

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ КОРОТКОЙ КИШКИ

Е. В. Сосновская^{1,2}

¹ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

² Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия

Цель – выявление основных методов и средств современной фармакотерапии пациентов с синдромом короткой кишки. **Материал и методы.** Проведен поиск научных публикаций в базах данных PubMed, eLibrary и Clinical Trials по следующим ключевым словам: кишечная недостаточность, парентеральное питание, синдром короткой кишки. **Результаты.** На основе анализа публикаций установлено, что аналог глюкагоноподобного пептида-2 – тедуглутид – позволяет снизить объем парентерального питания, время инфузий, а также добиться полной энтеральной автономии, что делает метод лечения этим препаратом наиболее перспективным для больных данной категории.

Ключевые слова: кишечная недостаточность, гастроэнтерология, парентеральное питание, синдром короткой кишки.

Шифр специальности: 14.01.04 Внутренние болезни.

Автор для переписки: Сосновская Евгения Валерьевна, e-mail: evg-sosnovskaya@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Синдром короткой кишки (СКК) – комплекс симптомов, обусловленных уменьшением функционально-активной поверхности тонкой кишки, чаще являющихся следствием обширной резекции кишечника и проявляющихся явлениями кишечной недостаточности. Причинами резекции могут послужить врожденные пороки развития, травмы, опухоли, а также заболевания кишечника (болезнь Гиршпрунга, синдром Зулцера – Вильсона, болезнь Крона, некротизирующий энтероколит, мезентериальный тромбоз и др.) [1]. По данным зарубежных исследований, частота СКК составляет от 2 до 5 случаев на 1 млн человек [2].

Основные патогенетические нарушения, как результат обширной резекции кишечника, зависят от объема резекции и ее уровня, а при тяжелом СКК с выде-

лениями через стому происходит потеря электролитов и минералов (K, Na, Fe, Zn, Mg). Необходимо добавить, что одним из проявлений СКК является мальабсорбция – нарушение всасывания питательных веществ, в первую очередь жиров, углеводов и витаминов, характеризующееся диареей и обезвоживанием [3].

Долгое время считалось, что для пациентов с СКК предусмотрена только заместительная терапия в виде парентерального питания (ПП). Следует отметить, что длительное ПП может повлечь за собой такие риски, как септические осложнения, катетер-ассоциированные инфекции кровотока, нарушение функций печени [4]. Такая терапия снижает также качество жизни пациента, создавая необходимость в вынужденном положении и ограничении действий.

MODERN OPPORTUNITIES OF PHARMACOTHERAPY FOR PATIENTS WITH SHORT BOWEL SYNDROME

E. V. Sosnovskaya^{1,2}

¹ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

² District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

The study aims to detect the main methods and means for modern pharmacotherapy for patients with short bowel syndrome. **Material and methods.** The search was carried out in the following databases: PubMed, eLibrary, and Clinical Trials, using such keywords as intestinal failure, parental nutrition, short bowel syndrome. **Results.** Based on the analysis of published works, it was found that the analog of glucagonlike peptide-2, teduglutide, can reduce the parental nutrition, infusion duration, and provide full enteral autonomy, which makes the treatment method with such drug the most promising one for patients with short bowel syndrome.

Keywords: intestinal failure, gastroenterology, parenteral nutrition, short bowel syndrome.

Code: 14.01.04 Internal Diseases.

Corresponding Author: Evgeniya V. Sosnovskaya, e-mail: evg-sosnovskaya@yandex.ru

К настоящему времени реабилитация детей и взрослых с СКК основана на мультидисциплинарном подходе, который предусматривает взаимодействие врачей многих специальностей, что позволяет объективно оценить состояние пациента, установить четкие реабилитационные цели и обеспечить эффективность восстановительного лечения.

Последние 20 лет активно развивалась идея о гормональном лечении СКК, направленном на реабилитацию и адаптацию кишечника. С недавнего времени установлено, что аналоги глюкагоноподобных пептидов (ГПП) способны стимулировать процессы абсорбции, пролиферацию эпителия крипт, уменьшать апоптоз эпителиальных клеток, а также усиливать ассимиляцию нутриентов и таким образом способствовать реабилитации заболевания.

Глюкагоноподобный пептид-2 (ГПП-2) – это естественный гормон желудочно-кишечного тракта, который секретируется L-клетками подвздошной и тонкой кишки в ответ на присутствие неабсорбированных питательных веществ.

Тедуглутид – первый и единственный препарат, показанный для лечения СКК, является рекомбинантным аналогом человеческого ГПП-2. Он одобрен в Европейском Союзе и США (2012 г.), зарегистрирован в РФ (с 2021 г.) для терапии пациентов в возрасте от 1 года и старше [5]. Преимущество данного препарата в том, что он предоставляет возможность снизить объем ПП.

Цель – выявление основных методов и средств современной фармакотерапии пациентов с синдромом короткой кишки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Информационный поиск проведен в базах данных PubMed, eLIBRARY, Clinical Trials по следующим ключевым словам: синдром короткой кишки, кишечная недостаточность, адаптация кишки, парентеральное питание. По результатам анализа 25 публикаций по изучаемой проблеме и их пристатейных списков в обзор включены сведения из 11 источников научной литературы. Глубина поиска составила 5 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние тедуглутида на пациентов детского возраста с СКК. Проведены два клинических исследования эффективности применения тедуглутида у паци-

ентов детского возраста (12-недельное открытое многоцентровое исследование и 24-недельное рандомизированное двойное слепое исследование), в которых были задействованы дети с СКК в возрасте от 1 года до 17 лет, нуждающиеся в ПП, с исключением пациентов, не способных к энтеральному питанию [6]. В 24-недельном исследовании у детей с СКК в возрасте от 1 года до 17 лет, принимающих стандартное лечение, были использованы две дозировки тедуглутида: 0,025 мг/кг/сут (n = 24) и 0,05 мг/кг/сут (n = 26). 9 пациентов были включены в контрольную группу (только стандартное лечение).

Известно, что на протяжении исследования клинически значимых изменений в моче, выделении стула, удельном весе мочи, азоте мочевины крови, креатинине не выявлено, а статус питания оставался стабильным. Конечными точками в отношении безопасности исследователи установили нежелательные явления и параметры их роста. Все пациенты в группе стандартного лечения и 98 % пациентов в группах дозировки тедуглутида испытали более одного нежелательного явления, большинство были легкой или средней степени тяжести. При этом пациенты, получавшие тедуглутид, чаще отмечали гипертермию и рвоту, а пациенты со стандартным лечением – гипертермию, рвоту и инфекции верхних дыхательных путей. Дополнительно сообщалось о желудочно-кишечных нежелательных явлениях, включающих диарею и абдоминальные боли.

Следует отметить, что при колоноскопии и проведении анализа кала на скрытую кровь не было обнаружено ни полипов, ни новообразований. У 3 пациентов (13 %), получавших 0,025 мг/кг, и у 5 пациентов, получавших 0,05 мг/кг тедуглутида, наблюдались нейтрализующие антитела к тедуглутиду, не связанные с нежелательным явлением – гиперчувствительностью.

У 13 пациентов (54 %), получавших 0,025 мг/кг, и у 18 (69 %), получавших 0,05 мг/кг тедуглутида, было достигнуто 20 %-е снижение объема ПП на 24-й неделе исследования. Результаты эффективности снижения объема ПП и времени инфузии представлены в табл. 1. Три пациента, получавшие тедуглутид, достигли дополнительной конечной точки – энтеральной автономии к 24-й неделе. Кроме того, повысился уровень цитрулина в плазме, что демонстрирует эффективность фармакодинамики на массу кишечника [6].

Таблица 1

Результаты эффективности медикаментозного лечения к 24-й неделе исследования

Показатель	Тедуглутид 0,025 мг/кг/сут	Тедуглутид 0,05 мг/кг/сут	Стандартное лечение
Снижение объема парентерального питания ≥ 20 %	13 (54 %)	18 (69%)	1
Объем парентерального питания (мл/кг/сут)	$\downarrow 16,2 (\pm 10,52)$	$\downarrow 23,30 (\pm 17,50)$	$\downarrow 6,0 (\pm 4,55)$
Время инфузии (дней/нед.) (часов/сут)	$\downarrow 0,9 (\pm 1,78)$	$\downarrow 1,3 (\pm 2,24)$	0
	$\downarrow 2,5 (\pm 2,73)$	$\downarrow 3,0 (\pm 3,84)$	$\downarrow 0,2 (\pm 0,69)$

В исследовании С. Lambe [7] участвовали 17 пациентов с СКК в возрасте от 5 до 16 лет, находящиеся на ПП более двух лет и имевшие менее 80 см остаточной толстой кишки. Ежедневно они получали дозу тедуглутида 0,05 мг/кг.

На 12-й неделе применения препарата у 15 детей было отмечено снижение ПП на 20 %, а также снижение потребности в калориях на 29 %. На 24-й неделе 7 пациентов уменьшили дозу ПП на 39 %, на 36-й неделе 2 пациента отказались от ПП полностью.

Влияние тедуглутида на взрослых пациентов с СКК. В проведенном во Франции многоцентровом когортном исследовании, посвященном применению тедуглутида у взрослых, участвовали 54 пациента с СКК, нуждающиеся в ПП [8]. В исследование не включали пациентов, перенесших операции на пищеварительном тракте, имеющих рак в анамнезе в течение последних пяти лет, а также пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и со специфической аллергией. Доза инъекции составляла 0,05 мг/кг/сут, но в случае хронической недостаточ-

ности почек адаптацию дозы проводили индивидуально. Пациенты были распределены на три группы: 1-я (n = 19) – пациенты после резекции тощей кишки и пациенты с илеостомой; 2-я (n = 33) – пациенты после резекции 50 % толстой кишки; 3-я (n = 2) – пациенты с менее 50 % толстой кишки и пациенты с колостомой [8].

Основными отмеченными побочными эффектами были рвота и боли в животе, которые позднее требовали медикаментозного лечения. Описан случай одного из пациентов, у которого был обнаружен острый холецистит после 40 дней принятия препарата, однако стоит отметить, что спустя две недели после холецистэктомии он снова начал принимать тедуглутид, не испытывая каких-либо осложнений.

На 24-й неделе после начала применения препарата было достигнуто снижение объема ПП, которое проявлялось эффективнее у пациентов 1-й группы (954 ± 721 мл/сут против 560 ± 493 мл/сут во 2 и 3-й группах). Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Изменения в объеме парентерального питания и времени инфузии на 24-й неделе исследования

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Объем парентерального питания (мл/сут)	↓ 954	↓ 527	↓ 1221
Время инфузии (сут)	↓ 1,4	↓ 1,6	↓ 3
Отлучены от парентерального питания, n (%)	2 (11 %)	10 (31 %)	1 (50 %)

Снижение зависимости от ПП у взрослых пациентов с СКК доказывает эффективность тедуглутида. В данном исследовании у 85 % (n = 46) пациентов определяется снижение потребности в ПП, а у 24 % (n = 13) – полный отказ от него, что привело к снижению потребности в ПП на 51 % (среднее значение: 698 ± 83 мл/сут) и $1,5 \pm 0,2$ дня без ПП в неделю.

После 24 недель применения тедуглутида были отлучены от ПП 13 пациентов, которым позднее была показана терапия в виде перорального приема микронутриентов и регулярного внутримышечного введения витамина B12.

Влияние тедуглутида на снижение объема ПП было больше в 1-й, чем во 2-й группе (919 ± 644 мл/сут против 355 ± 306 мл/сут). Таким образом, пациенты с резекцией тощей кишки (1-я группа), которые имеют самые высокие потребности в жидкости и энергии, получили наибольшие преимущества с точки зрения полного уменьшения объема ПП, т. е. предположение о возможной пользе тедуглутида для пациентов независимо от их заболевания и анатомии тонкого кишечника было подтверждено клинически.

В ходе исследования было установлено, что легче всего могут быть отлучены от ПП пациенты с толстой кишкой без резекции. Это вполне объяснимо, поскольку их исходные потребности в объеме ПП, как правило, ниже, чем у пациентов из 1-й группы, и согласуется с существенными доказательствами того, что сохранение толстой кишки в качестве органа для сохранения способности впитывать питательные ве-

щества имеет важное значение для снижения потребности в ПП у пациентов с СКК. 8 пациентов показали отсутствие ответа или недостаточный ответ после 6 месяцев воздействия препарата, 7 из них были пациентами с резекцией толстой кишки. Это может быть связано с нарушением режима приема или с нарушением механизмов гормонального ответа. После резекции кишечника и даже после приема пищи было обнаружено повышенные уровни эндогенных ГПП-1 и ГПП-2 в плазме крови. Считается, что это естественный компенсаторный механизм. Тем не менее пациенты с резекцией толстой кишки имели самые высокие уровни ГПП-1 и ГПП-2, что позволяет предположить их меньшую восприимчивость к терапии тедуглутидом, чем у пациентов с концевой колостомой. Однако статистически значимой разницы между группами не наблюдалось.

Эти результаты подчеркивают важность внедрения экспертной индивидуальной помощи врача, который назначает тедуглутид. Такая стратегия позволит тщательно отбирать пациентов и гарантировать адекватное назначение тедуглутида только пациентам, которые считаются окончательно зависимыми от ПП после реабилитационной операции, оптимизации диеты, стабилизации ПП.

Наконец, продолжительность действия, долгосрочная эффективность и безопасность тедуглутида должны тщательно контролироваться у всех пациентов, уже прошедших реабилитацию, независимо от получения или неполучения ПП [8].

Оценка безопасности и эффективности тедуглутида при длительном лечении. L. K. Schwartz et al. [9] в своем двухлетнем открытом исследовании оценивали безопасность и эффективность тедуглутида при длительном применении: 88 пациентов получали ежедневно 0,05 мг/кг тедуглутида подкожно в течение 24 месяцев.

Из нежелательных явлений были отмечены боли в животе как ожидаемый эффект, так как желудочно-кишечные симптомы являются типичным проявлением самого СКК. У 18 % пациентов при проведении колоноскопии были обнаружены доброкачественные полипы желудочно-кишечного тракта, что подтверждает необходимость контроля пациентов, получающих тедуглутид, с помощью регулярных колоноскопий.

Упомянуто о случае развития в ходе исследования метастатической аденокарциномы у пациента с болезнью Ходжкина в анамнезе, получавшего химиотерапию и лучевую терапию. Несмотря на то что выжившие после болезни Ходжкина часто подвергаются вторичным раковым заболеваниям, причинно-следственная связь с лечением тедуглутидом и аденокарциномой не была исключена, случай зарегистрирован как связанный с лечением, что свидетельствует о необходимости дальнейшей клинической оценки риска применения тедуглутида в отношении опухолевого роста.

Несмотря на уменьшение объема ПП у пациентов, получавших тедуглутид, было сохранено состояние питания и гидратации, средний вес и индекс массы тела в целом оставались постоянными, а показатели функций почек и уровня электролитов – стабильными.

Согласно результатам долгосрочного плацебо-контролируемого исследования доказана долговечность эффектов тедуглутида, поскольку среди пациентов, получавших тедуглутид в течение 24 месяцев, 60 % достигли более чем двухдневного снижения инфузий ПП в неделю по сравнению с 21 % (8/39) пациентов, получавших тедуглутид в течение 24 недель [10].

A. Amiot et al. [11] в своем исследовании установили, что адаптация кишечника может продолжаться значительно дольше, чем считалось ранее (т. е. до 5 лет после резекции), и что 10-летняя выживаемость у пациентов с СКК, зависимых от ПП, значительно хуже ($40,7 \pm 0,5$ %), чем у тех, кто от него отучается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Правильная тактика ведения пациентов с синдромом короткой кишки и комплексный мультидисциплинарный подход к их лечению способны улучшить качество жизни больных из данной категории.

Рядом исследований доказано, что аналог человеческого ГПП-2 – тедуглутид – позволяет снизить объем парентерального питания и время инфузий у детей и взрослых, а также достигнуть энтеральной автономии. Большинство нежелательных явлений, связанных с терапией, были легкой или средней степени тяжести и проявлялись в основном болями в животе.

Таким образом, многочисленные исследования продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость тедуглутида в лечении синдрома короткой кишки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pironi L., Arends J., Baxter J. et al. ESPEN Endorsed Recommendations. Definition and Classification of Intestinal Failure in Adults // Clin Nutr. 2015. No. 34, Is. 2. P. 171–180. DOI 10.1016/j.clnu.2014.08.017.
2. Weih S., Kessler M., Fonouni H., Golriz G., Hafezi M., Mehrabi A., Holland-Cunz S. Current Practice and Future Perspectives in the Treatment of Short Bowel Syndrome in Children – A Systematic Review // Langenbecks Arch Surg. 2012. Vol. 397, Is. 7. P. 1043–1051. DOI 10.1007/s00423-011-0874-8.
3. Sulkowski J. P., Minneci P. C. Management of Short Bowel Syndrome // Pathophysiology. 2014. Vol 21, Is. 1. P. 111–118.
4. McGee D. C., Gould M. K. Preventing Complications of Central Venous Catheterization // N Engl J Med. 2003. Vol. 348, Is. 12. P. 1123–1133. DOI 10.1056/NEJMr011883.
5. Revestive (Teduglutide) Summary of Product Characteristics. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, 2019.
6. Kocoshis S. A., Merritt R. J., Hill S. et al. Safety and Efficacy of Teduglutide in Pediatric Patients with Intestinal Failure Due to Short Bowel Syndrome: A 24-Week, Phase III Study // J Parenter Enteral Nutr. 2019. Vol. 44, Is. 4. P. 621–631. DOI 10.1002/jpen.1690.
7. Norsa L., Lambe C., Abi Abboud S. et al. The Colon as an Energy Salvage Organ for Children with Short Bowel Syndrome // Am J Clin Nutr. 2019. Vol. 109, Is. 4. P. 1112–1118. DOI 10.1093/ajcn/nqy367.
8. Joly F., Seguy D., Nuzzo A. et al. Six-month Outcomes of Teduglutide Treatment in Adult Patients with Short Bowel Syndrome with Chronic Intestinal Failure: A Real-World

REFERENCES

1. Pironi L., Arends J., Baxter J. et al. ESPEN Endorsed Recommendations. Definition and Classification of Intestinal Failure in Adults // Clin Nutr. 2015. No. 34, Is. 2. P. 171–180. DOI 10.1016/j.clnu.2014.08.017.
2. Weih S., Kessler M., Fonouni H., Golriz G., Hafezi M., Mehrabi A., Holland-Cunz S. Current Practice and Future Perspectives in the Treatment of Short Bowel Syndrome in Children – A Systematic Review // Langenbecks Arch Surg. 2012. Vol. 397, Is. 7. P. 1043–1051. DOI 10.1007/s00423-011-0874-8.
3. Sulkowski J. P., Minneci P. C. Management of Short Bowel Syndrome // Pathophysiology. 2014. Vol 21, Is. 1. P. 111–118.
4. McGee D. C., Gould M. K. Preventing Complications of Central Venous Catheterization // N Engl J Med. 2003. Vol. 348, Is. 12. P. 1123–1133. DOI 10.1056/NEJMr011883.
5. Revestive (Teduglutide) Summary of Product Characteristics. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, 2019.
6. Kocoshis S. A., Merritt R. J., Hill S. et al. Safety and Efficacy of Teduglutide in Pediatric Patients with Intestinal Failure Due to Short Bowel Syndrome: A 24-Week, Phase III Study // J Parenter Enteral Nutr. 2019. Vol. 44, Is. 4. P. 621–631. DOI 10.1002/jpen.1690.
7. Norsa L., Lambe C., Abi Abboud S. et al. The Colon as an Energy Salvage Organ for Children with Short Bowel Syndrome // Am J Clin Nutr. 2019. Vol. 109, Is. 4. P. 1112–1118. DOI 10.1093/ajcn/nqy367.
8. Joly F., Seguy D., Nuzzo A. et al. Six-month Outcomes of Teduglutide Treatment in Adult Patients with Short Bowel Syndrome with Chronic Intestinal Failure: A Real-World

- French Observational Cohort Study // Clin Nutr. 2020. Vol. 39, Is. 9. P. 2856–2862. DOI 10.1016/j.clnu.2019.12.019.
9. Schwartz L. K., O'Keefe S. J. D., Fujioka K. et al. Long-term Teduglutide for the Treatment of Patients with Intestinal Failure Associated with Short Bowel Syndrome // Clin Transl Gastroenterol. 2016. Vol. 7, Is. 2. P. e142. DOI 10.1038/ctg.2015.69.
10. Jeppesen P. B., Pertkiewicz M., Messing B. et al. Teduglutide Reduces Need for Parenteral Support Among Patients with Short Bowel Syndrome with Intestinal Failure // Gastroenterology. 2012. Vol. 143, Is. 6. P. 1473–1481.e3. DOI 10.1053/j.gastro.2012.09.007.
11. Amiot A., Messing B., Corcos O., Panis A., Joly F. Determinants of Home Parenteral Nutrition Dependence and Survival of 268 Patients with Non-Malignant Short Bowel Syndrome // Clin Nutr. 2013. Vol. 32, Is. 3. P. 368–374. DOI 10.1016/j.clnu.2012.08.007.
- French Observational Cohort Study // Clin Nutr. 2020. Vol. 39, Is. 9. P. 2856–2862. DOI 10.1016/j.clnu.2019.12.019.
9. Schwartz L. K., O'Keefe S. J. D., Fujioka K. et al. Long-term Teduglutide for the Treatment of Patients with Intestinal Failure Associated with Short Bowel Syndrome // Clin Transl Gastroenterol. 2016. Vol. 7, Is. 2. P. e142. DOI 10.1038/ctg.2015.69.
10. Jeppesen P. B., Pertkiewicz M., Messing B. et al. Teduglutide Reduces Need for Parenteral Support Among Patients with Short Bowel Syndrome with Intestinal Failure // Gastroenterology. 2012. Vol. 143, Is. 6. P. 1473–1481.e3. DOI 10.1053/j.gastro.2012.09.007.
11. Amiot A., Messing B., Corcos O., Panis A., Joly F. Determinants of Home Parenteral Nutrition Dependence and Survival of 268 Patients with Non-Malignant Short Bowel Syndrome // Clin Nutr. 2013. Vol. 32, Is. 3. P. 368–374. DOI 10.1016/j.clnu.2012.08.007.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Сосновская Евгения Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; заведующая консультативно-диагностической поликлиникой, врач-гастроэнтеролог, Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия.

E-mail: evg-sosnovskaya@yandex.ru

ABOUT THE AUTHOR

Evgeniya V. Sosnovskaya – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; Head, Consultative and Diagnostic Hospital, Gastroenterologist, District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia.

E-mail: evg-sosnovskaya@yandex.ru