыз  
реакциялар (әсерлер) бойынша ақпараттық деректер  
базасына тікелей хабарласыңыз**

«Дәрілік заттарды, медициналық бұйымдарды сараптау Ұлттық  
орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

### Қосымша мәліметтер

#### Дәрілік препараттың құрамы

Бір сашенің (10 г) ішінде

белсенді заттар: 3,0 г диметикон,  
0,004 г гвайазулен,

қосымша заттар: кристалданатын 70% сорбитол, каррагенат-  
тар, натрий цикламаты, метилпарагидроксibenзоат E218, бұрыш  
жалбызының майы, тазартылған су.

#### Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы

Жалбыз иісі бар көгілдір түсті гель.

### Шығарылу түрі және қаптамасы

10 г гелден көп қабатты материалдан жасалған сашеде (ағартылған  
крафт-қағазы/ тығыздығы төмен полиэтилен / алюминий фольгасы/  
тығыздығы төмен полиэтилен), 14 немесе 30 сашеден медициналық  
қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге  
картон қорапшада.

### Сақтау мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### Сақтау шарттары

25 оС-ден аспайтын температурада.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецептісіз

### Өндіруші

ФАРМАТИС,

Зон дактивитэ Эст №1, Б.П. 20, 60190 Эстре Сэн-Дэни, Франция

Тел.: +33 (0) 1 44 91 51 43

E-mail: [contact@pharmatis.fr](mailto:contact@pharmatis.fr)

### Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

Лаборатории Майоли Спиндлер,

6, авеню де Л'Европ, 78400 Шату, Франция

тел.: +33 (0) 1 34 80 55 55

факс: +33 (0) 1 34 80 62 64

[www.mayoly-spindler.com](http://www.mayoly-spindler.com)

e-mail: [contact.reglementaire@mayoly.com](mailto:contact.reglementaire@mayoly.com)

**Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан  
дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды  
(ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың  
тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты  
ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері  
(телефон, факс, электронды пошта)**

«Майоли Қазақстан» ЖШС, Байзақов к-сі, 125/185,  
тұрғын емес орынжай 1

050026, Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы

Тел.: +7 (727) 331 49 45, Факс: +7 (727) 331 49 44

E-mail: [office@mayoly.kz](mailto:office@mayoly.kz)

DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-34-39

# Клинико-биохимическая характеристика больных с различными клиническими проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни



В.В. Цуканов, Ю.Л. Тонких, Э.В. Каспаров, А.В. Васютин, О.В. Перетятко  
ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр  
Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение  
«Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия,  
г. Красноярск

**Цель исследования:** изучить клинические проявления и показатели оксидативного стресса у пациентов с различными вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

**Дизайн:** одномоментное сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 119 пациентов с различными клиническими вариантами ГЭРБ: неэрозивной рефлюксной болезнью ( $n = 42$ ); эрозивным эзофагитом в стадии А-В ( $n = 27$ ); эрозивным эзофагитом в стадии С-Д ( $n = 24$ ) и пищеводом Барретта ( $n = 26$ ). Всем больным проводили увеличительную и узкоспектральную эндоскопию пищевода с забором биоптатов. Методом иммуноферментного анализа определяли в биоптатах и крови всех пациентов концентрации малонового диальдегида (МДА), каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Гистологическое исследование биоптатов пищевода было выполнено при подозрении на пищевод Барретта у 29 человек.

**Результаты.** Жалобы на дисфагию и одиофагию наблюдали только у пациентов с эзофагитом С-Д и пищеводом Барретта. Изжога периодичностью 3 раза в неделю и больше регистрировалась в 2 раза чаще у больных эзофагитом С-Д и пищеводом Барретта, чем у лиц с неэрозивной рефлюксной болезнью и эзофагитом А-В.

У пациентов с эзофагитом С-Д и пищеводом Барретта в сравнении с больными неэрозивной рефлюксной болезнью и эзофагитом А-В в биоптатах пищевода концентрация МДА превалировала в 2,2–3,6 раза ( $p < 0,001$ ), тогда как СОД и каталаза повышались в 1,5 раза ( $p < 0,01$  и  $p < 0,03$  соответственно). В сыворотке крови отмечались аналогичные, но менее выраженные изменения.

**Заключение.** Мы обнаружили более выраженную клиническую манифестацию у больных эзофагитом С-Д и пищеводом Барретта. Продемонстрированное нами повышение концентрации МДА в биоптатах пищевода и крови у пациентов с эзофагитом С-Д и пищеводом Барретта позволяет предполагать, что оксидативный стресс является маркером неблагоприятного течения ГЭРБ.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, оксидативный стресс.

Вклад авторов: Цуканов В.В. – разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Тонких Ю.Л. – клинический осмотр пациентов, участие в написании статьи; Каспаров Э.В. – подготовка литературной справки для интерпретации исследований; Васютин А.В. – методическое руководство лабораторными исследованиями и интерпретация результатов лабораторных исследований, математическая обработка материала, участие в написании статьи; Перетятко О.В. – проведение лабораторных исследований.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В., Васютин А.В., Перетятко О.В. Клинико-биохимическая характеристика больных с различными клиническими проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Доктор.Ру. 2021; 20(11): 34–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-34-39

## Clinical and Biochemical Characteristics of Patients with Various Clinical Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease

V.V. Tsukanov, Yu.L. Tonkikh, E.V. Kasparov, A.V. Vasyutin, O.V. Peretyatko

Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre "Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science"; 3-g Partisan Zheleznyakov Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

Study Objective: To study the clinical manifestations and oxidative stress parameters in patients with various variants of gastroesophageal reflux disease (GERD).

Study Design: Cross-sectional comparative study.

**Materials and Methods.** We examined 119 patients with various clinical variants of GERD: non-erosive reflux disease (n = 42); stage A-B erosive esophagitis (n = 27); stage C-D erosive esophagitis (n = 24), and Barrett esophagus (n = 26). All patients underwent magnified and narrow-band esophagus endoscopy with biopsy. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure malondialdehyde (MDA), catalase and superoxide dismutase (SOD) concentration in biopsy samples and blood of all patients. Esophagus biopsy samples were examined histochemically in 29 patients with suspected Barrett esophagus.

**Study Results.** Only patients with stage C-D esophagitis and Barrett esophagus complained of dysphagia and odynophagia. Epigastric burning (at least 3 times a week) was recorded twice more often in patients with stage C-D esophagitis and Barrett esophagus compared to patients with non-erosive reflux disease and stage A-B esophagitis.

In patients with stage C-D esophagitis and Barrett esophagus, MDA concentration in esophagus biopsy samples was 2.2–3.6 times higher ( $p < 0.001$ ), whereas SOD and catalase levels were 1.5 times higher ( $p < 0.01$  and  $p < 0.03$ , respectively) vs patients with non-erosive reflux disease and stage A-B esophagitis. Blood serum demonstrated similar, but less marked changes.

**Conclusion.** We have found out a more marked clinical manifestation in patients with stage C-D esophagitis and Barrett esophagus. The demonstrated increase in MDA level in esophagus biopsy samples and blood of patients with stage C-D esophagitis and Barrett esophagus makes it possible to assume that the oxidative stress is a marker of unfavourable course of GERD.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus, lipid peroxidation, antioxidant protection, oxidative stress.

**Contributions:** Tsukanov, V.V. – study design, review of critically important material, text editing, approval of the manuscript for publication; Tonkikh, Yu.L. – clinical examination of patients, text of the article; Kasparov, E.V. – review of references for study interpretation; Vasyutin, A.V. – administration of laboratory tests and interpretation of laboratory test results, mathematical processing of materials, text of the article; Peretyatko, O.V. – laboratory tests.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Tsukanov V.V., Tonkikh Yu.L., Kasparov E.V., Vasyutin A.V., Peretyatko O.V. Clinical and Biochemical Characteristics of Patients with Various Clinical Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. Doctor.Ru. 2021; 20(11): 34–39. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378- 2021-20-11-34-39

## Введение

Реальная возможность уменьшить смертность от рака пищеварительного тракта заключается в своевременной диагностике, лечении и профилактике предраковых изменений. В настоящее время все крупные международные клинические рекомендации утверждают, что пищевод Барретта (ПБ) является предраковым заболеванием пищевода [1–3]. Многократно более высокий риск развития аденокарциномы пищевода у пациентов с ПБ подтверждается в когортных исследованиях при пролонгированном наблюдении [4, 5].

Однако попытки установить биологические маркеры, определяющие уровень риска канцерогенеза у лиц с ПБ, до сих пор не привели к ощутимым результатам [6]. Несмотря на то что место оксидативного стресса в патогенезе рака пищеварительной системы не вызывает сомнений [7], конкретные исследования результатов свободнорадикального окисления у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) являются единичными [8]. В этой связи уточнение характера изменений в показателях малонового диальдегида (МДА) и антиоксидантных ферментов при

различных формах ГЭРБ является, безусловно, актуальным.

**Цель исследования:** изучить особенности показателей МДА и антиоксидантных ферментов у пациентов с различными вариантами ГЭРБ.

**Дизайн исследования.** Представлены результаты одномоментного сравнительного исследования продуктов перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной защиты, определяемых методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови и биоптатах дистальной части пищевода у 119 пациентов с четырьмя клиническими вариантами ГЭРБ: неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ), эрозивной ГЭРБ на стадиях A-B и C-D и пищеводом Барретта.

## Материалы и методы

Мы обследовали 119 пациентов с различными клиническими вариантами ГЭРБ, среди которых были 61 мужчина и 58 женщин. Средний возраст пациентов составил  $44,5 \pm 1,7$  года. НЭРБ была диагностирована у 42 человек (19 мужчин и 23 женщины; средний возраст –  $45,6 \pm 2,3$  года), эзофагит в стадии A-B – у 27 лиц (14 мужчин и 13 жен-

щин; средний возраст –  $43,2 \pm 2,1$  года), эзофагит в стадии C-D – у 24 больных (13 мужчин и 11 женщин; средний возраст –  $41,6 \pm 2,5$  года), ПБ – у 26 пациентов (15 мужчин и 11 женщин; средний возраст –  $46,3 \pm 2,7$  года).

Клиническую симптоматику всех 119 пациентов изучали на основании стандартных анкет; пациентам проводили увеличительную и узкоспектральную эндоскопию пищевода на аппаратах GIF-XP190N, совместимых с системой EVIS EXERA III компании Olympus. У всех пациентов брали венозную кровь и биоптаты пищевода для определения содержания МДА, каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Гистологическое исследование биоптатов пищевода было выполнено при подозрении на ПБ у 29 человек.

Диагноз ГЭРБ устанавливали согласно рекомендациям Монреальского консенсуса [9]. Для диагностики эзофагита применяли Лос-Анджелесскую классификацию [10]. ПБ диагностировали на основании данных эндоскопии и морфологического исследования как участок цилиндрического метапластического эпителия дистального отдела пищевода (кишеч-



ной метаплазии), расположенный проксимальнее зоны пищеводно-желудочного перехода, имеющий длину не менее 1 сантиметра [1].

Критерии исключения из исследования: выраженная хроническая патология различных органов и систем, новообразования, инфекционные заболевания, перенесенные в течение последних 6 месяцев, дисплазия пищевода.

Для определения содержания МДА, СОД и каталазы биоптаты пищевода гомогенизировали в 0,05 % трис-HCL-буфере (pH = 7,8). Гомогенат центрифугировали 10 минут при 1000 g; полученный супернатант вторично центрифугировали 10 минут при 14000 g. Приготовленную надосадочную жидкость использовали для определения биохимических показателей [11, 12]. Венозную кровь для определения МДА, СОД и каталазы забирали у пациентов из локтевой вены с 8 до 9 часов утра натощак и распределяли в пробирки Vacutainer с разделительным гелем и двойным активатором свертывания (кремнезем). Концентрацию МДА, СОД и каталазы в биоптатах пищевода и крови определяли методом ИФА на анализаторе «Стат-Факс-3000» с помощью наборов Cloud-Clone Corp., США.

Пациентов обследовали с разрешения этического комитета ФГБНУ НИИ МПС (Протокол № 11

от 11.11.2016) и в соответствии со статьей 24 Конституции РФ и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований. Все обследованные были ознакомлены с целями, методами и возможными осложнениями в ходе исследований и подписали информированные согласия на участие в обследованиях.

Результаты оценивали согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическую обработку проводили на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ Statistica (версия 7,0). Для количественных показателей выборку описывали с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде первого и третьего квартилей (C25 и C75). Статистическую значимость различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Достоверным считался уровень значимости при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты

Мы проанализировали анамнестические данные и частоту симптомов у пациентов с различными вариантами ГЭРБ. Длительность заболевания была отчетливо более высокой у пациентов с ПБ по сравнению с больными НЭРБ и эзофагитом стадии А-В. Анамнез заболе-

вания более 10 лет отмечался у 2/3 пациентов с ПБ и только у 1/5 пациентов с НЭРБ и эзофагитом стадии А-В (табл. 1).

Частота еженедельной изжоги и отрыжки не имела существенных различий у пациентов с НЭРБ, эзофагитом и ПБ. Жалобы на дисфагию и одиофагию наблюдали только у пациентов с эзофагитом С-D и ПБ (табл. 2). При более подробном анализе было установлено, что частота изжоги 3 раза в неделю и больше регистрировалась в 2 раза чаще у больных эзофагитом С-D и ПБ, чем у лиц с НЭРБ и эзофагитом А-В (табл. 3).

Мы обнаружили, что в биоптатах из слизистой пищевода содержание МДА значительно повышалось у пациентов с эзофагитом С-D и ПБ. Концентрация МДА у лиц с ПБ была в 3,6 раза выше, чем у пациентов с НЭРБ, а СОД и каталаза повышались в 1,5 раза (табл. 4). Это свидетельствовало о наличии выраженного оксидативного стресса у пациентов с предраковыми изменениями в пищеводе.

В сыворотке крови регистрировались аналогичные, но менее выраженные изменения. Содержание МДА у больных с ПБ повышалось в 3,1 раза, а концентрация СОД и каталазы – в 1,4 раза (табл. 5). Это позволило считать, что оксидативный стресс был более выражен в слизистой пищевода по сравнению с показателями в сыворотке крови.

Таблица 1. Длительность заболевания у пациентов с различными клиническими вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, n (%)

| Стадии ГЭРБ               | Длительность заболевания |                        |                        |
|---------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|
|                           | менее 5 лет              | от 5 до 10 лет         | более 10 лет           |
| НЭРБ (n = 42)             | 19 (45,2)                | 15 (35,7)              | 8 (19,0)               |
| Эзофагит А-В (n = 27)     | 10 (37,0)                | 11 (40,7)              | 6 (22,2)               |
| Эзофагит С-D (n = 24)     | 5 (20,8)                 | 11 (45,8)              | 8 (33,3)               |
| Пищевод Барретта (n = 26) | 3 (11,5)                 | 8 (30,8)               | 15 (57,7)              |
| ОШ; 95 %-ный ДИ; p1-2     | 1,38; 0,52–3,66; 0,67    | 0,81; 0,30–2,15; 0,87  | 0,81; 0,26–2,59; > 0,9 |
| ОШ; 95 %-ный ДИ; p1-3     | 2,94; 0,96–9,02; 0,09    | 0,66; 0,24–1,80; 0,58  | 0,48; 0,16–1,46; 0,32  |
| ОШ; 95 %-ный ДИ; p1-4     | 5,57; 1,56–19,91; 0,009  | 1,23; 0,44–3,41; 0,88  | 0,18; 0,06–0,53; 0,003 |
| ОШ; 95 %-ный ДИ; p2-3     | 2,13; 0,63–7,18; 0,3     | 0,82; 0,28–2,43; > 0,9 | 0,59; 0,18–1,96; 0,57  |
| ОШ; 95 %-ный ДИ; p2-4     | 4,03; 1,04–15,68; 0,07   | 1,52; 0,50–4,59; 0,64  | 0,22; 0,07–0,72; 0,02  |
| ОШ; 95 %-ный ДИ; p3-4     | 1,89; 0,44–8,22; 0,61    | 1,85; 0,60–5,74; 0,42  | 0,38; 0,12–1,18; 0,15  |

Примечания.

1. Здесь и в таблицах 2 и 3: уровень достоверности определен при помощи отношения шансов.

2. Здесь и в таблицах 2 и 3: ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ДИ – доверительный интервал, НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь, ОШ – отношение шансов.

Таблица 2. Частота пищеводных симптомов у пациентов с различными клиническими вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, n (%)

| Стадии ГЭРБ               | Симптомы/Symptoms        |                        |                        |                        |
|---------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|                           | еженедельная изжога      | отрыжка                | дисфагия               | одинофагия             |
| НЭРБ (n = 42)             | 42 (100,0)               | 29 (69,0)              | 0                      | 0                      |
| Эзофагит А-В (n = 27)     | 22 (81,5)                | 20 (74,1)              | 0                      | 0                      |
| Эзофагит С-D (n = 24)     | 19 (79,2)                | 17 (70,8)              | 6 (25,0)               | 6 (25,0)               |
| Пищевод Барретта (n = 26) | 22 (84,6)                | 19 (73,1)              | 6 (23,1)               | 6 (23,1)               |
| ОШ; 95 %-ный ДИ; p1-2     | 20,78; 1,10–392,95; 0,02 | 0,80; 0,28–2,30; 0,86  | –                      | –                      |
| ОШ; 95 %-ный ДИ; p1-3     | 23,97; 1,26–455,44; 0,01 | 0,94; 0,32–2,73; 0,9   | 0,03; 0,00–0,63; 0,003 | 0,03; 0,00–0,63; 0,003 |
| ОШ; 95 %-ный ДИ; p1-4     | 17,00; 0,88–330,07; 0,04 | 0,84; 0,29–2,43; > 0,9 | 0,04; 0,00–0,69; 0,005 | 0,04; 0,00–0,69; 0,005 |
| ОШ; 95 %-ный ДИ; p2-3     | 1,15; 0,31–4,36; 0,88    | 1,17; 0,35–3,88; > 0,9 | 0,05; 0,00–0,98; 0,02  | 0,05; 0,00–0,98; 0,02  |
| ОШ; 95 %-ный ДИ; p2-4     | 0,82; 0,21–3,24; > 0,9   | 1,05; 0,32–3,45; 0,82  | 0,06; 0,00–1,08; 0,03  | 0,06; 0,00–1,08; 0,03  |
| ОШ; 95 %-ный ДИ; p3-4     | 0,71; 0,18–2,83; 0,89    | 0,90; 0,27–2,98; 0,89  | 1,11; 0,32–3,89; 0,86  | 1,11; 0,32–3,89; 0,86  |

Таблица 3. Частота изжоги у пациентов с различными клиническими вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, n (%)

| Стадии ГЭРБ               | Частота изжоги          |                        |                        |
|---------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
|                           | 1 раз в неделю          | 2 раза в неделю        | 3 раза в неделю и чаще |
| НЭРБ (n = 42)             | 21 (50,0)               | 13 (31,0)              | 8 (19,0)               |
| Эзофагит А-В (n = 27)     | 11 (40,7)               | 6 (22,2)               | 5 (18,5)               |
| Эзофагит С-D (n = 24)     | 3 (12,5)                | 6 (25,0)               | 10 (41,7)              |
| Пищевод Барретта (n = 26) | 4 (15,4)                | 7 (26,9)               | 11 (42,3)              |
| ОШ; 95 %-ный ДИ; p1-2     | 1,43; 0,55–3,75; 0,61   | 1,51; 0,51–4,49; 0,61  | 1,01; 0,30–3,34; 0,79  |
| ОШ; 95 %-ный ДИ; p1-3     | 6,14; 1,71–22,05; 0,005 | 1,30; 0,43–3,92; 0,82  | 0,34; 0,11–1,01; 0,09  |
| ОШ; 95 %-ный ДИ; p1-4     | 5,00; 1,54–16,20; 0,009 | 1,19; 0,41–3,43; > 0,9 | 0,33; 0,11–0,97; 0,07  |
| ОШ; 95 %-ный ДИ; p2-3     | 4,28; 1,10–16,64; 0,052 | 0,86; 0,25–3,01; > 0,9 | 0,34; 0,10–1,15; 0,13  |
| ОШ; 95 %-ный ДИ; p2-4     | 3,48; 0,99–12,30; 0,08  | 0,79; 0,23–2,65; > 0,9 | 0,33; 0,10–1,10; 0,11  |
| ОШ; 95 %-ный ДИ; p3-4     | 0,81; 0,18–3,71; > 0,9  | 0,91; 0,27–3,12; 0,87  | 0,98; 0,32–2,94; 0,81  |

Таблица 4. Показатели малонового диальдегида и антиоксидантных ферментов в слизистой оболочке пищевода у пациентов с различными клиническими вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, нг/мл (Ме, С25-С75)

| Стадии ГЭРБ               | Показатели           |                     |                |
|---------------------------|----------------------|---------------------|----------------|
|                           | малоновый диальдегид | супероксиддисмутаза | каталаза       |
| НЭРБ (n = 42)             | 68,4 (46–81,2)       | 1,1 (0,6–1,7)       | 1,0 (0,72–1,3) |
| Эзофагит А-В (n = 27)     | 87,4 (62–186)        | 1,2 (0,9–1,8)       | 1,2 (0,9–1,6)  |
| Эзофагит С-D (n = 24)     | 194 (148–276)        | 1,4 (1,1–2,3)       | 1,4 (1,1–2,1)  |
| Пищевод Барретта (n = 26) | 245 (171–341)        | 1,7 (1,3–2,5)       | 1,5 (1,2–2,4)  |
| p1-2                      | 0,1                  | 0,6                 | 0,2            |
| p1-3                      | < 0,001              | 0,2                 | 0,04           |
| p1-4                      | < 0,001              | 0,01                | 0,03           |

Примечания.

- Здесь и в таблице 5 статистическую значимость различий рассчитывали с помощью критерия Манна-Уитни.
- Здесь и в таблице 5: НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь.

### Обсуждение

Следует заметить, что существует точка зрения, согласно которой клиническая симптоматика у пациентов с ПБ не имеет специфических особенностей [13]. Мы получили другие результаты, указывающие на статистически значимо более высокую частоту изжоги – 3 раза в неделю, дисфагии и одино-

фагии у больных с метаплазией в пищеводе в сравнении с лицами с НЭРБ и пациентами с эзофагитом в стадии А-В. Подобные результаты мы ранее отмечали в других наших работах [14–16].

В настоящее время активно обсуждаются различные аспекты предраковых изменений в пищеводе [17, 18]. Ведется активный поиск

различных биомаркеров для стратификации риска аденокарциномы пищевода [6]. Мнение об участии оксидативного стресса в развитии патологии сейчас является общепринятым [19]. Один из продуктов перекисного окисления липидов, МДА, обладает токсическим действием на митохондрии, плазматические мембраны, эндоплазматиче-

Таблица 5. Показатели малонового диальдегида и антиоксидантных ферментов в крови у пациентов с различными клиническими вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, нг/мл (Ме, C25-C75)

| Стадии ГЭРБ               | Показатели/Parameters |                     |               |
|---------------------------|-----------------------|---------------------|---------------|
|                           | малоновый диальдегид  | супероксиддисмутаза | каталаза      |
| НЭРБ (n = 42)             | 59,6 (41–76,4)        | 1,0 (0,5–1,4)       | 0,9 (0,5–1,2) |
| Эзофагит А-В (n = 27)     | 76,3 (57–121)         | 1,1 (0,7–1,6)       | 1,0 (0,7–1,4) |
| Эзофагит С-D (n = 24)     | 152 (116–238)         | 1,3(1,0–1,9)        | 1,2 (0,9–1,7) |
| Пищевод Барретта (n = 26) | 187 (136–271)         | 1,4 (1,1–2,3)       | 1,3 (1,0–1,9) |
| p1-2                      | 0,2                   | 0,7                 | 0,5           |
| p1-3                      | < 0,001               | 0,3                 | 0,1           |
| p1-4                      | < 0,001               | 0,04                | 0,06          |

ский ретикулум и пероксисомы, что, в свою очередь, активирует воспаление и провоцирует развитие рака.

Цитотоксическое действие МДА в настоящее время является хорошо документированным [20], но эти идеи до сих пор не применяются для понимания канцерогенеза в пищеводе. Вместе с тем повышение эффективности профилактики аденокарциномы пищевода возможно при определении факторов, влияющих на прогрессирование

метаплазии в дисплазию и рак [21]. В то же время недостаточно работ, изучающих роль свободнорадикального окисления при ГЭРБ [8].

### Заключение

Мы обнаружили увеличение длительности течения заболевания и более выраженную клиническую манифестацию у больных эзофагитом стадии С-D и ПБ. С нашей точки зрения, большое значение имеет продемонстрированное

нами повышение концентрации МДА в биоптатах пищевода и крови у пациентов с эзофагитом С-D и ПБ. Очевидно, что пациенты с верифицированным оксидативным стрессом нуждаются в наиболее активном диспансерном наблюдении и дополнительных лечебно-профилактических мероприятиях. С нашей точки зрения, МДА можно применять в качестве биомаркера повышенного риска канцерогенеза в пищеводе.

### Список литературы:

1. Fitzgerald R.C., di Pietro M., Ragunath K. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. Gut. 2014; 63(1): 7–42. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372
2. Weusten B., Bisschops R., Coron E. et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. Endoscopy. 2017; 49(2): 191–8. DOI: 10.1055/s-0042-122140
3. Sharma P., Shaheen N.J., Katzka D. et al. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Treatment of Barrett's Esophagus With Dysplasia and/or Early Cancer: Expert Review. Gastroenterology. 2020; 158(3): 760–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.051
4. Coleman H.G., Xie S.-H., Lagergren J. The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma. Gastroenterology. 2018; 154(2): 390–405. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.046
5. Cook M.B., Coburn S.B., Lam J.R. et al. Cancer incidence and mortality risks in a large US Barrett's oesophagus cohort. Gut. 2018; 67(3): 418–529. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312223
6. Souza R.F., Spechler S.J. Advances in Biomarkers for Risk Stratification in Barrett's Esophagus. Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. 2021; 31(1): 105–15. DOI: 10.1016/j.giec.2020.08.007
7. Gentile F., Arcaro A., Pizzimenti S. et al. DNA damage by lipid peroxidation products: implications in cancer, inflammation and autoimmunity. AIMS Genet. 2017; 4(2): 103–37. DOI: 10.3934/genet.2017.2.103
8. Huo X., Dunbar K.B., Zhang X. et al. In Barrett's epithelial cells, weakly acidic bile salt solutions cause oxidative DNA damage with response and repair mediated by p38. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2020; 318(3): G464–78. DOI: 10.1152/ajpgi.00329.2019
9. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am. J. Gastroenterol. 2006; 101(8): 1900–20. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
10. Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R. et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. Gut. 1999; 45(2): 172–80. DOI: 10.1136/gut.45.2.172
11. Gregg J.H. Centrifugal homogenizer. Science. 1965; 150(3704): 1739–40. DOI: 10.1126/science.150.3704.1739
12. Singh K., Gupta A., Buchner A.-J. et al. Analysis of centrifugal homogenization and its applications for emulsification & mechanical cell lysis. J. Colloid. Interface Sci. 2019; 547: 127–35. DOI: 10.1016/j.jcis.2019.03.036
13. Eluri S., Shaheen N.J. Barrett's esophagus: diagnosis and management. Gastrointest. Endosc. 2017; 85(5): 889–903. DOI: 10.1016/j.gie.2017.01.007
14. Буторин Н.Н., Бичурина Т.Б., Цуканов В.В. и др. Распространенность и клинические аспекты пищевода Барретта у населения Восточной Сибири. Терапевтический архив. 2013; 85(1): 62–5. [Butorin N.N., Bichurina T.B., Tsukanov V.V. et al. The prevalence and clinical aspects of Barrett's esophagus in the population of Eastern Siberia. Terapevticheskii arkhiv. 2013; 85(1): 62–5. (in Russian)]



15. Цуканов В.В., Онучина Е.В., Васютин А.В. и др. Клинические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста: результаты 5-летнего проспективного исследования. *Терапевтический архив*. 2014; 86(2): 23–6. [Tsukanov V.V., Onuchina E.V., Vasyutin A.V. et al. Clinical aspects of gastroesophageal reflux disease in elderly patients: Results of a 5-year prospective study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014; 86(2): 23–6. (in Russian)]
16. Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Онучина Е.В. и др. Частота и клинические аспекты внепищеводных синдромов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью пожилого возраста. *Терапевтический архив*. 2016; 88(2): 28–32. [Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Onuchina E.V. et al. The frequency and clinical aspects of extraesophageal syndromes in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016; 88(2): 28–32. (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh201688228-32
17. Moayyedi P., El-Serag H.B. Current Status of Chemoprevention in Barrett's Esophagus. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2021; 31(1): 117–30. DOI: 10.1016/j.giec.2020.08.008
18. Cook M.B., Thrift A.P. Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma: Implications for Screening and Surveillance. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2021; 31(1): 1–26. DOI: 10.1016/j.giec.2020.08.001
19. Hayes J.D., Dinkova-Kostova A.T.D., Tew K.D. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell*. 2020; 38(2): 167–97. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.06.001
20. Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Anal. Biochem.* 2017; 524: 13–30. DOI: 10.1016/j.ab.2016.10.021
21. Que J., Garman K.S., Souza R.F. et al. Pathogenesis and Cells of Origin of Barrett's

Цуканов Владислав Владимирович (автор для переписки) — д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>. E-mail: [gastro@imprn.ru](mailto:gastro@imprn.ru)

Тонких Юлия Леонгардовна — к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>. E-mail: [tjulia@bk.ru](mailto:tjulia@bk.ru)

Каспаров Эдуард Вильямович — д.м.н., профессор, директор ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС, заместитель директора ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН по научно-организационной работе.

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>.

E-mail: [clinic@imprn.ru](mailto:clinic@imprn.ru)

Васютин Александр Викторович — к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>. E-mail: [alexander@kraslan.ru](mailto:alexander@kraslan.ru)

Перетятко Ольга Викторовна — к.м.н., научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 3723-2874. <http://orcid.org/0000-0003-1142-3933>. E-mail: [peretyatkoolga@mail.ru](mailto:peretyatkoolga@mail.ru)

doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200919

# Эффективность тримебутина в рамках лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и желчных путей: наблюдательное многоцентровое исследование



И.В. Маев, Д.Н. Андреев от имени коллектива исследователей протокола ТМД-06-02-2018  
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

**Цель.** Оценка практики применения тримебутина (таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг) для лечения пациентов с функциональными заболеваниями (ФЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и желчных путей в условиях первичного звена здравоохранения.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное наблюдательное многоцентровое неинтервенционное исследование, в которое включались пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет с верифицированным диагнозом ФЗ ЖКТ и желчных путей (функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, дисфункция желчевыводящих путей, дисфункция сфинктера Одди, постхолецистэктомический синдром). Тримебутин назначался в соответствии с инструкцией по медицинскому применению: внутрь, по 1 таблетке 2 раза в день (с перерывом в 12 ч), длительность – 28 дней. Выраженность клинических симптомов измеряли в баллах по 5-балльной вербальной шкале.

**Результаты.** В исследование включены 4433 пациента, выборку per protocol составил 3831 человек. Доля пациентов с ФЗ ЖКТ, у которых наблюдалось значимое снижение выраженности боли в области живота после лечения, составила 74,73 % (95 % доверительный интервал – ДИ 73,32–76,11 %). После лечения наблюдалось статистически значимое снижение выраженности боли/чувства жжения в эпигастральной области (среднее значение в баллах на 1-м визите составило 1,21 [95 % ДИ 1,18–1,25], на 2-м визите – 0,22 [95 % ДИ 0,2–0,23];  $p < 0,001$ ), боли в области живота (1-й визит – 2,01 [95 % ДИ 1,98–2,04], 2-й визит – 0,33 [95 % ДИ 0,31–0,35];  $p < 0,001$ ), билиарной боли (1-й визит – 1,22 [95 % ДИ 1,18–1,26], 2-й визит – 0,2 [95 % ДИ 0,19–0,22];  $p < 0,001$ ), чувства переполнения желудка и раннего насыщения/чувства тяжести (1-й визит – 1,29 [95 % ДИ 1,25–1,32], 2-й визит – 0,21 [95 % ДИ 0,19–0,22];  $p < 0,001$ ), выраженности изжоги (1-й визит – 0,92 [95 % ДИ 0,88–0,95], 2-й визит – 0,18 [95 % ДИ 0,17–0,20];  $p < 0,001$ ), выраженности отрыжки (1-й визит – 1,13 [95 % ДИ 1,09–1,16], 2-й визит – 0,22 [95 % ДИ 0,21–0,24];  $p < 0,001$ ), а также вздутия живота (1-й визит – 1,99 [95 % ДИ 1,96–2,03], 2-й визит – 0,43 [95 % ДИ 0,41–0,45];  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Настоящее проспективное наблюдательное многоцентровое неинтервенционное исследование продемонстрировало высокую эффективность тримебутина в рамках лечения пациентов с ФЗ ЖКТ.

**Ключевые слова:** функциональные заболевания, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, дисфункция желчевыводящих путей, дисфункция сфинктера Одди, постхолецистэктомический синдром

Для цитирования: И.В. Маев, Д.Н. Андреев от имени коллектива исследователей протокола ТМД-06-02-2018. Эффективность тримебутина в рамках лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и желчных путей: наблюдательное многоцентровое исследование. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 897–903. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200919

## Efficacy of trimebutine in the treatment of functional gastrointestinal disorders: an observational multicenter study

Igor V. Maev, Dmitry N. Andreev on behalf of the team of researchers of the TMD-06-02-2018 protocol  
Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

**Aim.** Evaluation of the practice of using trimebutine (tablets, 300 mg, extended release), for the treatment of patients with functional gastrointestinal disorders (FGID) in primary health care.

**Materials and methods.** A prospective observational multicenter non-interventional study was carried out, which included patients of both sexes aged 18 to 60 years with a verified diagnosis of functional gastrointestinal disorders (functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, biliary tract dysfunction, sphincter of Oddi dysfunction, postcholecystectomy

syndrome). Trimebutine was prescribed in accordance with the instructions for medical use: orally, 300 mg twice per day for 28 days. The severity of symptoms was evaluated by five-point rating scale.

Results. The study included 4433 patients, the per protocol sample consisted of 3831 people. The proportion of patients with a significant decrease in the severity of abdominal pain after treatment was 74.73 % (95 % confidence interval – CI 73.32–76.11). At the end of the study a statistically significant decrease in the severity of FGID` symptoms was observed: epigastric pain/burning (mean score at the 1st visit was 1.21 [95 % CI 1.18–1.25], at the 2nd visit – 0.22 [95 % CI 0.2–0.23];  $p<0.001$ ), abdominal pain (1st visit – 2.01 [95 % CI 1.98–2.04], 2nd visit – 0.33 [95 % CI 0.31–0.35];  $p<0.001$ ), biliary pain (1st visit – 1.22 [95 % CI 1.18–1.26], 2nd visit – 0.2 [95 % CI 0.19–0.22];  $p<0.001$ ), postprandial fullness and early satiety (1st visit – 1.29 [95 % CI 1.25–1.32], 2nd visit – 0.21 [95 % CI 0.19–0.22];  $p<0.001$ ), severity of heartburn (1st visit – 0.92 [95 % CI 0.88–0.95], 2nd visit – 0.18 [95 % CI 0.17–0.20];  $p<0.001$ ), belching (1st visit – 1.13 [95 % CI 1.09–1.16], 2nd visit – 0.22 [95 % CI 0.21–0.24];  $p<0.001$ ), as well as abdominal distention (1st visit – 1.99 [95 % CI 1.96–2.03], 2nd visit – 0.43 [95 % CI 0.41–0.45];  $p<0.001$ ). Conclusion. The present prospective observational multicenter non-interventional study has demonstrated that trimebutine is an effective approach to treating FGID.

**Keywords:** functional gastrointestinal disorders, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, biliary dysfunction, sphincter of Oddi dysfunction, postcholecystectomy syndrome.

For citation: Maev IV, Andreev DN on behalf of the team of researchers of the TMD-06-02-2018 protocol. Efficacy of trimebutine in the treatment of functional gastrointestinal disorders: an observational multicenter study Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh). 2021; 93 (8): 897–893. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200919

## Введение

Согласно последней дефиниции, предложенной экспертами Римского консенсуса IV пересмотра (2016 г.), функциональные заболевания (ФЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – это группа расстройств, характеризующаяся нарушением взаимодействия между центральной нервной системой (головной мозг) и периферическим звеном нервной системы, обеспечивающим деятельность органов ЖКТ (ось «головной мозг–ЖКТ») [1, 2]. Последние систематические обзоры и метаанализы демонстрируют, что ФЗ ЖКТ являются крайне распространенными в общемировой популяции, достигая 15–25 % взрослого и молодого населения развитых стран [3–6]. Преимущественно страдают лица работоспособного возраста, а в гендерной структуре преобладают женщины [2, 3, 6, 7]. Согласно данным недавнего мультинационального исследования A. Sperber и соавт. (2021 г.), полученным при использовании интернет-опроса, среди 73 076 взрослых респондентов диагностическим критериям как минимум одного ФЗ ЖКТ соответствовали 40,3 % субъектов (95 % доверительный интервал – ДИ 39,9–40,7) [7]. При этом в подгруппе из Российской Федерации данный показатель составил 44,6 % (95 % ДИ 42,4–46,8) [7]. Клиническое значение ФЗ ЖКТ определено существенным снижением качества жизни пациентов как за счет показателей физического здоровья, так и эмоционально-психологиче-

ских составляющих, а также частой коморбидностью с тревожными и депрессивными расстройствами [8–11]. Отдельную проблему представляет собой субоптимальный профиль эффективности большинства средств фармакотерапии ФЗ ЖКТ, что иллюстрируется последними метаанализами, демонстрирующими высокие показатели NNT (среднее число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода) при применении традиционных медикаментозных методов лечения [12–16]. Вместе с тем стоит отметить, что комплаентность пациентов с ФЗ ЖКТ не всегда является очень высокой из-за нередкой полипрагмазии и использования препаратов, требующих высокой кратности приема в течение суток. Так, при одном из наиболее распространенных ФЗ ЖКТ – синдроме раздраженного кишечника (СРК), при котором нередко используются комбинации различных лекарственных средств, частота низкой приверженности фармакотерапии может достигать 38,3–50,9 % [17, 18].

Тримебутин (Тримедат®), агонист периферических  $\mu$ -,  $\delta$ -,  $\kappa$ -опиатных рецепторов, является лекарственным препаратом, регулирующим моторику ЖКТ, действующим на всем его протяжении [19]. При гипермоторике тримебутин способствует снижению тонуса мышечных компонентов ЖКТ, тогда как при преобладании гипотонуса – повышению моторной активности [20, 21]. Такой двойственный механизм

действия позволяет препарату увеличивать эвакуаторную функцию желудка, сниженную при функциональной диспепсии (ФД), восстанавливать нарушенную моторику нижних отделов ЖКТ, наблюдающуюся при СРК, а также гармонизировать моторную активность желчного пузыря и желчевыводящих путей [19–21]. Помимо этого, тримебутин способствует регрессу висцеральной гиперчувствительности за счет взаимодействия с  $\kappa$ -опиатными рецепторами и блокады  $\text{Na}^+$ -каналов периферических окончаний чувствительных нейронов, связанных с висцеральными афферентными С-волоками [21]. В 2017 г. в РФ зарегистрирован тримебутин в лекарственной форме таблетки (300 мг) с пролонгированным высвобождением для приема 2 раза в день (Тримедат® форте).

**Цель исследования** – оценка практики применения тримебутина (таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг; Тримедат® форте) для лечения пациентов с ФЗ ЖКТ в условиях первичного звена здравоохранения.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

Проведено проспективное наблюдательное многоцентровое неинтервенционное исследование применения препарата Тримедат® форте в рамках лечения пациентов с ФЗ ЖКТ и желчных путей в условиях первичного звена здравоохранения. Исследуемый препарат



назначался в соответствии с инструкцией по медицинскому применению: внутрь, по 1 таблетке 2 раза в день (с перерывом в 12 ч).

В исследование включались пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет с верифицированным диагнозом ФЗ ЖКТ и желчных путей и клиническими проявлениями функциональных расстройств, которым для лечения этого заболевания назначен Тримедат® форте в случае их соответствия критериям включения/невключения. Решение о назначении пациенту препарата Тримедат® форте четко отделено от решения о включении пациента в исследование: оно принималось до включения пациента в исследование в рамках обычной клинической практики и не было связано с проведением данного исследования, т.е. исследуемый препарат не назначался пациенту с целью включения в исследование. Набор пациентов производился 538 исследователями в 60 городах России.

Неинтервенционный дизайн исследования предполагал сбор информации путем простого наблюдения событий в их естественном течении. Наблюдение за пациентом в рамках данного исследования проводилось исключительно в период приема препарата Тримедат® форте. После прекращения приема Тримедат® форте пациент завершал свое участие в исследовании.

Для реализации поставленных целей и задач в рамках исследования предусмотрено две записи:

- 1-я производилась в день включения пациента в исследование (день 0);
- 2-я выполнялась в последний день приема препарата Тримедат® форте.

В соответствии с инструкцией по медицинскому применению Тримедат® форте курс лечения абдоминальной боли, связанной с ФЗ ЖКТ и желчных путей, составляет 28 дней. Таким образом, 2-я запись запланирована на 28-й день исследования, и, следовательно, максимальная продолжительность наблюдения за пациентом в рамках данного исследования составляла

28 дней. Если врач назначал Тримедат® форте на срок менее 28 дней, 2-я запись производилась в последний день приема Тримедат® форте, и дальнейшее наблюдение за пациентом прекращалось.

Критерии включения:

- 1) пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 60 лет включительно;
- 2) амбулаторные пациенты с верифицированным диагнозом ФЗ ЖКТ и желчных путей и клиническими проявлениями этих функциональных расстройств: боль, спазмы и дискомфорт в области живота, ощущение вздутия (метеоризм) и урчание, моторные расстройства кишечника с изменением частоты стула (диарея или запор), диспепсия, изжога, отрыжка, тошнота, рвота, связанные с ФЗ ЖКТ и желчных путей (ФД, СРК, дисфункция желчевыводящих путей; дисфункция сфинктера Одди, постхолецистэктомический синдром);
- 3) пациенты, которым врач назначил препарат Тримедат® форте, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг, АО «Валента Фарм»;
- 4) информированное согласие в письменной форме на участие в исследовании, предоставленное пациентом или законным представителем.

Критерии неключения:

- 1) прием препаратов тримебутина в течение 4 нед до подписания формы информированного согласия;
- 2) злокачественные опухоли в настоящий момент или в течение 10 лет до скрининга;
- 3) хирургические вмешательства на ЖКТ (за исключением аппендэктомии, холецистэктомии и операции по удалению желчных камней) в анамнезе;
- 4) прочие заболевания ЖКТ, включая целиакию, кроме ФЗ ЖКТ и желчных путей;
- 5) беременность, кормление грудью, невозможность использования адекватной контрацеп-

ции во время исследования и в течение одного месяца после последнего приема исследуемого препарата;

- 6) повышенная чувствительность к компонентам, входящим в состав препарата Тримедат® форте;
- 7) наличие противопоказаний, которые указаны в утвержденных инструкциях по применению лекарственных препаратов, используемых в исследовании;
- 8) участие в других клинических исследованиях в течение одного месяца перед включением в данное исследование;
- 9) употребление наркотиков, алкоголизм, психические заболевания пациента;
- 10) наличие активного туберкулеза, вирусного гепатита В или С либо ВИЧ в анамнезе;
- 11) заболевания и состояния, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать участию пациента в исследовании;
- 12) пациенты, которые получали следующую терапию за 28 дней и менее до начала исследования:

- средства, воздействующие на ЖКТ (слабительные препараты, прокинетики, спазмолитики, агонисты опиатных рецепторов, ветрогонные средства);
- антибиотики;
- нестероидные противовоспалительные препараты (разрешается применение анальгетиков для купирования болей, не связанных с проявлениями ФЗ ЖКТ и желчных путей, но не чаще 2 приемов в неделю);
- психотропные препараты.

**Критерии** и методы оценки клинических эффектов исследуемого препарата

**Первичный критерий.** Доля пациентов, у которых отмечалось снижение выраженности боли в области живота на 2 балла и более от исходного значения на 2-м визите исследования. Выраженность боли измеряли в баллах по 5-балльной вербальной шкале, где 0 – отсутствие проявлений, 1 – слабо выраженные

проявления, 2 – проявления средней интенсивности, 3 – сильные проявления и 4 – очень сильные проявления. Значимым снижением в этом исследовании считали снижение на 2 балла и более от исходного значения. При исходно слабовыраженной боли в области живота (1 балл) значимым считалось снижение выраженности боли на 1 балл.

#### *Вторичные критерии:*

1. Динамика результатов оценки отдельных симптомов ФЗ ЖКТ и желчных путей по 5-балльной вербальной шкале на фоне лечения.
2. Динамика характера стула на фоне лечения.
3. Оценка пациентом эффективности лечения (выраженное улучшение/улучшение/без изменений/некоторое ухудшение/выраженное ухудшение).
4. Субъективная оценка пациентом отдельных симптомов ФЗ ЖКТ и желчных путей, если применимо для диагностированного заболевания (значительное улучшение/умеренное улучшение/без улучшения).
5. Оценка врачом эффективности лечения (выраженное улучшение/улучшение/без изменений/некоторое ухудшение/выраженное ухудшение).
6. Оценка пациентом удобства применения Тримедат® форте (очень удобно/удобно/неудобно/очень неудобно).
7. Оценка необходимости в приеме дополнительных лекарственных препаратов (помимо Тримедат® форте) для лечения ФЗ ЖКТ и желчных путей (с указанием конкретных препаратов).
8. Оценка среднего времени наступления эффекта Тримедат® форте (снижение выраженности боли в животе) за последнюю неделю исследования после приема утренней дозы Тримедат® форте (менее 1, 1–2, 3–8, 8–24, более 24 ч после приема препарата).

Динамика количества актов дефекации представлена в виде динамики характера стула (диарея, запор, чередование диареи и запора, стул в норме) между 1 и 2-м визитом.

#### **Этика**

Исследование, включая архивирование основных документов по исследованию, выполнено в соответствии с правилами надлежащей клинической практики, утвержденными Евразийской экономической комиссией и ICH GCP. Обязательным условием участия в исследовании являлось информированное согласие в письменной форме, предоставленное пациентом или законным представителем.

#### **Статистическая обработка**

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения R версии 3.5 в среде RStudio.

Первичный критерий эффективности исследуемого препарата анализировался с помощью параметров:

- 1) доля пациентов, у которых достигался критерий эффективности (%);
- 2) биномиальный 95 % ДИ.

При оценке значимости динамики использовались методы аналитической статистики:  $\chi^2$  Пирсона, или точный критерий Фишера, или тест МакНемара (категориальные данные), тесты Фридмана или Уилкоксона (количественные данные).

#### **Результаты**

##### **Популяция пациентов**

В исследование включены 4433 пациента. Число лиц, данные которых пригодны для анализа характеристик популяции включенных пациентов, составило 3962. С целью обобщения полученных данных диагноза, указанные врачами согласно кодировке Международной классификации болезней 10-го пересмотра, распределены на несколько групп (по основному диагнозу): ФД, СРК, дискинезия желчевыводящих путей (в том числе дисфункция сфинктера Одди и постхолецистэктомический синдром), неэрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (неэрозивная рефлюксная болезнь – НЭРБ). При НЭРБ часто определяется перекрест с ФЗ ЖКТ, тогда как тримебутин, согласно инструкции по медицинскому применению препарата, ре-

комендован к применению при этих нозологиях. При указании врачом наличия у пациента двух и более диагнозов, относящихся к ФЗ органов ЖКТ и желчных путей, пациент распределен в каждую группу указанных диагнозов. Большая часть пациентов в исследовании имели диагноз СРК ( $n = 2246$ , 56,7 %, 2246/3962). Средний возраст участников исследования составил 38,14 года (95 % ДИ 37,80–38,49). В гендерном составе преобладали женщины (68,57 %).

Сопутствующие заболевания имели 623 пациента. У некоторых зафиксировано несколько сопутствующих заболеваний, поэтому на это число пациентов приходилось 799 случаев сопутствующих заболеваний. Самым часто встречающимся сопутствующим заболеванием стала гипертоническая болезнь (у 80 пациентов, 12,84 % от общего числа пациентов с сопутствующими заболеваниями). Медикаментозную терапию сопутствующих заболеваний получали 103 пациента, на это число пациентов приходилось 142 случая назначений лекарственных препаратов. Большую часть препаратов из сопутствующей терапии составили средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (антигипертензивные препараты), что согласуется с данными о сопутствующих заболеваниях участников исследования.

#### **Клиническая эффективность тримебутина**

В анализ клинических эффектов Тримедат® форте включены данные пациентов, которые придерживались рекомендованного режима лечения без существенных отклонений и у которых собран необходимый объем данных (популяция per protocol,  $n = 3831$ ). Из них 99,1 % пациентов принимали Тримедат® форте 28 дней. Завершили свое участие в исследовании досрочно 33 пациента. Причинами досрочного завершения исследования служили: купирование болевого синдрома и явлений диспепсии ранее чем через 28 дней ( $n = 10$ ), утрата соответствия критериям включения/не-



включения ( $n = 1$ ), отказ от участия в исследовании ( $n = 1$ ), в остальных случаях ( $n = 21$ ) причина досрочного завершения исследования не указана.

Из 3831 пациента, включенного в анализ клинических эффектов Тримедат® форте, 1252 (32,68 %) больным дополнительно назначены иные помимо Тримедат® форте лекарственные препараты для лечения ФЗ ЖКТ. Наиболее часто в дополнение к Тримедат® форте при лечении ФЗ ЖКТ и желчных путей пациентам назначали ингибиторы протонной помпы (получали 509 пациентов из 1252; 40,65 %), панкреатин (получали 339 пациентов из 1252; 27,08 %), урсодезоксихолевую кислоту (получали 228 пациентов из 1252; 18,21 %). Следовательно, 67,32 % пациентов не понадобилось назначение дополнительных лекарственных препаратов для лечения ФЗ ЖКТ и желчных путей во время приема Тримедат® форте.

Доля пациентов, у которых наблюдалось значимое снижение выраженности боли в области живота после лечения, составила 74,73 % (95 % ДИ 73,32–76,11). Общее число пациентов, имеющих данные для оценки описываемого параметра, составило 3803 человека. Выявлена статистически значимая разница в распределении пациентов по группам выраженности боли в области живота в начале и конце исследования ( $p < 0,001$ ); рис. 1. В популяции пациентов, которые из желудочно-кишечных средств принимали только Тримедат® форте, доля лиц со значимым снижением выраженности боли в области живота составила 77,35 % [95 % ДИ 75,64–78,99] (общее число пациентов, имеющих данные для оценки описываемого параметра, составило 2450 человек). Сопоставляя полученные в двух выборках результаты, можно сделать вывод о том, что этот клинический эффект связан с приемом Тримедат® форте.

Динамика выраженности отдельных симптомов. После лечения в общей выборке пациентов наблюдалось статистически значимое снижение выраженности боли/

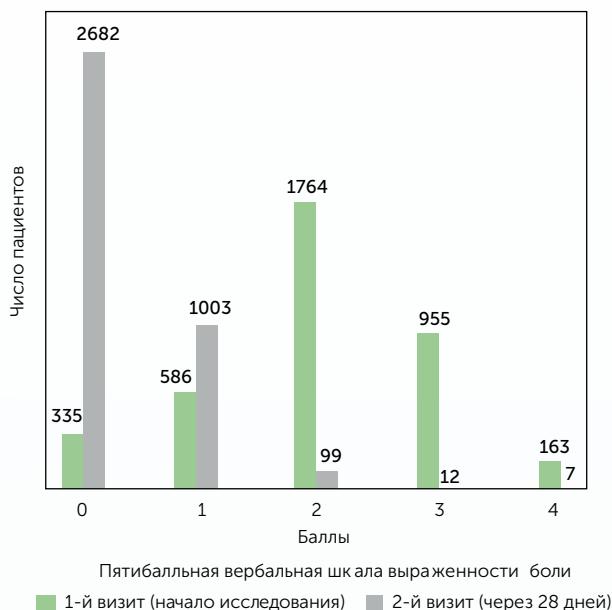
чувства жжения в эпигастральной области (среднее значение выраженности боли/чувства жжения в эпигастральной области в баллах на 1-м визите составило 1,21 [95 % ДИ 1,18–1,25], на 2-м – 0,22 [95 % ДИ 0,2–0,23];  $p < 0,001$ ), боли в области живота (среднее значение выраженности боли в области живота в баллах на 1-м визите составило 2,01 [95 % ДИ 1,98–2,04], на 2-м – 0,33 [95 % ДИ 0,31–0,35];  $p < 0,001$ ), билиарной боли (среднее значение выраженности билиарной боли в баллах на 1-м визите составило 1,22 [95 % ДИ 1,18–1,26], на 2-м – 0,2 [95 % ДИ 0,19–0,22];  $p < 0,001$ ), чувства переполнения желудка и раннего насыщения/чувства тяжести (среднее значение выраженности чувства переполнения в желудке и раннего насыщения/чувства тяжести в баллах на 1-м визите составило 1,29 [95 % ДИ 1,25–1,32], на 2-м – 0,21 [95 % ДИ 0,19–0,22];  $p < 0,001$ ), выраженности изжоги (среднее значение выраженности изжоги в баллах на 1-м визите составило 0,92 [95 % ДИ 0,88–0,95], на 2-м – 0,18 [95 % ДИ 0,17–0,20];  $p < 0,001$ ), выраженности отрыжки (среднее значение выраженности отрыжки в баллах на 1-м визите составило 1,13 [95 % ДИ 1,09–1,16], на 2-м – 0,22 [95 % ДИ 0,21–0,24];  $p < 0,001$ ), а также вздутия живота (среднее значение выражен-

ности вздутия живота в баллах на 1-м визите составило 1,99 [95 % ДИ 1,96–2,03], на 2-м – 0,43 [95 % ДИ 0,41–0,45];  $p < 0,001$ ); рис. 2.

**Динамика характера стула на фоне лечения.** Общее число пациентов, имеющих данные для оценки описываемого параметра, составило 3801 человека. К концу исследования число пациентов с диареей уменьшилось с 839 до 77, с запором – с 827 до 116, с чередованием диареи и запора – с 535 до 71. Число пациентов с нормальным стулом увеличилось с 1600 до 3537 (рис. 3). Выявлена статистически значимая разница в распределении характера стула между двумя визитами ( $p < 0,001$ ).

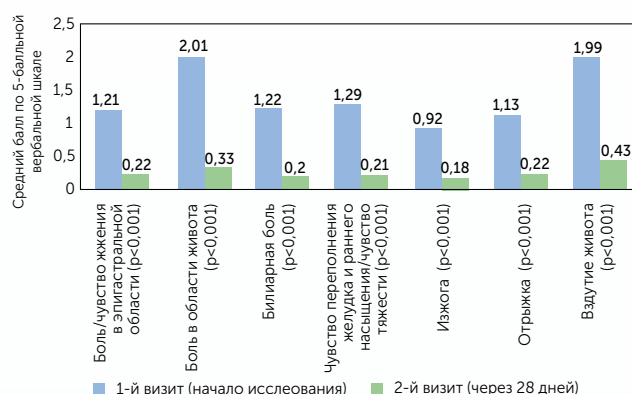
**Оценка пациентом эффективности лечения.** Общее число пациентов, имеющих данные для оценки описываемого параметра, составило 3823 человек; 59,38 % пациентов оценили результаты лечения как «выраженное улучшение» (2270/3823; 59,38 %; 95 % ДИ 57,76–61,02), 38,90 % – как «улучшение» (1487/3823; 38,90 %; 95 % ДИ 37,27–40,53).

**Оценка врачом эффективности лечения.** Общее число пациентов, имеющих данные для оценки описываемого параметра, составило 3826 человек. У 61,29 % пациентов врачи оценили результаты лече-

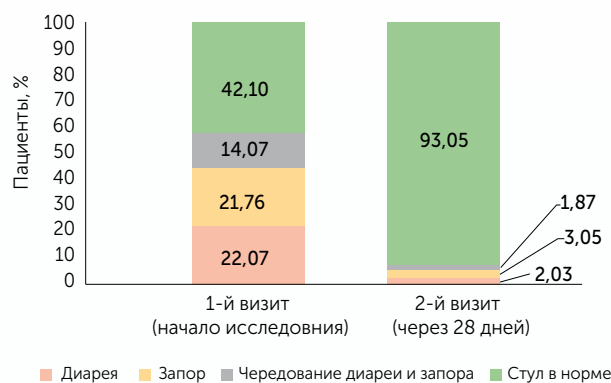


**Рисунок 1.** Распределение пациентов по выраженности боли в области живота в начале и конце исследования в популяции «все участники исследования»





**Рисунок 2.** Динамика выраженности отдельных симптомов ФЗ ЖКТ и желчных путей по 5-балльной вербальной шкале на фоне лечения в популяции «все участники исследования»



**Рисунок 3.** Динамика характера стула на фоне лечения

ния как «выраженное улучшение» (2345/3826; 61,29 %; 95 % ДИ 59,70–62,92), у 37,56 % пациентов – как «улучшение» (1437/3826; 37,56 %; 95 % ДИ 35,96–39,19).

**Оценка пациентом удобства применения Тримедат® форте.** Общее число пациентов, имеющих данные для оценки описываемого параметра, составило 3816 человек; 58,81 % пациентов оценили удобство применения Тримедат® форте как «очень удобно» (2244/3816; 58,81 %; 95 % ДИ 57,18–60,45), 40,17 % – как «удобно» (1533/3816; 40,17 %; 95 % ДИ 38,55–41,82).

**Оценка среднего времени наступления эффекта Тримедат® форте.** Общее число пациентов, имеющих данные для оценки описываемого параметра, составило 3803 человека; 41,31 % пациентов отметили наступление эффекта в течение 1–2 ч после приема Тримедат® форте (1571/3803; 41,31 %; 95 % ДИ 39,60–43,06), 31,13 % пациентов отметили наступление эффекта в течение менее 1 ч после приема Тримедат® форте (1184/3803; 31,13 %; 95 % ДИ 29,42–32,88).

### Обсуждение

Высокая распространенность ФЗ ЖКТ в общемировой популяции, преимущественное поражение лиц работоспособного возраста, а также значимое снижение качества жизни больных обуславливают медико-социальную значимость этой группы расстройств [1, 2, 7]. Не-

смотря на гетерогенность паттерна моторных нарушений, общими для большинства ФЗ ЖКТ являются связь симптоматики с тревогой и депрессией, наличие висцеральной гиперчувствительности, нередкий постинфекционный генез заболевания, изменения микробиоты ЖКТ (ассоциация с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке), повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника и воспаление слизистой оболочки низкой степени активности (от англ. low-grade inflammation) [22–27]. Эффективная фармакотерапия ФЗ ЖКТ остается трудной задачей в условиях рутинной клинической практики, так как у многих пациентов наблюдается субоптимальный комплаенс, что диктует необходимость использования лекарственных форм препаратов с большей дозой действующего вещества или пролонгированным высвобождением [18, 28].

В настоящем исследовании мы решили оценить эффективность тримебутина (таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг) при лечении ФЗ ЖКТ и желчных путей в рамках проспективного наблюдательного многоцентрового исследования. Согласно полученным результатам доля пациентов, у которых наблюдалось значимое снижение выраженности боли в области живота после лечения, составила 74,73 %. После лечения в

общей выборке пациентов наблюдалось статистически значимое снижение выраженности боли/чувства жжения в эпигастральной области, боли в области живота, билиарной боли, чувства переполнения желудка и раннего насыщения/чувства тяжести, выраженности изжоги, отрыжки, а также вздутия живота. Полученные результаты совпадают с рядом других работ, демонстрирующих высокую эффективность тримебутина в терапии ФЗ ЖКТ. Так, в недавнем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании J. Kountouras и соавт. (2020 г.) по применению тримебутина в рамках монотерапии ФД первичная конечная точка (облегчение симптомов) достоверно достигнута в группе, принимавшей тримебутин, ко 2-му визиту пациентов (через 2 нед) и последнему (через 4 нед);  $p = 0,02$  [29]. При этом скинтиграфическое исследование с применением  $^{99m}\text{Tc}$ -Tin продемонстрировало, что тримебутин способствует ускорению эвакуаторной функции желудка достоверно эффективнее, чем плацебо ( $p = 0,036$ ) [29]. Эффективность тримебутина в рамках купирования боли при лечении ФЗ ЖКТ (СРК, ФД и их сочетания) в сравнении с другими спазмолитиками продемонстрирована в исследовании В.Т. Ивашкина и соавт. (2015 г.). Данная работа показала, что схемы лечения, в которые включен тримебутин, продемонстрировали большую эффективность по сравнению

со схемами, в которые включали спазмолитики [30]. Важно отметить, что тримебутин влияет на общий патогенетический момент, характерный для ФЗ ЖКТ, – висцеральную гиперчувствительность, что проявляется в регрессии абдоминальной боли, которая существенно влияет на качество жизни пациентов [19–21]. При этом для эффективного достижения этой цели терапия должна длиться не менее 4 нед, о чем свидетельствуют результаты настоящего исследования и других независимых работ, оценивающих эффективность лекарственных препаратов в рамках нивелирования феномена висцеральной гиперчувствительности у пациентов с ФЗ ЖКТ [31–33]. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и

лечению СРК (2017 г.), тримебутин безопасен при длительном применении, эффективен для лечения сочетанной функциональной патологии (в частности, при ФД и СРК), а также эффективно уменьшает частоту и выраженность абдоминальной боли [34]. В рекомендациях РГА по диагностике и лечению ФД (2017 г.) также упоминается, что тримебутин ускоряет замедленную эвакуацию содержимого желудка у пациентов с ФД. Поскольку тримебутин также нормализует моторику нижних отделов ЖКТ, его можно применять и при сочетании ФД и СРК [35]. Вместе с тем в рекомендациях РГА по лечению дискинезии желчевыводящих путей (2018 г.) постулируется, что тримебутин эффективен при лечении большинства пациентов с дисфункцией сфинктера Одди III типа и значительной части пациентов с

дисфункцией II типа (по Милуокской классификации) [36].

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
СРК – синдром раздраженного кишечника

ФД – функциональная диспепсия

ФЗ – функциональное заболевание

### Заключение

Настоящее проспективное наблюдательное многоцентровое неинтервенционное исследование продемонстрировало высокую эффективность применения препарата Тримедат® форте, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг, для лечения пациентов с ФЗ ЖКТ в условиях первичного звена здравоохранения в РФ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы:

1. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С., и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;1:4-11. [Andreyev DN, Zaborovsky AV, Trukhmanov AS, et al. Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(1):4-11 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11
2. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. Gastroenterology. 2016;S0016-5085(16)00223-7. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.032
3. Oshima T, Miwa H. Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan and in the World. J Neurogastroenterol Motil. 2015;21(3):320-9. DOI:10.5056/jnm14165
4. Lewis ML, Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents. J Pediatr. 2016;177:39-43.e3. pii: S0022-3476(16)30056-7
5. Oka P, Parr H, Barberio B, et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(10):908-17. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30217-X
6. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. Gut. 2015;64(7):1049-57. DOI:10.1136/gutjnl-2014-307843
7. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. Gastroenterology. 2021;160(1):99-114.e3. DOI:10.1053/j.gastro.2020.04.014
8. Chassany O, Marquis P, Scherrer B, et al. Validation of a specific quality of life questionnaire for functional digestive disorders. Gut. 1999;44(4):527-33. DOI:10.1136/gut.44.4.527
9. Aro P, Talley NJ, Agréus L, et al. Functional dyspepsia impairs quality of life in the adult population. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33(11):1215-24. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04640.x
10. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2019;50(2):132-43. DOI:10.1111/apt.15325
11. Lin S, Gao T, Sun C, et al. The association between functional dyspepsia and depression: a meta-analysis of observational studies. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019;31(8):911-8. DOI:10.1097/MEG.0000000000001451
12. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev. 2017;11(11):CD011194. DOI:10.1002/14651858.CD011194.pub3
13. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, et al. Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. Am J Gastroenterol. 2019;114(2):233-43. DOI:10.1038/s41395-018-0258-6
14. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014;109(10):1547-61. DOI:10.1038/ajg.2014.202
15. Ford AC, Luthra P, Tack J, et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. Gut. 2017;66(3):411-20. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310721
16. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, et al. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. 2019;114(1):21-39. DOI:10.1038/s41395-018-0222-5
17. Алексеева О.П., Касимова Л.Н., Горячева Е.Е. Приверженность к терапии у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(1):20-8 [Aleksyeva OP, Kasimova LN, Goryacheva



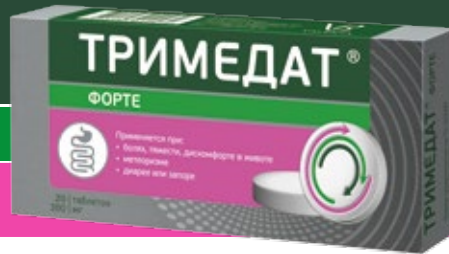
- YY. Treatment compliance of patients with gastro-intestinal diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016;26(1):20-8 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-26-1-20-28
18. Whitehead WE, Levy RL, Von Korff M, et al. The usual medical care for irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20(11-12):1305-15. DOI:10.1111/j.1365-2036.2004.02256.x
  19. Roman FJ, Lanet S, Hamon J, et al. Pharmacological properties of trimebutine and M-monodesmethyltrimebutine. J Pharmacol Exp Ther. 1999;289(3):1391-7. PMID: 10336531
  20. Delvaux M, Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. J Int Med Res. 1997;25(5):225-46. DOI:10.1177/030006059702500501
  21. Lee HT, Kim BJ. Trimebutine as a modulator of gastrointestinal motility. Arch Pharm Res. 2011;34(6):861-4. DOI:10.1007/s12272-011-0600-7
  22. Shah A, Talley NJ, Jones M, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. Am J Gastroenterol. 2020;115(2):190-201. DOI:10.14309/ajg.0000000000000504.
  23. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Маев И.В. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с функциональной диспепсией: мета-анализ. Терапевтический архив. 2020;92(12):53-8 [Kucheryavyy YA, Andreev DN, Maev IV. Prevalence of small bowel bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia: a meta-analysis. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh). 2020;92(12):53-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.200433
  24. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Распространенность и риск нарушений сна у пациентов с функциональной диспепсией: мета-анализ. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(1):26-30 [Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Mayev IV. The prevalence and risk of sleep disorders in patients with functional dyspepsia: a meta-analysis. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2021;121(1):26-30 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202112101126
  25. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Медицинский Совет. 2020;5:87-95 [Andreev DN, Dicheva DT. A breach in the intestinal permeability as a factor of etiopathogenesis of functional gastrointestinal diseases. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2020;5:87-95 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-5-87-95
  26. Farré R, Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. Handb Exp Pharmacol. 2017;239:193-217. DOI:10.1007/164\_2016\_107
  27. Ng QX, Soh AYS, Loke W, et al. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). J Inflamm Res. 2018;11:345-9. DOI:10.2147/JIR.S174982
  28. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Оптимизация лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника: фокус на повышение комплаентности. Медицинский Совет. 2019;3:118-24 [Andreev DN, Dicheva DT. Optimizing the treatment of patients with irritable bowel syndrome: focus on increased compliance. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2019;3:118-24 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-3-118-124
  29. Kountouras J, Gavalas E, Papaefthymiou A, et al. Trimebutine maleate monotherapy for functional dyspepsia: a multicenter, randomized, double-blind placebo controlled prospective trial. Medicina (Kaunas). 2020;56(7):339. DOI:10.3390/medicina56070339
  30. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., и др. Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника (Результаты наблюдательного исследования). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(4):7-14 [Ivashkin VT, Poluektova YA, Reykhart DV, et al. Efficacy of drugs most commonly prescribed at functional gastrointestinal diseases (functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome) observational study results. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016;26(4):7-14 (in Russian)].
  31. Типикина М.Ю. Оценка роли воспалительных и микробиологических изменений при синдроме раздраженного кишечника у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2014 [Tipikina MYu. Assessment of the role of inflammatory and microbiological changes in irritable bowel syndrome in children. Abstract of thesis. dis. Cand. honey. sciences. Saint Petersburg, 2014 (in Russian)].
  32. Гриневич В.Б., Сас Е.И., Кравчук Ю.А., и др. Безопасность длительного использования селективных М3-холинолитиков у больных с синдромом раздраженной кишки. РМЖ. 2014;22(15):1103-7 [Grinevich VB, Sas EI, Kravchuk YA, et al. Safety of long-term use of selective M3 anticholinergics in patients with irritable bowel syndrome. Breast cancer. 2014;22(15):1103-7 (in Russian)].
  33. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., и др. Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. Лечащий врач. 2014;2:56 [Yakovenko EP, Agafonova NA, Yakovenko AV, et al. Opiate receptor agonist trimebutin in the treatment of functional disorders of the gallbladder and the sphincter of Oddi. Attending doctor. 2014;2:56 (in Russian)].
  34. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2017;27(5):76-93 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Baranskaya YK, et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(5):76-93 (in Russian)].
  35. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2017;1:50-61 [Ivashkin VT, Mayev IV, Sheptulin AA, et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(1):50-61 (in Russian)].
  36. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шутьпекова Ю.О., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(3):63-80 [Ivashkin VT, Mayev IV, Shulpekova YuO, et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(3):63-80 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80



# ТРИМЕДАТ®

## ФОРТЕ

### Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)



#### УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан»  
от «28» 04 2020 г. № N028505

#### ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Тримедат® форте

#### МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Тримебутин

#### ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ДОЗИРОВКА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг

#### ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения функциональных желудочно-кишечных расстройств. Препараты для лечения функциональных расстройств кишечника. Синтетические холиноблокаторы – эфир с третичной аминогруппой. Тримебутин.  
Код АТХ: A03AA05

#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Симптоматическое лечение боли, спазмов и дискомфорта в области живота, ощущения вздутия (метеоризма), моторных расстройств кишечника с изменением частоты стула (диарея или запор), диспепсии, изжоги, отрыжки, тошноты, рвоты, связанных с функциональными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта и желчных путей (неэрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; желчнокаменная болезнь; дисфункция желчевыводящих путей; синдром раздраженного кишечника; дисфункция сфинктера Одди, постхолецистэктомический синдром).
- Послеоперационная паралитическая кишечная непроходимость.

#### ПЕРЕЧЕНЬ СВЕДЕНИЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДО НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ

##### Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.
- Период беременности.
- Детский возраст до 12 лет (для данной лекарственной формы).

##### Необходимые меры предосторожности при применении

Препарат Тримедат® форте следует применять с осторожностью в период грудного вскармливания, так как отсутствуют данные о его способности проникать в грудное молоко.

##### Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Лекарственное взаимодействие препарата Тримедат® форте не описано.

##### Специальные предупреждения

Специальные предупреждения отсутствуют.

##### Применение во время беременности и лактации.

В экспериментальных исследованиях не выявлено данных о тератогенности и эмбриотоксичности препарата. Тем не менее, в связи с отсутствием необходимых клинических данных, применение препарата Тримедат® форте в период беременности противопоказано.

Препарат Тримедат® форте следует применять с осторожностью в период грудного вскармливания, так как отсутствуют данные о его способности проникать в грудное молоко.

##### Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Препарат не оказывает седативного действия, не влияет на скорость психомоторной реакции и может использоваться у лиц различных профессий, в том числе требующих повышенного внимания и координации движений. Однако, учитывая возможные побочные действия, которые могут влиять на указанные способности (головокружение и другие), следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности.

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

##### Режим дозирования

Взрослым и детям старше 12 лет по 1 таблетке.

##### Метод и путь введения

Внутрь, независимо от времени приёма пищи, запивая достаточным для проглатывания таблетки количеством жидкости.

##### Частота применения с указанием времени приема

2 раза в день с перерывом в 12 часов.

##### Длительность лечения

Курс лечения абдоминальной боли, связанной с функциональными заболеваниями пищеварительного тракта и желчных путей 28 дней.

При необходимости длительность приема препарата может быть увеличена. Перерыва между курсами приема препарата не требуется.

Для предупреждения рецидива синдрома раздраженного кишечника после проведенного курса лечения в период ремиссии рекомендуется продолжить прием в дозе 300 мг в сутки в течение 12 недель.

#### Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Случаев передозировки препарата Тримедат® форте до настоящего времени не зарегистрировано.

**Лечение:** отмена препарата, промывание желудка, назначение активированного угля, симптоматическая терапия. Специфические антидоты отсутствуют.

#### Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

В случае пропуска отдельных доз не следует принимать двойную дозу препарата.

#### Указание на наличие риска симптомов отмены

О случаях симптомов отмены до настоящего времени не сообщалось.

**Обратитесь к врачу или фармацевту за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.**

#### Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае (при необходимости)

Частота не известна

- Сухость во рту, неприятные вкусовые ощущения, диарея, диспепсия, тошнота, запор
- сонливость, усталость, головокружение, головная боль, беспокойство
- задержка мочи, нарушения менструального цикла, кожная сыпь, болезненное увеличение грудных желез.

#### При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан»  
<http://www.ndda.kz>

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

##### Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит:

**активное вещество:** тримебутина малеат – 300 мг;

**вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая повидон (К 25) гипромеллоза магния стеарат

**состав оболочки:** Опадрай II 85F18422: поливиниловый спирт частично гидролизированный, макрогол-3350, титана диоксид Е 171, тальк.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета с выдавленным символом в виде двух каплеобразных элементов на одной стороне. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

##### Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке с перфорацией из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2 контурные упаковки вместе с инструкцией по применению на русском и казахском языках помещают в пачку из картона.

##### Срок хранения

2 года. Не применять по истечении срока годности.

##### Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

#### УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Отпускают без рецепта.

#### СВЕДЕНИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

Акционерное общество «Валента Фармацевтика» (АО «Валента Фарм»)

141101, Россия, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.

Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63

Электронный адрес: [moscowoffice@valentapharm.com](mailto:moscowoffice@valentapharm.com)

#### ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Акционерное общество «Валента Фармацевтика» (АО «Валента Фарм»)

141101, Россия, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.

Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63

Электронный адрес: [moscowoffice@valentapharm.com](mailto:moscowoffice@valentapharm.com)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «Валента Азия»

Республика Казахстан, 050009, город Алматы, Алмалинский район, проспект Абая, дом № 151, офис № 1102

Тел./факс: +7 (727) 3341551 вн. 4027

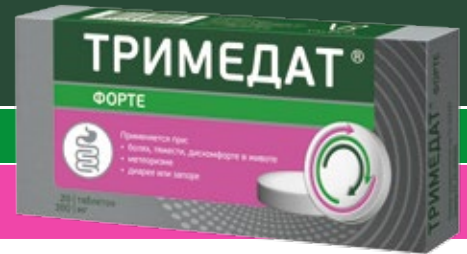
Моб. +7 771 779 79 37

Электронный адрес: [asia@valentapharm.com](mailto:asia@valentapharm.com)

# ТРИМЕДАТ®

## ФОРТЕ

### Дәрілік препаратты қолдану жөніндегі нұсқаулық (Қосымша-парақ)



«Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі  
Тауарлар мен көрсетілетін қызметтердің сапасы мен  
қауіпсіздігін бақылау комитеті» РММ төрағасының  
2020 ж. «28» 04 № N028505 бұйрығымен  
**БЕКІТІЛГЕН**

#### САУДАЛЫҚ АТАУЫ

Тримедат® форте

#### ХАЛЫҚАРАЛЫҚ ПАТЕНТТЕЛМЕГЕН АТАУЫ

Тримебутин

#### ДӘРІЛІК ТҮРІ, ДОЗАЛАНУЫ

Босап шығуы ұзаққа созылатын, үлбірлі қабықпен қапталған 300 мг таблеткалар

#### ФАРМАКОТЕРАПИЯЛЫҚ ТОБЫ

Ас қорыту жолы және зат алмасу. Асқазан-ішек қызметінің бұзылыстарын емдеуге арналған препараттар. Ішек қызметінің бұзылыстарын емдеуге арналған препараттар. Синтетикалық холиноблокаторлар - үштік амин тобы эфирлері. Тримебутин.

АТХ коды: A03AA05

#### ҚОЛДАНЫЛУЫ

- Іш аймағының ауыруын, түйілуін және жайсыздықты, кебу сезімін (метеоризмді), нәжіс жиілігінің өзгеруімен ішектің моторлық бұзылыстарын (диарея немесе іштің қатуы), асқазан-ішек жолы және өт жолдары ағзаларын (гастроэзофагеальді рефлюксті аурудың эрозиялық емес формасы; өт-тас ауруы; өт шығару жолдарының дисфункциясы; ішектің тітіркену синдромы; Одди сфинктерінің дисфункциясы, холецистэктомиядан кейінгі синдром) қызметінің ауруларымен байланысты диспепсияны, қыжылды, кекіруді, жүрек айнуын, құсуды симптоматикалық емдеу.
- Операциядан кейінгі ішектің салданып бітелуі.

#### ҚОЛДАНУДЫ БАСТАҒАНҒА ДЕЙІН ҚАЖЕТТІ МӘЛІМЕТТЕР ТІЗБЕСІ

##### Қолдануға болмайтын жағдайлар

Әсер ететін затқа немесе қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық.

Жүктілік кезеңі.

12 жасқа дейінгі балалар (осы дәрілік түрі үшін).

Қолдану кезіндегі қажетті сақтық шаралары

Тримедат® форте препаратын емшек емізу кезеңінде сақтықпен қолдану қажет, себебі оның емшек сүтіне өту қабілеті туралы деректер жоқ.

##### Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Тримедат® форте препаратының дәрілік өзара әрекеттесуі сипатталмаған.

##### Арнайы ескертулер

Арнайы ескертулер жоқ.

##### Жүктілік және лактация кезінде қолдану

Тәжірибелік зерттеулерде препараттың тератогенділігі мен эмбриоуыттылығы туралы деректер анықталған жоқ. Дегенмен, қажетті клиникалық деректердің жоқтығына байланысты Тримедат® форте препаратын жүктілік кезеңінде қолдануға болмайды.

Тримедат® форте препаратын емшек емізу кезеңінде сақтықпен қолдану қажет, себебі оның емшек сүтіне өту қабілеті туралы деректер жоқ.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Препарат тыныштандыратын әсер етпейді, психомоторлық реакцияның жылдамдығына әсер етпейді және, тұлғалардың, оның ішінде зейін қоюды және қимыл-қозғалыс үйлесімін қажет ететін түрлі кәсіптерінде пайдалануға болады. Дегенмен, көрсетілген қабілеттерге (бас айналуы және басқалары) әсер етуі мүмкін ықтимал жағымсыз әсерлерді ескере отырып, автокөлікті басқару және басқа қауіптілігі зор қызмет түрлерімен айналысқан кезде сақ болу қажет.

#### ҚОЛДАНУ БОЙЫНША ҰСЫНЫМДАР

##### Дозалау режимі

Ересектер мен 12 жастан асқан балаларға 1 таблеткадан.

##### Енгізу әдісі және жолы

Ішке, таблетканы жұтуға жеткілікті сұйықтықтың мөлшерін іше отырып, тамақтану уақытына қарамастан қабылдайды.

##### Қабылдау уақытын көрсетумен қолдану жиілігі

12 сағат аралықпен күніне 2 рет.

##### Емдеу ұзақтығы

Ас қорыту жолының және өт шығару жолдары қызметінің ауруларымен байланысты абдоминальді ауыруды емдеу курсы – 28 күн.

Қажет болған жағдайда препаратты қабылдау ұзақтығы ұзартылуы мүмкін. Препаратты қабылдау курсының арасында үзілістің қажеті жоқ.

Жүргізілген емдеу курсынан кейін тітіркенген ішек синдромы қайталануының алдын алу үшін ремиссия кезеңінде 12 апта бойы тәулігіне 300 мг дозада қабылдауды жалғастыру ұсынылады.

#### Артық дозалану жағдайында қабылдау қажет шаралар

Тримедат® форте препаратымен артық дозалану жағдайлары қазіргі уақытқа дейін тіркелмеген.

Емі: препарат қабылдауды, асқазанды шаю, белсендірілген көмірді тағайындау, симптоматикалық ем. Арнайы антидоты жоқ.

#### Дәрілік препараттың бір немесе бірнеше дозаларын жіберіп алғанда қажетті шаралар

Жекелеген дозаны жіберіп алған жағдайда препараттың қос дозасын қабылдамаған жөн.

#### Тоқтату симптомдары қаупінің болуына нұсқаулар

Қазіргі уақытқа дейін тоқтату симптомдарының жағдайлары туралы хабарланған жоқ.

Дәрілік препаратты қолданар алдында дәрігердің немесе фармацевттің кеңесіне жүгініңіз.

#### ДП стандартты қолдану кезінде көрініс табатын жағымсыз реакциялардың сипаттамасы және осы жағдайда қабылдануы тиіс шаралар (қажет болғанда)

##### Жиілігі белгісіз

- ауыздың құрғауы, жағымсыз дәм сезу, диарея, диспепсия, жүрек айнуы, іш қату
- ұйқышылдық, шаршау, бас айналуы, бас ауыруы, мазасыздық
- несептің іркілуі, етеккір оралымының бұзылуы, тері бөртпесі, кеуде бездерінің ауырып үлкенуі.

#### Күтілген дәрілік реакциялар туындаса медицина қызметкеріне, фармацевтика қызметкеріне немесе дәрілік препараттардың тиімсіздігін және осындай хабарламаны нұсқайтын алуан түрлі жолдарын қоса, дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар (әсерлер) бойынша ақпараттық деректер базасына тікелей хабарласыңыз

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Тауарлар мен көрсетілетін қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитетінің «Дәрілік заттарды және медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК <http://www.ndda.kz>;

#### ҚОСЫМША МӘЛІМЕТТЕР

##### Дәрілік препараттың құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат: 300 мг тримебутин малеаты;

қосымша заттар: микрокристаллды целлюлоза, повидон (К 25), гипромеллоза, магний стеараты

қабықтың құрамы: Опадрай II 85F18422: поливинил спирті ішінара гидролизденген, макрогол-3350, титанның қостотығы Е 171, тальк.

##### Сыртқы пішінінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы

Ақ түсті үлбірлі қабықпен қапталған дөңгелек екі беті дөңес, бір жағында екі тамшы тәрізді элемент түріндегі белгісі ойылған таблеткалар. Келденең тілігінде ақ немесе ақ түсті дерлік ядро.

##### Шығарылу түрі және қаптамасы

Поливинилхлоридті үлбірден және баспалы лакталған алюминий фольгадан жасалған тесігі бар пішінді ұяшықты қаптамада 10 таблеткадан.

2 пішінді ұяшықты қаптамадан қолданылуы жөніндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

##### Сақтау мерзімі

2 жыл. Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

##### Сақтау шарттары

Түпнұсқалық қаптамасында, 25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек. Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

#### ДӘРІХАНАЛАРДАН БОСАТЫЛУ ШАРТТАРЫ

Рецептісіз босатылады.

#### ӨНДІРУШІ ТУРАЛЫ МӘЛІМЕТТЕР

«Валента Фармацевтика» акционерлік қоғамы («Валента Фарм» АҚ)

141101, Ресей, Мәскеу облысы, Щелково қ., Фабричная к-сі, 2-үй.

Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63

Электронды пошта: [moscowoffice@valentapharm.com](mailto:moscowoffice@valentapharm.com)

#### ТІРКЕУ КҮӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

«Валента Фармацевтика» акционерлік қоғамы («Валента Фарм» АҚ)

141101, Ресей, Мәскеу облысы, Щелково қ., Фабричная к-сі, 2-үй.

Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63

Электронды пошта: [moscowoffice@valentapharm.com](mailto:moscowoffice@valentapharm.com)

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың қауіпсіздігін тіркеуден кейінгі бақылауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Валента Азия» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050009, Алматы қаласы, Алмалы ауданы, Абай даңғылы, № 151 үй, № 1102 кеңсе

Тел./факс: +7 (727) 3341551 ішкі 4027

Ұялы. +7 771 779 79 37

Электронды пошта: [asia@valentapharm.com](mailto:asia@valentapharm.com)

# Клинико-ультразвуковые характеристики поражения энтезисов при воспалительных заболеваниях кишечника



Г.Р. Гайнуллина<sup>1</sup>, Э.Р. Кириллова<sup>1,2</sup>, А.Х. Одинцова<sup>2</sup>, Д.И. Абдулганиева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

<sup>2</sup>ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», Казань, Россия

**Цель исследования:** оценить поражение энтезисов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и взаимосвязь клинических характеристик основного заболевания и энтезопатий, верифицированных по результатам ультразвукового исследования (УЗИ).

**Материал и методы:** в исследование были включены 95 пациентов с ВЗК (язвенным колитом – ЯК и болезнью Крона – БК) в возрасте 32 [26; 37] лет. У каждого пациента проводилось клиническое исследование и УЗИ энтезисов верхних и нижних конечностей с подсчетом энтезиальных индексов. Проводили сравнительный анализ поражений энтезисов у пациентов с ЯК и БК, а также оценивали корреляцию между клиническими характеристиками ВЗК и энтезопатий. Впервые был проведен анализ отдельных анатомических мест прикрепления сухожилий и связок у пациентов с ВЗК.

**Результаты исследования:** болезненность энтезисов при пальпации отмечали 52 % пациентов, по результатам УЗИ энтезиты были визуализированы у 76 % больных, в том числе васкуляризированные – у 37 %, эрозии мест прикрепления – у 80 %, энтезофиты – у 39 %. При оценке анатомических областей наиболее часто отмечалось поражение медиальной коллатеральной связки коленного сустава, при этом энтезофиты наиболее часто визуализировались в месте прикрепления четырехглавой мышцы бедра. Продолжительность заболевания имела прямую корреляционную связь с числом болезненных энтезисов, определяемых при пальпации ( $SR = 0,24$ ;  $p = 0,017$ ), а также числом энтезофитов ( $SR = 0,20$ ;  $p = 0,044$ ). Статистически значимой взаимосвязи между тяжестью атаки и поражениями энтезисов при ЯК и БК не выявлено. Прямая корреляционная связь наблюдалась между числом внекишечных проявлений и числом болезненных энтезисов, определяемых при пальпации ( $SR = 0,35$ ;  $p = 0,0004$ ), а также индексами LEI ( $SR = 0,2$ ;  $p = 0,04$ ) и GUESS ( $SR = 0,28$ ;  $p = 0,004$ ); между числом эрозий с васкуляризацией и уровнями СОЭ ( $SR = 0,26$ ;  $p = 0,01$ ) и СРБ ( $SR = 0,25$ ;  $p = 0,01$ ); между числом болезненных энтезисов при пальпации и числом энтезитов ( $SR = 0,71$ ;  $p = 0,00$ ), в том числе энтезитов с васкуляризацией ( $SR = 0,27$ ;  $p = 0,00$ ). **Заключение:** энтезопатии – частое внекишечное проявление ВЗК, не зависящее от нозологии и тяжести атаки индексного заболевания. Характеристиками, ассоциированными с поражением энтезисов, являются большая продолжительность заболевания, болезненность при пальпации в проекции энтезисов, повышение лабораторных маркеров воспаления (СОЭ, СРБ). Для оценки состояния энтезисов и динамического наблюдения за ними могут использоваться существующие индексы оценки энтезопатий.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, ультразвуковое исследование, энтезит, васкуляризация, энергетический доплер, индексы оценки энтезопатий.

Для цитирования: Гайнуллина Г.Р., Кириллова Э.Р., Одинцова А.Х., Абдулганиева Д.И. Клинико-ультразвуковые характеристики поражения энтезисов при воспалительных заболеваниях кишечника. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(6):385–390. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-385-390.

## Clinical and sonographic characteristics of enthesal lesions in inflammatory bowel disease

G.R. Gainullina<sup>1</sup>, E.R. Kirillova<sup>1,2</sup>, A.Kh. Odintsova<sup>2</sup>, D.I. Abdulganieva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

**Aim:** to assess enthesal lesions in patients with inflammatory bowel disease/IBD (ulcerative colitis/UC and Crohn's disease/CD) and associations between the clinical pattern of the underlying disease and enthesopathy verified by ultrasound.

**Patients and Methods:** this study included 95 patients with IBD aged 26–37 (the mean age was 37 years). Each patient underwent clinical examination and ultrasound of the entheses of the upper and lower extremities with calculating enthesal indices. The pattern of enthesopathy in patients with UC and CD was compared. Correlations between clinical characteristics of IBD and enthesopathy were evaluated. The analysis of individual anatomical sites of tendon and ligament insertions in patients with IBD was performed for the first time.



Results: pain elicited on local pressure of enthesal points was seen in 52 %. Enthesitis was diagnosed through ultrasound in 76 % of patients (enthesitis with vascularization in 76 %, erosions at insertions in 80 %, and enthesophytes in 39 %). When assessing anatomical sites, the most common impairment was a medial collateral ligament lesion, while the most common localization of enthesophytes was the insertion point of the quadriceps femoris muscle. Disease duration directly correlated to the number of painful entheses on palpation (SR = 0.24, p = 0.017) and the number of enthesophytes (SR = 0.20, p = 0.044). We failed to identify any significant associations between the severity of the attack and enthesitis lesions in UC and CD. Direct correlations between the number of extraintestinal manifestations and the number of painful entheses on palpation (SR = 0.35, p = 0.0004) and LEI (SR = 0.2, p = 0.04) and GUESS scores (SR = 0.28, p = 0.004); the number of erosions with vascularization and ESR (SR = 0.26, p = 0.01) and CRP (SR = 0.25, p = 0.01); the number of painful entheses on palpation and the number of enthesitis (SR = 0.71, p = 0.00) including those with vascularization (SR=0.27, p=0.00) were revealed.

Conclusion: enthesopathy is a common extraintestinal manifestation of IBD independent of a nosology of the severity of the attack of the underlying disease. Greater disease duration, pain at entheses on palpation, and increased inflammatory markers (ESR, CRP) are associated with enthesitis lesions. Therefore, current enthesopathy indices can be applied to assess and monitor entheses.

**Keywords:** inflammatory bowel disease, ultrasound, enthesitis, vascularization, power doppler imaging, enthesopathy scores.

For citation: Gainullina G.R., Kirillova E.R., Odintsova A.Kh., Abdulganieva D.I. Clinical and sonographic characteristics of enthesitis lesions in inflammatory bowel disease. Russian Medical Inquiry. 2021;5(6):385–390 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-385-390.

## Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) — представляют собой хронические иммуновоспалительные заболевания, которые часто сопровождаются различными внекишечными проявлениями [1–3]. Поражение суставов при этих заболеваниях хорошо известно, вовлечение же периартикулярных тканей описывается гораздо реже.

Патология костно-мышечной системы при ВЗК относится к группе серонегативных спондилоартритов, в рамках которой большое значение имеет поражение мест прикрепления сухожилий, связок, фасций к кости, описываемое общим термином «энтезопатия». Причиной развития энтезопатий могут быть как дегенеративные изменения данного участка, объясняющиеся биомеханическим стрессом, так и воспаление [4]. Воспалительные изменения энтезиса обозначаются термином «энтезит» [5, 6]. В основе патогенеза поражения энтезисов при ВЗК лежит нарушение кишечной проницаемости, а также выработка ИЛ-23-чувствительными резидентными Т-клетками энтезиса провоспалительных цитокинов ИЛ-17, ИЛ-22 и ФНО-α, способствующих развитию воспаления, резорбции кости, остеогенеза, нарушению структуры энтезиса [7, 8].

Энтезопатии при ВЗК — малоизученная тема. В единичных ис-

следованиях распространенность энтезита варьировала от 12,5 % до 90 % [7], что связано с различными способами и числом оцениваемых энтезитов. Вовлечение энтезисов при ВЗК часто недооценивается из-за преходящего характера клинических проявлений, а также малосимптомного характера поражения, в том числе связанного с постоянным приемом глюкокортикостероидов [9]. Локализация энтезитов разнообразна, у пациентов с ВЗК наиболее часто поражаются сухожилие четырехглавой мышцы бедра [10] и собственная связка надколенника, несколько реже — ахиллово сухожилие [11]. Клинически энтезит проявляется локализованной болью, болезненностью при пальпации и припухлостью. Однако клиническое исследование обладает низкой чувствительностью, частота выявления энтезопатий при физикальном обследовании составляет около 20 % [12]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) является более чувствительным методом выявления энтезита, позволяющим обнаружить субклиническое поражение энтезисов [13, 14]. Появление новых, ультразвуковых методик определения кровотока в тканях позволило улучшить диагностику энтезитов. Места прикреплений лишены собственных сосудов, питание тканей осуществляется за счет прилегающих артерий, обеспечивающих кро-

воснабжение кости и сухожилия. Визуализация васкуляризации как в мягких тканях, так и в прилежащей кости делает возможным оценить активность воспалительного процесса в энтезисе [12, 15, 16].

Цель исследования: оценить поражение энтезисов у пациентов с ВЗК и взаимосвязь клинических характеристик основного заболевания и энтезопатий, верифицированных по результатам УЗИ.

## Материал и методы

Характеристика пациентов. В исследование было включено 95 пациентов с ВЗК: 55 — с ЯК и 40 — с БК (табл. 1). Тяжесть атаки при ЯК определяли при помощи индекса Мейо, при БК — с помощью индекса Харви-Брэдшоу.

Оценка энтезисов. У каждого пациента пальпаторно оценивалась болезненность мест прикрепления по двухбалльной шкале: 0 баллов — нет болезненности, 1 балл — есть болезненность. Исследование включало 45 участков верхних и нижних конечностей с двух сторон: 1-е и 7-е грудинореберные сочленения, большой и малый бугорки плечевой кости, медиальный и латеральный надмыщелки плечевой кости, локтевой отросток, гороховидная кость, передняя и задняя верхние ости тазовой кости, гребень подвздошной кости, большой вертел, седалищный бугор, верхний и нижний края надколенника, бугристость большеберцовой ко-

сти, головка малоберцовой кости, переднемедиальная поверхность большеберцовой кости в проекции места прикрепления общего сухожилия портняжной, тонкой и полусухожильной мышц («гусиная лапка»), медиальный и латеральный мыщелки бедренной кости в проекции места прикрепления медиальной и латеральной коллатеральной связок, медиальная поверхность большеберцовой кости в проекции места прикрепления медиальной коллатеральной связки, пяточный бугор в проекции места прикрепления ахиллова сухожилия и пяточной фасции. По результатам оценки проводили подсчет числа болезненных энтезисов (ЧБЭ) (0–45), а также подсчитывали энтезиальные индексы LEI (Leeds Enthesitis Index) (0–6 баллов) [17], MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) (0–13 баллов) [18] и индекс SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) (0–16 баллов) [17] (рис. 1).

Ультразвуковое исследование. УЗИ энтезисов выполняли на аппарате Toshiba Aplio 500 линейным датчиком 5–13 МГц в В-режиме. Васкуляризацию оценивали двумя способами: в режиме энергодопплера и при помощи высокочувствительного метода визуализации микроциркуляторного русла SMI (Superb Microvascular Imaging). В соответствии с ультразвуковым определением энтезита, предложенным OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology), проводилась ультразвуковая визуализация воспалительных (гипоэхогенность энтезиса, утолщение энтезиса, наличие васкуляризации) и структурных (эрозия, энтезофит) изменений в энтезисах [20]. Исследовали 34 места прикрепления (м.п.) сухожилий и связок с каждой стороны: клювовидный отросток (2 м.п.: клювовидно-акромиальной связки и сухожилия короткой головки двуглавой мышцы плеча), акромион (м.п. клювовидно-акромиальной связки), большой бугорок плечевой кости (2 м.п.: надостной и подостной мышц), малый

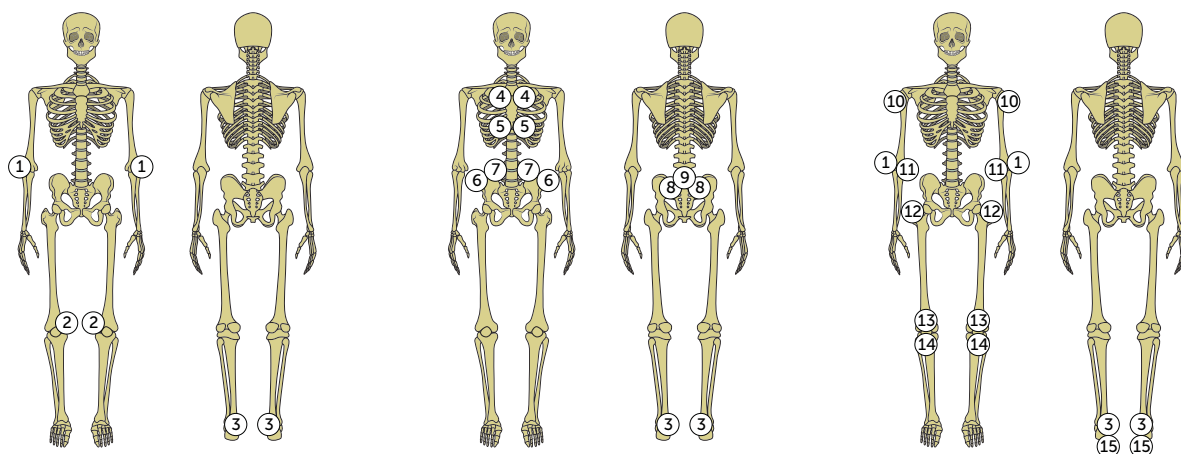
Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ВЗК

| Параметр                                | ВЗК         | ЯК           | БК          |
|-----------------------------------------|-------------|--------------|-------------|
| Число пациентов                         | 95 (100)    | 55 (58)      | 40 (42)     |
| Возраст, лет                            | 32 [26; 37] | 32 [25; 37]  | 32 [27; 37] |
| Мужской пол                             | 50 (53)     | 30 (54)      | 20 (50)     |
| Продолжительность заболевания, мес.     | 48 [12; 96] | 48 [12; 102] | 42 [18; 87] |
| <b>Тяжесть атаки:</b>                   |             |              |             |
| ремиссия                                | 13 (14)     | 2 (4)        | 11 (28)     |
| легкая                                  | 25 (26)     | 13 (24)      | 12 (30)     |
| средняя                                 | 38 (40)     | 31 (56)      | 7 (18)      |
| тяжелая                                 | 19 (20)     | 9 (16)       | 10 (25)     |
| <b>Внекишечные проявления:</b>          |             |              |             |
| артралгия                               | 67 (71)     | 34 (62)      | 33 (82)     |
| аксиальный спондилоартрит               | 61 (64)     | 31 (56)      | 30 (75)     |
| поражение кожи                          | 3 (3)       | 0            | 3 (7,5)     |
| поражение глаз                          | 6 (6)       | 2 (4)        | 4 (10)      |
| первичный склерозирующий холангит       | 4 (4)       | 0            | 4 (10)      |
| <b>Проводимое лечение:</b>              |             |              |             |
| препараты 5-аминосалициловой кислоты    | 4 (4,2)     | 0            | 4 (10)      |
| глюкокортикостероиды                    | 55 (58)     | 41 (74)      | 14 (35)     |
| азатиоприн                              | 38 (40)     | 21 (38)      | 17 (42,5)   |
| генно-инженерный биологический препарат | 21 (22)     | 5 (9)        | 16 (40)     |
|                                         | 22 (23)     | 8 (14,5)     | 14 (35)     |

Примечание. Категориальные переменные представлены в виде абсолютного числа и доли (%) от общего числа; непрерывные переменные – в виде медианного значения и интерквартильного диапазона (Me [LQ; UQ]).

бугорок плечевой кости (м.п. подлопаточной мышцы), латеральный (м.п. длинного разгибателя пальцев) и медиальный (м.п. длинного сгибателя пальцев) надмыщелки плечевой кости, локтевой отросток (м.п. трехглавой мышцы плеча), м.п. лучевых и локтевых разгибателей и сгибателей запястья на кисти (5 м.п.), передняя верхняя ость подвздошной кости (м.п. портняжной мышцы), передняя нижняя ость подвздошной кости (м.п. прямой мышцы бедра), седалищный бугор (2 м.п.: общего сухожилия полуперепончатой мышцы и длинной головки двуглавой мышцы бедра), большой вертел (2 м.п.: средней и малой ягодичных мышц), верхний (м.п. четырехглавой мышцы бедра) и нижний (м.п. собственной связки надколенника) края надколенника, бугристость большеберцовой кости (м.п. собственной связки надколенника), головка малоберцовой кости (2 м.п.: латеральной коллатеральной связки и сухожилия двуглавой мышцы бедра), медиальный

(м.п. медиальной коллатеральной связки) и латеральный (м.п. латеральной коллатеральной связки) мыщелки бедренной кости, переднемедиальная поверхность бедренной кости (м.п. «гусиной лапки»), медиальная поверхность бедренной кости (м.п. медиальной коллатеральной связки), заднемедиальная поверхность медиального мыщелка большеберцовой кости (м.п. полуперепончатой мышцы), пяточный бугор (2 м.п.: ахиллова сухожилия и плантарной фасции), основание I плюсневой кости (м.п. передней большеберцовой мышцы), V плюсневая кость (м.п. поверхностной малоберцовой мышцы), бугристость ладьевидной кости (м.п. задней большеберцовой мышцы). По результатам УЗИ определяли число серошкальных энтезисов (ЧСШЭ) (снижение эхогенности и утолщение энтезиса в серой шкале), число васкуляризированных энтезисов (ЧВЭ – ЧСШЭ с наличием васкуляризации), число энтезисов



1 — латеральный надмыщелок плечевой кости, 2 — медиальный мыщелок бедра, 3 — ахиллово сухожилие, 4 — 1-е грудинореберные сочленения, 5 — 7-е грудинореберные сочленения, 6 — передняя верхняя ость тазовой кости, 7 — гребень подвздошной кости, 8 — задняя верхняя ость тазовой кости, 9 — остистый отросток LV, 10 — большой бугорок плечевой кости, 11 — медиальный надмыщелок плечевой кости, 12 — латеральный надмыщелок плечевой кости, 13 — верхний край надколенника, 14 — нижний край надколенника, 15 — пяточный бугор в проекции места прикрепления пяточной фасции.

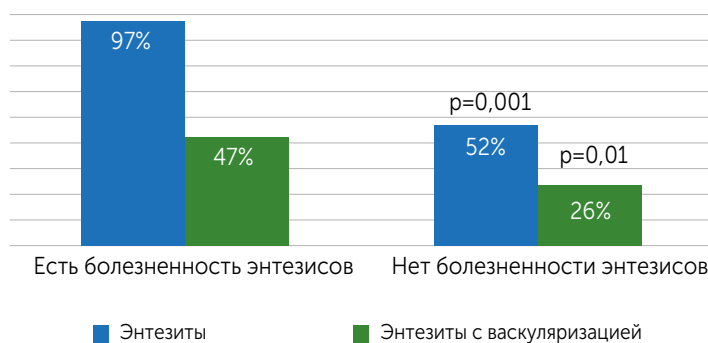
**Рисунок 1.** Места прикрепления, учитываемые при подсчете клинических энтезиальных индексов [19]

с эрозиями (ЧЭЭ) и число энтезисов с энтезофитами (ЧЭФ), а также рассчитывали следующие ультразвуковые индексы оценки энтезопатий: GUESS (Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System) (0–36 баллов) [21], MASEI (Madrid Sonography Enthesitis Index) (0–136 баллов) [22] и BUSES (Belgrade Ultrasound Enthesitis Score) (0–132 балла) [23].

Статистический анализ. Статистическую обработку проводили в пакете прикладных программ Statistica 10. Анализ количественных данных на нормальность распределения проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для количественных данных, не имеющих нормального распределения, рассчитывали медиану, первый и третий квартили (Me [LQ; UQ]). Сравнительный анализ поражений энтезисов у пациентов с ЯК и БК проводили с использованием критерия Манна–Уитни. Значимость различий оценивали с помощью точного критерия Фишера. Анализ корреляционной связи проводили с использованием коэффициента Спирмена.

### Результаты исследования

Из 95 пациентов с ВЗК болезненность при пальпации хотя бы одного из энтезисов отмечали 49 (52 %) пациентов: 28 (51 %) – с ЯК и 21 (53 %) – с БК.



**Рисунок 2.** Частота выявления энтезитов и энтезитов с васкуляризацией в зависимости от наличия клинической болезненности энтезисов

**Таблица 2.** Количество пациентов с пальпаторной болезненностью энтезисов  $\geq 1$  и среднее значение индексов

| Показатель                                 | ВЗК      | ЯК           | БК        |
|--------------------------------------------|----------|--------------|-----------|
| LEI $\geq 1$ , n (%)                       | 25 (26)  | 13 (24)      | 12 (30)   |
| LEI, 0–6, Me [LQ; UQ]                      | 0 [0; 2] | 0 [0; 1,25]  | 1 [0; 2]  |
| MASES $\geq 1$ , n (%)                     | 7 (7)    | 6 (11)       | 1 (2,5)   |
| MASES 0–13, Me [LQ; UQ]                    | 0 [0; 0] | 0 [0; 0]     | 0 [0; 0]  |
| SPARCC Enthesitis Index $\geq 1$ , n (%)   | 17 (18)  | 9 (16)       | 8 (20)    |
| SPARCC Enthesitis Index, 0–16, Me [LQ; UQ] | 0 [0; 1] | 0 [0; 2]     | 0 [0; 1]  |
| GUESS $\geq 1$ , n (%)                     | 45 (47)  | 25 (45)      | 20 (50)   |
| GUESS 0–36, Me [LQ; UQ]                    | 1 [0; 2] | 1,5 [0; 2]   | 1 [0; 2]  |
| MASEI $\geq 1$ , n (%)                     | 38 (40)  | 21 (38 %)    | 17 (43 %) |
| MASEI 0–13, Me [LQ; UQ]                    | 0 [0; 4] | 1,5 [0; 6]   | 0 [0; 3]  |
| BUSES $\geq 1$ , n (%)                     | 51 (54)  | 31 (56)      | 20 (50)   |
| BUSES 0–13, Me [LQ; UQ]                    | 2 [0; 6] | 3,5 [0; 6,5] | 2 [0; 6]  |

По результатам УЗИ энтезиты были обнаружены у 72 (76 %) пациентов, в том числе у 42 (76 %) – с ЯК и у 30 (75 %) – с БК, при этом васкуляризированные энтезиты были выявлены у 35 (37 %) обследо-

ванных: у 21 (38 %) – с ЯК и у 14 (35 %) – с БК.

Структурные изменения энтезисов встречались часто. Так, эрозии определялись у 76 (80 %) пациентов: у 43 (78 %) – с ЯК и у 33



## ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

(82 %) – с БК, а энтезофиты были выявлены у 37 (39 %); у 20 (36 %) – с ЯК и у 17 (43 %) – с БК.

Статистически значимых различий в частоте поражений энтезисов между пациентами с ЯК и БК не выявлено.

Количество пациентов с наличием болезненности энтезисов при пальпации и без болезненности было сопоставимо (49 (52 %) и 46 (48 %) соответственно). При этом у пациентов с пальпаторной болезненностью

мест прикрепления энтезисы и энтезисы с васкуляризацией встречались достоверно чаще ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,01$ ) (рис. 2).

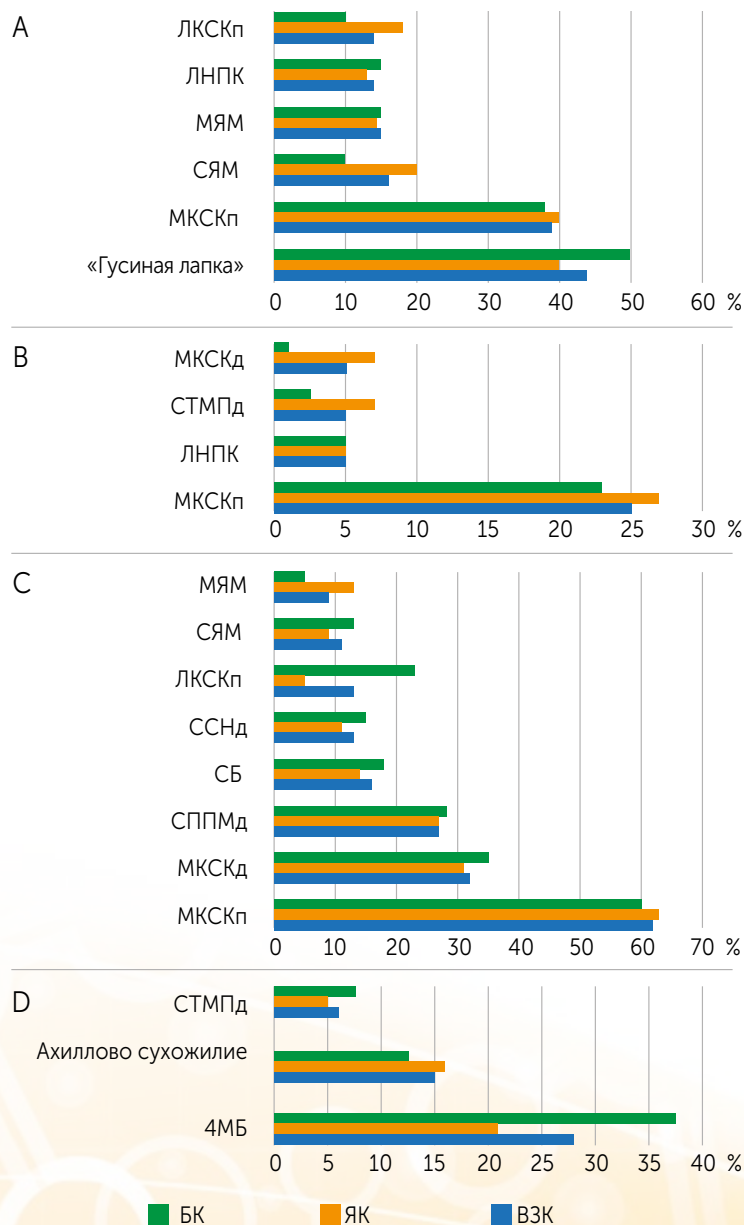
Среди пациентов с пальпаторной болезненностью  $\geq 1$  энтезиса индекс LEI был положительным у 26 % больных, индекс MASES – у 7 %, индекс SPARCC – у 18 %, сонографические индексы были положительными у большего количества больных: GUESS – у 47 %, MASEI – у 40 % и BUSES – у 54 %. Пропорции пациентов и средние значения индексов у пациентов с ВЗК и по отдельным нозологиям представлены в таблице 2. Впервые был проведен анализ отдельных анатомических мест прикрепления сухожилий и связок у пациентов с ВЗК, всего было исследовано 6460 энтезисов. ЧСШЭ составило 293 (4,5 %), ЧВЭ – 62 (1,0 %), ЧЭЭ – 313 (4,8 %), ЧЭФ – 91 (1,4 %).

При оценке изменений анатомических областей наиболее часто отмечались энтезисы «гусиной лапки» и медиальной коллатеральной связки коленного сустава в месте прикрепления проксимально к медиальному мыщелку бедра (рис. 3, А).

При анализе васкуляризированных энтезисов наиболее часто встречалось поражение медиальной коллатеральной связки коленного сустава в месте прикрепления проксимально к медиальному мыщелку бедра (рис. 3, В).

Обращало на себя внимание выявление структурной патологии: эрозий и энтезофитов в местах прикрепления, что свидетельствует о хроническом течении процесса (рис. 3, С, D). При этом самым частым эрозированным энтезисом являлась медиальная коллатеральная связка коленного сустава, а энтезофиты максимально часто визуализировались в месте прикрепления четырехглавой мышцы бедра к верхнему краю надколенника, что, возможно, связано с разным патогенезом формирования эрозий и энтезофитов.

При корреляционном анализе взаимосвязи клинических характеристик ВЗК и проявлений энтезопатий были получены следующие результаты: продолжительность заболевания имела прямую корреляционную связь с ЧВЭ при пальпации ( $SR = 0,24$ ;



ЛКСКп — латеральная коллатеральная связка коленного сустава в м. п. проксимально к латеральному надмыщелку бедра; ЛНПК — м. п. сухожилия общего разгибателя пальцев к латеральному надмыщелку плечевой кости; СЯМ, МЯМ — м. п. средней и малой ягодичных мышц к большому вертелу; МКСКп, МКСКд — медиальная коллатеральная связка коленного сустава в месте прикрепления (м. п.) проксимально и дистально к медиальному мыщелку бедра; «гусиная лапка» — м. п. объединенного сухожилия портняжной, тонкой и полусухожильной мышц на верхнемедиальной части большеберцовой кости; СТМПд — м. п. сухожилия трехглавой мышцы плеча к локтевому отростку; ССНд — м. п. собственной связки надколенника дистально к бугристости большеберцовой кости; СБ — м. п. общего сухожилия полуперепончатой мышцы и длинной головки двуглавой мышцы бедра к седалищному бугру; СППМд — м. п. сухожилия полуперепончатой мышцы дистально; 4МБ — м. п. сухожилия четырехглавой мышцы бедра к верхнему краю надколенника.

**Рисунок 3.** Локализация энтезисов (А), энтезисов с васкуляризацией (В), эрозий (С) и энтезофитов (D) при ВЗК

$p = 0,017$ ), а также числом энтезофитов ( $SR = 0,20$ ;  $p = 0,044$ ). Статистически значимой взаимосвязи между тяжестью атаки и поражениями энтезисов при ЯК и БК выявлено не было, но при этом наблюдалась прямая корреляционная связь между числом эрозий с васкуляризацией и острофазовыми показателями воспаления: СОЭ ( $SR = 0,26$ ;  $p = 0,01$ ) и СРБ ( $SR = 0,25$ ;  $p = 0,01$ ), а число внекишечных проявлений было прямо взаимосвязано с числом болезненных энтезисов при пальпации ( $SR=0,35$ ;  $p=0,0004$ ), а также индексами LEI ( $SR = 0,2$ ;  $p = 0,04$ ) и GUESS ( $SR=0,28$ ;  $p=0,004$ ). Пальпаторная болезненность энтезисов (ЧБЭ) прямо коррелировала с числом энтезисов ( $SR = 0,71$ ;  $p = 0,00$ ), в том числе энтезисов с васкуляризацией ( $SR = 0,27$ ;  $p = 0,00$ ).

### Обсуждение

Согласно полученным нами данным у пациентов с ВЗК наиболее часто наблюдаются энтезопатии нижних конечностей, особенно медиальной коллатеральной связки, что, возможно, связано с механической нагрузкой на коленный сустав.

В настоящем исследовании было показано, что нозология и тяжесть атаки не оказывают прямого влияния на частоту поражения энтезисов, что согласуется с данными ранее проведенных исследований [10, 13]. Однако лабораторные маркеры активности воспаления (СОЭ, СРБ) достоверно коррелируют с острым процессом в энтезисах (эрозии с васкуляризацией), а внекишечные проявления развиваются параллельно с формированием энтезопатий. Связь формирования энтезофитов с увеличением продолжительности заболевания ( $SR = 0,20$ ;  $p = 0,044$ )

может быть объяснена как дегенеративными (возрастными) процессами в энтезисах, так и структурными изменениями.

### Заключение

Энтезопатии – частое внекишечное проявление ВЗК, не зависящее от нозологии и тяжести атаки индексного заболевания. Характеристиками, ассоциированными с поражением энтезисов, являются большая продолжительность заболевания, болезненность при пальпации в проекции энтезисов, повышение лабораторных маркеров воспаления (СОЭ, СРБ). Для оценки состояния энтезисов и динамического наблюдения за ними могут использоваться существующие индексы оценки энтезопатий.

*Список литературы  
находится в редакции*

#### Сведения об авторах:

Гайнуллина Гулия Рустамовна – аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0002-3929-9973.

Кириллова Элина Ринадовна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; врач ультразвуковой диагностики ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»; 420064, Россия, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138; ORCID iD 0000-0002-2152-7472.

Одинцова Альфия Харисовна – к.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»; 420064, Россия, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138.

Абдулганиева Диана Ильдаровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; главный специалист по терапии ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»; 420064, Россия, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138; ORCID iD 0000-0001-7069-2725.

Контактная информация: Гайнуллина Гулия Рустамовна, e-mail: nice.gaynullina@bk.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

#### About the authors:

Guliya R. Gainullina – postgraduate student of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3929-9973. Elina R. Kirillova – C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University, 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; sonographer, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 138, Orenburgskiy tract, Kazan, 420064, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2152-7472.

Alfiya Kh. Odintsova – C. Sc. (Med.), head of the Department of Gastroenterology, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 138, Orenburgskiy tract, Kazan, 420064, Russian Federation.

Diana I. Abdulganieva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; Chief Specialist in Therapy, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 138, Orenburgskiy tract, Kazan, 420064, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7069-2725.

Contact information: Guliya R. Gainullina, e-mail: nice.gaynullina@bk.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

## Выбор прокинетики с позиций эффективности и лекарственной безопасности

Л.В. Тарасова<sup>1</sup>, Д.И. Трухан<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России

**Лекарственные препараты, воздействующие на моторную функцию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и препятствующие антиперистальтическим сокращениям гладкой мускулатуры, объединены в группу прокинетиков. На сегодняшний день эти препараты в Российской Федерации представлены тремя международными непатентованными наименованиями (МНН) – метоклопрамид, домперидон, итоприда гидрохлорид. Другие препараты этой группы (цизаприд, мозаприд, тегасерод) на казахстанском фармацевтическом рынке отсутствуют.**

Цизаприд является агонистом серотониновых 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов. Повышает тонус и двигательную активность ЖКТ, повышает тонус сфинктера нижнего отдела пищевода, предупреждая заброс содержимого желудка в пищевод. Ускоряет опорожнение желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), предупреждая стаз и гастродуоденальный рефлюкс, а также продвижение пищи по тонкой и толстой кишке. Механизм действия препарата связывают с повышением выделения ацетилхолина из окончаний холинергических нервов брыжеечных сплетений в кишечнике. Однако в связи с обнаруженными серьезными побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала QT, опасные желудочковые аритмии) цизаприд был изъят из обращения в подавляющем большинстве стран, в том числе и в РФ в 2000 г.

Мозаприд тоже относится к агонистам серотониновых 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов. Препарат разрешен к применению в Белоруссии, Казахстане, Украине. В США, Западной Европе и России мозаприд в настоящее время не зарегистрирован. Мозаприд следует с осторожностью применять одновременно с нестероидными противовоспалительными препаратами, блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, холинергическими и антихолинергическими средствами. В инструкциях по медицинскому при-

менению препарата со стороны сердечно-сосудистой системы указана возможность тахикардии. Ряд авторов указывают, что при использовании мозаприда также возможно удлинение интервала QT.

Тегасерод, еще один агонист 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов, продемонстрировал в плацебо-контролируемых исследованиях повышенный риск развития инфаркта и инсульта у пациентов. В связи с этим, по решению FDA (Food and Drug Administration) в 2007 г. тегасерод был изъят из обращения в США.

Метоклопрамид является антагонистом дофаминовых (D<sub>2</sub>) рецепторов, а также серотониновых (5-HT<sub>3</sub>) рецепторов (в высоких дозах). Препарат стимулирует двигательную активность верхнего отдела ЖКТ (в том числе регулирует тонус нижнего пищеводного сфинктера – НПС в покое) и нормализует его моторную функцию. Вместе с тем у препарата имеется существенный недостаток – способность проникать через гематоэнцефалический барьер, что делает его применение в настоящее время ограниченным из-за развития выраженных побочных эффектов «центрального» характера: экстрапирамидных расстройств, головной боли, головокружений, сонливости, депрессии и гормональных нарушений (гиперпролактинемии с галактореей, гинекомастии, нарушений менструального цикла). Метоклопрамид не удлиняет интервал QT, но при его применении

возможны как непредсказуемые изменения сосудистого тонуса (гипотензия/гипертензия), так и нарушения ритма сердца (тахикардия/брадикардия, атриовентрикулярная блокада).

Таким образом, выбор прокинетики в практической деятельности врача в настоящее время ограничивается двумя действующими лекарственными веществами: домперидон и итоприда гидрохлорид.

### Механизм действия прокинетиков

Домперидон блокирует D<sub>2</sub>-рецепторы. Прокинетические свойства связаны с блокадой периферических D<sub>2</sub>-рецепторов и устранением ингибирующего влияния дофамина на функции ЖКТ. Увеличивает продолжительность перистальтических сокращений антрального отдела желудка и ДПК, улучшает работу желудка, ускоряя его опорожнение в случае замедления этого процесса, повышает тонус НПС. Противорвотное действие обусловлено сочетанием периферического (гастрокинетического) действия и блокадой хеморецепторов триггерной зоны рвотного центра. Домперидон предупреждает развитие или уменьшает выраженность тошноты и рвоты.

Итоприда гидрохлорид был разработан японской компанией Hokuriku Seiyaker Co. Ltd. и применяется в гастроэнтерологии с 1995 г. Препарат в отличие от дом-



перидона и метоклопрамида обладает двойным механизмом прокинетического действия: усиливает моторику ЖКТ за счет антагонизма с D2-рецепторами и ингибирования ацетилхолинэстеразы. Активирует высвобождение ацетилхолина, подавляет его разрушение. Обладает противорвотным эффектом за счет взаимодействия с D2-рецепторами, находящимися в триггерной зоне. Вызывает дозозависимое подавление рвоты, вызванной апоморфином. Активирует пропульсивную моторику желудка за счет антагонизма с D2-рецепторами и дозозависимого ингибирования активности ацетилхолин-эстеразы. Оказывает специфическое действие на верхние отделы ЖКТ, ускоряет транзит по желудку, улучшает его опорожнение. Не оказывает влияния на сывороточные концентрации гастрин.

Сравнительная характеристика фармакологических свойств различных прокинетиков по G. Holtmann (2006 г.) дана в табл. 1

(с учетом последующих исследований).

Представленная в табл. 1 сравнительная характеристика прокинетиков позволяет рассматривать итоприда гидрохлорид как препарат 1-й линии в лечении двигательных нарушений желудка. От остальных препаратов, стимулирующих двигательную функцию желудка, итоприда гидрохлорид выгодно отличается сочетанием двойного механизма прокинетического действия и отсутствием серьезных побочных эффектов, характерных для других препаратов: метоклопрамида (экстрапирамидные эффекты, гиперпролактинемия) и цизаприда (удлинение интервала QT).

#### Область применения

Применение прокинетиков при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) обосновано главным механизмом развития заболевания: с их помощью удастся устранить регургитацию содержимого желудка в пищевод и тем

самым снизить частоту рецидивов заболевания. Совместное применение прокинетиков и антисекреторных препаратов, в первую очередь ингибиторов протонной помпы (ИПП), обеспечивает проведение полноценной патогенетической терапии ГЭРБ.

Установлено, что итоприда гидрохлорид ингибирует преходящие расслабления НПС, являющиеся одним из важнейших патофизиологических маркеров патологического механизма регургитации.

В открытом клиническом исследовании итоприда гидрохлорида в Словакии было отмечено значительное снижение частоты основных симптомов ГЭРБ: изжоги (с 100 до 69 %), регургитации (соответственно 31 и 0 %), отрыжки (81 и 19 %).

В одном из первых исследований итоприда гидрохлорида в РФ (О.Н. Минушкин, Ю.Н. Лощина, 2008) отмечено, что препарат быстро и полностью устраняет основные симптомы ГЭРБ при эндоскопически негативном и эрозивном

Таблица 1. Сравнительная характеристика фармакологических свойств различных прокинетиков по G. Holtmann (2006 г.)

| Характеристики           | Итоприда гидрохлорид          | Домперидон    | Метоклопрамид                 | Цизаприд      | Мозаприд      |
|--------------------------|-------------------------------|---------------|-------------------------------|---------------|---------------|
| Механизм действия        | D2-антагонист + ингибитор АЦХ | D2-антагонист | D2-антагонист + 5-НТ3-агонист | 5-НТ4-агонист | 5-НТ4-агонист |
| Прокинетическое действие | Выраженное                    | Выраженное    | Выраженное                    | Выраженное    | Выраженное    |
| Противорвотное действие  | Умеренное                     | Умеренное     | Выраженное                    | Отсутствует   | Отсутствует   |
| Экстрапирамидные эффекты | Редко                         | Редко         | Часто                         | Редко         | Редко         |
| Удлинение интервала QT   | Не вызывает                   | Не вызывает*  | Не вызывает                   | Вызывает      | Не вызывает** |

\*В начале 2013 г. Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency) сообщило о том, что произведет переоценку всех имеющихся данных о преимуществах и рисках домперидона.

\*\*В ряде работ мозаприд включен в число лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT.

Таблица 2. Действие прокинетиков на моторику кишечника

| Показатель                                   | Итоприд | Метоклопрамид | Домперидон |
|----------------------------------------------|---------|---------------|------------|
| Увеличение тонкокишечного транзита после еды | ++      | ?             | 0          |
| Пропульсивная активность толстой кишки       | +       | +/-           | 0          |
| Толстокишечный транзит                       | +       | 0             | 0          |

вариантах болезни. Изжога была полностью купирована монотерапией итопридом гидрохлоридом к концу 1-й недели у 90 % больных, а эпителизация эрозивных изменений пищевода у пациентов с эрозивной ГЭРБ наступила к 25-му дню терапии в 100 % случаев. На фоне проводимого лечения была отмечена положительная динамика вегетативного статуса и показателей качества жизни пациентов по шкале SF-36 (Short-Form Health Survey).

Клиническая эффективность итоприда в отношении симптомов рефлюкс-эзофагита в сочетании с хроническим гастритом отмечена в исследованиях, проведенных в Японии. Итоприда гидрохлорид эффективно снижал частоту и выраженность патологических кислых рефлюксов у больных ГЭРБ и других симптомов ГЭРБ даже при монотерапии. У пациентов с рефлюкс-эзофагитом в сочетании с хроническим гастритом была продемонстрирована возможность длительного применения итоприда (в течение 7 нед) без развития каких-либо значимых побочных эффектов.

Эффективность итоприда гидрохлорида у пациентов с ГЭРБ подтверждена и в ряде других зарубежных и отечественных исследований (Р.Г. Мязин и соавт., 2008; В.Т. Ивашкин и соавт., 2009; И.В. Маев и соавт., 2009). Отмечено, что итоприда гидрохлорид является более предпочтительным прокинетиком при полиморбидности и лечении ГЭРБ у пожилых пациентов (Л.А. Звенигородская, А.А. Чурикова, 2012). В ближайшей перспективе показания к применению итоприда гидрохлорида будут расширены и препарат можно будет использовать при лечении пациентов с нарушением двигательной функции кишечника. Представляется перспективным применение итоприда гидрохлорида у пациентов с хроническим дуоденитом и явлениями дуоденостаза. В ходе целого ряда исследований отмечено, что препарат не только ускоряет опорожнение

желудка, но и уменьшает время транзита пищевых масс по тонкой кишке.

На сегодняшний день получены экспериментальные данные о стимулирующем влиянии итоприда на моторику кишечника. По результатам исследования *in vitro* и *in vivo*, проведенного на морских свинках, итоприда гидрохлорид в отличие от других прокинетиков стимулирует как перистальтику, так и сегментарную активность кишечника путем повышения давления в толстой кишке, в то время как мозаприд ускоряет сегментарную, но уменьшает перистальтическую активность. Мозаприд стимулирует контрактильную активность только в антральном отделе желудка и подвздошной области, итоприда гидрохлорид – от желудка до толстой кишки, что позволяет использовать его для лечения функционального запора. Достоверное уменьшение клинической симптоматики синдрома раздраженного кишечника с запором отмечено у пациентов с сопутствующей ГЭРБ, в комплексном лечении которой использовался итоприда гидрохлорид.

Возможное влияние прокинетиков на моторику кишечника представлено в табл. 2.

Еще одним возможным и перспективным направлением использования итоприда гидрохлорида благодаря его двойному механизму прокинетического действия может стать коррекция нарушений моторики при лечении пациентов с гипомоторной дисфункцией желчного пузыря и желчевыводящих путей. В клинической практике эффективность антагонистов D2-рецепторов (метоклопрамид, домперидон) недостаточная, поскольку дофамин не относится к приоритетным регуляторам функций желчного пузыря и желчевыводящих путей.

Итоприда гидрохлорид продемонстрировал большую клиническую эффективность в сравнении с другими прокинетиками. Так, при прямом сравнении с метоклопрамидом итоприда гидрохлорид про-

демонстрировал купирование симптомов ФД в 100 % случаев.

Японскими учеными было проведено двойное слепое сравнительное исследование эффективности применения цизаприда и итоприда гидрохлорида у больных хроническим гастритом с симптомами диспепсии. Эффективность цизаприда в исследовании составила 71,9 %. Клиническое улучшение без развития побочных эффектов наблюдали у 79,3 % больных, получавших итоприда гидрохлорид.

О большей эффективности и безопасности итоприда гидрохлорида свидетельствуют и результаты четырехфазного рандомизированного двойного слепого проспективного исследования при сравнении эффективности и безопасности применения итоприда гидрохлорида и цитрата мозаприда, применяемых для лечения ФД. В этом исследовании хорошие и отличные результаты дало лечение 93,3 % пациентов, принимавших итоприд, и 63,3 % пациентов, принимавших мозаприд, в то время как плохие результаты отсутствовали у пациентов, получавших итоприд, и отмечены у 10 % пациентов, получавших мозаприд. Никто из пациентов, принимавших итоприда гидрохлорид, не сообщил о наличии каких-либо побочных эффектов. В то же время в группе, получавшей мозаприд, 16,7 % пациентов сообщили о наличии побочных эффектов и 6,7 % пациентов досрочно прекратили лечение.

Преимущество итоприда в купировании симптомов ФД по сравнению с мозапридом и левосульпидом объективно подтверждается электрогастрографическими характеристиками при исследовании моторно-эвакуаторной функции желудка методом электрогастрографии.

Сравнительное слепое рандомизированное исследование эффективности итоприда гидрохлорида и домперидона у больных ФД показало, что положительный результат достигнут у 70 % больных, получавших домперидон, и у 81 %, принимавших итоприда гидрохло-

рид, что дало основание авторам рассматривать итوپрида гидрохлорид в качестве препарата выбора при ФД.

Эффективность итوپрида гидрохлорида в сравнении с домперидоном при ГЭРБ отмечена и в отечественных исследованиях (Д.Н. Емельянов и соавт., 2008; Р.Г. Мязин, 2010).

Показано, что итوپрида гидрохлорид эффективнее домперидона уменьшает симптомы диспепсии: тяжесть после еды, быстрое насыщение, боль или жжение в эпигастрии. Лучшие результаты наблюдались и в группе больных ГЭРБ, которым назначали итوپрида гидрохлорид. Так, существенное или умеренное улучшение отмечено у 67,4 % в группе итوپрида против 59,1 % в группе домперидона. По окончании курса лечения через 1 мес эффективность, включающая исчезновение или значительное снижение интенсивности болей в эпигастрии и диспепсических расстройств, составила для итوپрида гидрохлорида 81,3 % против 73,9 % в группе домперидона при значительно меньшем числе побочных эффектов в 1-й группе.

Применение итوپрида гидрохлорида в течение 2 нед у пациентов с постгастрорезекционными расстройствами способствовало достоверному купированию и уменьшению выраженности жалоб в среднем у 45,8 % пациентов, в то время как домперидон показал свою эффективность только у 18,8 % больных (Ю.А. Кучерявый и соавт., 2012). Выбор итوپрида гидрохлорида способствовал снижению стоимости лечения в 1,3 раза по сравнению с использованием домперидона.

Наряду с эффективностью лекарственного препарата немаловажное значение имеет и лекарственная безопасность.

### Профиль безопасности

В одном из первых постмаркетинговых исследований с участием 3741 пациента и 918 врачей (гастроэнтерологи, терапевты, хирурги) 3703 (99 %) пациента оценили

Таблица 3. Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT

| Группы лекарственных препаратов          | Основные препараты, прием которых удлиняет интервал QT                                                                                                                   |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Диуретики                                | петлевые и тиазидные диуретики                                                                                                                                           |
| Антигистаминные                          | терфенадин, астемизол, мизоластин, акривастин, дифенгидрамин и др.                                                                                                       |
| Симпатомиметики                          | эпинефрин, эфедрин                                                                                                                                                       |
| Препараты для лечения бронхиальной астмы | зилеутон, формотерол и др.                                                                                                                                               |
| Противогрибковые                         | кетоконазол, миконазол, флуконазол, имидазол и др.                                                                                                                       |
| Антибактериальные                        | макролиды (азитромицин, кларитромицин, эритромицин и др.), фторхинолоны (левофлоксацин, цiproфлоксацин, моксифлоксацин, пefлоксацин и др.), амоксициллин, сульфаниламиды |
| Противомаларийные                        | хлорохин, примахин, хинин, налофатрин                                                                                                                                    |
| Психотропные                             | нейролептики, антидепрессанты, препараты лития, анксиолитики, транквилизаторы                                                                                            |
| Антисекреторные                          | блокаторы H <sub>2</sub> -гистаминовых рецепторов, ИПП                                                                                                                   |
| Прокинетики                              | цизаприд, мезаприд, домперидон                                                                                                                                           |
| Серотонинергические                      | тегасерод, кетансерин, зимелдин                                                                                                                                          |
| Противовирусные (ингибиторы протеаз)     | индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир                                                                                                                             |
| Противоопухолевые                        | дазатиниб, сорафениб, леналидомид и др.                                                                                                                                  |
| Иммунодепрессанты                        | такролимус                                                                                                                                                               |

общую переносимость итوپрида гидрохлорида как «хорошую-отличную-удовлетворительную».

Итوپрида гидрохлорид не влияет на уровень сыровоточного гастрина, практически не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому не вызывает побочных эффектов со стороны центральной нервной системы. Препарат не изменяет средний уровень пролактина в крови, не обладает сродством к 5-HT<sub>4</sub>-рецепторам, что делает его безопаснее других прокинетиков при наличии у пациента сопутствующей кардиологической патологии. Учитывая факт триггерного влияния пищевого рефлюкса на коронарный ангиоспазм и аритмии, назначение итوپрида при сочетании ГЭРБ с ишемической болезнью сердца представляется патогенетически обоснованным.

Результаты применения итوپрида гидрохлорида более чем у 10 млн больных не выявили ни одного случая удлинения интервала QT. К основным побочным эффек-

там при приеме итوپрида гидрохлорида относятся диарея (0,7 % случаев), боли в животе (0,3 %), головная боль (0,3 %).

Метаболизируется итوپрида гидрохлорид флавинозависимой монооксигеназой, а не энзимной системой, связанной с цитохромом P-450 (CYP450), т.е. итوپрид не влияет ни на одну из CYP-опосредованных реакций в микросомах печени. Отсутствие ингибирования CYP450 свидетельствует и о минимальном гепатотоксическом действии препарата, что позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия и использовать его вместе с другими лекарственными препаратами, которые метаболизируются при помощи системы CYP450 без изменения фармакологических свойств последних, в том числе ИПП. Итوپрида гидрохлорид можно сочетать с антисекреторными препаратами, антацидами, алгинатами, ферментными препаратами, урсодезоксихолевой кислотой – Урсосан (Ursosan).



Домперидон в отличие от итоприда гидрохлорида повышает уровень пролактина в сыворотке крови. Гиперпролактинемия может стимулировать появление нейроэндокринных явлений, таких как галакторея, гинекомастия и аменорея.

Антацидные и антисекреторные препараты снижают биодоступность, антихолинергические средства ослабляют действие домперидона. С осторожностью следует применять домперидон одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы. Не исключается возможность влияния домперидона на всасывание одновременно с ним применяемых препаратов с замедленным высвобождением действующего вещества.

Ингибиторы изофермента CYP3A4 системы цитохрома P-450: противогрибковые препараты группы азолов (флуконазол, итраконазол, кетоконазол и вориконазол), антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (ампренавир, атазанавир, фосампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир), антагонисты кальция (дилтиазем и верапамил), амиодарон могут блокировать метаболизм домперидона и повышать его уровень в плазме (совместное применение требует осмотрительности или противопоказано).

Бельгийская рабочая группа по фармаконадзору (PhVWP) в 2011 г. отметила, что домперидон следует использовать с осторожностью у пациентов с заболеваниями сердца, в том числе с сердечной недостаточностью, стенокардией и нарушениями сердечного ритма.

В начале 2012 г. Агентство по регуляции оборота лекарственных средств и продукции медицинского назначения Великобритании (MHRA) сообщило об обновлении информации для препаратов, в состав которых входит домперидон, на основании результатов двух исследований, в которых был сделан вывод, что прием домперидона в высоких до-

зах (более 30 мг/сут) или у пациентов старше 60 лет может быть ассоциирован с повышенным риском развития тяжелой желудочковой аритмии и внезапной сердечной смерти.

В связи с этим MHRA были даны следующие рекомендации:

- домперидон следует использовать у взрослых и детей в минимальной эффективной дозе;
- следует избегать приема домперидона у пациентов, одновременно принимающих лекарственные препараты, о которых известно, что они вызывают удлинение интервала QT;
- необходимо соблюдать особую осторожность при назначении домперидона пациентам с увеличенным интервалом QT, со значительными электролитными нарушениями, при застойной сердечной недостаточности.

Необходимо напомнить, что синдром удлинения интервала (СУИ) QT является отражением замедленной и асинхронной реполяризации миокарда, предрасполагающей к возникновению угрожающих для жизни аритмий, и представляет собой потенциальный предиктор внезапной кардиогенной смерти. Для СУИ QT характерно сочетание практически бессимптомного течения и внезапной смерти, которая может наступить на фоне полного здоровья или периодических случаев потери сознания.

Наиболее характерным клиническим признаком СУИ QT является наличие приступов потери сознания (синкопе), связанных с психоэмоциональным (гнев, страх, резкие звуковые раздражители) или физическим стрессом (физическая нагрузка, плавание, бег). Приступу могут предшествовать резкая головная боль, онемение рук, чувство тревоги. Во время приступа возможны судороги тонико-клонического характера с непроизвольным мочеиспусканием, реже дефекацией. Продолжительность потери сознания во время приступа составляет, как прави-

ло, 1–2 мин, но может достигать 20 мин. После окончания приступа характерны быстрое восстановление сознания и хорошая степень ориентации. У части пациентов эквивалентами синкопе являются приступы головокружения, внезапная слабость, потемнение в глазах, сердцебиение и боль за грудиной.

Приступы потери сознания, как правило, связаны с развитием фибрилляции или трепетания желудочков; реже регистрируется асистолия сердца.

В настоящее время одной из наиболее значимых и требующих особого внимания причин развития синдрома является прием пациентами лекарственных препаратов для лечения различных заболеваний. В первую очередь это относится к антиаритмическим препаратам, которые обладают потенциальным аритмогенным действием. СУИ QT может развиваться в результате приема хинидина, новокаинамида, дизопирамида, энкаинида, флекаинида, кордарона, этацизина, аллапинина, соталола, бепридила и других антиаритмических средств.

Однако перечень препаратов, прием которых увеличивает интервал QT, не ограничивается только аритмическими препаратами и, соответственно, кардиологической практикой, а представлен достаточным спектром лекарственных средств, которые широко используют в своей повседневной практике врачи разных специальностей (табл. 3).

Необходимо отметить, что частота удлинения интервала QT при использовании указанных в табл. 3 препаратов различна. При использовании некоторых препаратов удлинение интервала QT и развитие жизнеугрожающих аритмий отмечалось с высокой частотой, что явилось основанием к запрещению применения этих лекарств, например, цизаприда.

При приеме других препаратов удлинение интервала QT встречается достаточно редко, но требует определенного внимания, особен-

но при одновременном приеме нескольких таких препаратов.

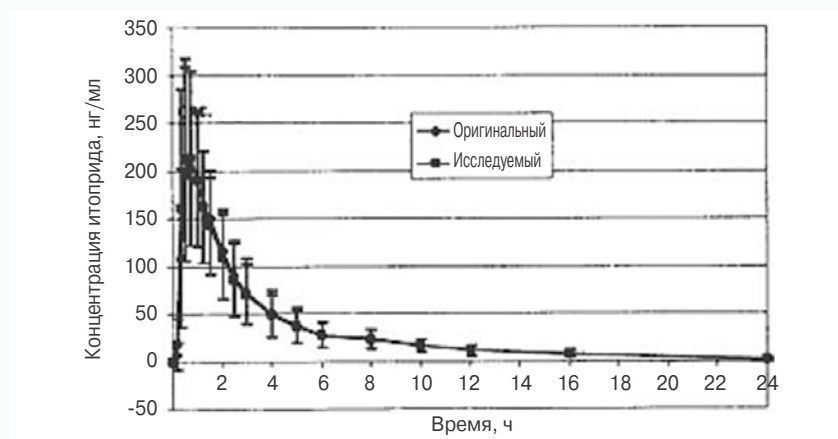
Спектр лекарственных препаратов и клинических ситуаций, приводящих к удлинению интервала QT, постоянно расширяется, поэтому табл. 3 не охватывает 100 % все лекарственные препараты, а содержит лишь основные группы и отдельные их представители.

В гастроэнтерологической практике часто приходится сталкиваться с одновременным приемом пациентами целого ряда препаратов (ИПП, кларитромицин, домперидон и др.), потенциально способствующих удлинению интервала QT.

Перед современным врачом стоят сложные задачи правильного выбора препарата из огромного количества лекарственных средств по критериям эффективности и безопасности. Алгоритм обеспечения лекарственной безопасности складывается из трех компонентов:

- Выделение у пациентов групп риска – к ним относятся пациенты с рядом клинических состояний и заболеваниями разных органов и систем, при которых возможно приобретенное удлинение интервала QT и у которых на ЭКГ перед началом терапии следует обратить внимание на продолжительность интервала QT.
- Выбор наиболее безопасного препарата, например, замена домперидона на итоприда гидрохлорид, у которого не отмечено влияния на продолжительность интервала QT.
- Выделение симптомов «тревоги», к которым следует отнести появление у пациентов во время лечения таких симптомов, как обморок или тахикардия, а также увеличение QT на 30–60 мс на фоне терапии по сравнению с исходным.

Грамотное мониторирование интервала QT позволит избежать



**Рисунок.** Средние концентрации итоприда в плазме крови после однократного приема внутрь Итомед и Ганатона (50 мг)

серьезных кардиоваскулярных осложнений лекарственной терапии.

В марте 2013 г. Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency) сообщило о том, что планирует провести переоценку всех имеющихся данных о преимуществах и рисках домперидона.

На сегодняшний день на казахстанском фармацевтическом рынке присутствуют препараты итоприда гидрохлорида – оригинальный препарат Ганатон (Ganaton) компании Abbot GmbH & Co. KG (Германия) и генерический препарат Итомед® (Itomed®), представленный в РК компанией-производителем PRO.MED. CS Praha a.s. (Чешская Республика) и отвечающий стандартам качества Европейского союза.

Сравнительная оценка биоэквивалентности двух пероральных форм итоприда – Итомед® и Ганатон показала, что присутствующие в РК две сравниваемые формы итоприда биоэквивалентны (см. рисунок).

Дозировка оригинального препарата (Ганатон, таблетки, покрытые пленочной оболочкой) сравнивалась с соответствующей дозировкой исследуемого препарата (Итомед® 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой).

Исследуемый препарат был произведен в соответствии с современными правилами GMP (стандарт Good Manufacturing Practice). Было проведено двухпериодное с двумя последовательностями и блоковой рандомизацией перекрестное исследование биоэквивалентности однократного приема натошак анализируемой рецептуры таблеток итоприда 50 мг по сравнению с эквивалентной дозой референтной рецептуры у здоровых добровольцев мужского и женского пола (18 мужчин, 16 женщин).

### Заключение

Итоприда гидрохлорид выгодно отличается от других препаратов этой группы по эффективности благодаря наличию двойного механизма действия и лекарственной безопасности, а также вследствие отсутствия лекарственных взаимодействий и серьезных побочных эффектов.

Наличие на казахстанском фармацевтическом рынке качественного европейского генерика итоприда гидрохлорида – препарата Итомед® – повышает доступность эффективной и безопасной коррекции нарушений моторики ЖКТ для пациентов с гастроэнтерологической патологией.

## Клиническое наблюдение псевдомембранозного колита, осложненного множественными перфорациями ободочной кишки



В.И. Вторенко<sup>1</sup>, А.П. Розумный<sup>2</sup>, В.В. Локтев<sup>1</sup>, В.Г. Михайлов<sup>1,2</sup>, Р.Р. Мударисов<sup>1</sup>, В.В. Варясин<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

**Цель статьи:** представить клиническое наблюдение пациентки с псевдомембранозным колитом (ПМК), осложненным множественными перфорациями ободочной кишки, и этапы послеоперационной реабилитации.

**Основные положения.** Тяжелое течение ПМК может приводить к развитию осложнений, таких как токсическая дилатация и перфорация толстой кишки, что требует неотложного хирургического вмешательства.

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует целесообразность расширенного объема хирургического вмешательства при оперативном лечении пациента с ПМК, осложненным перфорацией.

**Заключение.** ПМК – опасное заболевание, тяжелое течение которого может приводить к развитию перфорации толстой кишки, что требует неотложного хирургического вмешательства. Субтотальное удаление толстой кишки при ее перфорации у пациентов с ПМК является оправданным и наиболее целесообразным объемом хирургического вмешательства.

**Ключевые слова:** псевдомембранозный колит, множественная перфорация, разлитой перитонит.

Вклад авторов: Вторенко В.И. – лечение пациентки, редактирование статьи, одобрение окончательной версии статьи; Розумный А.П. – лечение пациентки, редактирование статьи; Локтев В.В. – лечение пациентки, Михайлов В.Г. – лечение пациентки, участие в написании статьи; Мударисов Р.Р. – участие в написании статьи, утверждение рукописи для публикации, Варясин В.В. – гистологическое исследование материала.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Вторенко В.И., Розумный А.П., Локтев В.В., Михайлов В.Г., Мударисов Р.Р., Варясин В.В. Клиническое наблюдение псевдомембранозного колита, осложненного множественными перфорациями ободочной кишки. Доктор.Ру. 2021; 20(11): 58–61. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-58-61

### Clinical Observation of Pseudomembranous Colitis Complicated with Multiple Colon Perforations

V.I. Vtorenko<sup>1</sup>, A.P. Rozumnyy<sup>2</sup>, V.V. Loktev<sup>1</sup>, V.G. Mikhailov<sup>1,2</sup>, R.R. Mudarisov<sup>1</sup>, V.V. Varyasin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Municipal Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Department of Health; 3 Pekhotnaya Str., Moscow, Russian Federation 123182

<sup>2</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 20 Delegatskaya St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 127473

**Objective:** To present a clinical observation of a patient with pseudomembranous colitis (PMC) complicated with multiple colon perforations, and of post-surgery recovery.

**Key Points.** Severe PMC can cause complications, such as toxic dilatation and perforation on colon, requiring emergency surgery. Clinical observation demonstrates the advisability of extended surgery for a patient with PMC complicated with perforations.

**Conclusion.** PMC is a dangerous disease; a severe disease can cause colon perforation and require emergency surgery. Near-total colon excision in perforation in patients with PMC is justified and a most advisable type of surgery.

**Keywords:** pseudomembranous colitis, multiple perforations, general peritonitis

**Contributions:** Vtorenko, V.I. – patient management, editing of the text of the article, approval of the final version of the article; Rozumnyy, A.P. – patient management, editing of the text of the article; Loktev, V.V. – patient management; Mikhailov, V.G. – patient management, text of the article; Mudarisov, R.R. – text of the article, approval of the manuscript for publication; Varyasin, V.V. – histological examination of material.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Vtorenko V.I., Rozumnyy A.P., Loktev V.V., Mikhailov V.G., Mudarisov R.R., Varyasin V.V. Clinical Observation of Pseudomembranous Colitis Complicated with Multiple Colon Perforations. Doctor.Ru. 2021; 20(11): 58–61. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-58-61





## Введение

Псевдомембранозный колит (ПМК) вызывается, как правило, спорообразующим анаэробным микроорганизмом *Clostridium difficile* преимущественно на фоне антибиотикотерапии. В последнее десятилетие наблюдается рост числа осложненных форм ПМК с развитием токсического мегаколона, перфорации толстой кишки, калового перитонита, инфекционно-токсического шока, что требует неотложного хирургического вмешательства и реанимационных мероприятий [1, 2]. Летальность при этом достигает 30–44 % [3–5].

Абсолютным показанием к хирургическому лечению являются признаки перитонита. Объем хирургического пособия при данной патологии неоднозначен, он определяется характером выявленных патологических изменений, распространенностью и фазой течения перитонита, состоянием пациента. В соответствии с клиническими рекомендациями The Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) и The Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2010 года, следует выполнять субтотальную колэктомия с сохранением прямой кишки (уровень рекомендаций ВП)<sup>1</sup>. Однако нередко хирурги минимизируют объем удаляемой части кишечника, ограничиваясь лишь зонами перфораций, поскольку опасаются развития постколэктомической диареи и связанных с этим тяжелых нарушений гомеостаза.

## Клинический случай

Больная О., 44 года, доставлена по каналу скорой медицинской помощи в терапевтическое отделение ГКБ № 52 ДЗМ в тяжелом состоянии, имеет выраженный дефицит массы тела, симптомы резкого истощения, жалобы на неустойчивый стул, вздутие живота,

выраженную общую слабость.

При осмотре и сборе анамнеза установлено, что у пациентки детский церебральный паралич с явлениями левостороннего гемипареза. Перед госпитализацией она проводила самостоятельное лечение голоданием и неконтролируемое антибактериальное лечение предполагаемых ею пиелонефрита и аллергии неясного генеза.

*При осмотре.* Состояние больной тяжелое. Сознание ясное. Положение вынужденное (вследствие левостороннего гемипареза), отмечается гипертонус левой кисти и аномальное положение руки со сгибанием в локте. Масса тела – 39 кг. Кожные покровы бледные, тургор кожи снижен. Отеков нет. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. ЧДД – 18 в минуту. Над всей поверхностью грудной клетки определяется везикулярное дыхание, побочные дыхательные шумы отсутствуют. Пульс удовлетворительного наполнения, синхронный, ритмичный, нормального напряжения – 78 ударов в минуту, АД – 110/70 мм рт. ст. Язык влажный.

Живот увеличен в объеме, симметричный, равномерно участвует в акте дыхания. Видимая перистальтика, грыжевые выпячивания и расширение подкожных вен живота не определяются. При пальпации живот мягкий, не вздут, умеренно болезненный по ходу толстой кишки. При перкуссии выявлено притупление в отлогих местах живота. Симптом Щеткина–Блюмберга отрицательный. Дополнительные патологические образования в брюшной полости не пальпируются. При аускультации живота выявляются неизменные шумы перистальтики кишечника. Почки не пальпируются.

В анализах крови выявлены значительные отклонения от нормы: общий белок сыворотки крови – 35 г/л, калий – 2,65 ммоль/л,

гемоглобин – 85 г/л. Отмечен выраженный лейкоцитоз – до 61,5 × 10<sup>9</sup>/л, палочкоядерные нейтрофилы – 59 %, сегментоядерные нейтрофилы – 26 %, лимфоциты – 8 %, моноциты – 5 %.

При УЗИ органов брюшной полости: печень обычных размеров, ткань однородна, поверхность ровная, очаговых образований не выявлено. Желчный пузырь обычных размеров, стенки тонкие, конкременты не визуализируются. Общий желчный проток не расширен. Поджелудочная железа обычных размеров, контуры ровные. Селезенка не увеличена, структура ровная. Почки обычных размеров, лоханки не расширены, конкременты не визуализируются. По правому боковому каналу, над печенью, в малом тазу диагностировано скопление жидкости (признаки асцита); во всех отделах брюшной полости определяются раздутые петли кишечника с гиперэхогенным содержимым.

Установлен предварительный диагноз: *Хронический колит, обострение. Асцит неясного генеза.* Чтобы верифицировать диагноз и определить дальнейший план лечения, больной провели колоноскопию.

Колоноскопия: эндоскоп введен в проксимальные отделы сигмовидной кишки. В просвете большое количество окрашенной жидкости. Слизистая прямой и сигмовидной кишок розовая, сосудистый рисунок усилен до ложной гиперемии, на слизистой – наложения фибрина в виде бляшек, не смывающихся водой. Имеется множество плоских эрозий без реакции слизистой вокруг, серого цвета, размерами от 0,3 × 0,3 см до 0,9 × 0,9 см, незначительно возвышающихся над окружающей тканью. Заключение: эндоскопические признаки ПМК.

Было проведено исследование анализа кала для выявления ток-

1 Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S. et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2010; 31(5): 431–55. DOI: 10.1086/651706. URL: <https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/abs/clinical-practice-guidelines-for-clostridium-difficile-infection-in-adults-2010-update-by-the-society-for-healthcare-epidemiology-of-america-shea-and-the-infectious-diseases-society-of-america-idsa/F15EC65473C368F9E24434B46B17B19A> (дата обращения – 1.12.2021).

синов *C. difficile*, при котором выявлены токсины А и В. С учетом данных проведенного обследования установлен клинический диагноз: Псевдомембранозный колит, по поводу чего в терапевтическом отделении пациентка проходила комплексное консервативное лечение ванкомицином в дозе 125 мг 4 раза в сутки в сочетании с метронидазолом в дозе 500 мг 3 раза в день, а также дезинтоксикационную терапию и коррекцию гомеостаза. Однако несмотря на проводимое лечение на 6-е сутки консервативной терапии пациентка отметила внезапно начавшиеся сильные боли в животе.

При осмотре хирургом у больной заподозрена перфорация полого органа. С целью верификации диагноза выполнена обзорная рентгенография органов живота, при которой выявлен свободный газ в брюшной полости. После кратковременной предоперационной подготовки пациентку оперировали. Оперативное вмешательство начали с лапароскопии, при которой в брюшной полости обнаружили до 500 мл выпота мутноватого желтого цвета с небольшим количеством фибриновых «нитей». При осмотре поперечно-ободочной кишки в средней трети выявлено перфорационное отверстие до 2 мм в диаметре, из которого в небольших количествах поступал кал; воспалительный вал вокруг отсутствовал. Диагностирована перфорация толстой кишки. Произведена конверсия доступа в лапаротомный.

Выполнена срединная лапаротомия. В брюшной полости остатки мутноватого желтого выпота, калового содержимого нет. Печень не изменена. Петли тонкой кишки слегка дилатированы, сероза блестящая, перистальтика ослабленная. Матка и придатки без изменений. Стенка толстой кишки, преимущественно в правых отделах, отечная. В поперечной ободочной кишке и в области печеночного изгиба выявлено три перфорационных отверстия диаметром до 2 мм каждое, откуда при

надавливании поступает кишечное содержимое. Помимо этого, отмечено еще несколько участков в восходящем отделе ободочной кишки и в области селезеночного изгиба, где на серозном покрове имеются темные пятна диаметром до 5 мм. При манипуляции с кишкой в двух из этих мест образовались еще перфорационные отверстия.

Интраоперационная картина: ПМК, множественные острые перфоративные язвы ободочной кишки, разлитой серозно-фибринозный перитонит. Учитывая множественность перфораций, распространенность видимых со стороны серозы язв, перитонит, выраженные нарушения гомеостаза, решено выполнить субтотальную колэктомию с выведением илеостомы. Проведена назоинтестинальная интубация – эвакуировано до 300,0 мл кишечного содержимого. Толстая кишка резецирована от илеоцекального угла до дистальной трети сигмовидной кишки, где изменения со стороны серозы признаны минимальными. В правой подвздошной области сформирована илеостома. Брюшная полость промыта и дренирована.

В ближайшем послеоперационном периоде несмотря на антибактериальную терапию отмечены клинические и лабораторные признаки продолжающегося вялотекущего неразрешающегося перитонита, в связи с чем через 48 часов выполнена программная санационная релапаротомия, при которой в брюшной полости отмечено до 300,0 мл мутного желтоватого выпота с хлопьями фибрина, обнаружена дилатация петель тонкой кишки до 3 см с сохранением ее перистальтической активности. Культи сигмовидной кишки состоятельна, сероза несколько отечна, признаков формирования новых язв нет. Илеостома состоятельна. Интраоперационный диагноз: *Продолжающийся вялотекущий серозно-фибринозный перитонит*. Брюшная полость промыта физиологическим раствором и санирована.

Пациентке продолжена антибактериальная терапия с учетом результатов посева на флору и чувствительность к антибиотикам, произведенного при первом оперативном вмешательстве. Пациентке назначены цефотаксим в дозе 6 г в сутки, метронидазол в дозе 500 мг каждые 8 часов в сочетании с ванкомицином в дозе 500 мг 4 раза в сутки на протяжении 10 дней, а также корректирующая терапия.

На фоне проводимого лечения состояние больной стабилизировалось. Корректированы диспротеинемия, гипокалиемия, нормализовались показатели общего анализа крови. Больная переведена на энтеральное питание при хорошем функционировании илеостомы. Операционная рана зажила, швы сняты. Больная была выписана под амбулаторное наблюдение на 25-е сутки.

При макроскопическом исследовании резецированной толстой кишки на всем ее протяжении выявлены множественные приподнятые плотно фиксированные серовато-желтоватые бляшки, которые при гистологическом исследовании представлены фибрином, слизью и лейкоцитами, к ним прилежат крипты с гиперпродукцией слизи; в собственной мышечной пластинке – воспалительный инфильтрат, распространяющийся на подслизистую оболочку (рис. 1).

Наряду с поверхностными некрозами слизистой оболочки имеются и глубокие язвенные дефекты слизистой оболочки с полиморфной клеточной реакцией и развитием вторичных васкулитов в виде фибриноидного некроза стенок сосудов с воспалительной инфильтрацией (рис. 2). Местами обнаруживаются язвенные дефекты, к которым прилежат сосуды с некрозом стенок, сопровождающимся кровотечением (рис. 3) Подобная гистологическая картина свидетельствует о ПМК, сопровождающемся развитием тяжелых деструктивных изменений стенки кишки.





Через полгода больная поступила в отделение для решения вопроса о реконструктивной операции – закрытии энтеростомы. При сборе анамнеза установлено, что на фоне соблюдения небольших ограничений в режиме питания илеостома хорошо функционировала. Выделение кишечного содержимого было фракционное, не более чем 3 раза в сутки, оформленной консистенции.

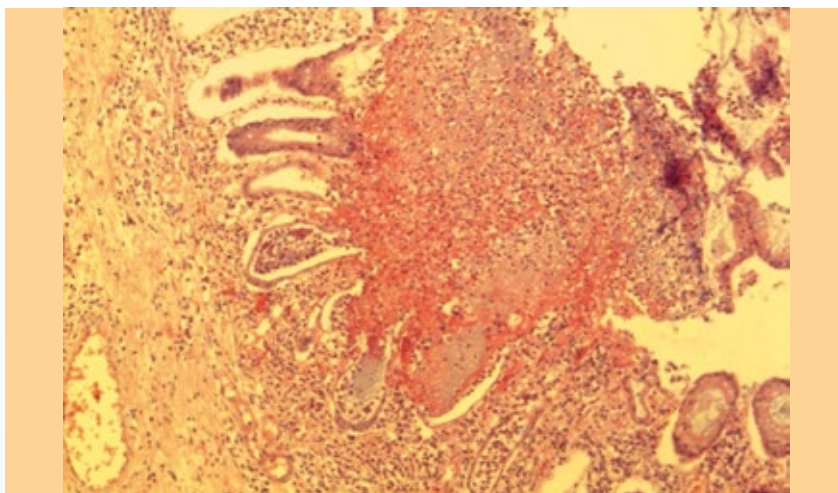
**Объективно.** Состояние больной удовлетворительное. Масса тела – 44 кг. Сознание ясное. Отмечаются признаки нарушения функциональности левой верхней конечности вследствие детского церебрального паралича. Кожные покровы бледно-розовой окраски. Отеков нет. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. ЧДД – 18 в минуту. Дыхание везикулярное. Пульс синхронный, ритмичный, частота – 78 ударов в минуту, АД – 115/80 мм рт. ст. Язык влажный.

**При осмотре.** Живот симметричный, равномерно участвует в акте дыхания. Видимая перистальтика, грыжевые выпячивания и расширение подкожных вен живота не определяются. При пальпации живот мягкий, не вздут, безболезненный во всех отделах. Энтеростома функционирует: поступает оформленное кишечное содержимое, по внешним характеристикам соответствующее калу.

В анализах крови общий белок сыворотки крови – 63 г/л, калий – 4,2 ммоль/л, гемоглобин – 118 г/л, лейкоциты –  $11,2 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты –  $3,4 \times 10^{12}/\text{л}$ .

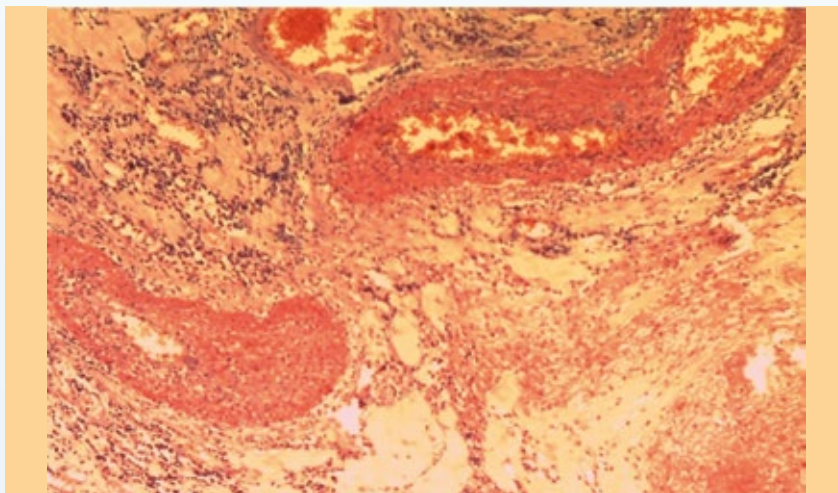
Пациентке выполнили ирригоскопию, при которой были контрастированы ампула прямой кишки и культи дистального отдела сигмовидной кишки без стойких дефектов наполнения.

После предоперационной подготовки пациентку оперировали. Произведена лапаротомия. В брюшной полости выпота нет, обнаружен выраженный спаечный процесс. Серозный покров видимых участков тонкой кишки



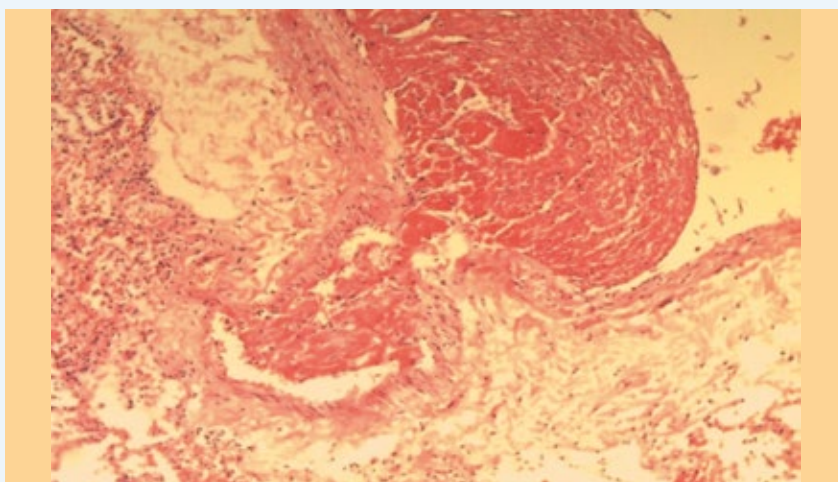
**Рисунок 1.** Гиперсекреция слизи в криптах. Здесь и далее – иллюстрации авторов

Примечание. На поверхности слизистой – фибрин с лейкоцитами. Гиперпродукция слизи в криптах. Воспалительная инфильтрация стенки кишки. Окраска гематоксилином и эозином  $\times 100$



**Рисунок 2.** Фибриноидный некроз и воспалительная инфильтрация сосудов подслизистой оболочки.

Примечание. Окраска гематоксилином и эозином  $\times 200$



**Рисунок 3.** Язвенный дефект с вовлечением стенки сосуда.

Примечание. На поверхности – сверток крови. Окраска гематоксилином и эозином  $\times 100$



не изменен. Тонкую кишку освободили от спаек и сращений на всем протяжении до илеостомы. Обнаружен и частично мобилизован участок ранее заглушенной сигмовидной кишки. Сформирован илеосигмоанастомоз бок в бок однорядным узловым швом. Послеоперационное течение без осложнений, стул – со вторых суток. При выписке стул – 3–4 раза в день.

### Заключение

ПМК – опасное заболевание, тяжелое течение которого может приводить к развитию перфорации толстой кишки, что требует неотложного хирургического вмешательства. Субтотальное удаление толстой кишки при ее перфорации у пациентов с ПМК является оправданным и наиболее целесообразным объемом хирургического вмешательства.

Развитие постколэктомической диареи не следует считать облигатным осложнением выключения из процесса пищеварения толстой и прямой кишок. Даже без проведения специальной парентеральной корригирующей терапии удастся избежать выраженных водно-электролитных нарушений и успешно провести восстановительный этап лечения у этой тяжелой группы пациентов.

### Список литературы:

1. Петрук М.Н., Нешитов С.П. Псевдомембранозный колит. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2009; 4: 55–60 [Petruk M.N., Neshitov S.P. Pseudomembranous colitis. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2009; 4: 55–60 (in Russian)]
2. Дорофеев А.Э., Дядык Е.А., Рассохина О.А. Псевдомембранозный колит: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. 2011; 3(375): 5–8 [Dorofeev A.E., Dyadyk E.A., Rassokhina O.A. Pseudomembranous colitis: etiopathogenesis, clinical profile, diagnosis, and management. News of Medicine and Pharmacy. Gastroenterology. 2011; 3(375): 5–8 (in Russian)]
3. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Антибиотик-ассоциированная диарея: актуальность проблемы, профилактика и терапия. Архивъ внутренней медицины. 2013; 2(10): 46–53 [Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A. Antibiotic-associated diarrhea: topicality, prevention and therapy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2013; 2(10): 46–53 (in Russian)] DOI: 10.20514/2226-6704-2013-0-2-46-53
4. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции Clostridium difficile. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002; 4(3): 200–32 [Lobzin Yu.V., Zakharenko S.M., Ivanov G.A. A contemporary view of clostridium difficile infection. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 002; 4(3): 200–32 (in Russian)]
5. Фоминых Ю.А., Пахомова И.Г. Антибиотик-ассоциированные состояния в медицинской практике: актуальность проблемы, пути решения. РМЖ. 2012; 20(15): 754–7 [Fominykh Yu.A., Pakhomova I.G. Antibiotic-associated conditions in medical practice: topicality and solutions. RMJ. 2012; 20(15): 754–7 (in Russian)]



УДК: 616-08-039.73:

## Применение препарата «Фортификат Форте» в комплексной терапии хронических диффузных заболеваний печени



**Е.А. Славко, Г.А. Исмаилова**

АО «Казахский Медицинский Университет Непрерывного образования»,  
г. Алматы, Казахстан

Комплексная терапия хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) включает два основных направления: этиотропная терапия, направленная на подавление и элиминацию возбудителя заболевания, и патогенетическая терапия, целью которой является адекватная фармакологическая коррекция универсальных, мультифакторных и разновременных звеньев патогенеза. К препаратам, оказывающим восстанавливающее и регенерирующее действие на структуру и функции клеточных мембран, что обеспечивает торможение процесса деструкции гепатоцитов, относятся эссенциальные фосфолипиды (EPL). Одним из таких препаратов является препарат «Фортификат форте», который является биологической активной добавкой к пище, содержащий в своем составе в качестве действующих веществ EPL. В связи с этим представляет интерес изучение эффективности действия препарата «Фортификат форте» на динамику клинических симптомов и лабораторных показателей при различных заболеваниях печени.

Целью данной работы явилось изучение эффективности применения препарата «Фортификат форте» в качестве патогенетической терапии у пациентов с ХДЗП.

При мониторинге 100 пациентов с ХДЗП различной этиологии, получающих в качестве патогенетической терапии препарат «Фортификат форте» в суточной дозе 1,5 г в течение 1 месяца, показана положительная динамика клинико-биохимических показателей, что свидетельствует об эффективности данного препарата. Таким образом, препарат «Фортификат форте» может быть рекомендован в составе комплексной терапии ХДЗП.

**Ключевые слова:** хронические диффузные заболевания печени, неалкогольная жировая болезнь печени, лекарственно-индуцированные поражения печени, аутоиммунные заболевания печени, первичный билиарный холангит, эссенциальные фосфолипиды, фортификат форте, фиброз печени, цирроз печени, биохимическая активность.

Е.А. Славко, Г.А. Исмаилова

АҚ «Қазақ Медициналық Үздіксіз білім беру Университеті» Алматы қ., Қазақстан

### **«Фортификат Форте» дәрі-дәрмекті бауырдың созылмалы диффузды ауруының кешенді терапиясында қолдануы**

Бауырдың созылмалы диффузды ауруының (БСДА) кешенді терапиясы екі негізгі бағытты қамтиды: этиотропты ем, аурудың қоздырғышын басу және жоюға бағытталған, және патогенетикалық ем, оның мақсаты әмбебап, мультифакторлы және көп уақытты патогенез байланыстарын адекватты фармакологиялық түзету болып табылады. Маңызды фосфолипидтер (EPL) – бұл гепатоциттердің жойылуын тежейтін жасуша мембраналарының құрылымы мен қызметін қалпына келтіретін және регенерациялық әсер ететін дәрілерге жатады. Осы дәрі-дәрмектердің бірі «Фортификат форте» - белсенді форма ретінде маңызды фосфолипидтерден тұратын биологиялық белсенді тағам қоспасы болып табылатын препараты. Осыған байланысты бауырдың түрлі ауруларындағы клиникалық симптомдар мен синдромдардың зертханалық белгілерінің динамикасына «Фортификат форте» препаратының тиімділігін зерттеу қызығушылық тудырады. Бұл жұмыстың мақсаты бауырдың созылмалы аурулары бар науқастарға патогенетикалық терапия ретінде «Фортификат форте» препаратын қолдану тиімділігін зерттеу болды.

Әр түрлі этиологиялы БСДА бар 100 пациентті бақылау кезінде, «Фортификат форте» препаратын 1 ай ішінде тәулігіне 1,5 г дозада патогенетикалық терапия ретінде қабылдағанда, клиникалық-биохимиялық көрсеткіштердің оң динамикасы көрсетілген, бұл осы препараттың жеткілікті жоғары тиімділігін көрсетеді.

Түйінді сөздер: бауырдың созылмалы диффузды ауруы, алкогольсіз бауыр майлы ауруы, бауырдың дәрілік зақымдануы, бауырдың аутоиммунды аурулары, біріншілік билиарлы холангит, маңызды фосфолипидтер, фортификт форте, бауыр фиброзы, бауыр циррозы, биохимиялық белсенділік.

Y.A. Slavko, G.A. Ismailova

JSC «Kazakh Medical University of Continuing Education», Almaty, Kazakhstan

### Application of the «Fortifikat Forte» in the comprehensive therapy in chronic diffuse liver diseases

Complex therapy of chronic diffuse liver diseases (CDLD) includes two main routes: etiotropic therapy aimed at suppressing and eliminating the causative agent of the disease, and second route is an adequate pharmacological correction of universal, multifactorial and multi-temporal elements of the pathogenesis as a part of pathogenetic therapy.

To the agents that have a restorative and regenerative effect on the structure and function of cell membranes, which inhibits the destruction of hepatocytes, can be included essential phospholipids (EPL)

«Fortifikat Forte», which is a biologically active food supplement, containing essential phospholipids as active substances, is one of these kind of medications. In this regard, it is of interest to study the effectiveness of the drug «Fortifikat forte» on the dynamics of clinical symptoms and laboratory signs of syndromes in various liver diseases.

The aim of this work was to study the effectiveness of the use of the drug «Fortifikat Forte» as pathogenetic therapy in patients with chronic liver diseases. In 100 monitored patients with CDLD of various etiology, receiving the drug «Fortifikat Forte» as a pathogenetic therapy in a daily dose of 1.5 g for 1 month, a positive dynamics of clinical and biochemical indicators were observed, which reflects a fairly high efficacy of this drug.

**Key words:** chronic diffuse liver diseases, non-alcoholic fatty liver disease, drug-induced liver damage, autoimmune liver diseases, primary biliary cholangitis, essential phospholipids, fortifikat forte, liver fibrosis, liver cirrhosis, biochemical activity.

### Введение

Комплексная терапия ХДЗП включает два основных направления: этиотропная терапия, направленная на подавление и элиминацию возбудителя заболевания, и патогенетическая терапия, целью которой является адекватная фармакологическая коррекция универсальных, мультифакторных и разновременных звеньев патогенеза. Патогенетическая терапия, проводимая при ХДЗП, направлена на предупреждение прогрессирования заболевания и развития осложнений.

Среди лекарственных препаратов, применяемых в комплексной терапии заболеваний печени, выделяют группу препаратов, действие которых направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенеративных процессов в печени, получивших обобщающее название «гепатопротекторы».

EPL оказывают восстанавливающее и регенерирующее действие на структуру и функции клеточных мембран, что обеспечивает торможение процесса деструкции гепатоцитов.

Доказательная база эффективности действия EPL при ХДЗП основывается на результатах 39 клинических исследований (12 частично рандомизированных исследований с

открытым контролем, одно слепое и два двойных слепых исследования) и 9 клинических обзоров [1].

EPL – это сложные вещества природного происхождения, представляющие собой диглицериновые эфиры холинфосфорной кислоты (фосфатидилхолин) и ненасыщенные жирные кислоты (линолевая, линоленовая, олеиновая). Препараты EPL обладают мембранотропными свойствами; метаболическим и гепатопротекторным действием; регулируют липидный и углеводный обмен. EPL являются основными элементами в структуре клеточной оболочки и клеточных органелл (митохондрий). В механизме гепатопротекторного действия важная роль принадлежит заместительному эффекту. EPL улучшают функциональное состояние печени. При нарушении метаболизма печени EPL обеспечивают поступление готовых к усвоению высокоэнергетических фосфолипидов, которые идеально сочетаются с эндогенными фосфолипидами по химической структуре. Они в основном проникают в клетки печени, внедряясь в их мембраны.

Под влиянием EPL улучшаются клинко-биохимические показатели, характерные для жировой дистрофии печени, хронических гепатитов различной этиологии, цирроза печени. При этих заболеваниях нарушается детоксикационная функция печени, а также снижается резистентность гепатоцитов к ток-

сическим воздействиям и функция антиоксидантной системы организма. Применение EPL ведет к нормализации структурно-функциональной целостности клеточных мембран гепатоцитов и позволяет восстановить нормальный метаболизм клетки. Применение EPL в комплексной терапии ХДЗП приводит к значительному улучшению биохимических показателей цитолиза, а также к уменьшению некроза и воспаления.

Спектр активности EPL при ХДЗП заключается в следующих механизмах:

- восстановление и сохранение целостности мембран гепатоцитов;
- активизация мембранных фосфолипидзависимых ферментов;
- улучшение метаболизма липидов в ходе синтеза липопротеинов в печени;
- активация синтеза РНК, нормализация метаболизма белков;
- повышение содержания гликогена в печени;
- повышение детоксикационного экскреторного потенциала (детоксикационной функции печени);
- преобразование нейтральных жиров и холестерина в легко метаболизирующиеся формы;
- уменьшение уровня энергетических затрат печени;
- уменьшение и исчезновение жировой инфильтрации гепатоцитов;
- антифибротические эффекты (уменьшение риска развития со-





единительной ткани: фиброза и цирроза печени);

- стабилизация физико-химических свойств желчи.

EPL обладают благоприятным профилем безопасности. Они хорошо переносятся больными и при длительном приеме редко вызывают побочные эффекты. Препараты EPL разрешены к приему в детском и пожилом возрасте.

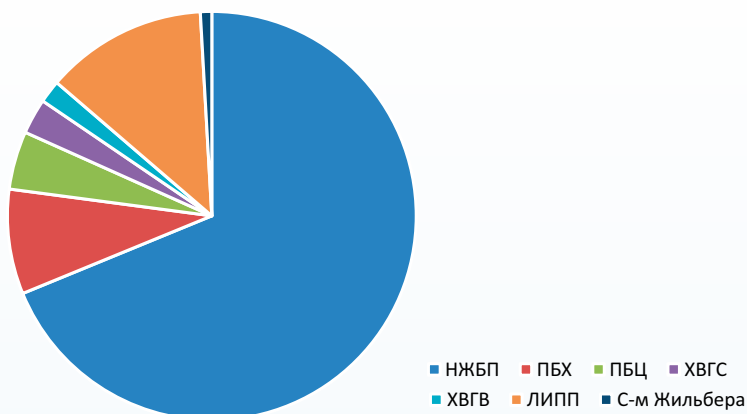
В связи с этим представляет интерес оценить эффективность применения в комплексной терапии ХДЗП препарата «Фортификат форте», который является биологически активной добавкой к пище и содержит в своем составе в качестве действующих веществ EPL. Преимуществом препарата «Фортификат форте» является оптимальное соотношение компонентов EPL, количественное содержание активного вещества – фосфатидилхолина, дозировка препарата 750 мг, в 2 раза превышающая все имеющиеся на рынке дозировки, наличие европейского сертификата I.P. (identity preservation).

**Целью данной работы** явилось изучение эффективности применения препарата «Фортификат форте» в качестве патогенетической терапии у пациентов с ХДЗП.

### Материалы и методы

Нами обследовано 100 пациентов с заболеваниями печени различной этиологии: неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), лекарственно-индуцированным поражением печени (ЛИПП), хроническим вирусным гепатитом, первичным билиарным холангитом (ПБХ) и циррозом (ПБЦ). Диагноз верифицировался на основании клинко-анамнестических данных, а также результатов лабораторного и инструментального обследования в соответствии с рекомендациями Протоколов диагностики и лечения заболеваний печени, утвержденных уполномоченными органами Республики Казахстан.

Всем пациентам в качестве патогенетической терапии был назначен препарат «Фортификат форте» в дозе 1 капсула 3 раза в день продолжительностью 1 месяц. Критерием назначения препарата явилась



**Рисунок 1.** Нозологическая структура заболеваний печени

минимальная или слабовыраженная биохимическая активность, которая оценивалась по показателям аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), отсутствию аллергических реакций к компонентам препарата.

Клиническая симптоматика оценивалась по анамнестическим данным и результатам объективного обследования.

Биохимическая активность патологического процесса в печени оценивалась по уровню аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), выраженность холестаза – по показателям билирубина (общего, конъюгированного и неконъюгированного), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТП).

Жировой обмен оценивался по показателям липидограммы (уровень общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности).

При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) оценивали эхогенность, размеры печени, диаметр сосудов печени и селезенки, размеры селезенки. Для определения стадии фиброза печени пациентам проводили непрямую эластометрию печени.

### Результаты и обсуждение

Нозологическая структура среди 109 наблюдаемых пациентов выглядела следующим образом: 75 пациентов с НАЖБП (68,8 %), 9 пациентов с ПБХ (8,3 %), 5 пациентов с ПБЦ (4,6 %), 3 пациента с ХВГС (2,8 %), 2 пациента с ХВГВ (1,8 %), 14 пациентов с ЛИПП (12,8 %), 1 пациент (0,9 %) с Синдромом Жильбера (рис. 1).

Среди обследуемых преобладали лица женского пола – 68 пациентов (62,4 %), и 41 пациент мужского пола (37,6 %).

По возрастному составу преобладали пациенты среднего и пожилого возраста. Согласно классификации ВОЗ, среди пациентов были лица молодого (25-44 лет) возраста 13,8 %, среднего (44-60 лет) возраста 34,9 % и пожилого (60-74 лет) возраста 51,3 %.

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто отмечалась сочетанная патология органов пищеварительной системы (хронический гастрит, панкреатит, холецистит) – у 87,2 % пациентов, артериальная гипертензия диагностирована у 19,3 %, избыточная масса тела и ожирение наблюдалось в 47,7 % случаев, сахарный диабет 2 типа – у 39,4 % пациентов, сочетание с ревматоидным артритом в 1,8 % случаев.

Такие неспецифические для поражения печени симптомы, как слабость, утомляемость наблюдались в 100 % случаев, диспепсические проявления у 32 % пациентов.

У большинства пациентов, в 96,3 % случаев (105 случаев), наблюдалась слабовыраженная биохимическая активность, минимальная активность – у 4 (3,7 %) пациентов.

Среди симптомов холестаза преобладал кожный зуд – в 12,8 % случаев (14 пациентов), легкая желтуха наблюдалась у 18 пациентов (16,5 %). Биохимические признаки холестаза определялись в виде гипербилирубинемии у 18 пациентов (16,5 %), повышения активности ЩФ у 23 пациентов (21,1 %) и ГГТП у 21 пациента (19,3 %), гиперхоло-

стеринемия наблюдалась у 19 пациентов (17,4 %).

Иммуновоспалительный синдром клинически характеризовался гепатомегалией, которая была выявлена у 19 пациентов (17,4 %).

По результатам непрямой эластометрии стадия фиброза печени F1 (5,9-7,2 кПа) определена у 13,8 % пациентов и F2 (эластичность 7,2-9,5 кПа) – у 56,9 % пациентов, F3 (9,6-12,5 кПа) – у 18,3 %, F4 (12,6 кПа) – у 11 % (рис. 2).

На момент исследования пациенты принимали препараты базисной терапии (глюкозоснижающие, гипотензивные, статины), другие препараты, за исключением «Фортификат форте», обладающие гепатопротективным действием, были исключены. Всем пациентам был назначен препарат «Фортификат форте» по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение одного месяца.

После курса лечения оценка эффективности терапии препаратом «Фортификат форте» проводилась по результатам клинических данных, биохимического анализа крови и данных ультразвукового исследования гепатобилиарной системы.

Около 97 % пациентов отметили уменьшение слабости, повышение работоспособности. Нормализация трансаминаз произошла у 95 пациентов (90,1 % случаев), снижение показателей цитолиза наблюдалось у 5 (4,8 % случаев).

У 7 пациентов (38,9 %) нормализовались показатели билирубина, снижение показателей ГГТП определено у 7 пациентов (33,3 %), ЩФ – у 9 (39,1 %).

На фоне приема препарата «Фортификат форте» отмечена по-

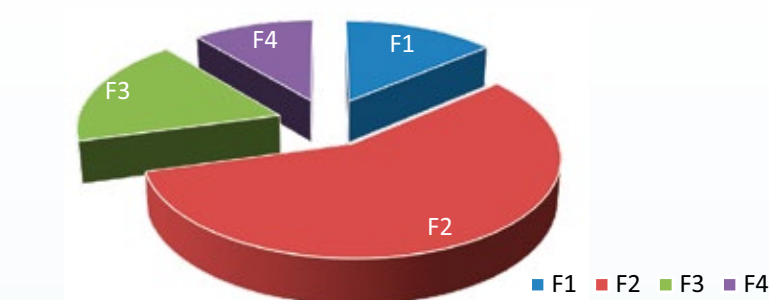


Рисунок 2. Стадии фиброза печени у пациентов с ХДЗП

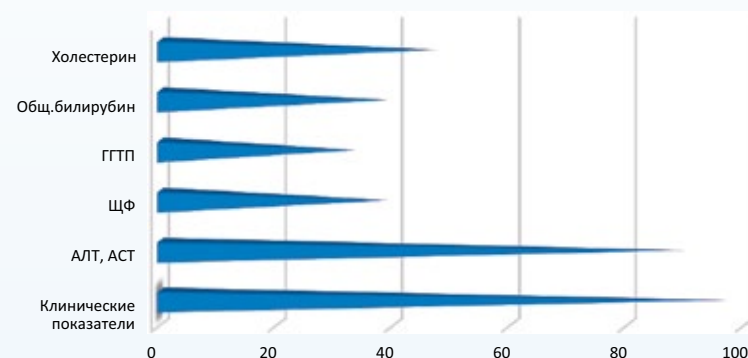


Рисунок 3. Нормализация клинических и лабораторных показателей у пациентов с ХДЗП при применении препарата «Фортификат форте»

ложительная динамика изменений показателей липидного обмена: показатель холестерина нормализовался у 9 пациентов (47,4 %), снизился – у 8 пациентов (42,1 %).

Значимой динамики при ультразвуковом исследовании печени не было выявлено, что связано с коротким интервалом при проведении исследований – в течение 1 месяца после приема препарата.

### Выводы

Применение препарата «Фортификат форте», который содержит в своем составе эссенциальные фосфолипиды из соевых

бобов, в суточной дозе 1,5 г в сутки в течение 1 месяца в качестве патогенетической терапии различных нозологических форм ХДЗП показало положительную динамику клинических данных, нормализацию и снижение показателей цитолиза, липидного обмена и в меньшей степени холестатического синдрома.

Таким образом, полученные результаты исследования и проведенный анализ литературы позволяют рекомендовать применение препарата «Фортификат форте» в качестве патогенетической терапии при ХДЗП.

### Список литературы:

1. Karl-Josef Gundermann, Simon Gundermann, Marek Drozdziak, 1 and VG Mohan Prasad. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. Clin Exp Gastroenterol. 2016; 9: 105–117.
2. Igor V Maev, Aleksey A Samsonov, Liudmila K Palgova, Chavdar S Pavlov, Elena Shirokova, and Kirill M Starostin, 5 Real-world comorbidities and treatment patterns among patients with non-alcoholic fatty liver disease receiving phosphatidylcholine as adjunctive therapy in Russia. BMJ Open Gastroenterol. 2019; 6(1): e000307.
3. Dajani AI1, Abu Hammour AM2, Zakaria MA3, Al Jaber MR4, Nounou MA5, Semrin AI6. Arab J Gastroenterol. 2015 Sep-Dec;16(3-4):99-104. doi: 10.1016/j.ajg.2015.09.001. Epub 2015 Nov 14.
4. Butov MA, Vasilevskaia AS, Maslova OA, Mnikhovich MB. Essential phospholipids in the treatment of alcohol-related liver disease: clinical and experimental study Eksp Klin Gastroenterol. 2014;(10):28-32.
5. Gundermann K.J., Kuenker A., Kuntz E., Drozdziak M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Pharmacol Rep. 2011;63(3):643–59.
6. Dajani A.I., Abu Hammour A.M., Zakaria M.A., Al Jaber M.R., Nounou M.A., Semrin A.I. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. Arab. J. Gastroenterol. 2015;16(3-4):99–104.

# ФОРТИФИКАТ

Эссенциальные фосфолипиды 750 мг 30 капсул, 33 г  
Биологически активная добавка к пище.  
Не является лекарством

*форте*



## ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ:

- Поддерживает нормальную работу печени;
- Нормализуют метаболизм липидов и белков;
- Улучшают процессы детоксикации печени;
- Помогает сохранить или восстанавливать структуру клеток печени.

БАДы не должны заменить разнообразное, сбалансированное питание и здоровый образ жизни. Женщинам в период беременности и кормления грудью следует проконсультироваться с врачом перед приемом эссенциальных фосфолипидов. Не рекомендуется применять людям с аллергической реакцией на сою и ее производные, поскольку эссенциальные фосфолипиды получают из соевых бобов.

Не превышать ежедневную рекомендуемую дозу.

Не использовать по истечении срока годности.

Хранить при температуре от 15°C до 25°C в оригинальной упаковке, в защищенном от света месте.

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

## ПРИМЕНЕНИЕ:

принимать во время еды по 1 капсуле 2 раза в день, капсулы глотать целиком, запивая стаканом воды.

## ОДНА ТАБЛЕТКА СОДЕРЖИТ:

активные вещества: лецитин сои (*Glycine hispida*), подсолнечное масло богатое эссенциальными фосфолипидами;

вспомогательные вещества: капсула (желатин, полисорб 85/70/00).

**УПАКОВКА:** по 15 капсул в блистеры.

По 2 блистера помещают в картонную коробку.

**СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года

---

## Производитель:

Laboratories Liconsa, S.A. Gran Via Carlos III, 98 7A planta  
08028 Barcelona, Испания.

## Организация, принимающая претензии на территории Республики

**Казахстан:** Представительство «Sun Pharmaceutical Industries Ltd.»,  
050008, г. Алматы, ул. Манаса 32 «А», Бизнес Центр «SAT» 6 этаж, офис 602,  
тел: +727 250-92-35, 250 33 64





## Польза завтрака преувеличена

Он не способствует поддержанию нормальной массы тела

Несмотря на распространенные убеждения и повсеместные медицинские рекомендации, завтрак, по всей видимости, не играет важной роли в поддержании нормальной массы тела — к такому выводу в ходе нового метаанализа пришли ученые из Школы общественного здоровья и профилактической медицины Университета Монаша (School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University), Мельбурн, Австралия. Они отметили, что не существует никаких доказательств того, что употребление завтрака снижает суточную калорийность питания и приводит к увеличению массы тела. Результаты исследования опубликованы в журнале «BMJ».

### Влияние завтрака на риск ожирения

В средствах массовой информации с 1917 г. завтрак называют наиболее важным приемом пищи, однако известно немного доказательств того, что такой режим питания можно рассматривать как работающую стратегию, которая приводит к уменьшению массы тела у взрослых людей с ожирением. В ходе данного метаанализа ученые под руководством доктора Кэтрин Зиверт (Katherine Sievert) изучили 13 рандомизированных контролируемых исследований, в том числе 7 работ, в которых изучали влияние завтрака на изменение массы тела.

Ученые отметили, что, несмотря на некоторые несоответствия между исследованиями, в целом у участников, пропускавших завтрак, масса тела была несколько больше, чем у тех, которые привыкли завтракать (в среднем — на 0,44 кг). В то же время исследователи заметили, что предписание к утреннему приему пищи, которое имело место в некоторых работах, приводило к тому, что общая калорийность питания участников, которые завтракали, была выше, чем у тех, которых просили воздержаться от приема пищи утром (в среднем — на 259,79 ккал/день). Авторы работы подчеркнули, что такие результаты свидетельствуют о том, что пропуск завтрака не связан с повышением энергетической ценности суточного рациона, как принято полагать.

### Трудности в интерпретации исследований

Авторы работы объяснили, что большинство проведенных ранее работ, в которых изучали влияние завтрака на поддержание нормальной массы тела, являются наблюдательными исследованиями, и в них не учитываются особенности образа жизни участников. Так, есть данные, позволяющие предположить, что факт регулярного употребления завтрака, указанный в наблюдательном исследова-

нии, отражает в широком смысле ведение здорового образа жизни. Такие участники обычно сознательно относятся к своему здоровью, они отличаются более высоким социально-экономическим статусом и с большей вероятностью завтракают, выбирая здоровую пищу.

Ученые отметили, что качество исследований, включенных в метаанализ, было невысоким, поэтому интерпретировать результаты им приходилось с осторожностью. Кроме того, основным объектом всех работ была оценка изменения массы тела, поэтому невозможно говорить о других многочисленных преимуществах, которые принято приписывать завтраку.

Исследователи допускают, что регулярное употребление завтрака может положительно сказываться на состоянии организма человека. Это отражено в целом ряде соответствующих национальных рекомендаций — например Академии питания и диетологии США (Academy of Nutrition and Dietetics, 2014), Британской диетологической ассоциации (British Dietetic Association, 2016), Ассоциации диетологов Австралии (Dietitians Association of Australia, 2013), профессиональных сообществ ряда других стран. Однако специалистам следует с осторожностью рекомендовать обязательный прием пищи утром взрослыми пациентами для похудения, поскольку это может оказывать противоположное действие.

### Влияет ли голодание на микрофлору кишечника?

В выводах к своему исследованию доктор К. Зиверт отметила, что в последнее время появляется все больше доказательств потенциальной эффективности интервального голодания для потери массы тела. Кроме того, может существовать связь между микрофлорой кишечника и временем приема пищи, а также типом пищи. Известно, что сообщество из 100 трлн кишечных микроорганизмов имеет свой циркадный ритм, который влияет на их состав и функции в состоянии голода и приема пищи.

Ученые подчеркнули, что в настоящее время только накапливаются данные о том, какую пользу могут принести микрофлоре кишечника короткие периоды голодания. В то же время пока еще не разработаны руководящие принципы, каждый может опробовать собственные эксперименты по режиму питания, например, пропускать завтрак, и при этом не причинять себе вреда.

Melville N. A. (2019) Benefits of breakfast in weight loss don't add up. Medscape, Jan. 30.

Sievert K., Hussain S.M., Page M.J. et al. (2019) Effect of breakfast on weight and energy intake: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ, 364: l42, Jan. 30. DOI: 10.1136/bmj.l42 [Epub. ahead of print].

Юлия Котикович

Редакция «Украинского медицинского журнала»



## Воспалительные заболевания кишечника обуславливают развитие психических расстройств

У женщин в послеродовой период.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и, в частности, болезнь Крона, связаны с повышенным риском развития послеродовых расстройств настроения и злоупотребления психоактивными веществами — к таким выводам в ходе нового исследования, результаты которого опубликованы в журнале «Gut», пришли ученые Детского госпиталя Восточного Онтарио (Children's Hospital of Eastern Ontario), Канада.

### Взаимосвязь воспаления и психических расстройств

Известно, что воспалительный процесс ассоциирован с развитием психических расстройств вне контекста беременности и родов. Так, повышенный уровень провоспалительных цитокинов и других маркеров воспаления повышает риск возникновения депрессивных и тревожных расстройств. В период беременности состояние иммунной системы изменяется, поэтому воспалительные процессы могут особо остро влиять на психологическое состояние.

Особого внимания заслуживают ВЗК — хронические иммуноопосредованные заболевания желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто данные заболевания развиваются на третьем десятилетии жизни, которое является наиболее репродуктивно активным у большинства женщин. Известно, что воспаление при ВЗК распространяется не только на желудочно-кишечный тракт, но и на другие органы и системы, такие как нервная и опорно-двигательная. В предыдущих работах ученые определили, что у пациентов с

ВЗК значительно повышен риск развития депрессивных и тревожных расстройств, возможно, вследствие влияния провоспалительных цитокинов или от постоянного стресса, который ежедневно сопровождает жизнь пациентов с ВЗК. Цель данной работы — оценка взаимосвязи между ВЗК и вероятностью развития психических патологий.

### Результаты исследования

В ходе данного исследования, проводившегося в 2002–2011 гг., ученые обследовали 3721 женщину с ВЗК, родившую одного ребенка в указанный период. Группу контроля составили 798 908 женщин без ВЗК, ставших матерями в то же время. Оказалось, что у женщин с ВЗК вероятность развития психических патологий в период беременности или в ранний послеродовой период составляла 22,7%, а у женщин без патологий кишечника — 20,4%. Ученые подсчитали, что женщины с ВЗК были более склонны к развитию психических заболеваний в послеродовой период (скорректированный относительный риск (ОР) 1,20), чем женщины без ВЗК, но повышение вероятности возникновения изучаемой патологии в период беременности не было статистически значимым. Женщины с болезнью Крона были подвержены более высокому риску (ОР 1,12) развития психических заболеваний, чем женщины без ВЗК, но величина их риска была не выше, чем у женщин с язвенным колитом. Самым высоким был риск в течение первых 90 дней после родов.

К факторам, ассоциированным с развитием психических заболеваний и злоупотреблением психоактивными веществами, ученые также отнесли возраст матери, год рождения ребенка и количество посещений врача в период беременности. Неонатальный абстинентный синдром значительно чаще отмечали у детей, рожденных женщинами с ВЗК, как отметили ученые, предполагая, что опиоиды являются предрасполагающим фактором злоупотребления психоактивными веществами. Они подчеркнули, что врачам следует обращать внимание на то, какие лекарственные препараты они назначают пациентам с ВЗК. Если возможно, то женщинам с болезнью Крона лучше избегать употребления опиоидных обезболивающих средств.

Руководитель работы Эрик И. Бенчимол (Eric I. Benchimol) подчеркнул, что очень важно, чтобы лечащие врачи осознавали величину риска развития психических нарушений для всех женщин, и особенно для пациенток с ВЗК.

Harding A. (2019) Postpartum substance abuse, mood disorders more common with IBD. Medscape, Jan. 28 ([www.medscape.com/viewarticle/908257](http://www.medscape.com/viewarticle/908257));

Vigod S.N., Kurdyak P., Brown H.K. et al. (2019) Inflammatory bowel disease and new-onset psychiatric disorders in pregnancy and post partum: a population-based cohort study. Gut. Jan. 09 [Epub. ahead of print].

Котикович Юлия

Редакция «Украинского медицинского журнала»

## Как голодание влияет на гены, метаболизм и циркадные ритмы организма

Обосновано позитивное влияние в отношении метаболических процессов в печени и скелетных мышцах, а также профилактики заболеваний, связанных с биологическим старением организма

### Циркадные ритмы и биологическое старение

Циркадные ритмы являются основой хронобиологии организма, поддерживая гомеостаз в ответ на изменения условий окружающей среды. Цикличность ритмов приема пищи, в свою очередь, также является разновидностью биоритмов функционирования систем, органов и тканей. Однако до настоящего времени оставалось неясным, каким образом ограничения в питании влияют на активность биоритмов организма.

В новом исследовании, проведенном учеными Калифорнийского университета в Ирвайне (University of California, Irvine), США, представлены доказательства того, что лечебное голодание оказывает позитивное влияние на циркадные ритмы организма, способствуя реструктурированию метаболических процессов в печени и скелетных мышцах, улучшая здоровое функционирование организма и являясь превентивным фактором в развитии заболеваний, связанных с биологическим старением. Статья по материалам исследования была опубликована в издании «Cell Reports».

### Хронобиология голодания

В своем исследовании ученые продемонстрировали, что транскрипционный физиологический ответ на лечебное голодание осуществляется через молекулярные механизмы, отличные от ограниченных по времени режимов питания. Прежде всего установлено, что голодание оказывает влияние на экспрессию основных генов и протеинов, функционирующих как часовые переключатели. Это приводит к замедлению ритмов физиологических регуляторных путей BMAL1 и REV-ERBa как в печени, так и в скелетных мышцах. Вторым по значимости стало описание явления, при котором режим голодания инициирует переключение временной экспрессии генов, благодаря активации определенных чувствительных к подобному физиологическому режиму факторов транскрипции, таких как GR, CREB, FOXO, TFEB и PPAR.

Кроме того, исследователям удалось получить эмпирические данные о том, что биоритмический геномный ответ на голодание устойчив при длительном голодании и обратим при возврате к привычному ритму питания.

Таким образом, авторы исследования пришли к заключению, что режим лечебного голодания фор-

мирует специализированную динамику транскрипционной координации между индивидуальными биоритмами организма и чувствительными к ритму питания метаболическими путями, что, в свою очередь, позволяет достигать перехода к специфичной для голодания временной регуляции экспрессии генов.

Комментируя результаты новой работы, руководитель исследования Паоло Сассоне-Корси (Paolo Sassone-Corsi), профессор биологической химии Медицинской школы Калифорнийского университета в Ирвайне, отметил: «Мы обнаружили, что голодание влияет на циркадные ритмы и клеточные ответы организма, что в целом определяет картину временной регуляции генов, характерной для голодания».

Впервые взаимосвязь циркадных ритмов и метаболических процессов в организме коллектив исследователей под руководством П. Сассоне-Корси была продемонстрирована около 10 лет назад, когда были описаны метаболические пути, в которых циркадные протеины модулируют свою активность в ответ на изменения клеточного энергообеспечения. Дизайн нового исследования предполагал наблюдение за лабораторными животными, которых подвергали 24-часовым периодам голодания. В ходе эксперимента у лабораторных мышей отмечалось снижение уровня потребления кислорода, коэффициента дыхательного обмена и расхода энергии. Однако указанные показатели полностью восстанавливались до физиологических значений при возобновлении кормления животных, что совпадало с результатами наблюдений у людей.

### Перспективы хрономедицины

«Реорганизация регуляции генов на фоне голодания может формировать условия более перmissive генетической экспрессии — уровня функционирования генома, позволяющего прогнозировать предстоящее потребление пищи и тем самым стимулировать новый ритмический цикл экспрессии генов. Другими словами, голодание может способствовать глубокому перепрограммированию различных клеточных ответов. Исходя из этого, регламентированное голодание в определенное время будет иметь важное терапевтическое значение в регуляции клеточных функций и в конечном итоге — для поддержания оптимального функционирования организма и профилактики заболеваний, связанных с биологическим старением», — объяснил профессор П. Сассоне-Корси.

Kinouchi K., Magnan C., Ceglia N. et al. (2018) Fasting Imparts a Switch to Alternative Daily Pathways in Liver and Muscle. *Cell. Rep.*, 25 (12): 3299–3314.

University of California — Irvine (2019) How fasting can improve overall health: Protects against aging-associated diseases. *ScienceDaily*, Jan. 15.

Наталья Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала»



Медицинское объединение профессионального роста  
Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова  
Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК  
Ассоциация неврологов  
Ассоциация специалистов респираторной медицины  
Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК  
Общество специалистов гепатологического и гастроэнтерологического профиля

# XV Международный конгресс ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



**7-8 сентября  
2022**  
г. Алматы

Регистрация с 6 августа  
по 7 сентября 2022 г.

Страница Конгресса:  
<https://congress.chil.kz>

**Участие БЕСПЛАТНО!**

**В ОНЛАЙН-РЕЖИМЕ,  
ПРЯМАЯ ТРАНСЛЯЦИЯ**

По вопросам участия обращайтесь:

☎ +7 (775) 820 41 44, +7 (747) 556 27 87 – Абаева Лаура

✉ [laura.abayeva@mail.ru](mailto:laura.abayeva@mail.ru)

t.me/chelovekilekarstvokz

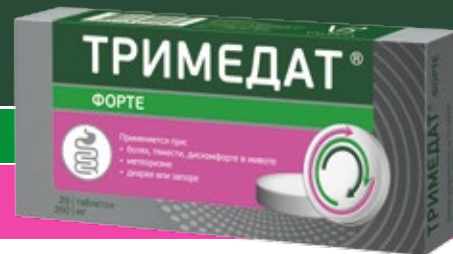
🌐 [www.chil.kz](http://www.chil.kz)

📘 Человек-Лекарство-Казахстан

# ТРИМЕДАТ®

## ФОРТЕ

### Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)



#### УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан»  
от «28» 04 2020 г. № N028505

#### ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Тримедат® форте

#### МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Тримебутин

#### ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ДОЗИРОВКА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг

#### ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения функциональных желудочно-кишечных расстройств. Препараты для лечения функциональных расстройств кишечника. Синтетические холиноблокаторы – эфиры с третичной аминогруппой. Тримебутин.  
Код АТХ: A03AA05

#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Симптоматическое лечение боли, спазмов и дискомфорта в области живота, ощущения вздутия (метеоризма), моторных расстройств кишечника с изменением частоты стула (диарея или запор), диспепсии, изжоги, отрыжки, тошноты, рвоты, связанных с функциональными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта и желчных путей (неэрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; желчнокаменная болезнь; дисфункция желчевыводящих путей; синдром раздраженного кишечника; дисфункция сфинктера Одди, постхолецистэктомический синдром).
- Послеоперационная паралитическая кишечная непроходимость.

#### ПЕРЕЧЕНЬ СВЕДЕНИЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДО НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ

##### Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.
- Период беременности.
- Детский возраст до 12 лет (для данной лекарственной формы).

##### Необходимые меры предосторожности при применении

Препарат Тримедат® форте следует применять с осторожностью в период грудного вскармливания, так как отсутствуют данные о его способности проникать в грудное молоко.

##### Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Лекарственное взаимодействие препарата Тримедат® форте не описано.

##### Специальные предупреждения

Специальные предупреждения отсутствуют.

##### Применение во время беременности и лактации.

В экспериментальных исследованиях не выявлено данных о тератогенности и эмбриотоксичности препарата. Тем не менее, в связи с отсутствием необходимых клинических данных, применение препарата Тримедат® форте в период беременности противопоказано.

Препарат Тримедат® форте следует применять с осторожностью в период грудного вскармливания, так как отсутствуют данные о его способности проникать в грудное молоко.

**Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.**

Препарат не оказывает седативного действия, не влияет на скорость психомоторной реакции и может использоваться у лиц различных профессий, в том числе требующих повышенного внимания и координации движений. Однако, учитывая возможные побочные действия, которые могут влиять на указанные способности (головокружение и другие), следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности.

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

##### Режим дозирования

Взрослым и детям старше 12 лет по 1 таблетке.

##### Метод и путь введения

Внутрь, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным для проглатывания таблетки количеством жидкости.

##### Частота применения с указанием времени приема

2 раза в день с перерывом в 12 часов.

##### Длительность лечения

Курс лечения абдоминальной боли, связанной с функциональными заболеваниями пищеварительного тракта и желчных путей – 28 дней.

При необходимости длительность приема препарата может быть увеличена. Перерыва между курсами приема препарата не требуется.

Для предупреждения рецидива синдрома раздраженного кишечника после проведенного курса лечения в период ремиссии рекомендуется продолжить прием в дозе 300 мг в сутки в течение 12 недель.

#### Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Случаев передозировки препарата Тримедат® форте до настоящего времени не зарегистрировано.

**Лечение:** отмена препарата, промывание желудка, назначение активированного угля, симптоматическая терапия. Специфические антидоты отсутствуют.

#### Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

В случае пропуска отдельных доз не следует принимать двойную дозу препарата.

#### Указание на наличие риска симптомов отмены

О случаях симптомов отмены до настоящего времени не сообщалось.

**Обратитесь к врачу или фармацевту за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.**

#### Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае (при необходимости)

Частота не известна

- Сухость во рту, неприятные вкусовые ощущения, диарея, диспепсия, тошнота, запор
- сонливость, усталость, головокружение, головная боль, беспокойство
- задержка мочи, нарушения менструального цикла, кожная сыпь, болезненное увеличение грудных желез.

#### При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан»  
<http://www.ndda.kz>

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

##### Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит:

**активное вещество:** тримебутин малеат – 300 мг;  
**вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая повидон (К 25) гипромеллоза магния стеарат  
**состав оболочки:** Опадрай II 85F18422: поливиниловый спирт частично гидролизированный, макрогол-3350, титана диоксид Е 171, тальк.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета с выдавленным символом в виде двух каплеобразных элементов на одной стороне. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

##### Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке с перфорацией из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2 контурные упаковки вместе с инструкцией по применению на русском и казахском языках помещают в пачку из картона.

##### Срок хранения

2 года. Не применять по истечении срока годности.

##### Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

#### УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Отпускают без рецепта.

#### СВЕДЕНИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

Акционерное общество «Валента Фармацевтика» (АО «Валента Фарм»)

141101, Россия, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.

Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63

Электронный адрес: [moscowoffice@valentapharm.com](mailto:moscowoffice@valentapharm.com)

#### ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Акционерное общество «Валента Фармацевтика» (АО «Валента Фарм»)

141101, Россия, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.

Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63

Электронный адрес: [moscowoffice@valentapharm.com](mailto:moscowoffice@valentapharm.com)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**  
ТОО «Валента Азия»

Республика Казахстан, 050009, город Алматы, Алмалинский район, проспект Абая, дом № 151, офис № 1102

Тел./факс: +7 (727) 3341551 вн. 4027

Моб. +7 771 779 79 37

Электронный адрес: [asia@valentapharm.com](mailto:asia@valentapharm.com)

# ТРИМЕДАТ®

## ФОРТЕ

### Дәрілік препаратты қолдану жөніндегі нұсқаулық (Қосымша-парақ)



«Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі  
Тауарлар мен көрсетілетін қызметтердің сапасы мен  
қауіпсіздігін бақылау комитеті» РММ төрағасының  
2020 ж. «28» 04 № N028505 бұйрығымен  
**БЕКІТІЛГЕН**

#### САУДАЛЫҚ АТАУЫ

Тримедат® форте

#### ХАЛЫҚАРАЛЫҚ ПАТЕНТТЕЛМЕГЕН АТАУЫ

Тримебутин

#### ДӘРІЛІК ТҮРІ, ДОЗАЛАНУЫ

Босап шығуы ұзаққа созылатын, үлбірлі қабықпен қапталған 300 мг таблет-  
калар

#### ФАРМАКОТЕРАПИЯЛЫҚ ТОБЫ

Ас қорыту жолы және зат алмасу. Асқазан-ішек қызметінің бұзылыстарын ем-  
деуге арналған препараттар. Ішек қызметінің бұзылыстарын емдеуге арналған  
препараттар. Синтетикалық холиноблокаторлар - үлтік амин тобы эфирлері.  
Тримебутин.

АТХ коды: A03AA05

#### ҚОЛДАНЫЛУЫ

- Іш аймағының ауыруын, түйілуін және жайсыздықты, кебу сезімін (метеоризмді), нәжіс жиілігінің өзгеруімен ішектің моторлық бұзылыстарын (диарея немесе іштің қатуы), асқазан-ішек жолы және өт жолдары ағзаларын (гастроэзофагеальді рефлюксті аурудың эрозиялық емес формасы; өт-тас ауруы; өт шығару жолдарының дис-  
функциясы; ішектің тітіркену синдромы; Одди сфинктерінің дисфунк-  
циясы, холецистэктомиядан кейінгі синдром) қызметінің ауруларымен байланысты диспепсияны, қыжылды, кекіруді, жүрек айнуын, құсуды  
симптоматикалық емдеу.
- Операциядан кейінгі ішектің салданып бітелуі.

#### ҚОЛДАНУДЫ БАСТАҒАНҒА ДЕЙІН ҚАЖЕТТІ МӘЛІМЕТТЕР ТІЗБЕСІ

##### Қолдануға болмайтын жағдайлар

Әсер ететін затқа немесе қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары  
сезімталдық.  
Жүктілік кезеңі.

12 жасқа дейінгі балалар (осы дәрілік түрі үшін).

Қолдану кезіндегі қажетті сақтық шаралары  
Тримедат® форте препаратын емшек емізу кезеңінде сақтықпен қолдану  
қажет, себебі оның емшек сүтіне өту қабілеті туралы деректер жоқ.

##### Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Тримедат® форте препараттарының дәрілік өзара әрекеттесуі сипатталмаған.

##### Арнайы ескертулер

Арнайы ескертулер жоқ.

##### Жүктілік және лактация кезінде қолдану

Тәжірибелік зерттеулерде препараттың тератогенділігі мен эмбриоуыттылығы  
туралы деректер анықталған жоқ. Дегенмен, қажетті клиникалық деректердің  
жоқтығына байланысты Тримедат® форте препаратын жүктілік кезеңінде  
қолдануға болмайды.

Тримедат® форте препаратын емшек емізу кезеңінде сақтықпен қолдану  
қажет, себебі оның емшек сүтіне өту қабілеті туралы деректер жоқ.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару  
қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Препарат тыныштандыратын әсер етпейді, психомоторлық реакцияның  
жылдамдығына әсер етпейді және, тұлғалардың, оның ішінде зейін қоюды  
және қимыл-қозғалыс үйлесімін қажет ететін түрлі кәсіптерінде пайдалануға  
болады. Дегенмен, көрсетілген қабілеттерге (бас айналуы және басқалары)  
әсер етуі мүмкін ықтимал жағымсыз әсерлерді ескере отырып, автокөлікті  
басқару және басқа қауіптілігі зор қызмет түрлерімен айналысқан кезде сақ  
болу қажет.

#### ҚОЛДАНУ БОЙЫНША ҰСЫНЫМАР

##### Дозалау режимі

Ересектер мен 12 жастан асқан балаларға 1 таблеткадан.

##### Енгізу әдісі және жолы

Ішке, таблетканы жұтуға жеткілікті сұйықтықтың мөлшерін іше отырып,  
тамақтану уақытына қарамастан қабылдайды.

##### Қабылдау уақытын көрсетумен қолдану жиілігі

12 сағат аралықпен күніне 2 рет.

##### Емдеу ұзақтығы

Ас қорыту жолының және өт шығару жолдары қызметінің ауруларымен байла-  
нысты абдоминальді ауыруды емдеу курсы – 28 күн.

Қажет болған жағдайда препаратты қабылдау ұзақтығы ұзартылуы мүмкін.  
Препаратты қабылдау курсының арасында үзілістің қажеті жоқ.

Жүргізілген емдеу курсынан кейін тітіркенген ішек синдромы қайталануының  
алдын алу үшін ремиссия кезеңінде 12 апта бойы тәулігіне 300 мг дозада  
қабылдауды жалғастыру ұсынылады.

#### Артық дозалану жағдайында қабылдау қажет шаралар

Тримедат® форте препаратымен артық дозалану жағдайлары қазіргі уақытқа  
дейін тіркелмеген.

Емі: препарат қабылдауды, асқазанды шаю, белсендірілген көмірді  
тағайындау, симптоматикалық ем. Арнайы антидоты жоқ.

#### Дәрілік препараттың бір немесе бірнеше дозаларын жіберіп алғанда қажетті шаралар

Жекелеген дозаны жіберіп алған жағдайда препараттың қос дозасын  
қабылдамаған жөн.

#### Тоқтату симптомдары қауіпін болуына нұсқаулар

Қазіргі уақытқа дейін тоқтату симптомдарының жағдайлары туралы  
хабарланған жоқ.

Дәрілік препаратты қолданар алдында дәрігердің немесе фармацевттің  
кеңесіне жүгініңіз.

#### ДП стандартты қолдану кезінде көрініс табатын жағымсыз реакциялардың сипаттамасы және осы жағдайда қабылдануы тиіс шаралар (қажет болғанда)

##### Жиілігі белгісіз

- ауыздың құрғауы, жағымсыз дәм сезу, диарея, диспепсия, жүрек айнуы, іш қату
- ұйқышылдық, шаршау, бас айналуы, бас ауыруы, мазасыздық
- несептің іркілуі, етеккір оралымының бұзылуы, тері бөртпесі, кеуде бездерінің ауырып үлкенуі.

#### Күтілген дәрілік реакциялар туындаса медицина қызметкеріне, фарма- цевтика қызметкеріне немесе дәрілік препараттардың тиімсіздігін және осындай хабарламаны нұсқаитын алуан түрлі жолдарын қоса, дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар (әсерлер) бойынша ақпараттық деректер базасына тікелей хабарласыңыз

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Тауарлар мен көрсетілетін  
қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитетінің «Дәрілік заттарды  
және медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК  
<http://www.ndda.kz>;

#### ҚОСЫМША МӘЛІМЕТТЕР

##### Дәрілік препараттың құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат: 300 мг тримебутин малеаты;

қосымша заттар: микрокристаллды целлюлоза, повидон (К 25), гипромелло-  
за, магний стеараты

қабықтың құрамы: Опадрай II 85F18422: поливинил спирті  
ішінара гидролизденген, макрогол-3350, титанның қостотығы Е 171, тальк.

##### Сыртқы пішінінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы

Ақ түсті үлбірлі қабықпен қапталған дөңгелек екі беті дөңес, бір жағында  
екі тамшы тәрізді элемент түріндегі белгісі ойылған таблеткалар. Көлденең  
тілігінде ақ немесе ақ түсті дерлік ядро.

##### Шығарылу түрі және қаптамасы

Поливинилхлоридті үлбірден және баспалы лакталған алюминий фольгадан  
жасалған тесігі бар пішінді ұяшықты қаптамада 10 таблеткадан.

2 пішінді ұяшықты қаптамадан қолданылуы жөніндегі нұсқаулықпен бірге кар-  
тон қорапшаға салынады.

##### Сақтау мерзімі

2 жыл. Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

##### Сақтау шарттары

Тұнбұсалық қаптамасында, 25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.  
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

#### ДӘРІХАНАЛАРДАН БОСАТЫЛУ ШАРТТАРЫ

Рецептсіз босатылады.

#### ӨНДІРУШІ ТУРАЛЫ МӘЛІМЕТТЕР

«Валента Фармацевтика» акционерлік қоғамы («Валента Фарм» АҚ)

141101, Ресей, Мәскеу облысы, Щелково қ., Фабричная к-сі, 2-үй.

Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63

Электронды пошта: [moscowoffice@valentapharm.com](mailto:moscowoffice@valentapharm.com)

#### ТІРКЕУ КҮӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

«Валента Фармацевтика» акционерлік қоғамы («Валента Фарм» АҚ)

141101, Ресей, Мәскеу облысы, Щелково қ., Фабричная к-сі, 2-үй.

Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63

Электронды пошта: [moscowoffice@valentapharm.com](mailto:moscowoffice@valentapharm.com)

#### Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың қауіпсіздігін тіркеуден кейінгі бақылауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Валента Азия» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050009, Алматы қаласы, Алмалы ауданы, Абай  
даңғылы, № 151 үй, № 1102 кеңсе

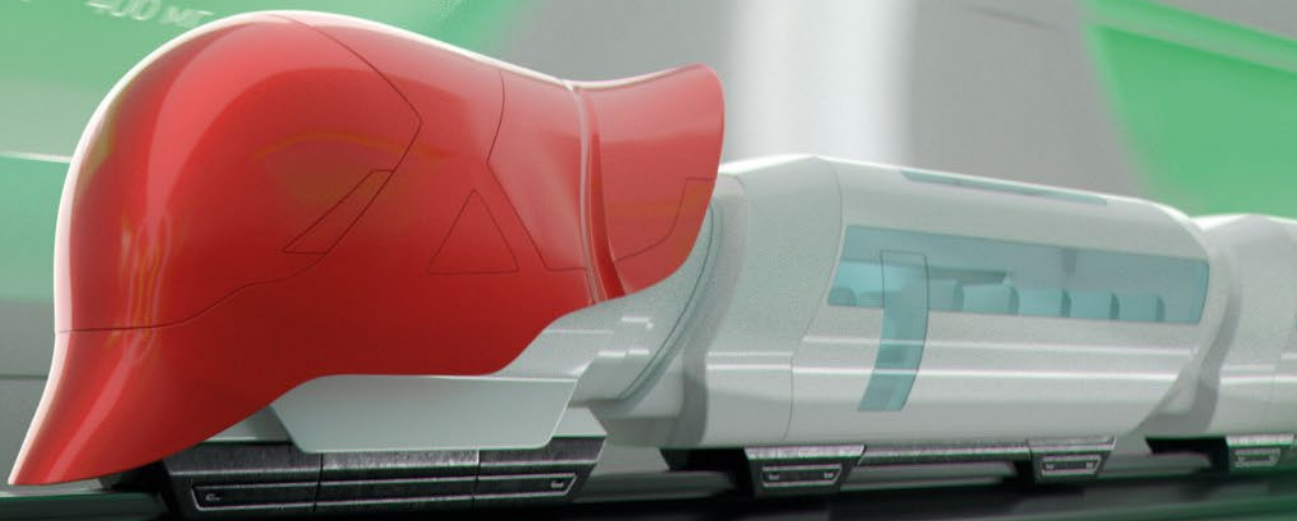
Тел./факс: +7 (727) 3341551 ішкі 4027

Ұялы. +7 771 779 79 37

Электронды пошта: [asia@valentapharm.com](mailto:asia@valentapharm.com)



Гептрал®  
Таблетки 400 мг



## ОТ ПЕЧЕНИ СИГНАЛ – РАБОТА ДЛЯ ГЕПТРАЛ®!



Улучшение  
и поддержание  
функций печени



Повышенная  
устоляемость при  
заболеваниях печени



Эффект ощущается  
через 7-14 дней



Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Гептрал®

Международное непатентованное название: адеметионин. Показания: вспомогательная терапия при установленных хронических заболеваниях печени, для улучшения и поддержания ее функций, повышенная утомляемость при установленных хронических заболеваниях печени. Гептрал® при беременности и в период грудного вскармливания не рекомендуется принимать без наблюдения у врача. Побочные действия: тревога, бессонница, головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, кожный зуд, астения. Противопоказания: генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл, и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию, гиперчувствительность к адеметионину и/или к любому из вспомогательных веществ, возраст до 18 лет, биполярные расстройства. Способ применения и дозы: обычно суточная доза составляет 1-2 таблетки в сутки и может быть увеличена до 4 таблеток в сутки. Условия отпуска из аптек: без рецепта. За дополнительной информацией обращайтесь в ТОО «Абботт Казахстан» ул. Ходжанова 92, офис 90 Тел.: +7 727 244 7544, +7 727 244 7644

Самолечение может быть вредным для вашего здоровья.  
Гептрал® РК-ЛС-5№014434 ОТ 04.02.2021 г. Без ограничения срока действия.

  
Abbott

KZN2207947