

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

2011, № 4

Главный редактор
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта
Г.Г. Пискунов

Редакционная коллегия:

А.О. Буеверов (зам. главного редактора),
А.В. Калинин,
Т.Л. Лапина,
Е.Г. Лебедева,
А.Ф. Логинов,
И.В. Маев,
М.В. Маевская,
А.В. Охлобыстин,
А.С. Трухманов,
Е.А. Федосына (ответственный секретарь),
А.А. Шептулин,
Н.Д. Ющук

Учредители:

Российская гастроэнтерологическая
ассоциация,
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Издатель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 3000 экз.

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Подписной индекс:

82127 – по каталогу «Газеты. Журналы»
агентства «Роспечать»

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций 30.06.2000 г.
(ПИ № 77-3872)

E-mail: mvinfo@m-vesti.ru
Для корреспонденции: 127434, Москва, а/я 116

Журнал входит в Перечень российских
рецензируемых научных журналов, в которых
должны быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание
ученой степени доктора и кандидата наук

Информация о журнале на веб-сайте <http://www.m-vesti.ru>
Перепечатка материалов только с разрешения главного
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии», 2011

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

<i>В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов</i> Холинергическая стимуляция: ее роль в осуществлении двигательной функции пищевода и клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	3
<i>Н.Л. Рябкова, Н.Н. Везикова, И.М. Марусенко, В.А. Рябков</i> Эффективность омепразола при лечении больных с кислотозависимыми заболеваниями	9
<i>И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, И.В. Трошина, Н.Н. Устинова, Т.С. Оганесян, А.В. Свиридова, А.Б. Москалева, А.В. Смирнов</i> Фармакоэкономические показатели заместительной ферментной терапии экзокринной панкреатической недостаточности.....	18
<i>Э.И. Белобородова, И.А. Святенко, Е.В. Белобородова</i> Течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне хронического описторхоза.....	26
<i>Н.Л. Денисов, К.В. Светов</i> Влияние пробиотиков на состояние первой линии иммунной защиты слизистой оболочки кишечника при синдроме раздраженного кишечника и язвенном колите	31
<i>Е.П. Тихонова, Т.Ю. Кузьмина, Е.И. Миноранская, Н.С. Миноранская</i> Опыт применения Мукофалька® в лечении сальмонеллеза.....	36
Резюме диссертаций: информация из ВАК России	40
Школа клинициста	45
Правила для авторов	46

Scientific
and practical
journal
for clinicians

2011, No 4

Editor-in-chief

V.T. Ivashkin

Production Manager

G.G. Piskunov

Editorial Board:

A.O. Buyeverov (deputy editor-in-chief),

A.V. Kalinin,

T.L. Lapina,

E.G. Lebedeva,

A.F. Loginov,

I.V. Mayev,

M.V. Mayevskaya,

A.V. Okhlobystin,

A.S. Troukhmanov,

E.A. Fedosina (secretary-editor),

A.A. Sheptulin,

N.D. Yuschuk

Founders:

Russian gastroenterological
association,

Open Venture «M-Vesti»

Publishing house»

The publisher:

Open Venture «M-Vesti»

Publishing house»

Periodicity of the edition:

bimonthly

The magazine is registered by the Ministry
for the Russian Federation on affairs of press,
TV-radio broadcasting and mass media
on 30.06.2000
(PI № 77-3872)

E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Russian gastroenterological association
Russian society for the study of the liver (RSSL)

Clinical prospects of gastroenterology, hepatology

Contents

<i>V.T. Ivashkin, A.S. Trukhmanov</i> Cholinergic stimulation: its role in esophageal motor function and clearance at gastroesophageal reflux disease	3
<i>N.L. Ryabkova, N.N. Vezikova, I.M. Marusenko, V.A. Ryabkov</i> Efficacy of omeprazole in acid-related diseases	9
<i>I.V. Mayev, Yu.A. Kucheryavy, I.V. Troshin, N.N. Ustinova, T.S. Oganessian, A.V. Sviridov, A.B. Moskaleva, A.V. Smirnov</i> Pharmacoeconomics of enzyme supplementa- tion therapy of exocrine pancreatic insufficiency.....	18
<i>E.I. Beloborodova, I.A. Svyatenko, E.V. Beloborodova</i> Course of gastroesophageal reflux disease on a background of chronic opisthorchiasis	26
<i>N.L. Denisov, K.V. Svetov</i> Effect of probiotics on the state of the first line of intestinal mucosa immune defense at irritable bowel syndrome and ulcerative colitis.....	31
<i>Ye.P. Tikhonova, T.Yu. The Kuzmina, Ye.I. Minoranskaya, N.S. Minoranskaya</i> Practical issues of application of Mucofalk® in Salmonella infection	36
Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission	40
Tutorial for clinician.....	45
Rules for authors	46

УДК (616.33-008.17-031:611.329)-092

Холинергическая стимуляция: ее роль в осуществлении двигательной функции пищевода и клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко
Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Ивашкин Владимир Трофимович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация для переписки:

v.ivashkin@gastro-j.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава

Трухманов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней. Контактная информация для переписки: gastro@org.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава

Цель обзора. Рассмотреть особенности нарушений двигательной функции пищевода при *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), роль холинергической стимуляции в их коррекции и возможности применения препаратов с холиномиметическим действием в лечении пациентов с ГЭРБ.

Основные положения. Холинергическая стимуляция двигательной функции пищевода обеспечивает его пропульсивную функцию. В обзоре приводятся нормальные показатели моторики грудного отдела пищевода и ее изменения при ГЭРБ. При данном заболевании порог воздействия при растяжении стенки органа, индуцирующего вторичную перистальтику, повышается, сила пропульсии, которую создают первичная или вторичная перистальтика, уменьшается, увеличивается доля незавершенной перистальтики, средняя амплитуда перистальтических сокращений уменьшается, появляются неперистальтические гипермоторные сокращения, отсутствует рефлекторное увеличение тонуса пищевода в ответ на снижение pH. Нарушение двигательной функции пищевода возникает в большинстве случаев как ответ на агрессивное воздействие содержимого желудка на слизистую оболочку органа при возникающих более или менее часто эпизодах желудочно-пищеводного рефлюкса. В то время как эти эпизоды напрямую связаны со снижением барьерной функции *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС), нарушения перистальтики пищевода приводят к снижению его клиренса (очистения) от попавшей туда кислоты. Холинергическая стимуляция бетанеколом вызывает повышение давления НПС и улучшение клиренса пищевода, вероятно, за счет увеличения амплитуды перистальтических сокращений, что свидетельствует о нарушении деятельности системы стимулирующей холинергической иннервации нижнего пищеводного сфинктера при данной патологии. Результаты фармакологической или электрической стимуляции мышечных волокон пищевода животных в экспериментальных моделях также демонстрируют преобладающие нарушения нейрональной стимулирующей холинергической системы при этом заболевании. У человека стимуляция системы холинергической иннервации пищевода может быть достигнута с помощью как препаратов холиномиметического действия с прямым влиянием на гладкую мускулатуру органа, так и других средств, усиливающих высвобождение ацетилхолина на уровне межмышечного нейронального сплетения. Препараты с холиномиметическим действием проявляют свое терапевтическое действие у больных ГЭРБ с низким базальным давлением НПС. Холинергическая стимуляция улучшает пищеводный клиренс у пациентов с гипомоторной дискинезией грудного отдела пищевода, а также замедленным опорожнением желудка.

Заключение. Существующие экспериментальные модели могут свидетельствовать о недостатке холинергической стимуляции эзофагеальной моторики в генезе ГЭРБ. Применение препаратов с холиномиметическим действием может улучшить результаты лечения больных с этой патологией.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, двигательная функция пищевода, холинергическая стимуляция, итоприд.

Cholinergic stimulation: its role in esophageal motor function and clearance at gastroesophageal reflux disease

V.T. Ivashkin, A.S. Trukhmanov

The aim of review. To discuss features of esophageal motor disorders at *gastroesophageal reflux disease* (GERD), role of cholinergic stimulation in their treatment and potential of cholinomimetic agents application in GERD treatment.

Original positions. Cholinergic stimulation determines propulsive function of the esophagus. In the review normal parameters of motility of the thoracic part of esophagus and its changes at GERD are presented. At this disease the action threshold at esophageal wall distention, inducing secondary peristalsis, increases, propulsion force caused by primary or secondary peristalsis, decreases, portion of uncompleted peristalsis is increased, average amplitude of peristaltic contractions decreases, non-peristaltic hypermotor contractions appear, decrease of pH is not followed by reflexory increase in esophageal tension. Disorder of motor function of the esophagus in most of the cases develops as response to aggressive effect of the stomach contents over mucosa at more or less frequent attacks of gastroesophageal reflux. While these episodes are directly related to decrease in barrier function of the *lower esophageal sphincter* (LES), disorders of esophageal peristalsis result in decrease of its clearance from refluxed acid. Cholinergic stimulation by betanecol causes elevation of LES pressure and improvement of esophageal clearance, probably, due to increase of amplitude of peristaltic contractions that proves disturbance of stimulating cholinergic innervation of the lower esophageal sphincter at GERD. Pilot results of pharmacological or electrical stimulation of muscular fibers of the esophagus in animals models also show dominating role of disorders of neuronal stimulating cholinergic system at this disease. In humans stimulation of cholinergic system of the esophagus can be achieved by cholinomimetic agents with direct effect over smooth muscles, and by other drugs enhancing release of acetylcholine at the level of myenteric neuronal plexus. Cholinomimetic drugs provide their therapeutic effect at GERD with low LES basal pressure. Cholinergic stimulation improves esophageal clearance in patients with hypokinetic dyskinesia of thoracic esophagus, and also at delayed stomach emptying.

Conclusion. Existing pilot models can prove deficiency of cholinergic stimulation of esophageal motility in GERD pathogenesis. Application of agents with cholinomimetic action can improve results of treatment of patients with this disease.

Key words: gastroesophageal reflux disease, esophageal motor function, cholinergic stimulation, itopride.

Диагностика и лечение *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), несмотря на очевидные успехи, продолжают оставаться сложной проблемой. Отчасти это может быть связано с многокомпонентностью патогенеза заболевания. Основной упор в изучении ГЭРБ и особенно в разработке методов лечения больных с этой патологией в последние годы делался на ту его составляющую, которая связана с повреждающим

действием соляной кислоты желудочного сока. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь рассматривается как составная часть группы кислотозависимых заболеваний, поскольку соляная кислота желудка выступает основным повреждающим фактором при развитии клинических симптомов и морфологических проявлений ГЭРБ. Следует помнить, однако, что патологический рефлюкс служит отражением недостаточности *нижнего пищеводно-го сфинктера* (НПС), то есть ГЭРБ

– заболевание с исходным нарушением двигательной функции пищеварительной системы. Ключевым фактором патогенеза ГЭРБ выступает патологически высокая частота эпизодов заброса содержимого желудка в пищевод. Эта дисфункция у большого процента пациентов сопровождается существенным замедлением восстановления pH в дистальной части пищевода после каждого эпизода рефлюкса. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь развивается вследствие:

1) снижения функции антирефлюксного барьера:

а) в результате увеличения числа эпизодов *преходящего расслабления нижнего пищеводного сфинктера* (ПРНПС) в сочетании с расслаблением ножек диафрагмы и сокращением продольных мышц пищевода;

б) из-за полной или частичной его деструктуризации при грыже пищеводного отверстия диафрагмы;

в) за счет первичного снижения давления в нижнем пищеводном сфинктере;

2) нарушения клиренса пищевода, развивающегося вследствие комбинации двух факторов: нарушения перистальтики грудного отдела пищевода и снижения секреции слюны;

3) действия повреждающих свойств рефлюктата (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, лизолецитин);

4) повышения внутрибрюшного давления;

5) нарушения опорожнения желудка;

6) неспособности слизистой оболочки пищевода противостоять повреждающему действию забрасываемого содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки.

Другие причины недостаточности НПС включают в себя склеродермию, беременность, применение препаратов, снижающих тонус гладких мышц (нитраты, блокаторы кальциевых каналов, бета-адренергические средства, зуфиллин) и др.

Таким образом, с патофизиологической точки зрения ГЭРБ – кислотозависимое заболевание, развивающееся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Без снижения барьерной функции НПС и снижения клиренса пищевода не разовьются ни клиническая симптоматика заболевания, ни его морфологические проявления. Именно поэтому основные резервы улучшения диагностики ГЭРБ и лечения больных с этой патологией находятся в области дальнейшего изучения патологи-

ческой физиологии и внедрения методов коррекции нарушений перистальтики грудного отдела пищевода и нижнего пищеводного сфинктера.

Основные показатели двигательной функции стенки грудного отдела пищевода и деятельности его сфинктеров изучают при исследовании двигательной функции пищевода. При ГЭРБ манометрическое исследование может выявить снижение давления нижнего пищеводного сфинктера, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, увеличение количества преходящих расслаблений сфинктера, снижение или увеличение амплитуды перистальтических сокращений стенки пищевода. Манометрия позволяет выявить эзофагоспазм, атипичные случаи ахалазии кардии. Исследование позволяет верифицировать положение НПС при проведении рН-метрии. Оно является неременным атрибутом обследования пациента для решения вопроса о хирургическом лечении больных ГЭРБ.

На смену традиционной манометрии приходит методика манометрии высокого разрешения, обладающая более высокой чувствительностью в диагностике нарушений двигательной функции пищевода. Это позволяет получать и анализировать многие дополнительные показатели, которые не использовались до сих пор.

Существует прямая корреляция между наличием недостаточности кардии, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, дискинезии грудного отдела пищевода и основными клинико-морфологическими и функциональными показателями заболевания.

Как группа в целом, больные ГЭРБ имеют сниженные по сравнению со здоровыми людьми, показатели среднего базального давления НПС. В то же время у многих из них эти показатели находятся в пределах нормы. Подгруппа с

выраженным пептическим эзофагитом имеет давление менее 10 мм рт. ст. [1]. Результаты исследования, проведенного в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова, показали, что среди больных ГЭРБ относительно низкое базальное давление НПС выявляется в среднем в 35,3% случаев, что статистически достоверно ($p < 0,001$) отличалось от контрольной группы (16,7%). Среди больных ГЭРБ различной степени тяжести среднее значение давления НПС составляет $11,6 \pm 1,8$ мм рт. ст. ($15,6 \pm 1,7$ мм рт. ст. у больных с НЭРБ и $9,6 \pm 0,9$ мм рт. ст. у пациентов со 2–3 степенью тяжести рефлюкс-эзофагита), в то время как средние контрольные показатели давления НПС составляют $27,0 \pm 2,9$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Наличие у пациентов изжоги умеренной характеризовалось меньшей степенью снижения давления НПС (18,9 мм рт. ст.), чем изжоги интенсивной (5,1 мм рт. ст.) По данным исследования двигательной функции пищевода*, у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью грыжа пищеводного отверстия диафрагмы выявляется у 52,9% пациентов. У подавляющего большинства больных ГЭРБ с пониженным давлением НПС показатели, полученные при рН-метрии*, значительно и достоверно отличались от нормы.

Общее время с рН < 4 повышено у 94,4% больных с пониженным давлением НПС, итоговый показатель повышен у 88,9% больных с пониженным давлением НПС [2]. У здоровых лиц и больных со средневыраженными проявлениями ГЭРБ все эпизоды рефлюкса наблюдаются во время *преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера* (ПРНПС). На более поздних стадиях заболевания ПРНПС обуславливают $2/3$

* Исследование двигательной функции пищевода и внутрипищеводная рН-метрия проводится с использованием аппаратуры и программного обеспечения производства отечественной компании «Исток Система»

эпизодов рефлюкса, и основная часть рефлюкса происходит в период полного отсутствия базального давления сфинктера [3].

Используя импедансометрию в качестве метода верификации рефлюкса как жидкости, так и газа, удалось обнаружить, что 90% эпизодов ПРНПС у здоровых лиц сопровождается признаками желудочно-пищеводного рефлюкса. У больных ГЭРБ признаки желудочно-пищеводного рефлюкса выявлены в 87% случаев ПРНПС, но при этом рефлюксы у них оказываются кислыми ($\text{pH} < 4$) или слабокислыми ($4 \leq \text{pH} < 7$) чаще (65%), чем у здоровых людей (30%) [4]. Существующие различия в механизме ПРНПС между здоровыми и больными ГЭРБ обуславливают то, что у здоровых лиц в момент ПРНПС из желудка в пищевод поступает только газ, в отличие от больных ГЭРБ, у которых ПРНПС оказываются причиной кислого рефлюкса.

Нарушение вторичной перистальтики грудного отдела пищевода у больных ГЭРБ приводит к замедлению пищеводного клиренса и, следовательно, к удлинению контакта кислоты со слизистой оболочкой пищевода. Для эффективного клиренса сила перистальтических сокращений стенки грудного отдела пищевода должна быть более 30 мм рт. ст. Сокращения с силой более 120 мм рт. ст., как правило, становятся более продолжительными, теряют временной градиент и также перестают быть перистальтическими. Во время сна уменьшается количество перистальтических сокращений грудного отдела пищевода, индуцированных глотанием (первичная перистальтика), и на смену им приходят вторичные перистальтические сокращения, составляющие наряду с первичными основу механического клиренса.

По сравнению со здоровыми лицами у больных ГЭРБ имеют место следующие нарушения двигательной функции грудного отдела пищевода. Порог воздей-

ствия при растяжении стенки органа, индуцирующего вторичную перистальтику, выше, чем в норме [5]. Сила пропульсии, которую создает первичная или вторичная перистальтика, уменьшается [6]. Увеличивается доля «незавершенной» перистальтики, когда волна сокращения не достигает дистальной части органа. Средняя амплитуда перистальтических сокращений уменьшается, появляются неперистальтические гипермоторные сокращения. У здоровых лиц закисление нижней части пищевода вызывает увеличение тонуса всего грудного отдела пищевода, что может предотвращать движение кислого болюса в проксимальном направлении. У больных ГЭРБ выявлено отсутствие рефлекторного увеличения тонуса пищевода в ответ на снижение pH или даже его снижение [7].

Нами были изучены показатели pH-метрии в зависимости от нарушений двигательной функции грудного отдела пищевода, которые могут проявляться гипо- или гипермоторной дискинезией. Гипомоторная дискинезия тела пищевода была обнаружена у 27,5%, гипермоторная дискинезия – у 34,5% больных. Результаты pH-метрии у больных с изменениями перистальтики грудного отдела пищевода значительно и достоверно отличались от нормы. Основные параметры pH-метрии (общее время с $\text{pH} < 4$ и итоговый показатель) были повышены у большинства больных с изменениями двигательной функции грудного отдела пищевода, вне зависимости от вида дискинезии. Общее время с $\text{pH} < 4$ и итоговый показатель были повышены у всех больных с гипомоторной дискинезией пищевода. Это можно рассматривать как прямое доказательство роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе ГЭРБ, заключающейся в нарушении клиренса органа.

Представляет интерес проблема клинической диагностики нарушений двигательной функции грудного отдела пищевода у больных

ГЭРБ. Какой симптом или симптомы могут рассматриваться в качестве эквивалента дискинезии пищевода? Прежде всего – дисфагия и боль в грудной клетке некоронарогенного происхождения. Нами была выявлена прямая корреляционная связь между наличием гипомоторной дискинезии тела пищевода и степенью выраженности боли за грудиной ($p < 0,05$) и дисфагии ($p < 0,01$). Среди наблюдавшихся пациентов у 5% была интенсивная боль за грудиной продолжительностью от нескольких минут до нескольких часов, без иррадиации и связи с физической нагрузкой, часто возникающая после еды, в покое или ночью во время сна. В отдельных случаях боль в области сердца первоначально считалась проявлением ишемической болезни сердца. Этим пациентам проводилось кардиологическое обследование и довольно длительное лечение стенокардии без эффекта, прежде чем был диагностирован эзофагит и установлен пищеводный генез боли. В контрольной группе этот симптом не отмечался. Была выявлена прямая корреляционная связь между степенью выраженности боли за грудиной и характером поражения слизистой оболочки пищевода ($p < 0,01$), наличием гипомоторной дискинезии тела пищевода ($p < 0,05$) и изменением общего времени $\text{pH} < 4$ ($p < 0,05$).

Чтобы уменьшить число эпизодов желудочно-пищеводного рефлюкса и (или) улучшить клиренс пищевода у больных ГЭРБ, лекарственное воздействие на двигательную функцию пищевода должно достигать одной или нескольких из перечисленных ниже целей. Следует увеличить базальное давление НПС, уменьшить количество ПРНПС, повысить амплитуду сокращений стенки грудного отдела пищевода до уровня более, чем 30 мм рт. ст, уменьшить количество эпизодов «незавершенной» первичной перистальтики, улучшить пропульсивную функцию, выполняемую первичной и вторичной перистальтикой, снизить порог

воздействия, индуцирующего вторичную перистальтику, ускорить опорожнение желудка для снижения внутрижелудочного давления.

В экспериментах с животными, когда острый эзофагит при ГЭРБ развивался вследствие перфузии кислоты в пищевод, обнаружено снижение давления НПС. Холинергическая стимуляция бетанеколом вызывает повышение давления НПС и свидетельствует о нарушении деятельности системы стимулирующей холинергической иннервации нижнего пищеводного сфинктера при данном заболевании. При этом расслабление НПС, стимулированное раздуванием баллона в пищеводе, не нарушается, что доказывает отсутствие нарушения в работе системы тормозящей иннервации НПС [8]. В то же время наблюдается увеличение числа эпизодов «незавершенной» первичной перистальтики. Результаты фармакологической или электрической стимуляции мышечных волокон пищевода животных в экспериментальных моделях также демонстрируют преобладающие нарушения нейрональной стимулирующей холинергической системы при этом заболевании [9].

У человека стимуляция системы холинергической иннервации пищевода может быть достигнута с помощью как препаратов холиномиметического действия с прямым влиянием на гладкую мускулатуру органа, так и других средств, усиливающих высвобождение ацетилхолина на уровне межмышечного нейронального сплетения.

Бетанекол стимулирует мускариновые M2 рецепторы гладких мышц пищевода. У пациентов с ГЭРБ бетанекол повышает низкое базальное давление НПС и улучшает клиренс пищевода, вероятно, за счет увеличения амплитуды перистальтических сокращений и секреции слюны. Замедленное опорожнение желудка при этом не

ускоряется. Применение бетанекола при лечении больных ГЭРБ ограничено его побочными эффектами.

Метоклопрамид, антагонист допамина, одновременно увеличивает высвобождение ацетилхолина в нейронах межмышечного нервного сплетения. У больных ГЭРБ метоклопрамид вызывает дозозависимое увеличение базального давления НПС, не влияя на частоту возникновения постпрандиальных ПРНПС. Клиренс пищевода под влиянием метоклопрамида не изменяется, скорее всего из-за отсутствия значимого влияния на первичную перистальтику и секрецию слюны, опорожнение желудка ускоряется. Метоклопрамид может вызывать центральные и периферические побочные эффекты, связанные с его антидопаминаргическим действием.

Цисаприд стимулирует высвобождение ацетилхолина из мизентеральных нейронов. При ГЭРБ цисаприд увеличивает низкое давление НПС без влияния на частоту возникновения ПРНПС [10]. У больных при его применении может улучшаться пищеводный клиренс. Однако назначение цисаприда сопряжено с возникновением серьезных побочных эффектов, связанных с влиянием препарата на проводящую систему сердца, что заставляет в настоящее время врачей отказаться от применения его в клинической практике.

Эритромицин активирует мотилиновые рецепторы гладкомышечных клеток желудочно-кишечного тракта и холинергические нейроны межмышечного нервного сплетения. У больных ГЭРБ эритромицин увеличивает базальное давление НПС. Его влияние на ПРНПС не доказано. Эритромицин не влияет на амплитуду первичных перистальтических сокращений пищевода, однако уменьшает количество эпизодов «незавершенных» сокращений. Он улучшает опорожне-

ние пищевода и желудка у больных с гастропарезом, но этот эффект отсутствует у больных ГЭРБ. В высоких дозах эритромицин плохо переносится, он не нашел широкого применения в гастроэнтерологической практике.

Эффективность лекарственных препаратов с холиномиметическим действием в отношении уменьшения числа эпизодов желудочно-пищеводного рефлюкса зависит от основного патогенетического механизма рефлюкса у каждого конкретного пациента. У перечисленных выше препаратов с холиномиметическим действием пока не получено убедительных данных о их влиянии на ПРНПС. В этом отношении представляет интерес сообщение научной группы под руководством профессора J. Tack, свидетельствующее об уменьшении числа ПРНПС при применении итоприда, антагониста D2 допаминовых рецепторов и одновременно ингибитора ацетилхолинэстеразы, то есть непрямого холиномиметика [12]. Препараты с холиномиметическим действием в целом в большей степени проявляют свое терапевтическое действие у больных ГЭРБ с низким базальным давлением НПС. Холинергическая стимуляция может также быть эффективной в улучшении пищеводного клиренса среди пациентов с гипомоторной дискинезией грудного отдела пищевода, то есть низкой амплитудой первичной перистальтики, а также замедленным опорожнением желудка. Восстановление тонуса стенки грудного отдела пищевода можно рассматривать как защитный механизм против проксимального рефлюкса. Возможность влияния на вторичную перистальтику пищевода может открыть дополнительные возможности в улучшении пищеводного клиренса за счет холинергической стимуляции.

Список литературы

1. Broeders J.A., Draaisma W.A., Smout A.J. et al. The preoperative reflux pattern as prognostic indicator for long-term outcome after Nissen fundoplication // Amer. J. Gastroenterol. – 2009. – Aug; 104(8). – P. 1922–1930.
2. Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 2008.
3. Rohof W.O., Hirsch D.P., Boeckxstaens G.E. Pathophysiology and management of gastroesophageal reflux disease // Minerva Gastroenterol. Dietol. – 2009. – Sep. 55(3). – P. 289–300.
4. Sifrim D., Holloway R., Silny J., Tack J., Lerut A., Janssens J. Composition of the postprandial refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease // Amer. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – 647–655.
5. Vicente Y., da Rocha C., Perez-Mies B. et al. Effect of reflux and esophagitis on esophageal volume and acid clearance in piglets // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2004. – Vol. 38, N 3. – P. 328–337.
6. Mashimo H., Goyal R. K. Physiology of esophageal motility. GI Motility Online, www.GIMotilityonline.com; doi: 10.1038/gimo3, 2006
7. Sifrim D., Janssens J., Vantrappen G. Transient Lower esophageal sphincter relaxations and esophageal body muscular contractile response in normal humans // Gastroenterology. – 1996. – Mar, 110(3). – P. 659–668.
8. Salapatek A.M., Diamant N.E. Assessment of neural inhibition of the lower esophageal sphincter in cats with esophagitis // Gastroenterol. – 1993/ – Mar, 104(3). – P. 810–818.
9. Sanmiguel C.P., Hagiike M., Mintchev M.P. et al. The Effect of Electrical Stimulation of the Lower Esophageal Sphincter (LES) on LES Pressure in a canine model // Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. – 2008. – Aug, 295(2). – G. 389–394.
10. Шептулин А.А., Трухманов А.С., Хромов В.Л., Заин УлАбидин. Сравнительная оценка эффективности координакса и метоклопрамида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 4. – С.94–98.
11. Kuo P., Holloway R.H. Beyond acid suppression: new pharmacologic approaches for treatment of GERD // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2010. – Jun, 12(3). – P. 175–180.
12. Scarpellini E., Vos R., Blondeau K. et al. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2011. – N 33. – P. 99–105.

УДК 616.33-002.44-085.243.4

Эффективность омепразола при лечении больных с кислотозависимыми заболеваниями

Н.Л. Рябкова, Н.Н. Везикова, И.М. Марусенко, В.А. Рябков

Кафедра госпитальной терапии Петрозаводского государственного университета

Рябкова Надежда Леонидовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии Петрозаводского государственного университета

Везикова Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии Петрозаводского государственного университета

Марусенко Ирина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Петрозаводского государственного университета

Рябков В.А., кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии Петрозаводского государственного университета

Цель обзора. Проанализировать сведения, представленные в специализированной медицинской литературе, о сравнительной эффективности и безопасности омепразола, как *ингибитора протонной помпы* (ИПП), в терапии больных с кислотозависимыми заболеваниями.

Основные положения. Поиск публикаций выполнялся по терминам «ингибиторы протонной помпы» и «омепразол», проводился с использованием электронной базы данных Medline, базы данных систематических обзоров «The Cochrane Library», журналов «Evidence-Based Medicine», «British Medical Journal», клинических рекомендаций, российских медицинских журналов за последние 10 лет, а также списков литературы в опубликованных систематических обзорах. Предпочтение отдавалось высококачественным мета-анализам и систематическим обзорам рандомизированных клинических исследований.

Ингибиторы протонной помпы – наиболее эффективные препараты среди антисекреторных средств. Омепразол – наиболее изученный в отношении эффективности и безопасности ИПП. Новые препараты имеют ряд преимуществ, однако убедительных статистически доказательств этому не найдено. Омез («Dr. Reddy's») подтвердил свою эффективность в исследовании на биоэквивалентность оригинальному препарату компании «АстраЗенека ЮК Лимитед», является одним из наиболее доступных в России ИПП, что позволяет считать его препаратом выбора среди омепразолов-генериков.

Ключевые слова: ингибитор протонной помпы, кислотозависимые заболевания, омепразол, мета-анализ, рандомизированное клиническое исследование.

Efficacy of omeprazole in acid-related diseases

N.L. Ryabkova, N.N. Vezikova, I.M. Marusenko, V.A. Ryabkov

The aim of review. To analyze the data published in specialized medical literature, on comparative efficacy and safety of omeprazole, as a proton pump inhibitor, in treatment of patients with acid-related diseases.

Original positions. The literature search was carried out for the terms «proton pump inhibitors» and «omeprazole», in electronic database Medline, systematic review databases «The Cochrane Library», magazines «Evidence-Based Medicine», «British Medical Journal», clinical guidelines, Russian medical journals for the last 10 years, and in literature lists of published systematic reviews. The preference was given to high-quality metaanalyses and systematic reviews of randomized clinical trials.

Proton pump inhibitors – are the most effective drugs among antisecretory agents. Omeprazole is the most investigated proton pump inhibitor from the point of view of its efficacy and safety. New drugs have some advantages, however no convincing statistical data was found. Omez («Dr. Reddy's») confirmed its efficacy in the study on bioequivalence to original agent of «AstraZeneca UK ltd» company. Omez is one of the most available of proton pump inhibitors in Russia that allows to consider it as a drug of choice among generic omeprazole preparations.

Key words: proton pump inhibitor, acid-related diseases, omeprazole, metaanalysis, randomized clinical trial.

Среди заболеваний органов пищеварения наиболее распространены кислотозависимые. Они развиваются среди населения в широких возрастных пределах: от подросткового возраста до глубокой старости, имея в каждом из периодов жизни человека свои особенности течения. К кислотозависимым заболеваниям относят *гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь* (ГЭРБ), желудочную диспепсию, гастриты, дуодениты, желудочную, дуоденальную и гастроэюнальную язвы, синдром Золлингера–Эллисона, а также ряд обозначенных в МКБ-10 синдромов.

По данным многоцентровых исследований, симптомы ГЭРБ отмечаются у 40–50% взрослого населения, клинические проявления в виде желудочной диспепсии составляют 30–35%, распространенность хронического гастрита в популяции достигает 80%, пептические язвы диагностируют примерно у 5–10% взрослого населения. С учетом гиперсекреторных состояний при эндокринных нарушениях, а также кислотоассоциированных синдромов и неуточненных состояний (изжога, абдоминальная боль и др.), которые практически не отражены в официальной статистике, становится неопровержимым факт широкой распространенности кислотозависимых заболеваний. В целом в мире эта патология имеет тенденцию к росту, что делает актуальным вопрос антисекреторной фармакотерапии.

Секреция хлористоводородной кислоты клетками слизистой

оболочки желудка осуществляется при помощи специфического транспортного белка-фермента париетальных клеток желудка – $H^+/K^+ATФазы$ («протонного насоса» или «протонной помпы»), функция которого заключается в переносе протонов (H^+) из париетальной клетки, а ионов K^+ внутрь ее. Ион K^+ в дальнейшем способствует электронейтральному переносу анионов Cl^- , необходимых для образования хлористоводородной кислоты. Активируется данный процесс преимущественно биогенными веществами – гистамином, гастрином и ацетилхолином почти в равной степени. Поэтому применение блокаторов рецепторов париетальной клетки (H_2 -гистаминовых, гастриновых и ацетилхолиновых) оказывается недостаточно эффективной мерой для подавления кислотопродукции. А некогда популярные препараты – блокаторы M -холино-, H_2 -гистаминовых рецепторов в последнее десятилетие практически полностью уступили более эффективным антисекреторным средствам – *ингибиторам протонной помпы* (ИПП) [4, 8].

ИПП – самые мощные на сегодняшний день блокаторы желудочной секреции. При этом ввиду необратимости взаимодействия с ферментами эффект сохраняется в течение нескольких дней. Антисекреторное действие ингибиторов $H^+/K^+ATФазы$ определяется количеством ингибитора, накопившегося в канальцах париетальной клетки, и периодом полужизни протонного насоса. Для того чтобы клетка снова начала продуцировать HCl , необходимо вновь синтезировать протонные помпы,

свободные от связи с ингибитором. Продолжительность эффекта блокирования обусловлена скоростью обновления протонных помп. Обычно половина помп обновляется у человека за 30–48 ч.

ИПП избирательно накапливаются в кислой среде секреторных канальцев париетальной клетки, где их концентрация в 1000 раз превосходит концентрацию в крови. В секреторных канальцах эти лекарственные средства претерпевают ряд изменений, в результате которых переходят в активную форму (сульфенамид). К протонному насосу, состоящему из двух белковых субъединиц – a и b , как раз и прикрепляются все ИПП (a именно, к SH -группе его b -субъединицы), создавая прочные ковалентные связи, исключающие возможность конформационных переходов фермента, и необратимо блокируют работу протонного насоса, несмотря на стимуляцию гастриновых, гистаминовых и ацетилхолиновых рецепторов париетальной клетки. Выделение протонов в просвет желудка не происходит до тех пор, пока не будет синтезирована новая молекула $H^+/K^+ATФазы$. Поэтому ИПП обладают самым мощным эффектом среди всех антисекреторных средств. Они эффективно контролируют интрагастральный pH , что доказано многочисленными работами с 24-часовой внутрижелудочной pH -метрией. Влияние этих лекарственных средств на кислотную продукцию и pH дозозависимо. Стандартная доза омепразола (20 мг) при стандартном назначении позволяет снизить интрагастральную кислотность на 80%.

Для сравнения – процент снижения интрагастральной кислотности при применении стандартных доз ранитидина (300 мг) или фамотидина (40 мг) составляет 69 и 70% соответственно.

Длительность действия различных ИПП при использовании равных доз у пациентов с уровнем интрагастральной pH менее 2,0 практически одинакова. Увеличение дозы ИПП приводит к повышению его концентрации в плазме крови и усилению антисекреторного эффекта. Однако есть некоторые несоответствия во временных характеристиках фармакокинетики и фармакодинамики препаратов. Максимальная антисекреторная активность лекарственного вещества отмечается тогда, когда его уже нет в плазме крови. ИПП присущ феномен функциональной кумуляции (в силу необратимости ингибирования протонной помпы идет накопление эффекта, а не лекарственного средства). После отмены ИПП восстановление продукции HCl происходит на 4–5-й день в результате ресинтеза фермента. Важно отметить отсутствие эффекта «рикошета» после отмены лекарственных средств этой группы.

Так как для образования активной формы ИПП необходима кислая среда, оптимальная эффективность достигается при приеме препарата за 30 мин до еды, чтобы ко времени большинства помп в париетальных клетках (после приема пищи) ингибитор уже присутствовал в крови. Метаболизм ИПП происходит в печени при участии двух изоформ фермента P450, которые обеспечивают окисление CH_3 -группы пиримидинового цикла, атома серы молекулы омепразола и его аналогов до гидроксисульфонов. Метаболиты выводятся из организма главным образом почками и в меньшей степени кишечником.

ИПП, особенно препараты последних поколений (рабепразол и эзомепразол), селективно связываются с двумя молекулами цисте-

ина протонного канала и оказывают более сильное воздействие на H^+/K^+ -АТФазу, почти не влияя на цитохром P450 и не взаимодействуя с другими лекарственными средствами, что позволяет использовать их в различных терапевтических комбинациях.

Применение ИПП редко сопровождается побочными эффектами. Вместе с тем при длительном приеме большинства ИПП развивается гипергастринемия с некоторым увеличением количества энтерохромаффиноподобных клеток, что обусловлено реакцией G-клеток слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) в ответ на повышение pH в антральном отделе желудка.

Все сказанное выше объясняет лидирующее положение данного класса лекарственных препаратов в лечении кислотозависимых заболеваний.

По своей химической структуре ИПП относятся к классу бензимидазолов, отличающихся друг от друга радикалами в пиридиновом и бензимидазольном кольцах. К препаратам этой группы относятся омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол. Активная форма этих соединений – сульфенамид, который является катионом и не проходит через клеточные мембраны, оставаясь внутри канальцев и не оказывая, таким образом, побочных эффектов. Скорость активации и эффективность применения ингибиторов H^+/K^+ -АТФазы зависят от pH среды и значения константы диссоциации (pK) для каждого препарата. Оптимальным для всех видов ИПП является уровень pH от 1,0 до 2,0.

Первые ИПП (**тимопразол** и **омепразол**) были синтезированы в 1976 г. Тимопразол не нашел широкого применения, а омепразол стал «золотым стандартом» в лечении больных с кислотозависимыми заболеваниями. Эффективность этого препарата подтверждена результатами многочисленных рандомизированных

исследований с участием более 50 тыс. пациентов с различными заболеваниями. Омепразол сменил ранитидин, который длительное время был препаратом первого выбора в лечении больных с кислотозависимыми заболеваниями. При сравнении эффективности терапии H_2 -блокаторами и омепразолом выявлялось явное преимущество ИПП в скорости купирования клинических симптомов и явлений воспаления, заживления дефектов слизистой оболочки (даже у больных с гастринемией). Одновременно омепразол значительно усиливал антигеликобактерный эффект антибактериальных средств, входящих в эрадикационные схемы лечения [4, 31, 43]. Биодоступность омепразола составляет 40–60%, связывание с белками плазмы крови – 95%, максимальная концентрация омепразола в плазме крови достигается через 1–3 ч после приема, период полужизни – 0,7 ч. В стандартных схемах лечения омепразол назначают по 40 мг в сутки (в два приема – утром и вечером). При использовании такой схемы в течение четырех недель частота рубцевания язвенного дефекта слизистой оболочки луковицы ДПК в среднем составляет 85–90%, а язвы желудка – 80–83% [4]. Эти показатели, по результатам различных исследований, значительно варьируют. Так, например, в мультицентровом рандомизированном открытом контролируемом проспективном исследовании с двумя параллельными группами, проводившемся в Москве, Хабаровске и Ставрополе, заживление язвенного дефекта у пациентов с язвенной болезнью ДПК, инфицированных *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), наступило в одной группе больных в 97,5% случаев (у 40 из 41 пациента), в другой – в 97,6% (у 41 из 42). Надо отметить, что первая группа получала 7-дневную стандартную терапию омепразолом, кларитромицином и амоксициллином с последующим приемом омепразола в течение 2 нед, вторая группа после такой же эрадикационной

схемы 2 нед принимала плацебо. В качестве омепразола использовали Омез [14].

Лансопризол отличается от омепразола структурой радикалов на пиридиновом и имидазольном кольцах, что обуславливает более быстрое наступление антисекреторного эффекта. По данным результатов контролируемых перекрестных сравнительных исследований антисекреторной активности разных ИПП в стандартных дозах, к 5-му дню лечения лансопризол удерживает рН в желудке выше 4,0 в течение 11,5 ч, уступая лишь рабепразолу и эзомепразолу. Суточная доза для ряда кислотозависимых заболеваний составляет 30 мг, для проведения эрадикационной терапии при язвенной болезни – 60 мг. Рубцевание язвы при лечении лансопризолом в течение месяца регистрируется в 90–95% случаев.

Рекомендованная доза **пантопризола** для некоторых кислотозависимых заболеваний – 40 мг в сутки, для проведения эрадикации – 80 мг в сутки. По данным многоцентровых двойных слепых исследований, частота рубцевания язв желудка и ДПК при приеме пантопризола в течение 4 нед составляет 93–97%.

Рабепразол также отличается от омепразола структурой радикалов на пиридиновом и имидазольном кольцах. Особенность его химического строения обеспечивает более быстрое ингибирование протонной помпы, благодаря способности активироваться в достаточно широком диапазоне рН. Кроме того, часть рабепразола метаболизируется неферментным путем. Подавление желудочной секреции при применении этого препарата является дозозависимым, а прием пищи достоверно влияет на фармакокинетику препарата. Частота рубцевания язв желудка и ДПК при приеме рабепразола в дозе 40 мг в сутки через 4 нед лечения составляет 90–92%.

Эзомепразол является моноизомером, тогда как большинство

биологически активных веществ существует в форме стереоизомеров. Пары оптических изомеров обозначаются как R (*rectus* – «по часовой стрелке») и S (*sinister* – «против часовой стрелки»). Изомеры существенно отличаются по биологической активности. Более высокую эффективность одного из пары оптических изомеров можно использовать, создав моноизомер, отвечающий заданным фармакологическим требованиям. До недавнего времени это было неосуществимо. В обычных условиях был возможен синтез только рацематов – смеси оптических изомеров в пропорции 1 : 1. В 2001 г. лауреатами Нобелевской премии в области химии стали Вильям Ноулз, Бэрри Шарплесс и Риоджи Нойори, которые разработали асимметричный синтез со специальными катализаторами, что сделало возможным создание молекул с принципиально новыми свойствами. На основе этих новейших технологий был синтезирован эзомепразол – моноизомер омепразола, чистый оптический изомер.

Эзомепразол – это S-изомер омепразола, в то время как все другие ингибиторы протонной помпы являются смесью изомеров, или рацематом. Особенность эзомепразола состоит в том, что он, как моноизомер, по-другому метаболизируется. После всасывания в тонкой кишке ингибиторы протонной помпы попадают в печень, где совершается метаболизм «первого прохождения». Метаболизм любого из этих препаратов осуществляется ферментом цитохромов P450. И эзомепразол, и R-изомер омепразола метаболизируются двумя ферментами цитохрома P450 – CYP2C19 и CYP3A4, с образованием неактивных метаболитов. Важно, что взаимодействие фермента и субстрата стереоселективно: S-изомер и R-изомер омепразола по-разному взаимодействуют с цитохромом P450. Соотношение метаболизируемого CYP2C19 эзомепразола существ-

венно ниже (73%), чем R-изомера (98%). Клиренс эзомепразола ниже, чем омепразола и S-изомера. Следствие этого – более высокая биодоступность эзомепразола, по сравнению с омепразолом. Иначе говоря, большая доля каждой части эзомепразола остается в кровотоке после метаболизма «первого прохождения». Таким образом, большая часть каждой дозы достигает фермента-мишени, увеличивая количество препарата для ингибирования протонной помпы париетальной клетки [4, 5, 7, 9, 10].

В ряде исследований отмечен более выраженный антисекреторный эффект эзомепразола, в сравнении с другими ИПП.

Важно отметить, что 7-дневная терапия с включением эзомепразола обеспечивает такую же частоту рубцевания дуоденальных язв, как и трехнедельная последующая монотерапия омепразолом после завершения эрадикационной терапии, основанной на омепразоле [4].

Таким образом, омепразол является старейшим из используемых ныне ИПП, благодаря чему он наиболее изучен. Большинство исследований, посвященных изучению эффективности ИПП в целом, выполнены с использованием именно омепразола.

Результаты клинических исследований

Целью данной публикации является обзор имеющихся на данный момент доказательств сравнительной эффективности омепразола как ингибитора протонной помпы в терапии кислотозависимых заболеваний. Поиск публикаций для включения в обзор выполнялся по терминам «ингибиторы протонной помпы» и «омепразол». Он включал электронную базу данных Medline, базу данных систематических обзоров «The Cochrane Library», журналы «Evidence-Based Medicine», «British Medical Journal», клинические рекомендации (вклю-

чая www.guideline.gov; www.nice.org.uk). Кроме того, поиск *рандомизированных клинических исследований* (РКИ) выполнен в российских медицинских журналах за последние 10 лет, а для выявления РКИ, не занесенных в базы данных, просматривались списки литературы в опубликованных систематических обзорах. В обзор включены публикации, написанные на русском и английском языках.

В соответствии с иерархией уровней доказательности научных исследований в зависимости от их структуры, в первую очередь внимание обращалось на наличие высококачественных мета-анализов и систематических обзоров РКИ [2].

Рассмотрение доказательств эффективности ИПП целесообразно начать с **эрадикационной терапии**, учитывая высокую распространенность инфицирования *H. pylori*. В промышленно развитых странах распространенность инфекции *H. pylori* варьирует в зависимости от года рождения и социального положения. В большинстве этих стран распространенность данной инфекции среди лиц, родившихся до 1950 г., гораздо выше (50–80%), чем среди родившихся позднее (<20%). Во многих развивающихся странах распространенность инфекции *H. pylori* очень высока (80–95%) независимо от времени рождения [1].

Результаты систематических обзоров свидетельствуют о том, что применение терапии, направленной на эрадикацию *H. pylori* при **язвенной болезни желудка и ДПК**, повышает частоту заживления язв через 6 нед после начала лечения и снижает частоту рецидивирования болезни в течение 1 года. В трех РКИ показано, что при наличии в анамнезе кровотокащей язвы ДПК проведение антигеликобактерной терапии снижает риск повторного кровотечения в течение последующего года [1].

Результаты найденных РКИ убедительно указывают на наличие связи между инфицированностью *H. pylori* и повышением риска раз-

вития **аденокарциномы дистальных отделов желудка** [1, 37, 47]. Так, в одном РКИ, длившемся 12 мес, приняло участие 248 добровольцев в возрасте менее 40 лет, которые были обследованы до лечения, через 6 нед от начала терапии и через 1 год. Пациентов набирали в Мексике, где регистрируется достаточно высокая частота заболеваемости раком желудка. Одна группа получала терапию омепразолом, амоксициллином и кларитромицином в стандартных дозах, другая – плацебо. Семь кусочков слизистой оболочки желудка брались при каждой биопсии и осматривались раздельно двумя патологами. Суррогатной точкой было выбрано пренеопластическое состояние, по данным биопсии. Через год от начала терапии в основной группе отмечена тенденция к более благоприятной гистологической картине. Достоверно значимо отличалась гистологическая картина через год от начала исследования (была более благоприятной в группе, получившей эрадикационную терапию) только в дистальном отделе желудка ($p = 0,03$) [37].

В следующем проспективном РКИ приняли участие 1630 здоровых носителей *H. pylori*. Исследование длилось с июля 1994 г. по январь 2002 г. Одна группа пациентов получала тройную терапию с использованием омепразола в качестве ИПП, другая группа – плацебо. В результате выделены независимые факторы риска развития рака желудка – возраст и курение. Достоверно реже рак желудка возникал у здоровых носителей *H. pylori*, не имевших предраковых изменений слизистой оболочки, и у лиц после проведения эрадикационной терапии, в сравнении с группой плацебо [47].

В одном РКИ, включавшем больных с признаками атрофии или кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка, показано, что такая терапия повышает вероятность обратного развития выявленных морфологических изменений [1].

В одном систематическом обзоре показано, что при **неязвенной диспепсии** антигеликобактерная терапия статистически значимо уменьшает выраженность клинических проявлений по сравнению с группой больных, получавших плацебо. Результаты найденных РКИ и одного систематического обзора свидетельствуют о том, что при **диспепсии неустановленной природы** первичное выявление *H. pylori* и антигеликобактерное лечение устраняет симптомы диспепсии столь же эффективно, как и терапия, назначаемая на основании результатов эндоскопии [1, 23].

Далее необходимо обратить внимание на состав эрадикационных схем. В одном систематическом обзоре показано, что при использовании двухкомпонентных антигеликобактерных схем излечение наступает реже, чем при использовании трехкомпонентных схем [1]. Результаты ряда небольших РКИ указывают на равную эффективность эрадикации, проводимой в составе схемы различными дозами кларитромицина (500 или 1000 мг в сутки) [29, 34]. Однако более убедительными следует считать результаты систематического обзора, демонстрирующие, что использование трехкомпонентных схем терапии, включающих кларитромицин, ИПП и амоксициллин, прием кларитромицина в высоких дозах (по 500 мг 2 раза в сутки) по сравнению с низкими (по 250 мг 2 раза в сутки) статистически значимо повышает эффективность эрадикационной терапии [1].

Найден один мета-анализ, посвященный изучению эффективности разной кратности использования ИПП в составе тройной эрадикационной терапии, где делается вывод о большей целесообразности назначения стандартной дозы ИПП дважды в сутки [44].

В двух систематических обзорах при непрямах сравнениях результатов разных РКИ было получено небольшое количество данных о высокой частоте эрадикации *H. pylori* на фоне применения трех-

компонентной схемы, включающей именно омепразол и два антибиотика [1]. Почему именно ИПП включены в схему в качестве антисекреторных средств? Достаточно много публикаций и исследований отвечают на этот вопрос. Считается, что, как наиболее мощные антисекреторные препараты, ИПП уменьшают деградацию антибиотиков в желудке и повышают стабильность антимикробных препаратов, повышая, таким образом, их эффективность [42]. Делаются предположения о возможности потенцирования антимикробного эффекта за счет нарушения пространственной ориентации *H. pylori* в слизистой оболочке желудка [19].

Наиболее важной в контексте данной публикации является информация по сравнительной эффективности разных ИПП. Найдено большое количество исследований, посвященных сопоставлению представителей данной группы, чаще всего относительно эффекта в составе эрадикационной терапии [18, 21, 25, 26, 30, 32, 33, 36, 38, 40]. Эти исследования отличаются по сравниваемым препаратам, качеству дизайна, объему выборки, длительности и месту проведения, а также по полученным результатам. Нередко делается вывод о сопоставимой эффективности изучаемых лекарственных средств, реже – о большей эффективности какого-либо препарата. Учитывая принципы доказательной медицины, наличие мета-анализа по интересующему вопросу позволяет не углубляться в подробности менее убедительных результатов отдельных РКИ. Относительно эффективности разных представителей группы ИПП в составе эрадикационной терапии обнаружены материалы одного мета-анализа, указывающие на равную эффективность этих препаратов в составе антигеликобактерной терапии [45].

Во многих исследованиях сравнивалась эффективность эрадикационных схем с различной длительностью лечения [22, 35, 41,

48], однако существуют решения согласительного совещания «Маастрихт-3», основанные на обобщении всей упомянутой выше информации с целью вынесения конкретных рекомендаций по лечению. В соответствии с решениями согласительного совещания «Маастрихт-3» (2005), в качестве терапии первой линии рекомендована комбинация трех лекарственных средств – наиболее эффективная схема эрадикации. Она включает ИПП в удвоенной дозе (омепразол по 20 мг 2 раза в сутки или рабепразол по 20 мг 2 раза в сутки, или эзомепразол по 40 мг 2 раза в сутки, или лансопразол по 30 мг 2 раза в сутки, или пантопразол по 40 мг 2 раза в сутки), а также кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки. Важно подчеркнуть, что эффективность 14-дневного курса эрадикации на 9–12% выше, чем 7-дневного. При неэффективности терапии первой линии назначают терапию второй линии (квадротерапия), которая включает ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки в комбинации с висмута субсалицилатом/субцитратом по 120 мг 4 раза в сутки, тетрациклином по 500 мг 4 раза в сутки и метронидазолом по 500 мг 3 раза в сутки [6].

Немаловажным аспектом является использование ИПП в качестве **профилактического средства осложнений терапии антиагрегантами и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)**. По вопросу целесообразности назначения ИПП при необходимости лечения клопидогрелем найдено два РКИ [20, 28]. Известно, что все препараты, вмешивающиеся в обмен цитохромов CYP2C19, должны влиять на эффект клопидогреля [27]. В первом двойном слепом РКИ, материалы которого опубликованы в 2008 г., изучалось влияние омепразола на антитромбоцитарную активность клопидогреля у больных, подвергшихся коронарному стентированию. Рандомизировано

140 человек, из них завершили исследование 124. Одна группа пациентов получала омепразол 20 мг в сутки в составе комплексной терапии, включавшей аспирин в дозе 75 мг в сутки, другая – плацебо. Антитромбоцитарную активность исследовали на 1-й и 7-й дни от начала лечения. Получены результаты, свидетельствующие о том, что омепразол значительно снижает антиагрегантную активность к 7-му дню от начала терапии ($p < 0,0001$). Делается вывод: омепразол или другие ИПП необходимо назначать строго по показаниям, а не формально [28]. При этом результаты исследования COGENT, обнародованные на международном конгрессе ТСТ (2009), показали, что комбинированное применение клопидогреля и ИПП, в частности омепразола, не ухудшает результаты антиагрегантной терапии и снижает риск *желудочно-кишечных кровотечений* (ЖКК). В исследовании 3627 пациентов, подвергшихся *чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике* (ЧТКА), были рандомизированы на 2 группы: в первой группе пациенты принимали клопидогрель (75 мг в сутки) и омепразол (20 мг в сутки), во второй – клопидогрель в такой же дозе и плацебо. В обеих группах пациенты принимали аспирин (от 75 до 325 мг в сутки). По исходным клиническим показателям группы достоверно не различались. Средняя продолжительность наблюдения составила 133 дня, поскольку исследование было прекращено из-за банкротства спонсора.

Результаты наблюдения показали, что применение омепразола на фоне антиагрегантной терапии снижает риск ЖКК, не увеличивая риск сердечно-сосудистых осложнений (кардиологическая смертность, инфаркт миокарда, необходимость коронарного шунтирования или повторной ЧТКА, ишемический мозговой инсульт). Поэтому применение омепразола может быть рекомендовано для профилактики ЖКК в период про-

ведения антиагрегантной терапии без потери эффективности клопидогреля [20].

На это же исследование ссылаются авторы документа, регламентирующего назначение сопутствующей терапии при лечении антиагрегантами пациентов, имеющих риск гастроинтестинальных осложнений (консенсус экспертов ACCF/ACG/АНА, 2008). Здесь же приводится алгоритм выбора тактики ведения пациентов при показаниях к антитромбоцитарной терапии (см. рисунок) [24].

Известно, что среди антисекреторных препаратов ИПП являются препаратами выбора для профилактики НПВП-гастропатии [12, 15]. По вопросу профилактики НПВП-гастропатии найден мета-анализ, опубликованный в 2005 г. В качестве заключения указывается, что профилактическая эрадикация *H. pylori* может способствовать снижению риска образования язвы желудка и ДПК и их осложнений у пациентов, дли-

тельно получающих НПВП, причем длительное лечение ИПП более эффективно. При этом проведение антигеликобактерной терапии более обоснованно у больных, которым планируется назначение НПВС, в сравнении с пациентами, давно принимающими эти препараты [46].

Нельзя не сказать и об **основных противопоказаниях и ограничениях** к назначению ИПП, к которым относят гиперчувствительность к ИПП, беременность, кормление грудью и возраст до 14 лет [5]. В отношении безопасности использования при беременности и кормлении грудью на данный момент больше всего информации накоплено об омепразоле. Намного меньше сведений обнаружено по лансопризолу и пантопризолу.

Приводим краткий обзор использования препаратов группы ИПП при беременности.

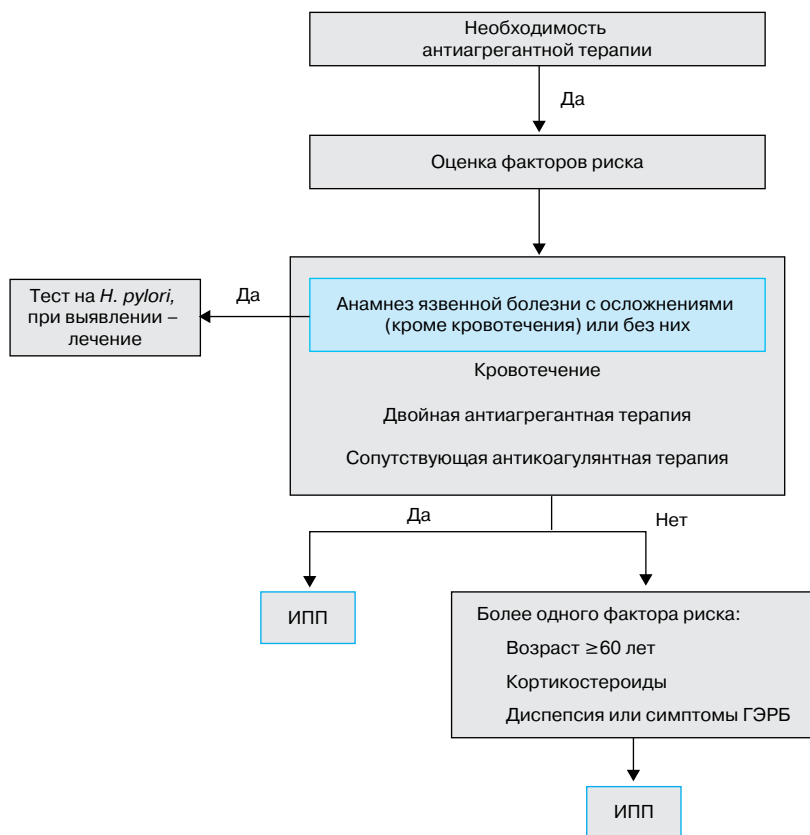
Достаточно часто беременность сопровождается гастроэзофагеальными рефлюксными

расстройствами, при этом диета, модификация образа жизни и прием антацидов приводят только к незначительному улучшению. По алгоритму лечения таких расстройств на первом месте стоят ИПП. В мультицентровом проспективном когортном исследовании сравнивались результаты исследования 113 женщин, принимавших во время беременности омепразол (из них 101 – во время органогенеза), и двух контрольных групп, одна из которых получала блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, другая не получала медикаментозную терапию. Показатели частоты обнаружения серьезных врожденных дефектов в основной и двух контрольных группах не отличались. Частота спонтанных аборт, преждевременных родов, кесарева сечения и осложнений в неонатальный период, масса тела при рождении, гестационный возраст были сопоставимы во всех трех группах.

Мета-анализ использования омепразола в течение беременности в Motherisk Program (включено 534 случая) не выявил повышения риска развития серьезных врожденных дефектов.

Большое когортное исследование *Swedish Medical Birth Registry* сообщило о 955 детях, матери которых принимали омепразол во время беременности. Из них 863 ребенка подверглись воздействию терапии в первом триместре, 92 – после первого триместра. Масса тела при рождении, частота серьезных дефектов, перинатальная смертность, счет по шкале Апгар не отличались от общей популяции в Швеции.

Недавно выполнено мультицентровое проспективное контролируемое когортное исследование, в которое вошли 295 беременных, лечившихся омепразолом (233 в течение первого триместра), 62 беременных, принимавших лансопризол, 53 – пантопризол. Исходы беременности сравнивались с результатами обследования 868 пациенток контрольной группы.



Алгоритм выбора тактики ведения пациента при показаниях к антитромбоцитарной терапии

Показатели частоты врожденных дефектов у детей, родившихся от женщин, принимавших омепразол, пантопризол и лансопризол, статистически не отличалась от показателей контрольной группы.

По поводу эзомепразола информации о безопасности использования при беременности не найдено, но так как препарат является изомером омепразола, то частично информация по нему может быть применима и к эзомепразолу.

В целом при назначении лечения беременным необходимо следовать правилу, по которому предпочтение должно отдаваться наиболее изученному лекарственному средству из группы эффективных препаратов, а таковым в данном случае является омепразол [39].

Итак, анализ опубликованных в специальной литературе данных дает основание считать, что в целом ингибиторы протонной помпы являются наиболее эффективными средствами антисекреторной терапии. Новые препараты данной группы имеют ряд активно обсуждаемых преимуществ, которые касаются особенностей метаболизма, длительности действия, активности и соответственно эффективности, однако статистически значимых подтверждений этому пока нет. По всем показаниям к ИПП рекомендуется любой препарат данной группы в стандартной дозе. Возможно, данный факт объясняется недостаточным количеством качественных исследова-

ний по относительно новым лекарственным средствам.

Среди используемых на данный момент ИПП омепразол является наиболее изученным как в отношении эффективности, так и в отношении безопасности. Следует подчеркнуть, что основная масса исследований, подтверждающих эффективность какого-либо лекарственного средства, выполняется с использованием оригинального препарата. Главный недостаток оригинальных препаратов – их высокая стоимость, поэтому после окончания срока действия патента на оригинальный препарат появляются генерики, значительно уступающие бренду по стоимости. Омепразол имеет максимальное количество генериков в сравнении с другими ингибиторами протонной помпы, что нередко затрудняет выбор препарата и обуславливает колебание стоимости в широких пределах.

Омес («Dr. Reddy's») имеет подтверждение эффективности в виде исследований биоэквивалентности оригинальному препарату компании «АстраЗенека ЮК Лимитед», прошел ряд клинических испытаний, в том числе и в России. Подробности всех указанных исследований не приводятся в данной публикации ввиду наличия стандартных дефектов дизайна (не всегда есть рандомизация, плацебо-контроль, отсутствует «ослепление», небольшое количество пациентов, длительность наблюдения и т.д.), что достаточно характерно для исследований с использованием

препаратов-генериков [11, 14, 16, 17].

В одном из рандомизированных открытых исследований оценивалась эффективность трех генериков омепразола, включая Омез, в лечении пациентов с ГЭРБ. Три сравниваемые группы больных включали по 20 человек каждая. В отличие от двух других препаратов, Омез достоверно снижал уровень кислотности при измерении ее в желудке и пищеводе спустя 7 сут от начала терапии [13].

Немаловажным следует считать тот факт, что Омез является одним из наиболее доступных в России ингибиторов протонной помпы. Стоимость упаковки (30 таблеток) варьирует от 170 до 200 рублей. Учитывая количество больных ишемической болезнью сердца, хроническими ревматическими заболеваниями с высоким риском развития осложнений в виде желудочно-кишечного кровотечения, требующего профилактического назначения антисекреторных препаратов, нетрудно догадаться, что в системе обязательного медицинского страхования подобная необходимость любых дополнительных материальных затрат является вопросом практически государственной важности [3].

Таким образом, Омез («Dr. Reddy's») можно по праву считать на данный момент препаратом выбора среди омепразолов-генериков с точки зрения эффективности, безопасности и экономичности.

Список литературы

1. *Башинский С.Е.* Доказательная медицина. Ежегодный справочник. Часть 1 / Под ред. *С.Е. Башинского*. – М.: Медиа Сфера, 2003.
2. *Башинский С.Е.* Разработка клинических практических руководств с позиций доказательной медицины. – М.: Медиа Сфера, 2004.
3. *Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Вовк Е.И.* Преемственность в лечении кислотозависимых заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки в системе обязательного медицинского страхования // *Consilium medicum*. – 2005. – № 2. – С. 25–28.

4. *Воронина Л.П.* Ингибиторы протонной помпы в практике терапевта // *Мед. новости*. – 2009. – № 8. – С. 29–32.
5. *Ивашкин В.Т.* Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. *В.Т. Ивашкина*. – М.: Литтерра, 2003.
6. *Ивашкин В.Т.* Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / Под ред. *В.Т. Ивашкина*. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2006.
7. *Исаков В.А.* Терапия кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонного насоса в вопросах и ответах // *Consilium medicum*. – 2006. – № 7. – С. 2–5.

8. *Лапина Т.Л.* Эффективность и безопасность различных классов лекарственных препаратов, применяемых в лечении кислотозависимых заболеваний // *Болезни органов пищеварения*. – 2002. – № 2. – С. 47–51.
9. *Лапина Т.Л.* Эзомепразол – первый ингибитор протонной помпы париетальных клеток желудка, созданный как моноизомер // *Consilium medicum*. – 2002. – № 6. – С. 280–282.
10. *Лапина Т.Л.* Ингибиторы протонной помпы: от фармакологических свойств к клинической практике // *Фарматека*. – 2002. – № 9. – С. 3–8.
11. *Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Лощинкина Ю.Н., Аникина Н.Ю.* Омепразол

в лечении больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Клин. эффективность*. – 2009. – № 1. – С. 22–28.

12. Ревматология. Клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.

13. Пасечников В.Д., Гоголев Р.К., Пасечников Д.В. Сравнение кислотосупрессивного эффекта генериков омепразола // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* – 2010. – № 5. – С. 10–16.

14. Пасечников В.Д., Минушкин О.Н., Алексеев С.А. и др. Является ли эрадикация *Helicobacter pylori* достаточной для заживления язв двенадцатиперстной кишки? // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* – 2004. – № 5. – С. 27–31.

15. Стречунский Л.С., Козлов Р.С. Нестероидные противовоспалительные средства. Смоленская государственная мед. академия, 1997.

16. Успенский Ю.П., Саблин О.А. Клинические и фармакоэкономические аспекты использования препарата «Омез» в лечении язвенной болезни // *Гастробюллетень*. – 2001. – № 1. – С. 22–23.

17. Черный В.И., Смирнова Н.Н. Принципы профилактики развития стрессовых язв и кислотно-аспирационного синдрома в анестезиологии и интенсивной терапии // *Український Журнал Хірургії*. – 2010. – № 1. – С. 38–43.

18. Aladag M. Comparison of pantoprazole- vs. omeprazole- based triple therapy regimens in the treatment of *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer healing in a Turkish population // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 16, N 4. – P. 242–243.

19. Azevedo-Vethacke M., Garten D., Groll C. et al. Specific therapeutic schemes of omeprazole affect the orientation of *Helicobacter pylori* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2009. – N 8. – P. 3511–3514.

20. Bhatt D. Исследование COGENT: результаты первого рандомизированного исследования влияния омепразола на эффективность антиагрегантной терапии клопидогрелем // Presented at TCT 2009 on September 23, 2009 in San Francisco, CA. (www.rnoik.ru)

21. Bruley des Varannes S., Gharib H., Bicheler V. et al. Effect of low-dose rabeprazole and omeprazole on gastric acidity: results of a double blind, randomized, placebo-controlled, three-way crossover study in healthy subjects // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – N 20. – P. 899–907.

22. Calvet X., Ducons J., Guardiola J. et al. One-week triple vs. quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection – a randomized trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – N 16. – P. 1261–1267.

23. Chiba N., Veldhuyzen van Zanten S., Sinclair P. et al. Treating *Helicobacter pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment – *Helicobacter pylori* positive (CADETHp) randomised controlled trial // *Brit. med. J.* – 2002. – N 324. – P. 1012–1016.

24. Deepak L., Scheiman J., Abraham N. et al. 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. – N 118. – P. 1894–1909.

25. Gatta L., Perna F., Figura N. et al. Antimicrobial activity of esomeprazole versus omeprazole against *Helicobacter pylori* // *JAC*. – 2003. – N 51. – P. 439–442.

26. Geus W., Mathot R., Mulder P. et al. Pharmacodynamics and kinetics of omeprazole MUPS 20 mg and pantoprazole 40 mg during repeated oral administration in *Helicobacter pylori*-negative subjects // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000. – N 14. – P. 1057–1064.

27. Gilard M., Arnaud B., Le Gal G. et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – N 4. – P. 2508–2509.

28. Gilard M., Arnaud B., Cornily J. et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. The randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2008. – N 51. – P. 256–260.

29. Hassan C., de Francesco V., Zullo A. et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients: improving the cost of pharmacotherapy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – N 18. – P. 641–646.

30. Hawkey C., Atherton J., Treichel H. et al. Safety and efficacy of 7-day rabeprazole- and omeprazole-based triple therapy regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with documented peptic ulcer disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – N 17. – P. 1065–1074.

31. Kaplan-Machlis B., Spiegler G., Zodet M. et al. Effectiveness and costs of omeprazole vs. ranitidine for treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease in primary care clinics in West Virginia // *Arch. Fam. Med.* – 2000. – N 9. – P. 624–630.

32. Katz P., Xue S., Castell D. Control of intragastric pH with omeprazole 20 mg, omeprazole 40 mg and lansoprazole 30 mg // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2001. – N 15. – P. 647–652.

33. Kawabata H., Habu Y., Tomioka H. et al. Effect of different proton pump inhibitors, differences in CYP2C19 genotype and antibiotic resistance on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection by a 1-week regimen of proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – N 17. – P. 259–264.

34. Keshavarz A., Bashiri H., Rahbar M. Omeprazole-based triple therapy with low-versus high-dose of clarithromycin plus amoxicillin for *H. pylori* eradication in Iranian population // *World. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, N 6. – P. 930–933.

35. Koivisto T., Rautelin H., Voutilainen M. et al. First-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* in primary health care based on antibiotic resistance: results of three eradication regimens // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – N 21. – P. 773–782.

36. Kositchaiwat C., Ovartharnporn B., Kachintorn U., Atisook K. Low and high doses

of rabeprazole vs. omeprazole for cure of *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – N 18. – P. 1017–1021.

37. Ley C., Mohar A., Guarner J. et al. *Helicobacter pylori* eradication and Gastric preneoplastic conditions: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Cancer. Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2004. – N 13. – P. 4–10.

38. Li X., Andersson T., Ahlström M. et al. 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. – N 32. – P. 821–827.

39. Nava-Ocampo A., Velázquez-Armenta E., Han J. et al. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and breastfeeding // *Can. Fam. Physician.* – 2006. – N 52. – P. 853–854.

40. Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M. et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – N 17. – P. 1507–1514.

41. Robles-Jara C., Robles-Medrande C., Moncayo M. et al. Is a 7-day *Helicobacter pylori* treatment enough for eradication and inactivation of gastric inflammatory activity? // *World. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, N 18. – P. 2838–2843.

42. Romano M., Cuomo A. Eradication of *Helicobacter pylori*: a clinical update // *Med. Gen. Med.* – 2004. – Vol. 6, N 1. – P. 16–20.

43. Sheu B., Chi C., Huang C. et al. Impact of intravenous omeprazole on *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy in patients with peptic ulcer bleeding // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – N 16. – P. 137–143.

44. Vallés M., Vergara M., Gisbert J.P., Calvet X. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – N 16. – P. 1149–1156.

45. Vergara M., Vallés M., Gisbert J.P., Calvet X. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – N 18. – P. 647–654.

46. Vergara M., Catalan M., Gisbert J.P., Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – N 21. – P. 1411–1418.

47. Wong B., Lam S., Wong W. et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of china. A randomized controlled trial // *JAMA*. – 2004. – N 291. – P. 187–194.

48. Zullo A., Vaira D., Vakil N. et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – N 17. – P. 719–726.

УДК 616.37-008.1-008.64-085.355

Фармакоэкономические показатели заместительной ферментной терапии экзокринной панкреатической недостаточности*

И.В. Маев¹, Ю.А. Кучерявый¹, И.В. Трошина¹, Н.Н. Устинова², Т.С. Оганесян¹,
А.В. Свиридова¹, А.Б. Москалева³, А.В. Смирнов⁴

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития, Москва

² НУЗ Центральная поликлиника ОАО «РЖД», Москва

³ НУЗ Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», Москва

⁴ ФГЛПУ «Поликлиника № 2 Минэкономразвития России», Москва

Маев Игорь Вениаминович – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. Контактная информация для переписки: igormaev@rambler.ru

Кучерявый Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета Росздрова. Контактная информация для переписки: proped@mail.ru; 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Цель исследования. Провести фармакоэкономический анализ заместительной ферментной терапии больных *хроническим панкреатитом* (ХП) с внешнесекреторной недостаточностью с использованием минимикросфер либо таблеток панкреатина в энтеросолюбивой оболочке в эквивалентных дозах по липазе.

Материал и методы. Проведено ретроспективное сравнительное исследование на модели законченного стационарного страхового случая по диагнозу ХП с анализом 795 архивных историй болезни. Сравнялось применение двух препаратов панкреатина в эквивалентных дозах по липазе: «Креон®» и «Мезим форте 10 000» не менее 100 000 ЕД липазы в сутки.

Результаты. Терапия Креоном обеспечивает снижение длительности госпитализации в среднем на 7 дней при отсутствии увеличения общих затрат на лечение. Коэффициент эффективности затрат на купирование боли и проявлений экзокринной панкреатической недостаточности снижается при лечении Креоном на 19–30% по сравнению с Мезимом форте 10 000.

Выводы. Несмотря на более высокую стоимость эквивалентной по липазе дозы Креона по сравнению с Мезимом форте, заместительная терапия Креоном при ХП с внешнесекреторной недостаточностью экономически оправдана.

Ключевые слова: панкреатическая недостаточность, хронический панкреатит, панкреатин, препарат «Креон®», фармакоэкономическое исследование.

Pharmacoeconomics of enzyme supplementetion therapy of exocrine pancreatic insufficiency

I.V. Mayev, Yu.A. Kucheryavy, I.V. Troshin, N.N. Ustinova, T.S. Oganesyanyan,
A.V. Sviridova, A.B. Moskaleva, A.V. Smirnov

Aim of investigation. To carry out pharmacoeconomical analysis of enzyme supplementetion therapy of *chronic pancreatitis* (CP) patients with exocrine insufficiency by pancreatin enteric coated minimicrospheres or tablets in equi-lipase doses.

* Работа выполнена в рамках гранта НШ-3832.2010.7 по государственной поддержке ведущих научных школ.

Material and methods. Overall 795 archival case records were analysed in retrospective comparative study on a model of completed stationary insurance case of CP. Application of two drugs of pancreatin in equivalent lipase content (drugs «Creon®» and «Mezym forte 10000», no less than 100000 lipases units per day) was compared.

Results. Treatment by Creon provides decrease in duration of hospital stay by mean of 7 days at no increase of total treatment expenses. Expense efficacy ratio for relief of pain and symptoms of exocrine pancreatic failure is 19–30% lower for Creon treatment in comparison to Mezym forte 10000.

Conclusions. Despite of higher cost of equi-lipase dose of Creon in comparison to Mezym forte, replacement treatment by Creon of CP with exocrine insufficiency is economically justified.

Key words: pancreatic insufficiency, chronic pancreatitis, pancreatin, «Creon®», pharmacoeconomical study.

В настоящее время фармацевтический рынок чрезвычайно насыщен различными по составу, особенностям фармакокинетики и фармакодинамики, клиническим эффектам полиферментными препаратами, хотя их основным компонентом является экстракт *поджелудочной железы* (ПЖ) – панкреатин, содержащий протеазы, липазу и амилазу. Именно препараты «чистого» панкреатина являются наиболее универсальными средствами, нормализующими пищеварение при синдромах мальдигестии и мальабсорбции, так как они обеспечивают достаточный спектр пищеварительной активности, способствуют купированию метеоризма, диареи и стеатореи, не оказывая влияния на функцию желудка, печени, моторику билиарной системы и кишечника [6, 9].

Основная цель заместительной терапии *полиферментными препаратами* (ПФП) – обеспечение достаточной активности липазы в *двенадцатиперстной кишке* (ДПК). Известно, что воздействие соляной кислоты на ПФП приводит к разрушению до 90% их количества, что послужило обоснованием создания ПФП в кислотоустойчивой оболочке. Использование препарата, имеющего такую оболочку, увеличивает всасывание жиров в среднем на 20% по сравнению с сопоставимой дозой панкреатина без оболочки [16].

Важнейшим фактором, затрудняющим проведение эффективной заместительной ферментной терапии, является асинхронный гастро-

дуоденальный транспорт ферментных препаратов и пищевого комка, что наблюдается при нарушениях пассажа (сахарный диабет, стеноз привратника, состояние после ваготомии, автономные нейропатии и др.), а также при применении ферментных препаратов сравнительно более крупного размера.

Диаметр большинства таблеток или драже панкреатина составляет 5 мм и более. Тем не менее известно, что из желудка одновременно с пищей могут эвакуироваться твердые частицы, диаметр которых составляет не более 2 мм при оптимальном размере 1,4 мм [17]. Более крупные частицы, в частности ферментные препараты в таблетках или драже, эвакуируются в межпищеварительный период, когда пищевой химус в ДПК отсутствует. В результате препараты не смешиваются с пищей и недостаточно активно участвуют в пищеварении. Если таблетка или драже длительное время находятся в желудке, энтеросолюбильная оболочка разрушается, а находящиеся внутри ферменты инактивируются [1].

Поскольку максимальное физиологическое постпрандиальное поступление панкреатической липазы составляет приблизительно 140 000 ЕД/ч в течение 4 ч после еды [11], а мальабсорбция развивается, если в ДПК попадает более 5% от нормальной максимальной продукции фермента, то для коррекции стеатореи необходимо обеспечить поступление не менее 28 000 ЕД липазы в течение 4 ч постпрандиального периода

(без учета дополнительных факторов – ацидификации ДПК, синдрома избыточного бактериального роста и др.). Соответственно для коррекции стеатореи необходимо использовать только препараты с высоким содержанием липазы [12]. Однако на практике наиболее часто применяются коммерчески доступные препараты с содержанием липазы в одной таблетке (драже) в пределах 3500–6000 ЕД. Соответственно минимально эффективной разовой дозой для коррекции стеатореи будет прием не менее 5–8 драже или таблеток.

Однако данные расчеты, несмотря на свою показательность, не учитывают того факта, что большая часть применяемой липазы может быть инактивирована либо не активирована ввиду затрудненного гастродуоденального транспорта (из-за размера таблеток). В этом случае следует говорить не о 5–8 таблетках, а как минимум о 20–30 на прием пищи, что невозможно по психологическим причинам. Становится понятно, почему традиционно используемое меньшее количество экзогенно принимаемых ферментов уменьшает стеаторею, но не ликвидирует ее.

Таким образом, применение энтеросолюбильного *таблетированного панкреатина* (ТП), особенно в традиционных дозах, для лечения экзокринной недостаточности ПЖ малоэффективно [6, 13].

Для обеспечения быстрого и гомогенного смешивания ПФП с пищевым химусом, предотвращения внутрижелудочной инактивации

и адекватного пассажа из желудка в ДПК были созданы ферментные препараты панкреатина нового поколения в виде микротаблеток и минимикросфер, диаметр которых не превышает 2 мм. Препараты покрыты энтеросолюбильными оболочками и заключены в желатиновые капсулы. При попадании в желудок желатиновые капсулы быстро растворяются, минимикросферы или микротаблетки смешиваются с пищей и постепенно поступают в ДПК. При рН дуоденального содержимого выше 5,5 оболочки растворяются, и ПФП начинают действовать на большой поверхности. При этом практически воспроизводятся физиологические процессы пищеварения, когда панкреатический сок выделяется порциями в ответ на периодическое поступление пищи из желудка [6].

Таким образом, именно минимикросферические и микротаблетированные препараты можно отнести к наиболее современным полиферментным лекарственным средствам заместительной ферментной терапии, в том числе отвечающим современным требованиям к данным препаратам, сформулированным на основании экспериментальных, теоретических, биохимических и клинических данных.

Поскольку ферментные препараты при *хроническом панкреатите* (ХП) с внешнесекреторной недостаточностью в большинстве случаев назначают пожизненно, немаловажными становятся вопросы безопасности и стоимости лечения. Если в отношении безопасности ситуация уже много лет является ясной, поскольку препараты панкреатина – одни из наиболее безопасных среди применяемых в гастроэнтерологии [6, 14], то в отношении стоимости она весьма неоднозначна. Действительно, одним из наиболее проблемных аспектов применения новых минимикросферических препаратов панкреатина является их более высокая стоимость за упаковку по

сравнению с ТП. Но, как известно, стоимость лечения складывается не только из цены на применяемое лекарство, а из широкого спектра прямых и косвенных затрат на терапию [5].

Нам не удалось найти в англоязычной литературе фармакоэкономических исследований, посвященных изучению эффективности затрат на терапию препаратами панкреатина. Отчасти это понятно, так как по крайней мере уже более десяти лет в странах Западной Европы и США среди лекарственных форм панкреатина существуют только препараты IV поколения (минимикросферы и микротаблетки). Они характеризуются сопоставимой фармакокинетикой и динамикой с некоторым преимуществом у минимикросфер за счет в 2 раза большей площади соприкосновения с химусом, обусловленным меньшим диаметром частиц.

При этом в России было выполнено фармакоэкономическое исследование ТП [3], в котором показано, что панкреатин в таблетках в эквивалентных дозах по липазе эффективнее Креона в «контроле» болевого синдрома, проявлений экзокринной панкреатической недостаточности и, что самое главное, использование ТП в 1,5 раза дешевле [3]. В связи с этим ряд отечественных ученых утверждают, что применение современных лекарственных средств неэкономично [10]. И все это происходит в то время, когда весь цивилизованный мир использует только галенические препараты IV поколения (Креон® и его аналоги). В то же время существует отечественное исследование, демонстрирующее серьезные фармакоэкономические преимущества применения Креона у детей с муковисцидозом [4], при этом масштаб и длительность наблюдений весьма существенны, что, безусловно, повышает доверие к результатам этой работы.

Необходимо разобраться в особенностях «фармакоэконо-

мических преимуществ» ТП [3]. Во-первых, авторами было показано, что применение ТП в 1,5 раза дешевле. Однако собственно стоимость ТП в данном исследовании ниже стоимости Креона более чем в 3 раза. Возникает вопрос: за счет чего уменьшилась разница? Вероятно, не у всех больных, принимавших ТП, было все так оптимистично – ввиду более низкой эффективности потребовалось применение других лекарственных средств, дополнительных обследований и т. п. Во-вторых, серия наблюдений крайне мала – по 15 больных ХП в двух группах, в связи с чем достоверность выявленных различий вызывает сомнения. В-третьих, включались больные исключительно с легкой и умеренной, а не тяжелой панкреатической недостаточностью, у которых вряд ли можно ожидать выраженного снижения продукции панкреатических бикарбонатов и ацидификации ДПК. Следовательно, результаты исследований, представленные в указанной выше публикации, требуют, по меньшей мере, уточнения, объяснения и, безусловно, обследования большего количества пациентов для получения действительно статистически достоверных результатов. Лишь после этого можно будет реально оценить фармакоэкономические преимущества двух сравниваемых препаратов.

Исходя из этого, было решено провести исследование, целью которого являлся бы сравнительный ретроспективный анализ клинической и фармакоэкономической эффективности заместительной ферментной терапии у больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ различными препаратами панкреатина (минимикросферический – «Креон®» и ТП в эквивалентных дозах по липазе).

Материал и методы

Проведено ретроспективное сравнительное исследование на модели законченного стационарного страхового случая по диа-

гнозу хронический панкреатит (код К 86,1 по МКБ 10). Согласно критериям включения и исключения, представленным ниже, был проведен анализ 795 архивных историй болезни больных, прошедших лечение в гастроэнтерологическом отделении ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» и выписанных из стационара с основным диагнозом ХП с внешнесекреторной недостаточностью за период с 2007 по 2010 г. Сравнивалось применение двух различных ферментных препаратов панкреатина в эквивалентных дозах по липазе (препараты «Креон®» и «Мезим форте 10 000»).

Критерии включения в исследование.

1. Код выписного диагноза К86,1 по МКБ 10 пересмотра.

2. Возраст 20–55 лет. Больные старшего возраста не включались в исследование для минимизации вероятности ассоциации с сопутствующими заболеваниями, требовавшими дополнительного приема препаратов, способных повлиять на течение основного заболевания, и тем самым для уменьшения полипрагмазии.

3. Отмеченные в первичной медицинской документации на момент обращения клинические проявления экзокринной недостаточности ПЖ (нарушения стула, стеаторея, вздутие живота).

4. Анамнестические данные, позволяющие предполагать диагноз ХП (регулярное употребление алкоголя и/или табакокурение, и/или доказанная патология билиарного тракта, документированный острый панкреатит в анамнезе).

5. Результаты лучевых методов диагностики (ультразвуковое исследование и/или компьютерная томография), демонстрирующие типичные признаки ХП (изменение размеров ПЖ, расширение панкреатического протока, неровность контуров и неоднородность паренхимы ПЖ, конкременты или кальцификация паренхимы ПЖ, повышение эхогенности стенок главного панкреатического протока).

6. Лечение препаратами «Креон®» или «Мезим форте 10 000» в дозах не менее 100 000 ЕД липолитической активности в сутки. Допускалось варьирование дозы от 10 до 40 тыс. ЕД во время еды в зависимости от объема принимаемой пищи (больше – в основные приемы пищи, меньше – в промежуточные).

7. Стабильная терапия ферментными препаратами не менее двух недель (использование неизменной дозы).

В исследование включались пациенты, имевшие все 7 критериев.

Критерии исключения из исследования.

1. Клинико-инструментальные признаки острого панкреатита.

2. Наличие гепатита, цирроза печени любой этиологии.

3. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в любой форме, требующая применения ингибиторов протонной помпы.

4. Обострение язвенной болезни желудка и (или) ДПК.

5. Острые эрозии гастродуоденальной зоны любой этиологии.

6. Синдром Золлингера–Эллисона.

7. Состояние после резекции желудка или гастрэктомии.

8. Синдром мезентериальной ишемии.

9. Любые другие причины хронической диареи (глютеновая энтеропатия, лактазная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника и др.).

10. Сопутствующий прием препаратов, влияющих на тонус сфинктера Одди: антагонистов кальциевых каналов, нитратов и (или) препаратов, прямо влияющих на экзокринную панкреатическую секрецию (октреотид).

11. Сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистая, почечная недостаточность, сахарный диабет и др.).

12. Опухолевые (злокачественные) заболевания органов пищеварения и других локализа-

ций, химио- и лучевая терапия в анамнезе.

В исследование не включались пациенты, отвечающие любому из приведенных выше критериев.

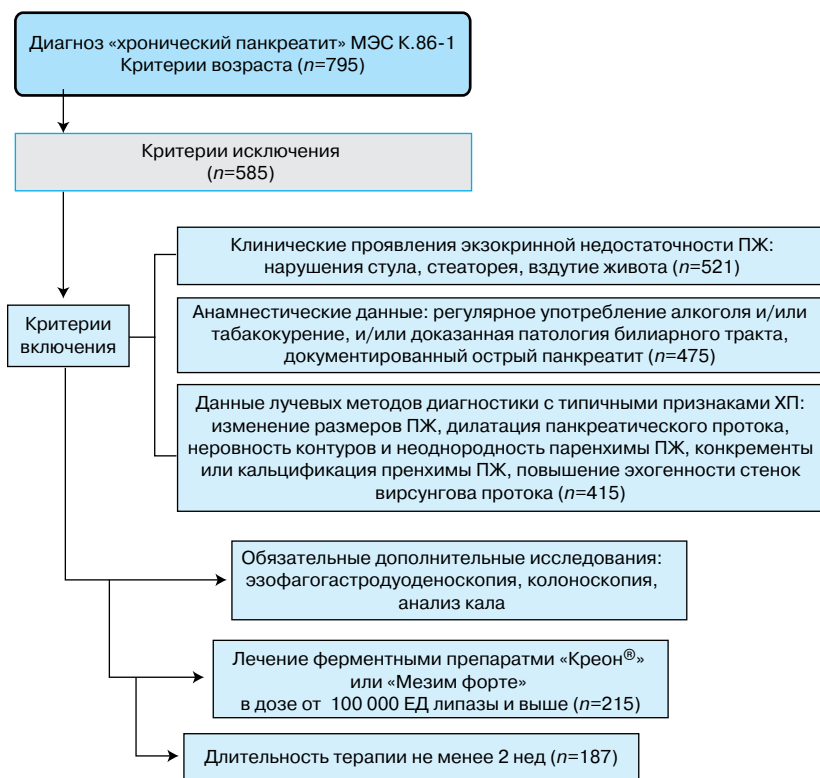
По мере реализации критериев отбора из исследования постепенно исключались некоторые истории болезни (см. рисунок). Так, из исходно отобранных 795 историй болезни по возрастному критерию и диагнозу после оценки по критериям исключения осталось только 585.

На следующем этапе было оценено наличие исходных жалоб на момент поступления (в направлении из поликлиники, в листе осмотра терапевтом приемного отделения и в карте первичного медицинского осмотра лечащим врачом в отделении). Как видно из представленных на рисунке данных, интересующие нас жалобы были не у всех больных, и число участвующих в исследовании историй болезни сократилось до 521.

Далее во всех оставшихся историях болезни проверено соответствие диагнозу ХП (использовались данные анамнеза и инструментальных методов исследования). Оказалось, что диагноз ХП убедительно доказан только в 415 случае из 521.

В дальнейшем мы оценили наличие ряда обязательных исследований – копрологического, тотальной колоноскопии для убедительного подтверждения отсутствия указаний на критерии исключения. При последующем анализе листов назначений мы отметили, что так называемую высокодозовую заместительную терапию получали только 215 больных, и только у 187 из них дозы ферментных препаратов были стабильными (не менялись) в течение, как минимум, двух недель.

Вошедшие в исследование пациенты ($n=187$) были разделены на 2 группы в зависимости от назначаемого препарата. **Первая группа** (151 пациент) в качестве заместительной терапии получала капсулы Креона, вторая группа



Алгоритм отбора историй болезни в соответствии с критериями включения и исключения

(36 больных) – таблетированный панкреатин в эквивалентной дозе по липазе.

Считалось допустимым включать в исследование истории болезни пациентов, принимавших следующие лекарственные средства с потенциальным влиянием на основные изучаемые клинические симптомы (боль, метеоризм, диарея), если они использовались в регламентируемых инструкциями к этим препаратам дозах:

- с целью повышения эффективности лечения синдрома внешнесекреторной недостаточности: ингибиторы протонной помпы или H_2 -блокаторы;
- с целью купирования болевого абдоминального синдрома – парацетамол в таблетках или метамизол натрия в инъекциях; парентеральный (платифиллин, дротаверин) или пероральный прием миотропных спазмолитиков (дюспаталин, пинаверия бромид);
- прием антидиарейных средств (смекта, лоперамид) и рифаксимины.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по темпам и факту редукции клинических признаков ХП (боль, диарея, метеоризм, стеаторея).

Фармакоэкономический анализ проводили с помощью метода «затраты/эффективность». Коэффициент «затраты/эффективность» (CEA) рассчитывали по формуле:

$$CEA = (DC1 - DC2) / (Ef1 - Ef2),$$

где DC – прямые медицинские затраты, то есть затраты, понесенные медицинским учреждением при диагностике и лечении больных ХП с экзокринной недостаточностью ПЖ, Ef – эффективность (% больных без абдоминальной боли и маркеров экзокринной недостаточности ПЖ).

При расчете затрат учитывали длительность пребывания пациентов в стационаре и стоимость ферментных препаратов. Поскольку стоимость рутинных диагностических процедур в группах сравнения не различалась, при расчете данные затраты не учитывались.

Затраты на пребывание пациента в стационаре соответствовали тарифу ОМС на 2010 г. [8]. Поскольку тарифы ОМС не полностью покрывают затраты стационара, ряд российских специалистов рекомендует при расчете увеличивать величину тарифа в 3 раза [2]. Влияние данного параметра на результат фармакоэкономического исследования изучалось при проведении анализа чувствительности.

При расчете затрат на ферментные препараты использовалось допущение о равной дозе анализируемых препаратов сравнения. В соответствии с протоколом, доза была принята равной 100 тыс. МЕ в сутки. Стоимость препаратов соответствовала средневзвешенной оптовой цене на 10.12.2010 г. При проведении анализа чувствительности оценивались также затраты на основе максимальных зарегистрированных цен на 2011 г. с учетом НДС.

Кроме того, при проведении анализа чувствительности оценивалась эффективность затрат на ферментные препараты при предположении об одинаковом сроке госпитализации и ферментной терапии в группах сравнения.

Результаты исследования

Анализ показал, что в среднем длительность лечения больных, принимавших Креон (первая группа), составила 15 дней, а принимающих ТП (вторая группа) – 22 дня. Тариф ОМС для пациентов с хроническим панкреатитом в первом случае – 17 867,31 руб., во втором – 18 984,02 руб. При этом результаты лечения в первой группе были лучше, чем во второй (табл. 1).

Представленные в табл. 2 данные показывают, что затраты при лечении больных Креоном несколько ниже по сравнению с затратами при терапии их Мезимом форте 10 000. Таким образом, Креон – доминирующая альтернатива по сравнению с ТП, так как при более

Таблица 1. Эффективность ферментной терапии у пациентов с ХП (% больных без абдоминальной боли и признаков экзокринной недостаточности ПЖ)

Критерии эффективности	Группа больных	
	первая (n=151)	вторая (n=36)
Купирование боли	92	71
Купирование диареи	97	65

Таблица 2. Стоимость лечения больных ХП (базовый вариант)

Параметры	Группа больных	
	первая (n=151)	вторая (n=36)
Затраты на госпитализацию, тыс. рублей	17,87	18,98
Затраты на ферментные препараты, тыс. рублей	1,85	1,82
Общая величина затрат, тыс. рублей	19,72	20,8

высокой эффективности он оказывается более экономичным.

Результаты анализа чувствительности представлены в табл. 3.

Очевидно, что в большинстве случаев Креон – доминирующая альтернатива, обеспечивающая экономию затрат при более высокой эффективности. При предположении о равной продолжительнос-

ти госпитализации и ферментной терапии Мезим форте 10 000 обеспечивает экономию около 1 тыс. руб. в расчете на курс лечения. Однако и в этом случае коэффициент «затраты/эффективность» для Креона на 19–30% ниже по сравнению с Мезимом форте 10 000 (соответственно 25,08 тыс. рублей на одного успешно излеченно-

го пациента и 31,10 тыс. рублей на одного успешно излеченного пациента – при оценке по показателю купирования боли; 23,78 тыс. рублей на одного успешно излеченного пациента и 33,97 тыс. рублей на одного успешно излеченного пациента – при оценке по показателю купирования диареи). Дополнительные затраты на Креон в расчете на одного дополнительно успешно излеченного пациента составляют 3,1–4,7 тыс. рублей, что, безусловно, вполне приемлемо для бюджетного здравоохранения.

Обсуждение полученных результатов

Кроме основной цели (фармакоэкономический анализ), мы изначально ставили своей задачей ретроспективно оценить частоту и выраженность побочных эффектов полиферментной терапии. В отобранных для исследования историях болезни (n=187) не было зарегистрировано ни одного побочного эффекта проводимой ферментной терапии, требующей ее отмены. Это подтверждают имеющиеся данные о нечастом возникнове-

Таблица 3. Оценка эффективности затрат на ферментную терапию при ХП (анализ чувствительности)

Вариант	Затраты на лечение одного больного, тыс. рублей		Затраты/эффективность на одного дополнительно успешно излеченного пациента при терапии Креоном по сравнению с Мезимом форте 10 000, тыс. рублей	
	Креоном	Мезимом форте 10 000	По показателю купирования боли	По показателю купирования диареи
Базовый вариант (расчет на основе средневзвешенных оптовых цен, реальная длительность госпитализации, затраты по тарифам ОМС)	19,72	20,8	Креон доминирует	Креон доминирует
Расчет на основе максимальных зарегистрированных цен с НДС без учета оптовой надбавки, реальная длительность госпитализации, затраты на госпитализацию по тарифам ОМС	19,61	20,71	Креон доминирует	Креон доминирует
Расчет на основе средневзвешенных оптовых цен, реальная длительность госпитализации, затраты на госпитализацию по тарифам ОМС*3	55,46	58,77	Креон доминирует	Креон доминирует
Расчет на основе средневзвешенных оптовых цен, равная длительность госпитализации (24 дня), затраты на госпитализацию по тарифам ОМС	23,07	22,08	4,71	3,09

нии побочных эффектов на фоне полиферментной терапии. Так, в исследовании Н. Friess и соавт., применявших у здоровых добровольцев в течение 4 нед панкреатин в суточной дозе 360 000 (!) ЕД по липолитической активности, не было отмечено существенных побочных эффектов [14], что лишней раз характеризует препараты панкреатина как достаточно безопасные. Необходимо также отметить, что на последнем этапе отбора историй болезни количество пациентов, включенных в исследование, составило 187 человек, при этом основная часть из них ($n=151$) принимала Креон. Данное обстоятельство может быть связано с имеющимися предпочтениями практикующих врачей стационара относительно терапии более современными препаратами и обусловлено выбором самих пациентов, в том числе и нежеланием принимать большее число таблеток панкреатина в сутки и на прием.

Полученные нами результаты в очередной раз демонстрируют преимущества современных ферментных препаратов над препаратами ТП. С позиций фармакокинетики и фармакодинамики минимикросферы Креона, каждая из которых покрыта энтеросолюбильной оболочкой, защищающей содержащийся внутри панкреатин от разрушения желудочным соком, характеризуются лучшим смешиванием ферментов и их взаимодействием с субстратами. Это, безусловно, значительно повышает качество заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности ПЖ, что сопровождается, по нашим данным, снижением общей стоимости лечения. Зачастую выбор врача направлен на применение более дешевого препарата, но, как известно, «скупой платит дважды». Применение таблетированных полиферментных

препаратов, покрытых оболочкой, с экономической точки зрения является нерентабельным, несмотря на кажущуюся разницу в стоимости за упаковку.

Нельзя не отметить и ряд прочих факторов, помимо диаметра таблеток, безусловно, влияющих на эффективность лечения. В первую очередь следует вспомнить о содержании протеаз в исследуемых средствах, которые по принципу отрицательной обратной связи за счет разрушения релизинг-пептидов холецистокинина и секретина способны контролировать болевой абдоминальный синдром при ХП. Так, активность протеаз в таблетке Мезим форте 10 000 значительно ниже (375 ЕД F.I.P.), чем в капсуле Креона 10 000 (600 ЕД F.I.P.). Если мы рассматриваем основную прием пищи, при котором требуется, как минимум, вдвое большая доза панкреатина, то в таблетках Мезим форте 10 000 активность протеаз все равно будет меньше (750 ЕД F.I.P.), по сравнению с Креоном 25 000 (1000 ЕД F.I.P.).

Следует помнить, что протеазы необратимо инактивируются при $pH < 3$. Поэтому очень сложно комментировать результаты недавних исследований лаборатории фармацевтического анализа ГФЦ МЗ Украины, свидетельствующие, что проверенный образец препарата «Мезим форте» не соответствовал требованиям Европейской Фармакопеи к таблеткам, покрытым кишечнорастворимой оболочкой, поскольку попросту таковой не имеет [15]. Из интернет-источников не совсем понятно, относится ли это и к препарату «Мезим форте 10 000», эффективность которого и оценивалась в нашей работе. Если опираться на данный факт, то невозможность таблетки из-за своих размеров своевременно покинуть полость желудка в соче-

тании с отсутствием эффективной энтеросолюбильной оболочки и низким содержанием протеаз приводит к инактивации до 80% активности препарата [1, 7]. Это является веским дополнительным аргументом в пользу применения Креона и важным фактом, объясняющим значительно меньшую эффективность ТП в коррекции экзокринной недостаточности ПЖ.

Заключение

В результате проведения фармакоэкономического анализа было доказано, что несмотря на более высокую стоимость Креона по сравнению с ТП заместительная терапия Креоном у пациентов, страдающих ХП с внешнесекреторной недостаточностью, в конечном счете оказывается более выгодной. Следует обратить внимание на то, что проведенный расчет является ориентировочным, и окончательный ответ на этот вопрос должны дать крупные проспективные фармакоэкономические исследования, хотя и на данном этапе, с учетом всех приведенных фактов, ситуация достаточно прогнозируема.

Безусловно, каждый пациент требует индивидуального подхода, и каждому больному требуется своя схема дозирования ферментных препаратов для лечения экзокринной панкреатической недостаточности и болевого абдоминального синдрома. Но для проведения эффективного лечения практикующему врачу необходимо не только знать несомненные и доказанные преимущества полиферментных препаратов последних поколений (минимикросферы панкреатина, энтеросолюбильная оболочка, достоверное и дозозависимое уменьшение стеатореи), но и учитывать фармакоэкономическую выгоду при использовании таких лекарственных средств.

Список литературы

1. Белоусова Е.А., Златкина А.Р., Морозова Н.А. и др. Старые и новые аспекты применения ферментных препаратов в гастроэнтерологии // Фарматека. – 2003. – № 7. С. 39–44.
2. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). – М: Изд-во «НьюДиамед». – 2004. – 404 с.
3. Гриневич В.Б., Богданов И.В., Саблин О.А. Клинические и фармакоэкономические аспекты полиферментной заместительной терапии // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2004. – № 2. – С. 16–23.
4. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Васильева Ю.И. Фармакоэкономическая эффективность некоторых современных методов терапии у детей с муковисцидозом // Педиатр. фармакол. – 2006. – № 3. – С. 32–37.
5. Маев И.В., Трухманов А.С., Кучерявый Ю.А. Фармакоэкономика кислотозависимых заболеваний // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – № 3. – С. 68–76.
6. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы: В 2 томах. – М., 2008. – 976 с.
7. Охлобыстин А.В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2001. – № 2. – С. 34–38.
8. Приложения к Генеральному тарифному соглашению по тарифам на медицинскую помощь (медицинские услуги) и условиям оплаты медицинской помощи, оказываемой в рамках действующей Территориальной программы обязательного медицинского страхования граждан Российской Федерации на 2010 г. (www.spboms.ru)
9. Рапопорт С.И., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Опыт оценки эффективности заместительной ферментной терапии микрокапсулированным панкреатином при тяжелой панкреатической недостаточности с помощью ¹³C-дыхательного теста // Клин. мед. – 2009. – № 1. – С. 53–57.
10. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. Терапия экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом // Cons. Medicum. – 2006. – № 2 (Гастроэнтерология). – С. 38–42.
11. DiMagno E.P., Go V.L.W., Summerskill W.H.J. Relationship between pancreatic enzyme output and malabsorption in severe pancreatic insufficiency // N. Engl. J. Med. – 1973. – Vol. 288. – P. 813–815.
12. DiMagno E.P., Malagelada J.R., Go V.L.W. et al. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency: comparison of two dosage schedules // N. Engl. J. Med. – 1977. – Vol. 296. – P. 1318.
13. Dobrilla G. Management of chronic pancreatitis. Focus on enzyme replacement therapy // Int. J. Pancreatol. – 1989. – Vol. 5. – P. 17–29.
14. Friess H., Kleeff J., Malfertheiner P. et al. Influence of high-dose pancreatic enzyme treatment on pancreatic function in healthy volunteers // Int. J. Pancreatol. – 1998. – Vol. 23(2). – P. 115–123.
15. <http://www.healthconomics.ru>
16. Lankisch P.G., Buchler M., Mossner J. A primer of pancreatitis. – Berlin: Springer Verlag, 1997.
17. Meyer J.H., Elashoff J., Porter-Fink V. et al. Human postprandial gastric emptying of 1–3 millimeter spheres // Gastroenterology. – 1988. – Vol. 94. – P. 1315–1325.

УДК (616.33-008.17-031:616.329)-06:616.995.122

Течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне хронического описторхоза

Э.И. Белобородова, И.А. Святенко, Е.В. Белобородова

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России,
кафедра терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, г. Томск

Святенко Ирина Александровна – заочный аспирант кафедры терапии ФПК и ППС СибГМУ. Контактная информация для переписки: irinasvyatenko@mail.ru; 634051, г. Томск, ул. Вершинина, 39
Белобородова Эльвира Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии ФПК и ППС СибГМУ. Контактная информация для переписки: belobekaterina@yandex.ru
Белобородова Екатерина Витальевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой терапии ФПК и ППС СибГМУ. Контактная информация для переписки: belobekaterina@yandex.ru

Цель исследования. Установить клинические, эндоскопические, ацидометрические особенности течения *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) на фоне хронического описторхоза.

Материал и методы. Обследовано 140 пациентов с ГЭРБ: 70 – без описторхоза (первая группа) и 70 с описторхозом (вторая группа). Кроме того, вторая группа пациентов подразделялась в зависимости от анамнестически установленной длительности паразитарной инвазии.

Выводы. Установлено, что хроническая описторхозная инвазия изменяет классическую кислотозависимую картину болезни в сторону преобладания желудочно-пищеводного рефлюкса с билиарным компонентом, прогрессирующего по мере увеличения длительности паразитоза.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, pH-мониторирование пищевода и желудка, хронический описторхоз.

Course of gastroesophageal reflux disease on a background of chronic opisthorchiasis

E.I. Beloborodova, I.A. Svyatenko, E.V. Beloborodova

Aim of investigation. To establish clinical, endoscopic and pH-metric features of *gastroesophageal reflux disease* (GERD) on a background of chronic opisthorchiasis.

Material and methods. Overall 140 patients with GERD were investigated: 70 – without opisthorchiasis (the first group) and 70 with opisthorchiasis (the second group). Besides that, the second group of patients was subdivided in relation to duration of parasitic invasion according to the past history data.

Conclusions. It was found, that chronic opisthorchis invasion alters the classical acid-related pattern of disease to predominance of gastroesophageal reflux with bile component, progressing along with duration of parasitic disease.

Key words: gastroesophageal reflux disease, pH-monitoring of the esophagus and the stomach, chronic opisthorchiasis.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и описторхоз относятся к числу распространенных патологических состояний, протекающих с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В настоящее время наблюдается частое сочетание данных нозологических форм, особенно характерное для Западно-Сибирского и Дальневосточного регионов России [5, 8].

Распространенность болезни среди взрослого населения составляет от 40 до 75% [1, 3, 4, 9]. Ежедневно симптомы ГЭРБ испытывает до 10% взрослого населения, еженедельно – 30%, ежемесячно – 50% [6].

Число лиц, инвазированных *O. felineus*, на территории России превышает 2 млн человек. Пораженность данным гельминтозом населения территории Обь-Иртышского речного бассейна достигает 95% [6, 7]. *Дуоденогастральный рефлюкс (ДГР)*, часто наблюдаемый при описторхозе [2], способен изменять рН-проявления ГЭРБ.

Знание особенностей клинических, эндоскопических, ацидометрических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при хроническом описторхозе позволяет повысить уровень ранней диагностики, прогнозировать течение патологического процесса, модифицировать стандартные алгоритмы лечения ГЭРБ с соблюдением принципа патогенетической обоснованности и индивидуального подхода к терапии заболевания.

Целью исследования было установить клинические, эндоскопические, ацидометрические особенности течения ГЭРБ на фоне хронического описторхоза.

Материал и методы исследования

В исследовании приняло участие 140 пациентов с ГЭРБ (мужчины и женщины в возрасте от 18 до 45 лет, средний возраст $35 \pm 1,2$

года). Общая выборка больных была разделена на две равные по численности группы в зависимости от наличия или отсутствия описторхозной инвазии: первая группа ($n=70$) – ГЭРБ без описторхоза, вторая группа ($n=70$) – ГЭРБ с описторхозом. В ходе обследования вторая группа пациентов подразделялась в зависимости от анамнестически установленной длительности паразитарной инвазии: до 5 лет – 1-я подгруппа ($n=20$), от 5 до 10 лет – 2-я подгруппа ($n=30$), более 10 лет – 3-я подгруппа ($n=20$). В исследуемых группах проводилась сравнительная оценка клинических, эндоскопических и рН-проявлений ГЭРБ.

Для описторхозной инвазии характерными являлись: хроническое латентное и/или субклиническое течение, холецистопатический вариант течения заболевания, низкая степень интенсивности инвазии (наиболее типичная для данного паразитоза в настоящее время), отсутствие ранее проводимой дегельминтизации, манифестных форм патологии, ремиссия клинических проявлений со стороны панкреатогепатобилиарной системы.

Кроме общеклинических исследований выполнялись: развернутый биохимический анализ крови, иммуноферментный анализ (ИФА) крови на антитела к *H. pylori*, описторхозу (IgM, IgG, ЦИК тест-системами «Вектор-Бест»), лямблиозу, электрокардиография, УЗИ органов брюшной полости, *эзофагогастро-дуоденоскопия (ЭГДС)* с биопсией слизистой оболочки пищевода и желудка, рН-мониторирование верхних отделов ЖКТ, дуоденальное зондирование с микроскопией (исследование желчи на наличие гельминтов), копроовоскопия, проводимая пятикратно с применением химико-седиментационного метода (по Столлу) – количественного определения яиц описторхисов в кале.

Для исключения других возможных гельминтозов использовалась иммуноферментная тест-система

для выявления антител к антигенам гельминтов D-33004.

Диагностика геликобактерной инфекции основывалась на данных ИФА крови, гистологической оценке гастробиоптатов и результатах уреазного теста.

Биопсия *слизистой оболочки пищевода (СОП)* с последующим морфологическим исследованием биоптатов проводилась всем пациентам вне зависимости от наличия или отсутствия визуализируемых признаков эзофагита с целью повышения достоверности в наличии (отсутствии) признаков воспаления, уточнения степени его выраженности, исключения дис- и метапластических процессов. Интегративная оценка эндоскопических проявлений ГЭРБ осуществлялась по классификации Savary–Miller в модификации Carisson (1996). В ряде случаев при подозрении на грыжу пищеводного отверстия диафрагмы ЭГДС сочеталась с последующим полипозиционным рентгенологическим исследованием ЖКТ в положении пациента по Тренделенбургу.

При проведении рН-мониторирования использовался специализированный прибор «Гастроскан-24» («Исток-Система», г. Фрязино). Применялся трехэлектродный назогастральный зонд (тип ГЗ-24). В исследуемых группах проводили сравнительную оценку ацидометрических параметров ГЭРБ – рН-типа и интенсивности желудочно-пищеводного рефлюкса, а также состояния кислотопродуцирующей функции желудка.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica v. 6.0 for Windows разработки Stat Soft, Inc. (2008).

Результаты исследования и их обсуждение

Сравниваемые группы пациентов в зависимости от наличия или отсутствия гельминтоза имели

статистически значимые отличия в частоте клинических проявлений кислого (изжога, кислая отрыжка) и билиарного (ощущение горечи во рту, отрыжка горьким) гастроэзофагеального рефлюкса ($t=2,3$, $p<0,05$).

В клинической картине у больных ГЭРБ без описторхоза на первом месте по частоте встречаемости был симптом изжоги (94%, $n=66$), на втором – отрыжка кислым (80%, $n=56$), а ощущение горечи во рту и отрыжка горьким встречались достаточно редко – соответственно 13% ($n=9$) и 10% ($n=7$). Доминирующими клиническими проявлениями ГЭРБ на фоне хронического описторхоза, напротив, являлись ощущение горечи во рту (94%, $n=66$) и отрыжка горьким (93%, $n=65$). Показатели частоты изжоги и отрыжки кислым во второй группе составили только 54% ($n=38$) и 16% ($n=11$).

Таким образом, у пациентов с описторхозом значительно реже в качестве клинических симптомов наблюдались изжога и отрыжка кислым и более часто проявления *гастроэзофагеального рефлюкса* (ГЭР) с билиарным компонентом ($p<0,05$).

Выявлена определенная динамика клинической симптоматики ГЭРБ по мере увеличения продолжительности паразитарной инвазии. Наблюдаемые нами клинические проявления кислого ГЭР в группе больных с описторхозом в основном были характерны для 1-й подгруппы пациентов – с длительностью описторхозной инвазии от 1 года до 5 лет. Частота изжоги и кислой отрыжки прогрессивно уменьшалась с увеличением продолжительности заболевания описторхозом (свыше 5 лет). В 1-й подгруппе пациентов с хроническим описторхозом симптомы кислой желудочно-пищеводной регургитации отмечались во всех случаях ($n=20$), во 2-й подгруппе – в 60% ($n=18$), в 3-й подгруппе они не зарегистрированы. При этом клинические проявления ГЭР с билиарным компонентом наблю-

дались при любой длительности описторхозной инвазии с прогрессирующей тенденцией к повышению субъективной выраженности симптоматики по мере увеличения анамнестической продолжительности паразитоза. У пациентов второй группы в большинстве случаев имело место сочетание симптомов кислого и желчного ГЭР. Изолированные клинические проявления ГЭР с билиарным компонентом выявлены у пациентов 2-й и 3-й подгрупп с хроническим описторхозом. Причем все больные с продолжительностью паразитарной инвазии более 10 лет ($n=20$) в клинической картине имели проявления только билиарного желудочно-пищеводного рефлюкса.

Так называемые «тревожные» симптомы ГЭРБ (одинофагия, дисфагия), обнаруженные лишь у одного пациента первой группы, сочетались с наличием выраженного *рефлюкс-эзофагита* (РЭ) – 3-й степени тяжести по Savary–Miller.

Сравниваемые группы статистически значимо отличались по частоте визуализации эзофагита и его эрозивных форм ($p<0,05$). У пациентов с описторхозной инвазией чаще, чем в первой группе (70%, $n=49$), наблюдалась *эндоскопически негативная форма ГЭРБ* (ЭНГЭРБ). В условиях хронического описторхоза при наличии *эндоскопически позитивной ГЭРБ* (ЭПГЭРБ) более часто отмечалась эрозивная форма РЭ ($t=2,1$, $p<0,05$).

Во всех случаях ЭНГЭРБ у пациентов с хроническим описторхозом морфологический анализ взятых биоптатов не выявил патологических изменений. При этом ЭПГЭРБ у большинства лиц с паразитарной инвазией (81%) ассоциировалась с морфологическими признаками значительного воспаления СОП (наблюдалось повреждение глубоких слоев эпителия с вовлечением базальных отделов, подслизистого слоя, что проявлялось наличием выраженной нейтрофильной инфильтрации, склеротических и кистозных изменений СОП, деск-

вамацией, складчатостью эпителия, венозным застоем, микрогематомами). В остальных случаях рефлюкс-эзофагит у пациентов с хроническим описторхозом морфологически протекал с явлениями катарального воспаления СОП в виде увеличения высоты дермальных сосочков, умеренно выраженной лимфоидной инфильтрации, вакуолизации цитоплазмы базального слоя, умеренно выраженной гиперемии и паракератоза.

По результатам анализа биопсийного материала практически в половине случаев – у 32 (45%) пациентов с хроническим описторхозом выявлен атрофический гастрит различной степени выраженности. Обнаружена ассоциативная связь между длительностью описторхозной инвазии и степенью выраженности дегенеративных изменений в биоптатах. Морфологические проявления данного типа гастрита были характерны только для 2-й и 3-й подгрупп пациентов с хроническим описторхозом, т. е. наблюдались при длительности описторхозной инвазии более 5 лет. Причем большинство больных ($n=15$) с продолжительностью паразитоза более 10 лет имели выраженные гистологические признаки атрофии *слизистой оболочки желудка* (СОЖ). Атрофический гастрит не выявлен ни у одного из пациентов с длительностью описторхоза менее 5 лет и при отсутствии паразитарной инвазии (первая группа).

Снижение кислотопродуцирующей функции желудка при хроническом описторхозе, прогрессирующее по мере увеличения продолжительности паразитарной инвазии, может быть объяснено патогенетически закономерной трансформацией воспалительных процессов, развившихся в СОЖ вследствие частого воздействия агрессивного содержимого при ДГР, в атрофические. Генез наблюдавшегося нами атрофического гастрита у пациентов с хроническим описторхозом не носил характера ассоциированного с геликобактерной контаминацией

рН-эндоскопические параллели при различных ацидометрических вариантах гастроэзофагеального рефлюкса

рН-тип ГЭР	Эндоскопические проявления (число случаев)			
	ЭНГЭРБ	ЭПГЭРБ		
		неэрозивный РЭ	эрозивный РЭ	всего
Смешанный ГЭР:				
всего (n=51)	18	7	26	33
первая группа (n=12)	0	3	9	12
вторая группа (n=39)	18	4	17	21
Изолированный кислый ГЭР:				
всего (n=58)	32	26	0	26
первая группа (n=58)	32	26	0	26
вторая группа (n=0)	0	0	0	0
«Билиарный» ГЭР*				
всего (n=31)	31	0	0	0
первая группа (n=0)	0	0	0	0
вторая группа (n=31)	31	0	0	0

*ГЭР с доминированием билиарного компонента.

СОЖ: ни в одном случае не найдены *H. pylori*, по данным анамнеза отсутствовала эрадикация. Ни в одном гастробиоптате не обнаружены морфологические признаки дис- и метаплазии, аутоиммунного гастрита.

Сравниваемые группы пациентов имели статистически значимые отличия в оцениваемых параметрах суточной ацидометрии – частоте встречаемости и интенсивности проявлений рН-типов ГЭР, состоянии кислото-продуцирующей функции желудка ($p < 0,05$).

Выявленная у пациентов с хроническим описторхозом рН-картина ГЭРБ не соответствовала классическому представлению о преобладании в генезе заболевания кислотного фактора. Особенности течения ГЭРБ при описторхозе были: тенденция к снижению кислотопродуцирующей функции желудка (64%, $n=44$); преобладание билиарного компонента рефлюктата как в изолированном варианте (44%, $n=31$), так и в составе предположительно смешанного ГЭР (56%, $n=39$); отсутствие изолированного кислото-желудочно-пищеводного рефлюкса. Наличие предполагаемых эпизодов массивного билиарного рефлюкса как в изолированном

варианте, так и в составе предположительно смешанного ГЭР наблюдалось исключительно у пациентов с описторхозом, причем при его длительности более 5 лет. В первой группе максимальная интенсивность оцениваемых рН-параметров была характерна для кислого ГЭР.

На фоне хронического описторхоза при его длительности 5 лет и более происходит снижение кислотопродуцирующей функции желудка, прогрессирующее по мере увеличения продолжительности паразитарной инвазии и достигающее степени анацидности при длительности заболевания 10 лет и более.

Регистрируемое по результатам рН-мониторирования снижение кислотопродуцирующей функции желудка во всех случаях соответствовало эндоскопической и морфологической картине атрофического гастрита. Наличие эпизодов патологического ГЭР на фоне норм- и гипоацидности среды верхних отделов ЖКТ подчеркивает важную роль моторно-тонических нарушений в генезе рефлюксной болезни пищевода у пациентов с описторхозной инвазией. Сравниваемые подгруппы пациентов с хроническим описторхозом

имели статистически значимые ($p < 0,05$) отличия в частоте встречаемости и степени выраженности предположительно смешанного и изолированного билиарного рН-типов ГЭР. Характерным являлось доминирование смешанного ГЭР при длительности паразитарной инвазии до 10 лет с постепенным усилением роли его билиарного компонента.

Установлены ассоциативные связи между типом ГЭР и эндоскопическими проявлениями заболевания (см. таблицу).

Необходимо отметить, что наличие предположительно смешанного ГЭР было связано с наиболее выраженными патологическими изменениями СОП – ЭПГЭРБ, протекающей преимущественно в форме эрозивного РЭ. ГЭР с преобладанием билиарного компонента ассоциировался с ЭНГЭРБ и отсутствием явных патологических изменений СОП на морфологическом уровне. Повреждающая способность предположительно смешанного гастроэзофагеального рефлюкса была тем выраженнее, чем больший диапазон вариации рН-среды пищевода отмечался в течение суток и за короткие периоды времени. Выявленные нами случаи эрозивного рефлюкс-эзофагита при данном ацидометрическом варианте ГЭР отмечены при наличии пиков вариабельности рН-среды пищевода +4 – +5 ед.

Таким образом, при сочетанном течении ГЭРБ с хроническим описторхозом наблюдаются выраженные изменения рН-параметров пищевода и желудка, наиболее значительные при длительности описторхоза более 5 лет. Они характеризуются:

- прогрессирующей тенденцией к снижению кислотопродуцирующей функции желудка – от гиподо анацидных состояний в условиях отсутствия *H. pylori*;

- преобладанием билиарного желудочно-пищеводного рефлюкса как в качестве компонента предположительно смешанного ГЭР,

так и в практически изолированном варианте, что соответствует в большинстве случаев неэрозивной форме ГЭРБ, а в случаях эрозивного повреждения – выраженной воспалительной реакции.

Выводы

1. Для клинической картины гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с хроническим описторхозом характерны: доминирование симптомов билиарного гастроэзофагеального рефлюкса (ощущение горечи во рту, отрыжка горьким), вытеснение на второй план классических для данного заболевания проявлений кислотной желудочно-пищеводной регургитации (изжога, отрыжка кислым) и отсутствие случаев их моносимптомности.

2. К особенностям рН-проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне хронического описторхоза относятся: тенденция к снижению показателей кислотопродуцирующей функции желудка, прогрессирующему

по мере увеличения продолжительности паразитарной инвазии более 5 лет; преобладание частоты билиарного и предположительно смешанного рН-типов гастроэзофагеальных рефлюксов; отсутствие изолированного кислого гастроэзофагеального рефлюкса.

3. При хроническом описторхозе преобладает эндоскопически негативная форма ГЭРБ (70%), ассоциирующаяся с наличием изолированного билиарного ГЭР. Наблюдаемая эндоскопически позитивная форма заболевания (30%) в большинстве случаев протекает по типу эрозивного рефлюкс-эзофagита и ассоциируется с наличием предположительно смешанного желудочно-пищеводного рефлюкса.

4. Морфологическая картина гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне хронического описторхоза характеризуется отсутствием патологических гистоструктурных изменений при эндоскопически негативной форме заболевания. Эндоскопически

позитивная форма нозологии в большинстве случаев (81%) проявляется повреждением глубоких слоев эпителия различной степени выраженности (в виде отека, кровоизлияний и дистрофических изменений) с вовлечением базальных отделов и подслизистого слоя. Наблюдаемые морфологические проявления воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью при хроническом описторхозе не являются специфическими и патогномоничными для данной микст-патологии.

5. Хроническая описторхозная инвазия вносит патоморфоз в клинические, эндоскопические, рН-проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, характеризующихся изменением классической кислотозависимой картины заболевания, преобладанием проявлений билиарного гастроэзофагеального рефлюкса, прогрессирующего по мере увеличения продолжительности паразитоза.

Список литературы

1. Васильев Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: стадии рефлюкс-эзофagита: диагностика и терапия // Фарма-тека. – 2004. – № 13. – С. 1–5.
2. Иванников И. Анализ симптомов у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в России // Эксперим. клин. мед. – 2004. – № 5. – С. 11–14.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.Е. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. – М.: РАМН, 2003. – 29 с.

4. Маев И.В. Нарушение моторики желудка и ДПК при билиарной патологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2005. – Т. 15, № 5. – С. 91.
5. Осипенко М.Ф., Курилович С.А., Светлова И.О. Диспансеризация больных с патологией желудочно-кишечного тракта. – Новосибирск, 2004. – 32 с.
6. Рощина Т.В., Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Рус. мед. журн. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 23–25.
7. Степанова К.Б. Клинико-иммунологические особенности клещевого боррелиоза на фоне хронического описторхоза // Эпидемиол. инфекц. болезни. – 2004. – № 6. – С. 24–27.
8. Степанова Т.Ф. Описторхоз: новые взгляды на инвазионную болезнь, основы клинической реабилитации, методич-ных крупномасштабных оздоровительных работ.
9. Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клиника, диагностика, лечение // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 19–24.

УДК 616.348-002.44-085.339-07:616.34-018.25-092

Влияние пробиотиков на состояние первой линии иммунной защиты слизистой оболочки кишечника при синдроме раздраженного кишечника и язвенном колите

Н.Л. Денисов, К.В. Светов

Санкт-Петербургский клинический комплекс ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»

Денисов Николай Львович, кандидат медицинских наук, зам. директора по терапии СПКК НМЦХ им. Н.И. Пирогова. Контактная информация для переписки: 190103, Санкт-Петербург, набережная р. Фонтанки, д. 154, тел.: (812) 676-25-30. Эл. почта: den-gastr@bkcb.spb.ru

Цель исследования. Изучить связь между синтезом секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и клинической картиной болезни до и после лечения пациентов по стандартной схеме без пробиотиков и с включением в нее бактериальных препаратов.

Материал и методы. Проведено исследование концентрации sIgA в кишечном содержимом и балльная оценка клинической симптоматики у 73 больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и у 51 – с язвенным колитом (ЯК).

Результаты. При СРК выявлена отрицательная корреляционная связь между показателями состояния первой линии местного иммунитета тонкой кишки и балльной оценкой клинической симптоматики до лечения (–0,06), после лечения без пробиотиков (–0,23) и после лечения с пробиотиками (–0,71, $p=0,02$). При ЯК до лечения (–0,13), после лечения без пробиотиков (–0,24) и после лечения с пробиотиками (–0,06).

Выводы. Эффективность применения пробиотических препаратов обусловлена глубиной морфологических изменений слизистой оболочки и нарушением функции местной иммунной системы. Поэтому при СРК пробиотики были эффективны, а при ЯК у большинства пациентов отмечено ухудшение клинической симптоматики.

Ключевые слова: пробиотики, синдром раздраженного кишечника, язвенный колит.

Effect of probiotics on the state of the first line of intestinal mucosa immune defense at irritable bowel syndrome and ulcerative colitis

N.L. Denisov, K.V. Svetov

Aim of investigation. To study relation between synthesis of *secretory immunoglobulin A* (sIgA) and clinical pattern of disease before treatment of patients under the standard mode without probiotics and with addition of bacterial agents.

Material and methods. Study of sIgA concentration in intestinal contents and clinical symptomatology assessment (by scoring method) was carried out in 73 patients with *irritable bowel syndrome* (IBS) and in 51 – with *ulcerative colitis* (UC).

Results. At IBS negative correlation between parameters of the first line of local immunodefence of the small intestine and clinical symptoms scores before treatment (–0,06), after treatment without probiotics

(-0,23) and after treatment with probiotics (-0,71, $p=0,02$) was revealed. At UC before treatment (-0,13), after treatment without probiotics (-0,24) and after treatment with probiotics (-0,06).

Conclusions. Efficacy of probiotic drugs is determined by the depth of mucosal morphological changes and disorders of local immune system. Therefore at IBS probiotics were effective, while at UC at the majority of patients deterioration clinical symptoms was revealed.

Key words: probiotics, irritable bowel syndrome, ulcerative colitis.

Научные труды последних лет раскрывают основные причины и патогенез хронических заболеваний толстой кишки. На современном этапе исследователи рассматривают эту проблему с позиции гипотезы о существовании микробо-тканевого комплекса [2]. В это понятие объединяются слизистая оболочка кишечника, местная иммунная система и микробиоценоз кишечника. Слизистая оболочка и локальная иммунная система находятся в структурном единстве. Местной иммунной системе отводится основная регуляторная роль в обеспечении равновесного состояния в микробо-тканевом комплексе. Ведущую роль в функции локального иммунитета многие авторы отдают *секреторному иммуноглобулину А (sIgA)*. Недостаточность этого компонента влечет за собой колонизацию слизистых оболочек микробами [11], повышение потока аллергенов через эпителиальный барьер [9] и, как следствие, повышение нагрузки на «вторую линию» иммунной защиты с формированием хронического воспаления [12]. Как известно, синтез sIgA напрямую связан с состоянием эпителия, и поэтому развитие дистрофических или атрофических изменений в слизистой оболочке вызывает ослабление ее барьерной функции посредством снижения концентрации этого иммуноглобулина [1], что создает благоприятные условия для развития *синдрома избыточного бактериального роста (СИБР)*.

СИБР кишечника – состояние, при котором разнообразности бактерий, характерные для толстой кишки, в больших количествах, чем

в норме, присутствуют в тонкой кишке [16]. Многие авторы отмечают наличие СИБР и его участие в патогенезе *синдрома раздраженного кишечника (СРК)* [8]. По поводу *язвенного колита (ЯК)* окончательного мнения нет, хотя у больных с этой патологией выявляются более выраженные проявления СИБР и сдвиги в микробном пейзаже кишечника, чем у пациентов с СРК [3].

Все большее количество работ посвящено изучению генетического фактора в этиологии воспалительных заболеваний кишечника. Вполне вероятно, что он внесет принципиальные дополнения в существующие представления о микробо-тканевых взаимоотношениях на уровне слизистой оболочки органов желудочно-кишечного тракта. На сегодняшний день обнаружено более 60 локусов в ДНК, которые повышают риск развития хронических воспалительных заболеваний кишечника, 21 из них играет роль в патогенезе ЯК [15].

В современной гастроэнтерологии при лечении больных с хроническими заболеваниями толстой кишки широко используются бактериальные препараты [18]. Авторы описывают эффективность пробиотиков для индукции и поддержания ремиссии при воспалительных заболеваниях кишечника [5, 6, 13]. На практике лечебный эффект пробиотиков неоднозначен. Если у большинства пациентов с СРК наступает улучшение клинической картины [7], то у больных ЯК часто наблюдается усугубление симптомов болезни [14], что связывают с отсутствием патогенетически обоснованного подхода к назначению пробиотиков. Основное действие этих препаратов направ-

лено на активацию местного иммунитета и повышение синтеза sIgA и иммунное исключение патогенной микрофлоры [10, 17]. При этом значительного улучшения состояния микробиоценоза не наблюдается [4].

Наша работа посвящена исследованию взаимосвязи между состоянием слизистой оболочки, синтезом sIgA и клиническими проявлениями СРК и ЯК, а также оценке эффективности применения пробиотиков при этих заболеваниях.

Цель исследования – изучить связь между синтезом sIgA и клинической картиной болезни до и после лечения пациентов с СРК и ЯК по стандартной схеме без пробиотиков и с включением в нее бактериальных препаратов.

Задачи исследования

Определить уровень sIgA в просвете кишечника у пациентов до и после лечения их по стандартной схеме без пробиотических препаратов и с включением в лечебный комплекс пробиотика, содержащего бифидо- и лактофлору.

Оценить эффективность пробиотика при синдроме раздраженного кишечника и язвенном колите.

Материал и методы исследования

В исследование включены 124 больных с хроническими заболеваниями кишечника: 73 – с синдромом раздраженного кишечника, 51 – с язвенным колитом. У всех пациентов определяли концентрацию sIgA в содержимом тонкой кишки по стандартной методике. Группа контроля состояла из 27 практически здоровых

Таблица 1. Балльная оценка клинической симптоматики у больных с хроническими заболеваниями кишечника

Симптомы	Баллы
Поносы не более 3 раз в сутки	2
Поносы более 3 раз в сутки	4
Чередование поносов и запоров	1
Запоры	1
Полифекалия	1
Кусочки непереваренной пищи в кале	1
Слизь в кале	2
Кровь в кале	2
Боль в животе	1
Вздутие и урчание в животе	1
Ощущение «переливания» в животе	1
Общая слабость	1
Потеря массы тела	4
Болезненность вокруг пупка	1
Болезненность в точке Поргеса	1
«Перекрестный» симптом	1
Болезненность по ходу толстой кишки	1
Симптом Образцова	1

людей. Клиническую симптоматику оценивали по оригинальной методике (табл. 1).

Полученные результаты и их обсуждение

Изучена взаимосвязь между клинической симптоматикой и концентрацией sIgA при различных вариантах лечения больных с хроническими заболеваниями кишечника. Полученные нами данные свидетельствуют о депрессии функции иммунного исключения слизистой оболочки тонкой кишки у лиц, страдающих ЯК. Показатели состояния первой линии защиты местной иммунной системы тонкой кишки при СРК практически не отличались от таковых в группе контроля. С этих позиций представлялось необходимым провести сравнительное изучение влияния на местный иммунитет общепринятой терапии и комплексного лечения с включением пробиотического средства, содержащего бифидо- и лактофлору.

Взаимосвязь между клиническим эффектом и состоянием функции иммунного исключения тонкой кишки на фоне общепринятой терапии без включения пробиотиков была исследована у 67 пациентов: у 30 больных с СРК и у 37 – с ЯК (табл. 2).

Общепринятая терапия в сочетании с пробиотиком использована в лечении 57 больным с хроническими заболеваниями кишечника: 43 – с СРК, 14 – с ЯК (табл. 3).

Прием препаратов осуществлялся на фоне обычной терапии в межпищеварительный период. Клинический эффект от дополнительного включения в схему лечения пробиотического средств был неоднозначным.

Таблица 2. Влияние общепринятой схемы лечения без пробиотиков на показатели местного иммунитета

Заболевание	Концентрация sIgA	
	до лечения	после лечения
Синдром раздраженного кишечника (n=30)	0,55±0,023	0,5±0,017
Язвенный колит (n=37)	0,3±0,023	0,33±0,028

Таблица 3. Влияние общепринятой схемы лечения в комбинации с пробиотиком на показатели местного иммунитета

Заболевание	Концентрация sIgA	
	до лечения	после лечения
Синдром раздраженного кишечника (n=43)	0,54±0,017	0,65±0,014*
Язвенный колит (n=14)	0,36±0,032	0,38±0,05

Примечание. * P < 0,001.

Таблица 4. Балльная оценка клинических проявлений заболевания до и после лечения больных с СРК и ЯК

Заболевание	Без пробиотика		С пробиотиком	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Синдром раздраженного кишечника (n=43)	7,3±0,19	4,5±0,24*	7,2±0,11	3,65±0,17*
Язвенный колит (n=14)	16,4±0,25	10,7±0,48*	13,8±0,7	11,6±0,83

Примечание. * P < 0,001.

Таблица 5. Корреляционные связи между концентрацией sIgA в содержимом тонкой кишки и балльной оценкой клинической симптоматики при хронических заболеваний кишечника

Заболевание	До лечения	После лечения	
		без пробиотика	с пробиотиком
Синдром раздраженного кишечника (n=30)	-0,06	-0,23	-0,71*
Язвенный колит (n=37)	-0,13	-0,24	-0,06

Примечание. * P = 0,02.

Хорошая переносимость препаратов отмечена у больных с СРК. У них уменьшились проявления диареи, кишечной диспепсии, улучшилось самочувствие, в ряде случаев исчезли такие клинические симптомы, как болезненность по ходу толстой кишки, вокруг пупка и в точке Поргеса, симптом Образцова, слизь в кале.

В то же время у большинства пациентов с ЯК клиническая симптоматика усугублялась (табл. 4).

Регрессионный анализ взаимосвязи между балльной оценкой клинических проявлений хронических заболеваний кишечника и концентрацией sIgA был проведен у 124 больных. Он позволил выявить одинаковую направленность взаимоотношений между клиническими проявлениями заболеваний и состоянием первой линии защиты тонкой кишки до и после лечения. При этом результаты, полученные после терапии, изучались отдельно соответственно использованной схемы – стандартное лечение и стандартное лечение в сочетании с пробиотиками.

Во всех группах исследования до и после различных вариантов лечения между концентрацией

sIgA в содержимом тонкой кишки и балльной оценкой клинической симптоматики заболеваний была зафиксирована отрицательная корреляционная взаимосвязь различной силы (табл. 5).

В группах пациентов с СРК и ЯК коэффициент корреляции при назначении стандартной терапии по абсолютным значениям заметно не отличался от фоновых величин. Напротив, включение в схему лечения пробиотиков в группе больных с СРК вызывало значительное усиление отрицательной корреляционной связи между концентрацией sIgA в содержимом тонкой кишки и балльной оценкой клинической симптоматики заболевания (-0,71, $p=0,02$ и -0,23, $p>0,05$). Такая динамика корреляционных связей оказалась нехарактерной для больных ЯК (соответственно -0,24, $p>0,05$ и -0,06, $p>0,05$).

Таким образом, регрессионный анализ полученных данных позволил выявить в группе больных с СРК отрицательную корреляционную связь до и после различных вариантов лечения между концентрацией sIgA в содержимом тонкой кишки и балльной оценкой клинической симптоматики заболеваний.

При этом достоверными оказались результаты только в одной точке исследования.

В группе больных ЯК при применении стандартной схемы лечения и при включении пробиотика выявлена отрицательная корреляционная связь. При этом результаты ни в одной точке исследования не были достоверными.

Выводы

1. При синдроме раздраженного кишечника назначение пробиотических препаратов оказывает позитивный эффект, так как слизистая оболочка кишки практически не претерпевает морфологических изменений, и местная иммунная система, обладая высоким потенциалом, отвечает на стимуляцию этими препаратами повышением выработки sIgA.

2. При язвенном колите в период обострения болезни применение пробиотиков, содержащих бифидо- и лактофлору, неэффективно, так как слизистая оболочка значительно изменена морфологически, а местная иммунная система угнетена.

Список литературы

1. Денисов Н.Л. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза, диагностики и лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника (хронического энтерита и хронического колита): Дисс. ... канд. мед. наук. – Л., 1990. – 127 с.
2. Денисов Н.Л., Иноземцев С.А. Микробио-тканевой комплекс кишечника человека // Материалы науч. конф. «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения». – СПб., 1997.
3. Лягина И.А., Корнева Т.К., Головенко О.В., Веселов А.В. Характеристика

- кишечной микрофлоры у больных язвенным колитом // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – Т. 18, № 2. – С. 48–54.
4. Маевская М.В. Возможности применения пробиотиков в гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2009. – Т. 19, № 6. – С. 65–72.
5. Barbara G., Stanghellini V., Cremon C.J. et al. Probiotics and irritable bowel syndrome: rationale and clinical evidence for their use // Clin. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 42, suppl. 3, Pt. 2. – S. 214–217.
6. Camilleri M. Probiotics and irritable bowel syndrome: rationale, putative mecha-

- nisms, and evidence of clinical efficacy // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol.40, N 3. – P. 264–269.
7. Krammer H.J., Schlieger F., Harder H. et al. Probiotics as therapeutic agents in irritable bowel syndrome // Z. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 43, N 5. – P. 467–471.
8. Leung Ki E.L., Roduit J., Delarive J. et al. Small intestine bacterial overgrowth // Rev. Med. Suisse. – 2010. – Vol. 6, N 233. – P.186–188, 190–191.
9. Macdonald T.T., Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut // Science. – 2005. – Vol. 307, N 5717. – P.1920–1925.

10. *Mach T.* Clinical usefulness of probiotics in inflammatory bowel diseases // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 57, Suppl. 9. – P. 23–33.
11. *Nagura H., Ohtani H.* Mucosal immune system and mucosal inflammation // *Bioregulation and its disorders in the gastrointestinal tract.* – Tokyo: Blackwell Science, 1998. – P. 95–104.
12. *Powrie F.* Immune regulation in the intestine: a balancing act between effector and regulatory T cell responses // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2004. – N1029. – P. 132–141.
13. *Sang L.X., Chang B., Zhang W.L. et al.* Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis // *World. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16, N 15. – P. 1908–1915.
14. *Tamboli C.P., Caucheteux C., Cortot A., Colombel J.F., Desreumaux P.* Probiotics in inflammatory bowel disease: a critical review // *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 17, N 5. – P. 805–820.
15. *Thompson A.I., Lees C.W.* Genetics of ulcerative colitis // *Inflamm. Bowel. Dis.* – 2011. – Vol. 17, N 3. – P. 831–848.
16. *Tsuji M., Suzuki K., Kinoshita K., Fagarasan S.* Dynamic interactions between bacteria and immune cells leading to intestinal IgA synthesis // *Sem. Immunol.* – 2008. – Vol. 20, N 1 – P. 59–66.
17. *Vanderpool C., Yan F., Polk D.B.* Mechanisms of probiotic action: Implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases // *Inflamm. Bowel. Dis.* – 2008. – Vol. 14, N 11. – P. 1585–1596.
18. *Williams N.T.* Probiotics // *Amer. J. Health Syst. Pharm.* – 2010. – Vol. 67, N 6. – P. 449–458.

УДК (616.98:579.842.14)-085.24

Опыт применения Мукофалька® в лечении сальмонеллеза

Е.П. Тихонова, Т.Ю. Кузьмина, Е.И. Миноранская, Н.С. Миноранская

Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Тихонова Елена Петровна – доктор медицинских наук, профессор. Контактная информация для переписки:

tihonovaer@mail.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Кузьмина Татьяна Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент

Миноранская Елена Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент

Миноранская Наталья Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент

Цель исследования. Определение клинической эффективности препарата Мукофальк® в патогенетическом лечении пациентов с локализованной формой сальмонеллеза.

Основные положения. Применение антибактериальной терапии в острый период локализованной формы сальмонеллезной инфекции влияет на биоценоз кишечника, вызывая формирование полирезистентности возбудителя к используемым средствам. В связи с этим на современном этапе уделяется внимание сорбентам, которые могут быть показаны в терапии острых кишечных инфекций. Включение Мукофалька® (фитосорбента) в патогенетическое лечение сальмонеллеза приводило к сокращению длительности диареи, лихорадочного периода, быстрому купированию болевого синдрома. Клиническая эффективность Мукофалька® подтверждена снижением лейкоцитарного индекса интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу, динамическим изменением преобладающего симпатотонуса вегетативной нервной системы, достигающим значения средне-популяционной нормы.

Заключение. Результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость Мукофалька® в патогенетическом лечении локализованной формы сальмонеллеза среднетяжелого течения, что связано с поглощением токсических продуктов, образующихся и синтезируемых в кишечнике. Препарат позволяет в таких клинических случаях отказаться от антибактериальной терапии заболевания.

Ключевые слова: сальмонеллез, диспепсия, интоксикация, адаптационные реакции, фитосорбент, патогенетическая терапия.

Practical issues of application of Mucofalk® in Salmonella infection

Ye.P. Tikhonova, T.Yu. The Kuzmina, Ye.I. Minoranskaya, N.S. Minoranskaya

Aim of investigation. Assessment of clinical efficacy of Mucofalk® in pathogenic treatment of patients with localized form of Salmonella infection.

Original positions. Application of antibacterial treatment in acute phase of localized form of Salmonella infection alters intestinal biocenosis, causing development of multiple resistance of etiological agent to the applied drugs. Due to this, at the present stage, attention is paid to sorbents which can be indicated for acute intestinal infections. Addition of Mucofalk® (plant-derived sorbent) in pathogenic treatment of Salmonella infection result in decrease of diarrhea and fever duration, rapid relief of pain. Clinical efficacy of Mucofalk® is confirmed with decrease of Ya.Ya.Kalf-Kalif leukocytic intoxication index, dynamic change of dominating sympathetic tone of autonomous nervous system, that comes to average level in population.

Conclusion. Results of original study demonstrated high efficacy and good tolerability of Mucofalk® in pathogenic treatment of localized forms of moderately severe Salmonella infection that is related to

absorption of the toxic substances produced in intestine, and allows to avoid antibacterial therapy in such cases of disease.

Key words: Salmonella infection, dyspepsia, intoxication, adaptation response, plant-derived sorbent, pathogenic treatment.

Неблагополучие по острым кишечным инфекциям в России является отражением мировых тенденций. Ежегодно до 30% населения промышленно развитых стран страдает болезнями пищевого происхождения, что обусловлено возрастающей централизацией и интенсификацией производства продуктов питания, расширением выпуска различных полуфабрикатов и готовых блюд, реализуемых через торговую сеть.

Неполноценное питание, постоянные стрессы, загрязненная вода и некоторые другие факторы приводят к тому, что с каждым годом увеличивается число больных, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта. В Соединенных Штатах Америки ежегодно с острыми кишечными инфекциями (ОКИ) госпитализируют около 300 тыс. человек, из которых примерно 5 тыс. погибают. В России за этот период регистрируется около 700 тыс. больных ОКИ. По данным Всемирной организации здравоохранения (2000), в мире от диарейных болезней на начало XXI века в год умерло 2,2 млн людей, из них 1,7 млн – дети в возрасте до 5 лет [5].

В структуре кишечных инфекций сальмонеллез составляет около 7%. Ежегодно возникают вспышки заболевания. Так, в России в 2005 г. было зарегистрировано 13 вспышек

сальмонеллеза, а в 2009 г. – 37. В Красноярском крае в структуре острых кишечных инфекций сальмонеллез не сдает свои лидирующие позиции. За последние три года интенсивный показатель заболеваемости сальмонеллезом сохраняется на высоком уровне (табл. 1).

Широкое распространение сальмонеллезной инфекции, случаи ее генерализованной формы обуславливают поиск новых средств патогенетической терапии сальмонеллеза. Применение антибиотиков широкого спектра действия в острый период заболевания пагубно влияет на биоциноз кишечника, формируя полирезистентность возбудителя к используемым препаратам, что диктует необходимость альтернативного лечения, коим может являться энтеросорбция. Сорбенты поглощают из многокомпонентных растворов эндо- и экзотоксины, а вещества с макро- и мезопорами, кроме того, могут фиксировать на своей поверхности возбудителей бактериальной и вирусной природы, т. е. оказывать этиотропный эффект. В то же время, не изменяя практически состав нормальной кишечной микрофлоры, сорбенты связывают токсические продукты, образующиеся в норме в кишечнике [5, 7].

Несомненный интерес сегодня представляют фитосорбенты – естественные растительные препараты, с успехом применяю-

щиеся в патогенетическом лечении кишечных инфекций. Клинические исследования по использованию Мукофалька® при различных заболеваниях, сопровождаемых патологическими процессами со стороны желудочно-кишечного тракта, продемонстрировали его высокую эффективность по оказанию слабительного, антидиарейного, гипополидемического, цитопротективно-противовоспалительного, пребиотического действия [1]. Включение в комплексную терапию иерсиниозной инфекции у детей мукофалька показало санитарный эффект на воспаленную слизистую оболочку желудка, что было подтверждено морфологическим исследованием биоптатов, в также быструю обратную динамику клинических симптомов и ускорение репаративных процессов [2].

Описано положительное терапевтическое действие Мукофалька® в профилактике нарушений нормальной микрофлоры кишечника у пациентов с циррозом печени. Это обусловлено способностью препарата стимулировать рост бифидо- и лактобактерий и снижать проницаемость кишечной стенки за счет гель-образующей фракции, а также формировать матрикс, связывающий токсины и канцерогены, что может успешно применяться для уменьшения степени бактериальной транслокации [4, 6].

Целью настоящего исследования является определение клинической эффективности препарата Мукофальк® в патогенетической терапии пациентов с локализованной формой сальмонеллеза.

Мукофальк® является источником пищевых волокон, состоящих из трех фракций:

– не ферментируемая бактериями фракция А, составляющая

Таблица 1. Динамика заболеваемости кишечными инфекциями в Красноярском крае за 2008–2010 гг. (на 100 тыс. населения)

Заболевание	2008 г.	2009 г.	2010 г.
Сальмонеллез	47,2	48,2	36,0
Шигеллез	24,5	19,6	9,1
Ротавирусная инфекция	15,9	12,4	23,7
Иерсиниозы	3,4	2,2	1,7
Эшерихиоз	5,4	8,4	6,1

в препарате 30%: играет роль наполнителя, создающего общий объем, и нормализует моторику кишечника;

– гель-формирующая частично ферментируемая бактериями фракция В (55%): формирует матрикс, связывающий желчные кислоты и энтеротоксины, и обеспечивает образование слизи;

– быстроферментируемая кишечными бактериями фракция С (15%): стимулирует рост бифидо- и лактобактерий и активное образование короткоцепочечных жирных кислот, являющихся основным источником энергии для эпителия толстой кишки и играющих важную роль в физиологических процессах кишечника, стимулируя пролиферацию кишечного эпителия, образование слизи и усиливая микроциркуляцию в слизистой оболочке кишечника.

Препарат обладает комплексным действием, обеспечивая разнонаправленные терапевтические эффекты – антидиарейный, цитопротективный, противовоспалительный. Антидиарейное действие мукофалька обусловлено двумя основными механизмами: гель-формирующая фракция В связывает воду, конечные токсические продукты обмена и канцерогены, а быстроферментируемая фракция С оказывает пребиотический эффект.

Работа проводилась на клинических базах кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета – в инфекционных отделениях МБУЗ «ГБ № 5» и МБУЗ «ГКБ № 6» г. Красноярск.

Клинические наблюдения выполнены на 32 пациентах (53,6% женщин и 46,4% мужчин) с установленным клинико-эпидемиологически и подтвержденным бактериологически диагнозом «сальмонеллез, локализованная форма, *Salm. enteritidis*, среднетяжелое течение». Эти больные составили исследуемую (основную) группу, средний возраст $31,1 \pm 2,1$ года. Для

контроля сформирована группа пациентов ($n=37$) с установленным клинико-эпидемиологически диагнозом «острая кишечная инфекция, среднетяжелое течение», впоследствии бактериологически подтвержденным сальмонеллезом, в их числе было 56,8% женщин и 43,2% мужчин в возрасте $33,6 \pm 3,2$ года. Группы пациентов сопоставимы по возрасту ($F=0,4$; $p>0,1$) и полу ($\chi=0,04$; $p>0,1$).

Больным контрольной и исследуемой групп проводилась общепринятая патогенетическая терапия, включавшая дезинтоксикационные, регидратационные и ферментативные средства. В контрольной группе назначались антибактериальные препараты, в исследуемой группе – Мукофальк® по 1 пакетику трижды в день курсом 5 дней.

В ходе динамического исследования обращалось внимание на частоту регистрации, интенсивность и длительность общеинфекционного и диспептического синдромов. Адаптационные реакции рассчитывали в день поступления в стационар (D_0) и на 5-й день болезни (D_5) по гемодинамическим показателям и соотношениям форменных элементов крови, состояние вегетативной нервной системы оценивали по индексу Кердо, реактивность миокарда по индексу работы сердца, для определения стадии адаптации учитывали индекс стресса по Л.Х. Гаркави, интенсивность общеинфекционного синдрома оценивали на основании *лейкоцитарного индекса по Я.Я. Кальф-Калифу* (ЛИИ по КК). Критериями исключения из исследования являлись пожилой и старческий возраст, генерализованная или осложненная локализованная формы сальмонеллеза, тяжелые сопутствующие заболевания в анамнезе.

Статистическая обработка материала проведена с помощью пакета статистических программ «Statistica for Windows 6.0». Описательная статистика выполнена с определением «средней ± ошибки среднего»

($M \pm m$). Достоверность различий независимых выборок определяли с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Анализ таблиц сопряженности выполняли с использованием критерия согласия χ^2 . Качественную связь признаков оценивали по F-критерию Фишера однофакторного дисперсионного анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05 [3].

Клиническое течение заболевания в контрольной и исследуемой группах носило схожий характер: длительность инкубационного периода составила 6–72 ч, отмечалось острое начало общеинфекционного и диспептического синдромов.

В ходе сбора эпидемиологического анамнеза установлено, что в обеих группах больные употребляли примерно одинаковые продукты – мясо птицы, яйца, салаты; в 7,9% (I группа) и 4% (II группа) случаев пациенты не связывали свое заболевание с употреблением каких-либо продуктов.

Общеинфекционный синдром в период манифестации заболевания характеризовался лихорадкой, выраженной слабостью. Интенсивность лихорадки в сравниваемых группах была одинаковой. Однако при лечении мукофальком длительность лихорадочного периода оказалась достоверно ниже. Следовательно, назначение мукофалька опосредованно снижает продолжительность интоксикации (табл. 2).

Включение Мукофалька® в патогенетическую терапию сальмонеллеза сокращало длительность диареи в среднем в 1,5 раза (см. табл. 2). Кроме того, болевой синдром у пациентов основной группы регрессировал на 2-е сутки приема препарата, что в 1,8 раза быстрее, чем в контрольной группе.

Описанных в литературе побочных явлений у пациентов исследуемой группы не наблюдалось.

Положительный терапевти-

Таблица 2. Динамика клинических проявлений сальмонеллеза при терапии Мукофальком®

Синдромы	I группа (n=37)	II группа (n=32)	P _{I, II}
Лихорадка:			
интенсивность	38,0±0,2 °С	38,4±0,2 °С	0,16
длительность	4,0±0,2 дня	2,6±0,2 дня	0
Продолжительность диареи	4,5±0,4 дня	2,1±0,3 дня	0

Таблица 3. Динамические изменения адаптационных реакций у наблюдаемых пациентов (M±m)

Показатель	Группа	D ₀	D ₅	p	P _{I, II}	
					D ₀	D ₅
Индекс Кердо	I	19,0±2,8	12,9±1,9	0,08	0,7	0,45
	II	17,8±3,2	6,3±2,7	0,008		
ИРС	I	104,1±4,3	87,2±4,7	0,01	0,8	0,04
	II	102,8±2,8	71,7±5,6	0		
ЛИИ по КК	I	1,0±0,2	0,8±0,08	0,36	0,7	0,04
	II	0,9±0,1	0,6±0,04	0,007		
Индекс стресса	I	0,39±0,04	0,51±0,05	0,06	0,6	0,16
	II	0,42±0,04	0,61±0,05	0,04		

ческий эффект Мукофалька® подтверждался динамическими изменениями адаптационных реакций организма (табл. 3). Индекс Кердо, характеризующий состояние вегетативной нервной системы, в период манифестации заболевания был сопоставим в обеих группах. Спустя 5 дней отмечалось снижение индекса Кердо в исследуемой группе в сравнении с контролем и исходным значением. Таким образом, у наблюдаемых пациентов преобладал симпатотонус вегетативной нервной системы;

на протяжении заболевания при лечении Мукофальком® он снижался, достигая практически средне-популяционной нормы.

Индекс работы сердца, характеризующий реактивность миокарда, в начале болезни в контрольной и исследуемой группах был аналогичным и снижался при приеме Мукофалька® в сравнении с контролем. На протяжении заболевания в обеих группах отмечалось его снижение в сравнении с исходными значениями. Следовательно, Мукофальк® опо-

средованно снижает потребность миокарда в кислороде.

Индекс стресса в обеих группах был идентичен и соответствовал стадии «спокойной активации» по Л.Х. Гаркави. В исследуемой группе индекс стресса достоверно возрос на 5-й день болезни в сравнении с исходным показателем. ЛИИ по КК, однозначный в начале заболевания в обеих группах, к 5-му дню болезни в исследуемой группе оказался ниже такового в контроле и по сравнению с исходным значением внутри группы.

Результаты настоящего исследования продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость Мукофалька® в патогенетическом лечении больных с локализованной формой сальмонеллеза среднетяжелого течения, что связано с поглощением токсических продуктов, образующихся и синтезируемых в кишечнике. Препарат позволяет в таких клинических случаях отказаться от антибактериальной терапии заболевания. Установлены сокращение длительности лихорадочного периода и диспепсии, быстрый регресс болевого синдрома. Клиническая эффективность Мукофалька® подтверждена снижением лейкоцитарного индекса интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу, динамическим изменением преобладающего симпатотонуса вегетативной нервной системы, достигающим значения средне-популяционной нормы.

Список литературы

1. Белобородова Е.В. Мукофальк. Возможности применения в клинической практике // Сиб. вестн. гепатол. и гастроэнтерол. – 2009. – № 23. – С. 98–100.
2. Гордеев А.В., Седулина О.Ф., Черникова А.А., Ерохина Л.Г. Оптимизация лечения гастритов при иерсиниозной инфекции // Детские инфекции. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 49–53.

3. Давыдова Л.А. Теория статистики в вопросах и ответах: Учебное пособие. – М.: ТК Велби, изд-во «Проспект», 2006. – 160 с.
4. Жаркова М.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Современный взгляд на бактериальные осложнения при циррозах печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2010. – Т. 20, № 6. – С. 61–69.
5. Захаренко С.М. Энтеросорбция в практике инфекциониста // Рус. мед. журн. – 2010. – Т. 18, № 30. – С. 1829–1834.

6. Федосина Е.А., Жаркова М.С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. – Т. 19, № 6. – С. 73–81.

7. Щербаков П.Л., Петухов В.А. Сравнительная эффективность энтеросорбентов при диарее у детей // Вопр. современной педиатрии. – 2005. – № 4. – С. 85–89.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

И.В. Александрова – **Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении печеночной недостаточности.**

I.V. Aleksandrova – **Extracorporeal hemocorrection in the complex treatment of liver failure (The theses for PhD degree)**

Цель исследования – улучшение результатов лечения *печеночной недостаточности* (ПН) путем включения в комплексную терапию экстракорпоральных методов гемокоррекции.

Проведен анализ комплексного клинико-лабораторного обследования и лечения 180 мужчин (54%) и 156 женщин (46%) с острой и хронической ПН.

Все обследованные как с острой, так и с декомпенсированной хронической ПН относились к трудоспособному возрасту и являлись потенциальными кандидатами для постановки в Лист ожидания трансплантации печени. Группу декомпенсированной хронической ПН составили 276 пациентов с *циррозом печени* (ЦП) различной этиологии. Наиболее частой причиной развития цирроза явилось вирусное поражение: вирусом гепатита С было инфицировано 54 пациента, вирусом гепатита В – 22 и комбинация HBV + HDV выявлена у 18.

У 93 человек старшей возрастной группы имелся алкогольный ЦП. Аутоиммунный ЦП обнаружен у 2 мужчин и 16 женщин, преимущественно молодого возраста. Первичный *билиарный цирроз печени* (ПБЦ) и *первичный склерозирующий холангит* (ПСХ) диагностированы у 23 и 16 пациентов соответственно. Группу ПБЦ составили женщины среднего возраста (47,5±6,7 года), из 16 пациентов

с ПСХ было 10 мужчин (62,5%) и 6 женщин (37,5%) среднего возраста (35,45±10,76 года). Трое мужчин и 14 женщин составили группу пациентов с криптогенным ЦП. Самый молодой возраст (27,42±6,54 года) был у 5 мужчин и 10 женщин с болезнью Вильсона–Коновалова.

Определение степени тяжести ЦП проводилось в соответствии с классификацией Child–Pugh и по шкале MELD – математической модели конечной стадии заболеваний печени, включающей оценку билиарной системы, функции почек и свертывающей системы крови. Степень тяжести органной дисфункции оценивали по шкале SOFA, степень энцефалопатии – по критериям West Haven. У 38 пациентов зарегистрирована степень тяжести, соответствующая классу А, у 110 – классу В и у 128 – классу С.

Таким образом, 86% обследованных пациентов имели длительно протекающее субкомпенсированное или декомпенсированное диффузное заболевание печени (первая группа) и рассматривались как потенциальные реципиенты на пересадку печени. Степень тяжести по шкале MELD составляла в среднем 21,4±6,1 балла, органная недостаточность по шкале SOFA – 7,58±2,79 балла. Вторую группу составили 60 пациентов с *острой печеночной недостаточностью* (ОПН) и дисфункцией печеночного трансплантата. ОПН различной

этиологии, в том числе с фульминантным течением, отмечалась у 24 мужчин и 22 женщин.

Наиболее частой причиной развития ОПН явился острый алкогольный гепатит – 37% случаев (n=17). На втором месте по частоте встречаемости было острое лекарственное поражение печени – 24% (n=11). Из 11 больных с острыми отравлениями у 8 отмечалось отравление грибами и у 3 – хлорированными углеводами. Дебют болезни Вильсона–Коновалова в виде развития фульминантной ПН выявлен у 2 пациенток, им была выполнена *ортотопическая трансплантация печени* (ОТП) по экстренным показаниям. Наблюдались одна пациентка с фульминантным течением острого вирусного гепатита В, один пациент – после массивной резекции печени, у одного ОПН возникла вследствие сепсиса, у одного – после массивного гемолиза эритроцитов и у одного этиология осталась неизвестной.

Степень органной дисфункции по шкале SOFA составляла в среднем 8,5±3,6 балла.

ОПН в результате дисфункции трансплантата после перенесенной ОТП возникла у 8 мужчин и 6 женщин. Первичная дисфункция трансплантата имела место у 6 пациентов, хроническая – у 8. Степень тяжести по шкале MELD составила 18,2±2,6 балла, по шкале SOFA – 7,6±5,3 балла.

На момент завершения работы в Центре трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского было выполнено 78 операций пересадки печени; 59 реципиентов из 78 проходили обследование перед постановкой в Лист ожидания ОТП и получали поддерживающую терапию в отделении лечения острых эндотоксикозов. Из 78 выполненных трансплантаций через 4, 6, 10 и 12 мес после первой операции осуществлены 4 ретрансплантации в связи с развитием тяжелой ПН вследствие дисфункции трансплантата.

Диагноз острой или хронической ПН и оценка тяжести состояния и эффективности проводимой терапии в динамике основывались на результатах комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования, выполнявшегося по единому плану при поступлении в стационар, до и после экстракорпоральной гемокоррекции. Осуществлялись исследование свертывающей системы крови, оценка иммунной системы, включавшая определение количественного и функционального состояния клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев.

Основным инструментальным методом верификации диагноза, динамического контроля течения заболевания и эффективности проводимой терапии являлась лучевая диагностика, предусматривавшая рентгенографическое, ультразвуковое и радионуклидное исследование. У 16 пациентов выполнено склерозирование и у 5 – лигирование варикозно-расширенных вен пищевода.

Лечение печеночной недостаточности определялось этиологией, активностью воспалительного или некротического процесса, осложнениями и сопутствующими заболеваниями. Печеночно-клеточная недостаточность, угроза кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, а также отечно-асцитический синдром служили показаниями к проведению комплексной терапии, включав-

шей методы экстракорпоральной гемокоррекции.

Консервативная терапия проводилась с момента поступления пациента в стационар и продолжалась на фоне применения экстракорпоральной гемокоррекции.

При сохраненной мочевыделительной функции почек с целью выведения из организма низкомолекулярных и водорастворимых токсических метаболитов и для коррекции водно-электролитных нарушений, гипопротейемии, факторов плазменного гемостаза проводили инфузионно-трансфузионную терапию и форсированный диурез по общепринятой методике.

При установке катетера в центральную вену для проведения инфузионно-трансфузионной терапии и обеспечения сосудистого доступа при экстракорпоральной гемокоррекции, а также для уменьшения образования токсинов и аммиака в толстой кишке назначались антибиотики. Препаратами выбора являлись цефалоспорины III поколения, цiproфлоксацин, ванкомицин. Антибиотикотерапия всегда проводилась при потенциальном риске развития у пациента гнойно-септических осложнений (резистентный асцит, гидроторакс, состоявшееся кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода).

Для снижения содержания в кишечнике аммиака и других токсических веществ белкового происхождения, с целью усиления перистальтики и ускоренного выведения из организма токсических веществ назначали раствор лактулозы (дюфалак, нормазе) внутрь по 30–50 мл ежедневно.

При выраженных клинических проявлениях печеночной энцефалопатии наряду с препаратами лактулозы, вводимыми *per rectum* (300 мл на 700 мл воды), внутривенно вводили препарат «Гепамерц» с последующим переходом на пероральный прием.

Для связывания в желудочно-кишечном тракте эндотоксинов и коррекции явлений дисбиоза кишечника при повышении тит-

ров антител к условно-патогенной флоре проводилось лечение энтеросорбентами с последующим назначением эубиотиков. Для восстановления и сохранения структуры гепатоцитов и клеточных мембран, нормализации внутриклеточного метаболизма применяли антиоксидантную и мембраностабилизирующую терапию с использованием α -токоферола, витаминов группы В, С, гептрала, эссенциальных фосфолипидов.

С целью профилактики развития эрозивного поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта назначались блокаторы протонной помпы, антацидные препараты.

Лечение отечно-асцитического синдрома включало ограничение потребления натрия и жидкости, диуретическую терапию, сочетающую спиронолактон и салуретики, при неэффективности которых требовалось проведение абдоминального парацентеза с одновременной инфузией 10% раствора альбумина.

В случае кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода предусматривалось медикаментозное снижение давления в портальной системе (β -блокаторы, нитраты, вазопрессин, соматостатин или его аналог октреатид) и проведение облитерации варикозных узлов. При остром кровотечении использовали прямую тампонаду кровоточащих сосудов путем постановки зонда Блекмора.

Коррекция гемостаза осуществлялась введением свежезамороженной плазмы, трансфузией отмытых эритроцитов, криопреципитата, раствором аминокaproновой кислоты.

У всех пациентов проводилась коррекция нарушений белкового обмена, гипопротейемии и аминокислотного дисбаланса. Использовали сбалансированные аминокислотные растворы с преобладанием аминокислот с разветвленной цепью (аминоплазмаль-гепа, гепасол А, аминостерил-гепа).

Пациентам с выраженным холестатическим синдромом в комплексную терапию включали холеретические препараты (урсофальк, урсосан).

Для коррекции анемии применялся препарат железа венофер в комплексе с эритропоэтином и витамином В₁₂. При неэффективности стандартной медикаментозной терапии в комплексное лечение включали методы экстракорпоральной гемокоррекции: плазмаферез (ПА), продленную вено-венозную гемофильтрацию (ПВВГФ) и альбуминовый диализ (АлД) с использованием молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (МАРС). Для осуществления адекватного кровотока во время проведения экстракорпоральной гемокоррекции использовался двухпросветный рентгеноконтрастный катетер 11 Fr, устанавливаемый по методу Сельдингера в центральной вене (внутренней яремной, подключичной или бедренной).

Ультразвуковая доплерография при ОПН уже на 1-й неделе заболевания выявляет признаки портальной гипертензии: снижение объемного кровотока по воротной вене, увеличение размеров селезенки с дилатацией внутриселезеночного венозного рисунка. По данным радионуклидных методов, ранним признаком портальной гипертензии являются преобладание радиоколлоида в селезенке (12–30% захвата) и визуализация костного мозга (3–7% захвата).

У пациентов с ЦП класса А по Child–Pugh состояние клеточного звена иммунитета соответствует значениям физиологической нормы, изменения гуморального

звена обусловлены нарушением метаболической функции печени. По мере прогрессирования заболевания и перехода пациентов из класса В в класс С к нарушениям гуморальной составляющей присоединяется недостаточность клеточного звена иммунной системы.

Дезинтоксикационный эффект ПА при печеночной недостаточности сопровождается нормализацией пигментного обмена печени, уменьшением проявлений синдромов цитолиза гепатоцитов и внутриселезеночного холестаза, выраженным иммунокорригирующим действием на параметры гуморального звена иммунитета за счет элиминации из плазмы циркулирующих иммунных комплексов и избытка функционально неполноценных иммуноглобулинов. Плазмаферез позволяет быстро и эффективно осуществлять коррекцию нарушений свертывающей и противосвертывающей систем крови, уменьшая риск геморрагических осложнений.

ПВВГФ у пациентов с ПН и гепаторенальным синдромом улучшает центральную и внутриселезеночную гемодинамику, нормализует водно-электролитный баланс, снижает уровень азотистых шлаков, увеличивает скорость клубочковой фильтрации, что способствует коррекции гепаторенального синдрома.

АлД с использованием МАРС является патогенетически обоснованной системой поддержки печени, способной высокоэффективно удалять из плазмы водорастворимые и альбуминсвязанные токсины, способствуя уменьшению выраженности синдромов цитолиза и воспаления, улучшению синтетической

функции печени, что приводит к регрессу энцефалопатии и купированию органной дисфункции.

Использование АлД в комплексной терапии первичной дисфункции трансплантата с 1–2-х суток послеоперационного периода способствует восстановлению его функции и препятствует развитию полиорганной недостаточности. При хронической дисфункции трансплантата позволяет стабилизировать функцию либо подготовить пациента к ретрансплантации печени.

Предложенный алгоритм комплексного применения методов экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов с ПН способствует восстановлению или временной стабилизации основных функций печени, коррекции органических нарушений, увеличивая время выживания пациентов в период ожидания донорского органа для трансплантации, что в конечном итоге приводит к снижению летальности.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в Научно-исследовательском институте скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы.

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор **Е.А. Евдокимов**; член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор **А.С. Ермолов**.

Дата защиты: 10.09.2009 на заседании диссертационного совета Д 850.010.01 при Научно-исследовательском институте скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

О.В. Добровольский – Фармакокинетика и возможности эндоскопической оценки фармакодинамики эзомепразола.

O.V. Dobrovolsky – Pharmacokinetics and potentials of endoscopic evaluation of esomeprazole pharmacodynamics (*The theses for MD degree*)

Цель исследования – изучить фармакокинетику эзомепразола при язвенной болезни (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ДПК) и выделить оптимальные эндоскопические критерии для объективной сравнительной топографической оценки основного фармакодинамического эффекта этого препарата.

Обследовано 512 пациентов. Фармакокинетику эзомепразола (Нексиум, «ASTRAZENECA», Великобритания) изучали у здоровых добровольцев (8 мужчин, 2 женщины в возрасте $32,9 \pm 6,9$ года) и 10 пациентов (8 мужчин и 2 женщины в возрасте $30,7 \pm 6,9$ года) с неполной ремиссией ЯБ (стадия «красного рубца», сроки с момента обнаружения язв до включения больных в исследование ≤ 2 мес, противоязвенная терапия прекращена ≥ 2 нед до исследования). Концентрации эзомепразола в плазме измерялись методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-спектрофотометрическим детектированием. Образцы крови отбирали до и через 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6 и 8 ч после однократного приема 20 мг препарата. Данные анализировали с помощью программы M-IND, рассчитывались модельно-независимые параметры: максимальная концентрация C_{max} , время достижения максимальной концентрации T_{max} , площадь под фармакокинетической кривой AUC, общий клиренс Cl_r , среднее время удержания препарата в организме MRT, период полуэлиминации $T_{1/2}$, объем распределения V_d . Рассчитывались $C_{max}/AUC_{0-\infty}$, относительная биодоступность (f , f^l), относительная степень всасывания (f^l) препарата у больных ЯБ по сравнению со здоровыми лицами (по средним значениям $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} , C_{max} соответственно). Одновременно измерялись значения pH в желудке с помощью телерадио-pH-метра («Телефункен», Германия) и радиокапсул «Heidelberg».

Изучалась возможность применения эндоскопической pH-метрии в сравнительной топографической оценке основного фармакодинамического эффекта эзомепразола. Микропроцессорным ацидогастрометром АГМ-03 (НПП «Исток-Система», Россия) измерялся pH в контрольных точках по В.И. Садовникову и В.Н. Сотникову у 38 больных эрозивным эзофагитом (12 женщин и 26 мужчин в возрасте $34,2 \pm 8,6$ года), не принимавших блокаторы кислотопродукции. При выполнении измерений по рекомендованной методике (<http://www.i-s.ru/>) накладывали накожный электрод и вводили pH-зонд в инструментальный канал до эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС), измеряли pH в пищеводе до осмотра желудка, что сокращало время исследования, устраняло необходимость промывания конца зонда в «озерце», повышало достоверность измеряемых значений pH в пищеводе (снижение рефлекторного заброса и переноса содержимого желудка при возвратных движениях эндоскопа). pH измеряли в точках, предложенных обоими исследователями (+ в теле желудка по большой кривизне); отмечались участки с минимальным значением pH (pH_{min}), а также с $pH_{min} \leq pH \leq pH_{min+0,2}$. Таким образом, были получены сведения об индивидуальной локализации максимально закисленных участков слизистой оболочки желудка. Активность образования HCl оценивали по pH в теле и своде желудка: $pH > 5,0$ – анацидность; $pH = 5,0 - 2,1$ – гипоацидность; $pH = 1,2 - 2,0$ – нормаацидность; $pH < 1,2$ – гиперацидность. Ощелачивающая функция антрума сохранена при $pH > 4$. Закисление ДПК – $pH < 5,0$, пищевода – $pH < 5,0$.

Влияние эзомепразола (20 мг/сут) на динамику желудочного pH при гиперацидности в желудке изучено у больных с морфологичес-

ки подтвержденным гастритом (12 мужчин и 18 женщин в возрасте $34,1 \pm 9,3$ года с жалобами на боли, диспептические расстройства), обострением ЯБ ДПК (17 мужчин и 13 женщин; возраст $38,9 \pm 7,7$ года) и эрозивным эзофагитом (20 мужчин и 10 женщин; возраст $33,7 \pm 9,4$ года). Исходные значения pH в средней и нижней $1/3$ пищевода, в теле и антруме желудка, в ДПК сравнивали с данными 30 пациентов при наличии у них высокой интенсивности желудочной кислотопродукции, не имевших признаков воспаления и дефектов слизистых оболочек (условно здоровые: 8 мужчин и 22 женщины; возраст $35,1 \pm 7,9$ года). Больные принимали эзомепразол (20 мг/сут) 2 нед, затем проводилась контрольная ЭГДС с pH-метрией. Пациенты до и после лечения заполняли опросники Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) – версия Межнационального Центра исследования качества жизни (Санкт-Петербург).

Методом хромоэндоскопии с конго красным сравнивали эффективность эзомепразола и фамотицина у 42 пациентов с обострением ЯБ ДПК (28 мужчин и 14 женщин; возраст $34,5 \pm 7,0$ года), принимавших эзомепразол (20 мг/сут), и 50 пациентов (35 мужчин и 15 женщин; возраст $36,6 \pm 6,8$ года) с таким же диагнозом, принимавших фамотидин (40 мг/сут). До и через 2 нед лечения при ЭГДС на слизистую оболочку через катетер наносили 0,3% раствор конго красного; изменения/отсутствие изменений этого витального красителя говорили об отсутствии/наличии эффекта блокаторов кислотопродукции.

Проводилась сравнительная экспресс-оценка влияния на желудочный pH курсового применения фамотицина и эзомепразола у больных ЯБ, перенесших дистальную резекцию желудка (26 мужчин;

возраст $56,6 \pm 6,9$ года), и курсового применения пирензепина и эзомепразола у больных, перенесших ваготомию (11 мужчин и 6 женщин; возраст $54,2 \pm 4,5$ года). У всех пациентов имелся гиперацидный гастрит желудка или культы желудка, подтвержденный морфологическим исследованием и результатами эндоскопической рН-метрии. Больные, перенесшие резекцию, по 4 недели принимали фамотидин (40 мг/сут), затем эзомепразол (20 мг/сут), перенесшие ваготомию получали по 4 недели пирензепин (50 мг 2 раза в сутки), затем эзомепразол (20 мг/сут). ЭГДС выполнялась в конце курсового лечения каждым из препаратов.

Рассмотрены современные классификации рефлюкс-эзофагита (Савари-Миллера, Лос-Анджелесская и Лос-Анджелесская в модификации Kiesslich и Nakamura, G. Tutgat) с целью выявления оптимальной для сравнительной оценки эффективности различных блокаторов желудочной кислотопродукции (на примере эзомепразола и омепразола) при эндоскопически позитивной *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ). По мнению автора, использование классификаций, основанных на количестве и распространенности эрозий и/или язв, удобно для стандартизации заключений ЭГДС, но их применение для оценки эффективности антисекреторных препаратов затруднено: широко распространена «неэрозивная» форма ГЭРБ; не все классификации характеризуют осложнения ГЭРБ; клинико-эндоскопические классификации недостаточно отражают зависимость интенсивности симптомов от степени повреждения пищевода.

В исследовании участвовали больные рефлюкс-эзофагитом, степень которого классифицировалась до и после лечения у всех больных по всем четырем классификациям. После рандомизации пациенты включались в группы А и В.

Сравнивалось влияние на скорость заживления дуоденальных

язв монотерапии фамотидином (40 мг/сут; группа А – 24 мужчины и 12 женщин в возрасте $34,2 \pm 8,1$ года), омепразолом (20 мг/сут; группа В – 21 мужчина и 13 женщин в возрасте $34,6 \pm 7,4$ года), эзомепразолом (20 мг/сут; группа С – 23 мужчины и 12 женщин в возрасте $32,7 \pm 9,0$ года) и стандартной эрадикационной схемы, включающей эзомепразол 40 мг/сут + кларитромицин 500 мг + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки – группа D (19 мужчин и 15 женщин в возрасте $35,1 \pm 8,9$ года). В группу D больных включали при наличии инфекции *H. pylori* – положительные результаты быстрого уреазного теста: ХЕЛПИЛ® тест (ООО «АМА», Санкт-Петербург). После рубцевания язв всем больным из групп А, В и С с инфекцией *H. pylori* также назначалась 7-дневная эрадикационная терапия, включавшая удвоенную дозу того же антисекреторного препарата, амоксициллин и кларитромицин. Контрольное эндоскопическое исследование проводилось через 2 нед (14 ± 2 сут) и при необходимости через 4 нед (28 ± 2 дня) после начала лечения. Скорость рубцевания язв оценивали по изменению их площади за единицу времени.

По результатам исследования у больных с неполной ремиссией ЯБ ДПК по сравнению со здоровыми добровольцами наблюдаются тенденции к снижению биодоступности эзомепразола и незначительное, но достоверное уменьшение продолжительности его антисекреторного эффекта.

Топографическая эндоскопическая рН-метрия слизистых оболочек пищевода, желудка и луковицы ДПК с измерением рН в 9 из 11 стандартных контрольных точках по В.И. Садовникову с соавт. (1998) и в точке в теле желудка по большой кривизне, с учетом рН средней и нижней трети пищевода, расчетом среднеарифметических значений рН в области дна и в теле желудка по большой и малой кривизне, в антральном отделе желудка, в луковице ДПК является

оптимальным методом топографической оценки основного фармакодинамического эффекта препаратов – блокаторов кислотопродукции при ГЭРБ, гиперацидном гастрите и ЯБ ДПК.

Хромозендоскопия желудка с раствором конго красного – эффективный метод экспресс-анализа особенностей кислотопродуцирующей функции желудка как в исходном состоянии, так и под влиянием фармакотерапии.

Эффективность эзомепразола, по данным динамики клинических симптомов (диспепсия, абдоминальная боль, изжога), скорости репарации (по динамике площади язвенных дефектов в стандартные контрольные сроки курсовой терапии), хромоэндоскопии с раствором конго красного отчетливо превышает таковую при использовании фамотидина, пирензепина и омепразола.

На основании комплексного клинико-инструментального и специального статистического сравнительного анализа современных классификаций эзофагита обнаружено преимущество классификации G. Tutgat для объективного контроля курсовой терапии рефлюкс-эзофагита и выбора оптимальной фармакотерапии – как индивидуальной, так и для различных групп больных.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в Институте клинической фармакологии ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения Росздравнадзора» и в ФГУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации».

Научные руководители: доктор медицинских наук Г.К. Наседкин, кандидат медицинских наук С.Ю. Сереброва.

Дата защиты: 15.09.2009 на заседании диссертационного совета Д 208.040.13 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава».

Школа клинициста

У женщины 22 лет в ходе обследования в гинекологической клинике по поводу эндометриоза в крови впервые обнаружен HBsAg. Анамнестические данные скудные, не подкрепляются медицинской документацией. До 19 лет проживала в Таджикистане. При объективном обследовании изменений со стороны внутренних органов не выявлено. Активность аминотрансфераз в пределах нормы.

Вопрос 1

Наиболее вероятный диагноз?

- А) Носительство HBsAg
- Б) Хронический гепатит В
- В) Хронический гепатит В + D
- Г) Цирроз печени в исходе хронического гепатита В
- Д) Состояние после перенесенного острого гепатита В с выздоровлением

Ответ

А.

При исследовании вирусных маркеров выявлены HBeAg и HBV ДНК.

Вопрос 2

Какие дополнительные исследования целесообразны?

- А) Количественное определение HBV ДНК
- Б) Анализ на HDV РНК
- В) Анализ на анти-HBcoreIgM
- Г) Пункционная биопсия печени
- Д) Все перечисленное

Ответ

А, Б, Г.

HBeAg выявлен, количество HBV ДНК – $6,75 \times 10^6$ МЕ/мл, HDV РНК не выявлена. Выполнена пункционная биопсия печени с последующим гистологическим исследованием полученного биоптата (см. рисунок на 1-й стороне обложки).

Вопрос 3

Какие изменения выявлены в биоптате печени?

Ответ

Гистологическая картина печени нормальная – некрвоспалительные, дистрофические и

фибротические изменения отсутствуют (А). Обнаружены «матовостекловидные» гепатоциты – признак персистенции HBsAg (Б).

Вопрос 4

Как на основании полученных данных должен быть сформулирован диагноз?

Ответ

Хронический гепатит В, HBeAg-позитивный, HBV ДНК $6,75 \times 10^6$ МЕ/мл, биохимически и гистологически неактивный, иммунотолерантная фаза.

Вопрос 5

Целесообразно ли проведение противовирусного лечения данной пациентке?

Ответ

Нет.

Подготовил доктор медицинских наук А.О. Буевров

Правила для авторов

Редакция журнала «Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии» просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть написана на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных. Целесообразно привести ссылку на решение этического комитета, одобряющее проведение исследования.

2. Статья должна иметь репрезентативную, подписанную руководителем учреждения, в котором выполнена работа. На изобретение и рационализаторское предложение представляется один экземпляр копии авторского свидетельства или удостоверения.

3. В редакцию направляют:

а) отпечатанные первый и второй экземпляры текста статьи на листах формата А4 (210×297 мм) через два интервала (оригинальные исследования – до 12 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы, лекции и обзоры – до 15 страниц, обмен опытом и описание клинических наблюдений, рецензии – до 6 страниц;

б) резюме на русском языке объемом не более 1/2 страницы;

в) один экземпляр репрезентативной;

г) дискету 3,5" или CD с текстом, рисунками и таблицами.

Текстовые файлы должны быть выполнены в общеупотребительном текстовом редакторе. Материалы, присланные только по электронной почте, не регистрируются и не рассматриваются.

4. Рукописи оригинальных исследований целесообразно представлять с выделенными разделами: «Введение», «Материал и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение», «Выводы» (IMRAD format – Introduction, Methods, Research [and] Discussion).

5. Резюме оригинального исследования должно быть представлено в виде разделов: «Цель исследования», «Материал и методы исследования», «Результаты», «Выводы», «Ключевые слова» (3–10 слов или коротких фраз, отражающих основные проблемы,

обсуждаемые в статье). В качестве ключевых слов следует использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus.

Резюме лекции и обзора литературы должно быть представлено в виде разделов: «Цель обзора», «Основные положения», «Заключение», «Ключевые слова».

Резюме клинического случая должно содержать конкретные положения, отражающие суть статьи.

6. На первой странице статьи должны быть: ее название, фамилии и инициалы авторов, полное, без сокращений, наименование учреждения. Второй экземпляр статьи подписывается всеми авторами с указанием фамилии, имени, отчества и почтового адреса автора для переписки. Для оперативной связи редакции с автором необходимо указать контактные телефоны и адрес электронной почты. Материал статьи должен быть тщательно выверен, без обширных исторических и литературных сведений. Цитаты, формулы, дозы лекарственных средств визируются на полях. В формулах необходимо размечать:

а) строчные «а» и прописные «А» буквы (прописные обозначают двумя черточками снизу, строчные – сверху);

б) латинские (подчеркивают синим карандашом) и греческие (красным) буквы;

в) подстрочные (p₁) и надстрочные (10⁹) буквы и цифры.

7. Оригиналы иллюстраций (фотографии, графики, схемы, карты и др.) представляют в черно-белом варианте в двух экземплярах. Фотографии должны иметь контрастное изображение на плотной глянцевой бумаге, без изгибов и повреждений. Рисунки, схемы и карты исполняются черной тушью на плотной бумаге или при помощи компьютерной графики. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом указывают ее номер, название статьи, фамилию первого автора, верх и низ. Подрисуночные подписи печатают на отдельном листе с указанием номера рисунка, их названий и объяснением условных обозначений. При представлении микрофотографий должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

8. Таблицы, отпечатанные через два интервала, представляются на отдельных листах. Они должны

быть компактными, иметь название, а головка (шапка) таблицы – точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал необходимо представить статистически обработанным. Фототаблицы не принимаются.

9. Сокращение терминов, кроме общепринятых, не допускается. Названия фирм, предприятий-изготовителей медикаментов, реактивов и аппаратуры следует давать в оригинальной транскрипции с указанием страны. Результаты исследований и наблюдений представляются в единицах Международной системы (СИ).

10. Пристатейный библиографический список печатают на отдельном листе через два интервала. Представляют только относящиеся к обсуждаемому вопросу работы на русском и других языках. Список оформляют в соответствии с ГОСТ 7.1–84 «Библиографическое описание документа». Все источники должны быть пронумерованы и соответствовать нумерации (в квадратных скобках) в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные материалы не принимаются. Объем библиографического списка не должен превышать 15 источников.

11. Не подлежат представлению в редакцию статьи, направленные для опубликования в другие журналы или уже опубликованные.

12. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Статьи, не принятые к опубликованию, авторам не возвращаются. Переписка между авторами и редакцией в таких случаях не ведется. Авторский гонорар за не заказанные редакцией статьи не выплачивается.

13. Редакция оставляет за собой право размещать фрагменты статей и резюме в массовых электронных базах данных и электронных страницах Интернет.

14. При невыполнении указанных правил статьи к публикации не принимаются.

Правила также доступны в Интернет по адресу: www.m-vesti.ru

Адрес редакции: 127434, Москва, а/я 116.

«Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии».

Эл. почта: mvesti@m-vesti.ru