



Гастроентерологія

Гепатологія

Колопроктологія

№ 4 (46)

листопад 2017 р.

15 000 примірників*

Передплатний індекс 37635



Член-корреспондент
НАМН України
Наталія Харченко

**25-я Объединенная
европейская
гастроэнтерологическая
неделя: крупнейший
профессиональный
форум года**

Читайте на сторінці **14**

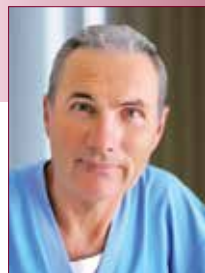
Член-корреспондент
НАМН України
Михайло Захараш

**Колопроктологія
в Україні:
сучасні реалії
та перспективи**

Читайте на сторінці **26**

Доктор медицинских наук,
профессор
Сергей Ткач

**Печень и сахарный диабет:
двунаправленные
патологические
взаимосвязи
и формирование
порочного круга**

Читайте на сторінці **29**

Доктор медичних наук,
професор
Володимир Десятерик

**Визначення
місцевих ускладнень
гострого панкреатиту
в переглянутій Атлантській
класифікації та їх вплив
на можливі втручання**

Читайте на сторінці **40**

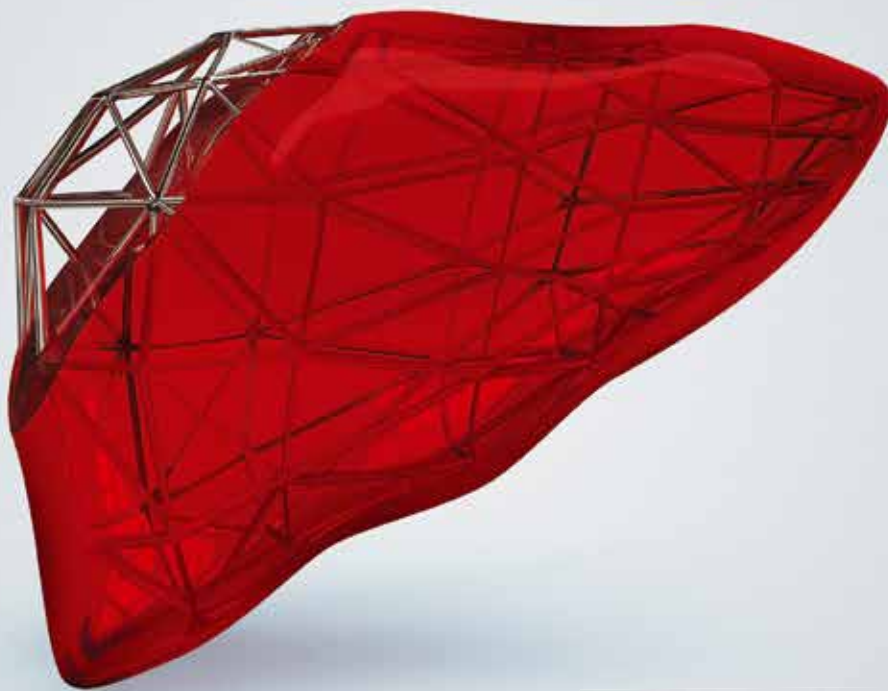
Кандидат медичних наук
Костянтин Просолєнко

**Ураження печінки
та селезінки
при лізосомальних
хворобах накопичення
у дорослих**

Читайте на сторінці **35**

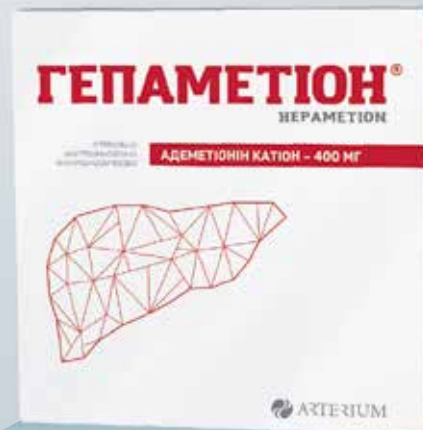
ГЕПАМЕТІОН[®]

ademetionine



ПРОГНОЗОВАНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ПЕЧІНКИ

- Є ключовою ланкою в реакціях детоксикації в печінці¹
- Стимулює регенерацію клітин та проліферацію гепатоцитів¹
- Має антиоксидантну дію¹



Склад: 1 флакон з ліофілізатом містить: діюча речовина: 5-аденозил-L-метіонін 1,4 бутандисульфат у перерахуванні на адеметіонін катіон — 400 мг; 1 ампула з розчинником містить: L-лізін, натрію гідроксид, воду для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Ліофілізат для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки. Внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. Депресивні синдроми. **Протипоказання.** Генетичні дефекти, що впливають на метиновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистемію (наприклад недостатність цистатіонін бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B₁₂). Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньовенне введення необхідно проводити дуже повільно. Готувати розчин для ін'єкцій потрібно безпосередньо перед застосуванням. **Початкова терапія.** Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: ре-

комендована доза становить 5–12 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 400 мг/добу, загальна добова доза не повинна перевищувати 800 мг. Тривалість початкової парентеральної терапії становить 15–20 днів при лікуванні депресивних синдромів та 2 тижні при лікуванні захворювань печінки. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання і визначається лікарем індивідуально. Ліофілізований порошок необхідно розчиняти в спеціальному розчиннику, що додається безпосередньо перед застосуванням. Препарат можна вводити у вигляді внутрішньом'язових або внутрішньовених ін'єкцій. Невикористану частину розчину потрібно викинути. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: здуття живота, біль у животі, діарея, сухість у роті, диспепсія, езофагіт, метеоризм, шлунково-кишковий біль, шлунково-кишкові розлади, нудота, блювання. З боку шкіри і підшкірної клітковини: гіпергідроз, свербіж, шкірні реакції, реакції у місці введення, алергічні шкірні реакції (наприклад

висипання, свербіж, кропив'янка, еритема). З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: артралгія, м'язові суди.

1. Н.В. Харченко. Адеметіонін та його роль в антиоксидантному захисті при хронічних дифузних захворюваннях печінки. — Здоров'я України, тематичний № 2, травень 2014. Інформація наведено у скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування ЛЗ Gepametion[®], ліофілізат для розчину для ін'єкцій. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського 139. РП №UA/15978/01/01 від 12.05.17 р. до 12.05.2022 р. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 30.11.2017 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей



НО-ШПА®

Є — СПАЗМУ НЕМАЄ®¹

ЕФЕКТИВНЕ РІШЕННЯ

при спазмах гладкої мускулатури,
пов'язаних із захворюваннями:²

- ▶ шлунково-кишкового тракту
- ▶ біліарного тракту
- ▶ сечового тракту
- ▶ дисменореєю



ШВИДКО ЗНІМАЄ СПАЗМ

і пов'язаний з ним абдомінальний біль³

1. Від спазмів, що спричиняють біль у животі. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НО-ШПА® форте, таблетки по 80 мг. Наказ МОЗ України № 978 від 19.12.2014 р. Регістраційне посвідчення в Україні № UA/8879/01/01 від 02.08.2013. 3. Бабак О.Я. Выбор спазмолитика для стартовой терапии при абдоминальной боли: непростой вопрос с универсальным ответом // «Здоровье Украины» — № 3 (29). — 2013 (Сентябрь).

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.
ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Житлянська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.
www.sanofi.ua, www.no-spa.ua
SAUA.DRT.17.04.0189

Ефективність д्रोтаверину гідрохлориду при синдромі подразненого кишечника

Рандомізоване контрольоване дослідження

Синдром подразненого кишечника (СПК) – функціональний гастроінтестинальний розлад, який характеризується болем у животі та змінами випорожнень за відсутності специфічної органічної патології. В економічно розвинених країнах розповсюдженість СПК, діагностованого за Римськими критеріями II, становить 10-20%, захворюваність – 1-2% на рік. За медичною допомогою звертаються приблизно 10-20% пацієнтів.

Найчастішим симптомом СПК є біль або дискомфорт у животі, що пацієнти описують як спазми, здуття, діарею та/або закреп. Причиною болю в животі традиційно вважається спазм непосмугованих м'язів кишечника, тож основою лікування СПК були та залишаються спазмолітики. Втім деякі спазмолітики, зокрема гіосціамін, дицикломін, пропантелін і мебеверин, зумовлюють різноманітні антихолінергічні побічні ефекти, що обмежує їх застосування. Натомість такий спазмолітик, як д्रोтаверин, забезпечує виражений розслаблюючий вплив на непосмуговані м'язи кишечника, що допомагає зменшити втраченість болю, та не має побічних ефектів, властивих антихолінергічним засобам.

Метою цього дослідження було оцінити ефективність ддроаверину щодо зменшення вираженості болю (частоти й вираженості), нормалізації частоти випорожнень і загального зменшення скарг пацієнтів з СПК.

Матеріал і методи

У дослідженні брали участь пацієнти з СПК, діагностовані за Римськими критеріями II. Критеріями включення були нормальні результати аналізу випорожнень на присутність паразитів і приховану кров, загального аналізу крові та печінкових тестів. Критерії виключення: вагітність, вік <18 або >80 років, лихоманка, зменшення маси тіла протягом останнього часу, органічне захворювання гастроінтестинального тракту, прийом будь-яких інших препаратів з приводу болю в животі або порушення випорожнень.

Пацієнтів рандомізували на 2 групи для прийому ддроаверину у дозі 80 мг або плацебо тричі на день. Обстеження проводили до лікування, потім щотижня протягом 28 днів. Комплаєнс оцінювали шляхом підрахунку таблеток, не використаних пацієнтами. Виразеність болю вимірювали за 4-бальною рейтинговою шкалою та 10-бальною візуальною аналоговою шкалою. Загальне зменшення вираженості симптомів окремо і незалежно оцінювали пацієнти та лікарі.

Результати

У дослідження включили 180 пацієнтів, які відповідали необхідним критеріям; 87 пацієнтів приймали ддроаверин і 93 – плацебо. На заключний візит не з'явилися 2 хворих із групи ддроаверину та 8 пацієнтів із групи плацебо, тож до фінального аналізу увійшли 170 учасників.

У пацієнтів з СПК з переважанням закрепу частота випорожнень становила <3 разів на тиждень. Дев'ятьом хворим була проведена сигмоїдоскопія для виключення органічних причин (патології не виявлено). Більшість пацієнтів цієї підгрупи

для усунення закрепу застосовували псиліум по 2 чайних ложки після вечері, інші лікарські засоби не використовувались.

Пацієнтам з СПК з переважанням діареї за потреби дозволялось приймати лоперамід у дозі 2 мг. Протягом 4 тижнів цей препарат 1 або 2 рази застосовували 12 пацієнтів групи ддроаверину та 26 – контрольної групи.

Статистичний аналіз показав, що після 2, 3 і 4 тижнів лікування частота й вираженість болю в животі були значно нижчими в групі ддроаверину порівняно з такими у групі плацебо ($p < 0,01$; рис. 1).

У групі ддроаверину частота болю значно знизилась у 22 (25,9%), 51 (60%) і 66 (77,7%) пацієнтів в кінці 2-го, 3-го й 4-го тижня лікування відповідно; в групі плацебо таких хворих було лише 8 (9,4%), 18 (21,2%) і 26 (30,6%) відповідно. Після 4 тижнів лікування вираженість болю значно знизилась у пацієнтів групи ддроаверину: у 66 (77%) порівняно з 26 (30,6%) хворих у групі плацебо.

Також була відзначена статистично значуща ($p < 0,01$) різниця на користь ддроаверину в загальному зменшенні вираженості болю в животі та інших симптомів СПК за оцінкою пацієнтів (85,9 vs 39,5%) та лікарів (82,4 vs 36,5%; рис. 2).

У групі ддроаверину нормалізація частоти випорожнень спостерігалась у 26 (30,6%) і 38 (44,7%) пацієнтів після 3 і 4 тижнів лікування відповідно, в групі плацебо – лише в 10 (11,8%) і 13 (15,3%) хворих відповідно ($p < 0,01$; рис. 3).

Легкі небажані події відзначались у 4% пацієнтів групи ддроаверину й у 3% хворих, які приймали плацебо (різниця між групами статистично не значуща; табл.); ці події не потребували відміни лікування.

Обговорення

СПК – широко розповсюджений стан, що уражає значну частину популяції з тенденцією до вищої частоти в жінок і пацієнтів молодшого віку. Хвороба

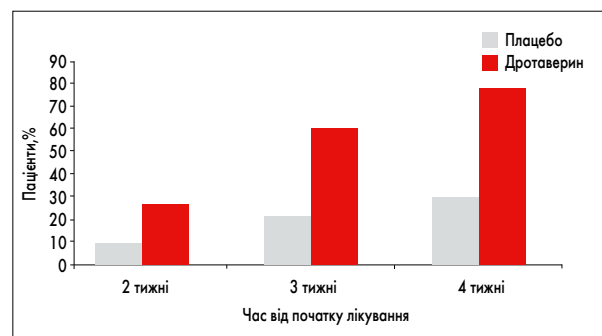


Рис. 1. Зменшення частоти й вираженості болю

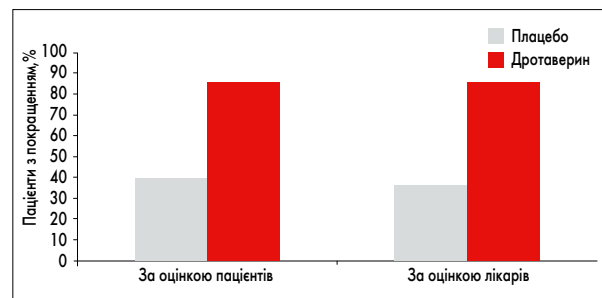


Рис. 2. Загальне покращення стану

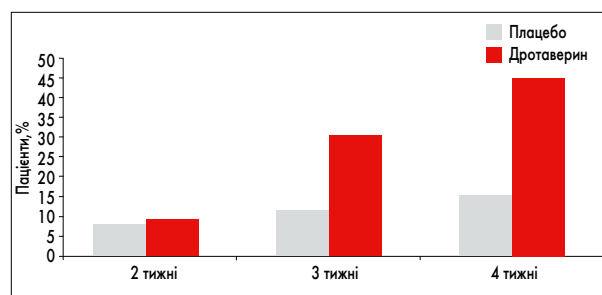


Рис. 3. Нормалізація частоти випорожнень

Небажана подія	Група ддроаверину, n (%)	Група плацебо, n (%)
Нудота	1 (1)	2 (2)
Печія	3 (4)	4 (5)
Головний біль	5 (6)	3 (4)
Загальна слабкість	0	2 (2)
Хронічна втома	0	0
Порушення сну	0	0
Запаморочення	1 (1)	0
Серцебиття	0 (0)	0
Метеоризм	3 (4)	1 (1)

створює значне навантаження на первинну та вторинну ланку медичної допомоги, асоціюється з великими економічними витратами та значно погіршує якість життя пацієнтів. Своєю чергою біль у животі є однією з найчастіших причин звернення до лікаря.

Проведене рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження показало, що в пацієнтів із СПК лікування ддроаверину гідрохлоридом у дозі 80 мг 3 рази на добу протягом 4 тижнів є значно ефективнішим за плацебо у зменшенні вираженості абдомінальних симптомів, пов'язаних із захворюванням.

У лікуванні пацієнтів з СПК застосовують багато різних засобів, зокрема проносні, препарати, які збільшують об'єм кишкового вмісту, прокінетики, спазмолітики, антагоністи серотонінових (5-HT) рецепторів, релаксанти непосмугованих м'язів, антидепрасанти та ін. Проте у більшості досліджень, у яких вивчали застосування цих препаратів, були проблеми з методологією. Як відзначив відомий американський гастроентеролог, доктор Кеннет Клейн, єдиним методом, що дозволяє достовірно оцінити терапію СПК, є рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження (K.B. Klein, 1988).

На сьогодні серед усіх клінічних досліджень, у яких оцінювали різноманітні опції лікування, лише спазмолітики послідовно демонстрували значне зменшення вираженості болю в животі – найчастішого і найбільш тяжкого симптому СПК.

Раніше у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні Рар і співавт. (1998) значне зменшення вираженості болю в животі спостерігалось у 47% пацієнтів з СПК, котрі приймали ддроаверин, порівняно з 3% хворих у групі плацебо. Mishra і співавт. (2000) встановили, що ддроаверин значно зменшував частоту й вираженість абдомінального болю у 31,4 і 71,4% пацієнтів з СПК після 2 і 4 тижнів лікування відповідно. Ці дані узгоджуються з результатами, отриманими в обговорюваному дослідженні.

Два пацієнти групи ддроаверину і 7 хворих групи плацебо вийшли з дослідження з причин, не пов'язаних із лікуванням. Легкі небажані події відзначались у 4 і 3% пацієнтів, які приймали ддроаверин і плацебо відповідно. Ці події не потребували відміни лікування. Отже, ддроаверин добре переноситься і є безпечним препаратом.

Зменшення вираженості симптомів СПК, продемонстроване в групі ддроаверину, ймовірно, досягалося завдяки розслаблюючому впливу препарату на непосмуговані м'язи тонкої кишки шляхом інгібування фосфодіестери та комплексу Ca^{2+} -кальмодулін. Спазмолітичний (антиспазматичний) ефект ддроаверину пояснює зменшення вираженості не лише діареї за рахунок подовження часу ороцекального транзиту, а й функціонального закрепу завдяки підвищенню фазових скорочень товстої кишки.

Загальновизнано, що у веденні пацієнтів з СПК необхідно застосовувати комплексний терапевтичний підхід. Ключовими елементами успішного лікування є ефективна взаємодія лікаря та хворого, пояснення пацієнтам доброякісної природи захворювання та відповідні дієтичні рекомендації. Фармакотерапія має бути спрямована на основні симптоми, а особливу увагу слід звертати на побічні ефекти, які можуть нівелювати користь від втручання. У цьому та багатьох інших дослідженнях були отримані докази, що свідчать про високу ефективність ддроаверину у зменшенні вираженості болю в животі – симптому, який найбільше турбує пацієнтів з СПК.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Rai R.R., Dwivedi M., Kumar N. Efficacy and Safety of Drotaverine Hydrochloride in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. Saudi J Gastroenterol. 2014 Nov-Dec; 20 (6): 378-382.

Переклад з англ. **Олексій Терещенко**



URSODEOXYCHOLIC ACID

УРСОХОЛ®

50/100
КАПСУЛ

ВІЛЬНИЙ РУХ ЖОВЧІ!

**ЗНИЖУЄ НАСИЧЕНІСТЬ
ЖОВЧІ ХОЛЕСТЕРИНОМ¹**

**ПОКРАЩУЄ СЕКРЕТОРНУ
ЗДАТНІСТЬ ГЕПАТОЦИТІВ¹**

**ЕФЕКТИВНИЙ ПРИ
ЗАХВОРЮВАННЯХ
ПЕЧІНКИ ТА ХОЛЕСТАЗИ¹**

УРСОХОЛ®. **Склад:** діюча речовина: ursodeoxycholic acid; 1 капсула містить урсодеооксихолієвої кислоти 250 мг; **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при біліарній патології. Код АТС A05A A02. Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. Код АТС A05B. **Показання.** Розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів розміром не більше 15 мм у діаметрі у хворих із функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на присутність у ньому жовчного(их) каменя(нів). Лікування гастриту з рефлюксом жовчі. Симптоматичне лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенованого цирозу печінки. Для лікування гепатобіліарних розладів при муковісцидозі у дітей віком від 6 до 18 років. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якої речовини, що входить до складу лікарського засобу. Гостре запалення жовчного міхура або жовчних проток. Непрохідність жовчних проток (закрупка загальної жовчної протоки або протоки міхура). Часті епізоди печінокових колік. Рентгенконтрастні кальцифіковані камені жовчного міхура. Порушення скоротливості жовчного міхура. Невдалий результат портоентеростомії або відсутність адекватного жовчного відтоку у дітей з атрезією жовчних шляхів. **Фармакологічні властивості.** Фармакокінетика. Незначну кількість урсодеооксихолієвої кислоти знайдено у жовчі людини. Після перорального застосування урсодеооксихолева кислота знижує насиченість жовчі холестерином, пригнічуючи його поглинання у кишечнику і знижуючи секрецію холестерину в жовч. Можливо, завдяки дисперсії холестерину та утворенню рідких кристалів відбувається поступове розчинення жовчних каменів. Згідно з сучасними даними вважають, що ефект урсодеооксихолієвої кислоти при захворюваннях печінки та холестази обумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною урсодеооксихолевою кислотою, покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами. **Побічні реакції.** У клінічних дослідженнях були частими повідомлення про пастоподібні випорожнення або діарею під час лікування урсодеооксихолевою кислотою. Дуже рідко при лікуванні первинного жовчного цирозу відзначався сильний абдомінальний біль з локалізацією у правому підребер'ї. Дуже рідко при лікуванні урсодеооксихолевою кислотою можлива кальцифікація жовчних каменів. Під час терапії розвинених стадій первинного біліарного цирозу дуже рідко спостерігалася декомпенсація цирозу печінки, яка частково регресувала після припинення лікування. Дуже рідко можливі алергічні реакції, включаючи висипання, кропив'янку. **Діти.** Для розчинення холестеринових жовчних каменів, лікування гастриту з рефлюксом жовчі та симптоматичного лікування ПБЦ. Немає принципових вікових обмежень для застосування Урсохолу® дітям, але якщо дитина важить менше ніж 47 кг та/або якщо дитина має труднощі з ковтанням, рекомендується застосовувати препарат у формі суспензії. Для лікування гепатобіліарних розладів при муковісцидозі. Застосовувати дітям віком від 6 до 18 років. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/9018/01/01 від 13.09.2013. Інформація приведена в скороченні. Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.

Джерело інформації: ¹ Інструкція для медичного застосування препарату УРСОХОЛ®

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця



Новые возможности в терапии заболеваний гепатобилиарной системы

9 и 10 ноября 2017 года в г. Днепре состоялась научно-практическая конференция «Полиморбидная патология органов пищеварения в практике семейного врача». Значительная доля докладов, представленных в рамках научной программы, была посвящена проблемам ведения пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы. Обзор некоторых из них приведен ниже.



Заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак в своем докладе обозначил возможности использования урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в терапии коморбидных состояний.

— В последние годы врачи разных специальностей все чаще в своей практике имеют дело с пациентами с коморбидной патологией. Под ко-

морбидностью понимают наличие у больного нескольких заболеваний. Это понятие предложил еще в 1970 г. американский врач A.R. Feinstein. Коморбидность затрудняет диагностику и лечение болезней, увеличивает продолжительность госпитализаций, число осложнений и затраты на лечение, часто приводит к инвалидизации, усложняет контроль эффективности проводимой терапии. Сегодня, как правило, приходится иметь дело не с одним, а с несколькими хроническими заболеваниями, поскольку сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания все чаще сопровождаются хроническими гепатитами, холециститами, желчекаменной болезнью (ЖКБ).

Ведение пациентов с ЖКБ представляет определенные трудности не только из-за наличия коморбидной патологии, но и ввиду вариативности клинической картины. Последняя обусловлена расположением желчных камней. Подвижные камни, расположенные в теле желчного пузыря, могут вклиниваться в устье пузыря и провоцировать желчную колику. Камни в пузырном протоке и общем желчном протоке становятся причиной желтухи. Если камень обтурирует общий желчный проток и проток поджелудочной железы, возможно проявление клинической симптоматики острого панкреатита.

Наиболее предпочтительным консервативным методом лечения ЖКБ является использование препаратов УДХК. УДХК — физиологический компонент желчи человека, который представляет собой третичную желчную кислоту и составляет порядка 1% желчи. УДХК обладает рядом разнонаправленных эффектов: повышает пул гидрофильных желчных кислот, оказывает цитопротективное, иммуномодулирующее, антиоксидантное и холеретическое действие, имеет антифибротический эффект.

Каким образом УДХК растворяет камни, образованные из нерастворимого холестерина? В нормальной желчи холестерин «упакован» в мицеллы — надмолекулярные цилиндрические структуры, оболочка которых состоит из желчных кислот, а сердцевина содержит холестерин и лецитин. Оптимальная пропорция компонентов желчи приводит к блокированию кристаллообразующих свойств холестерина. Нормализация состава желчи у пациентов с ЖКБ способствует постепенному растворению холестериновых камней, холестерин при этом слой за слоем отделяется с рыхлой поверхности камня и перемещается в кишечник.

Растворению подлежат только холестериновые (рентген-негативные) камни, размер которых не превышает 2 см, а суммарный объем — не более половины объема желчного пузыря. Растворение камней возможно при условии сохранной функции желчного пузыря, полной проходимости желчевыводящих путей и отсутствия выраженных воспалительных явлений в желчном пузыре и желчных протоках. Длительность приема УДХК для достижения литолитического эффекта составляет от 6 до 24 мес. Однако уменьшение выраженности клинических симптомов можно наблюдать уже через 2-3 недели: снижаются уровни билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы, аланин- и аспартатаминотрансферазы (АЛТ и АСТ), гамма-глобулинов и С-реактивного белка, уменьшается кожный зуд, снижаются уровни сывороточных маркеров фиброза. В долгосрочной перспективе при длительном приеме УДХК удается достичь замедления прогрессирования заболевания, существенно увеличить продолжительность жизни больных, улучшить их субъективный статус и самочувствие, качество жизни.

Препарат **Урсохол®** фармацевтической фирмы «Дарница» (Украина) — оптимальный препарат УДХК, сочетающий высокое качество и доступную для украинских пациентов цену. Урсохол показан к применению при:

- остром и хроническом активном гепатите с холестатическим синдромом;
- токсических поражениях печени различного генеза;
- первичном билиарном циррозе печени;
- первичном склерозирующем холангите;
- дискинезии желчевыводящих путей;
- ЖКБ.

Возвращаясь к теме коморбидности, следует отметить, что одними из наиболее частых коморбидных состояний у гастроэнтерологических больных являются артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Эти заболевания широко распространены в популяции, поэтому часто сопровождают патологию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В подобных случаях эффективным инструментом в арсенале гастроэнтеролога и семейного врача является препарат **Т-Триомакс** («Дарница», Украина).

Т-Триомакс — комплексный препарат, содержащий морфолиниевую соль тиазотной кислоты. **Т-Триомакс** оказывает антиишемическое, мембраностабилизирующее, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие. Морфолиниевая соль тиазотной кислоты предотвращает разрушение гепатоцитов, снижает степень жировой инфильтрации и распространения центрлобулярных некрозов печени. **Т-Триомакс** способствует процессам репаративной регенерации гепатоцитов, нормализует белковый, углеводный, липидный и пигментный обмен. Этот препарат целесообразно применять в комплексном лечении хронического гепатита, алкогольного гепатита, фиброза и цирроза печени. Доказана эффективность **Т-Триомакса** в лечении пациентов с циррозом и гепатитом любой этиологии.

Вместе с тем **Т-Триомакс** обладает рядом кардиопротективных свойств (активирует антиоксидантную защиту, улучшает метаболизм миокарда, снижает чувствительность миокарда к катехоламинам, улучшает реологические свойства крови), которые могут быть использованы в лечении пациентов с коморбидностью заболеваний ЖКТ и ИБС, нарушениями сердечного ритма.

Подводя итог, необходимо отметить, что холестатические заболевания часто сочетаются с болезнями других органов и систем. УДХК (**Урсохол®**) — универсальный препарат выбора с доказанной эффективностью и безопасностью для лечения всех холестатических заболеваний печени. Новые возможности открываются при использовании препарата **Т-Триомакс** на основе морфолиниевой соли тиазотной кислоты, учитывая его гепато- и кардиопротекторные свойства.



Профессор кафедры терапии, инфекционных болезней и дерматовенерологии последилового образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, доктор медицинских наук Елена Юрьевна Губская в своем докладе провела параллели между алкогольной болезнью печени (АБП) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

— В структуре заболеваний печени наибольший удельный вес имеют

НАЖБП и АБП. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире самыми пьющими являются жители стран Европейского союза, где более 1/5 населения в возрасте старше 15 лет сообщает об эпизодическом употреблении алкоголя в больших количествах (60 г или более чистого этанола за один раз) как минимум раз в неделю. Риск умереть по причине, связанной с употреблением алкоголя, для жителей восточной части Европейского региона в 7 раз выше, чем для тех, кто живет в его средиземноморской части.

Клинические проявления АБП неспецифичны, на стадии стеатоза печени — скудные: гепатомегалия, чувство переполнения и тяжести, дискомфорта в животе. У 10-20% пациентов с АБП формируется алкогольный гепатит, который проявляется абдоминальной болью, кожным зудом, желтухой, лихорадкой, тошнотой, диареей. У 10-30% лиц, злоупотребляющих алкоголем, формируется цирроз печени с характерной клинической картиной печеночной недостаточности. Формирование цирроза происходит при употреблении этанола на протяжении более 20 лет в дозе 100-120 г/день и более; у женщин — в течение 12-15 лет при употреблении 60-80 г/день указанного объема. Отличительной особенностью клинической картины АБП являются системные, полиорганные последствия хронической алкогольной интоксикации, такие как хронический алкогольный панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, алкогольная энтеропатия и синдром избыточного бактериального роста (СИБР). Эти состояния приводят к мальабсорбции и эндотоксемии, а также к ускорению прогрессирования заболевания.

Сегодня в течении АБП отмечаются значительные изменения, что связано с изменениями характера питания (употребление жирной пищи, фастфуда, избыток глютена, переизбыток). Около 1/3 больных АБП имеют повышенный индекс массы тела (ИМТ). Это можно объяснить добавочными

«алкогольными» калориями (1,0 этанола = 7 ккал), стимулированием кислотопродукции алкоголем, что приводит к повышению аппетита, а также неконтролируемому потреблением пищи, содержащей избыточное количество животных жиров.

При избытке жировой ткани, как правило, отмечается активное продуцирование свободных радикалов, фактора некроза опухоли (ФНО) и профиброгенных веществ (ангиотензин II, катехоламины, нейропептид Y и лептин). На этом этапе прослеживаются общие компоненты патогенеза НАЖБП и АБП, к которым относятся окислительный стресс, поражение фосфолипидов мембран митохондрий и нарушение системного и клеточного звеньев липидного обмена. Вероятно, общими являются также такие факторы прогрессирования болезни, как ожирение, инсулинорезистентность, гиперлипидемия, нарушение кишечного пищеварения.

Лечение АБП должно включать:

- применение кортикостероидов;
- антицитокиновую терапию;
- применение S-аденозилметионина;
- нутритивную поддержку;
- прекращение приема алкоголя.

Учитывая роль ФНО в патогенезе алкогольного гепатита, обоснованным представляется применение антицитокиновых препаратов. В клинических исследованиях была показана эффективность пентоксифиллина — ингибитора фосфодиэстеразы, который модулирует транскрипцию гена ФНО. Пентоксифиллин рекомендован Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) и Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (AASLD) как терапия первой линии у больных с тяжелым алкогольным стеатогепатитом наряду с кортикостероидами.

Назначение пентоксифиллина в дозе 1200 мг/сут в течение длительного времени приводило к повышению выживаемости пациентов с острым алкогольным гепатитом. При включении пентоксифиллина в комплексную терапию пациентов с алкогольным панкреатитом и циррозом печени достоверно снижался уровень косвенных маркеров фиброза (АЛТ, соотношение ГГТП/АЛТ), а также значительно уменьшалась активность фосфолипазы A2 (В.Г. Мишук, 2015).

Метаанализ, проведенный Singh и соавт. (2015), показал, что пентоксифиллин приводит к снижению фиброза у пациентов с НАЖБП, ингибирует множество провоспалительных цитокинов, в частности ФНО, обладает антиоксидантным эффектом, уменьшая образование свободных радикалов кислорода и увеличивая синтез глутатиона в печени. Juan Du и соавт. (2014) провели метаанализ с включением 5 исследований, в которых пентоксифиллин назначали пациентам с НАЖБП. Согласно его результатам, терапия пентоксифиллином приводила к потере лишнего веса, улучшению функции печени и позитивным гистологическим изменениям у пациентов с НАЖБП. Таким образом, использование пентоксифиллина может рассматриваться как новый вариант лечения АБП и НАЖБП.

В Украине разработан инфузионный, потенцированный электролитами препарат пентоксифиллина **Пентотрен**.

Пентотрен — это готовая внутривенная инфузия в современном полипропиленовом флаконе, не требующем вентилиционного прокола. 1 мл раствора **Пентотрен** содержит 0,5 мг пентоксифиллина и вспомогательные вещества: натрия хлорид, калия хлорид, кальция хлорид дигидрат, магния хлорид гексагидрат, натрия лактата раствор, воду для инъекций.

В соответствии с действующим унифицированным протоколом первичной, вторичной (специализированной) помощи при алкогольном гепатите (приказ МЗ Украины от 06.11.2014 № 826) пациентам с АБП показаны мембраностабилизирующие препараты, в том числе УДХК в дозе 13-15 мг/кг в течение 3-6 мес. Препаратом выбора в таких случаях является **Урсохол®** — высококачественный отечественный препарат УДХК, производимый в капсулах по 250 мг № 50 и № 100.

УДХК (**Урсохол®**) при АБП и НАЖБП уменьшает экспрессию антигенов гистосовместимости HLA на гепатоцитах и холангиоцитах, снижает продукцию провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1, -2, -6, ФНО, ингибирует пролиферативную активность фибробластов, стимулируемую фактором роста тромбоцитов. Кроме того, УДХК подавляет апоптоз, вызванный токсичными жирными кислотами, блокирует высвобождение свободных радикалов и подавляет процессы перекисного окисления липидов.

Таким образом, НАЖБП и АБП имеют сходные звенья патогенеза и общие факторы прогрессирования. В лечении этих заболеваний также отмечается общность терапевтических подходов. **Пентотрен** (пентоксифиллин) и **Урсохол®** (УДХК) показаны пациентам с АБП и НАЖБП для предотвращения прогрессирования заболевания печени, сохранения печеночной функции и замедления развития фиброза.

Подготовила Мария Маковецкая



Галина Фадееенко: «Сегодня печени отводится центральная роль в развитии болезней метаболизма»

Распространенность таких «болезней цивилизации», как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет (СД) 2 типа, ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), в развитых странах мира давно приобрела угрожающий характер неинфекционной эпидемии. Универсальным и ключевым звеном их патогенеза являются разнообразные нарушения обмена веществ, в первую очередь липидов и углеводов. Несбалансированное питание, постоянные стрессы и низкая физическая активность способствуют возникновению нарушений в работе метаболически активных органов, прежде всего печени. Именно этому органу принадлежит ведущая роль в регуляции метаболизма липидов и поддержании физиологического уровня глюкозы в крови. Поэтому нарушения функции печени закономерно приводят к развитию метаболических расстройств, а метаболические заболевания, в свою очередь, обязательно усугубляют течение структурно-функциональной патологии печени любой этиологии. Таким образом, между нарушениями функции печени и метаболическими расстройствами существует сложная двусторонняя взаимосвязь – каждое из них может быть как причиной, так и следствием другого. Изучение роли печени в генезе таких метаболических нарушений, как инсулинорезистентность (ИР), дислипидемия, гипергликемия и других, приводящих к формированию эндотелиальной дисфункции и поддерживающих субклиническое воспаление, позволило ученым глубже исследовать внутренний механизм формирования болезней метаболизма и их фатальных осложнений.

О роли нарушений структурно-функционального состояния печени в развитии и прогрессировании болезней метаболизма, а также о возможностях фармакотерапевтического влияния на это важнейшее звено их этиопатогенеза мы беседовали с авторитетным отечественным ученым и экспертом в области внутренней медицины – директором Государственного учреждения (ГУ) «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины», доктором медицинских наук, профессором Галиной Дмитриевной Фадееенко.



Г.Д. Фадееенко

? Уважаемая Галина Дмитриевна, расскажите, пожалуйста, об основных причинах возникновения метаболических расстройств и об участии печени в процессах обмена веществ.

– Метаболизм – это сложный комплекс различных биохимических и энергетических процессов, которые обеспечивают нормальную жизнедеятельность организма.

Патогенетической основой нарушения метаболизма является изменение взаимодействия веществ, которые участвуют в процессах обмена, их избыток или недостаток, нарушения реакций их превращения, которые приводят к накоплению различных промежуточных соединений и к образованию вредных для организма конечных продуктов обмена.

Основными причинами нарушения обмена веществ считаются несбалансированное, неполноценное питание, изменение функционирования эндокринных желез, недостаточная физическая активность и, конечно же, генетическая предрасположенность. Традиционно выделяют нарушения белкового, липидного, углеводного обмена, а также нарушения обмена витаминов и минералов – однако это весьма условное деление, поскольку все метаболические процессы тесно взаимосвязаны между собой и влияют друг на друга. Данное обстоятельство, разумеется, обязательно следует учитывать при ведении пациентов с метаболическими нарушениями.

Сегодня печени отводится центральная роль в развитии болезней метаболизма. Это обусловлено ее прямым участием во всех видах обмена веществ. Так, именно печень играет ведущую роль в поддержании физиологической концентрации глюкозы в крови посредством глюконеогенеза, синтеза гликогена, его депонирования и расщепления. То же самое можно сказать и о роли печени в регуляции обмена липидов – именно в этом органе происходят процессы окисления жирных кислот, синтеза триглицеридов и фосфолипидов, а также холестерина и транспортных форм липопротеинов. Кроме того, в печени синтезируются желчные кислоты, при дефиците которых переваривание жиров практически не происходит. Одной из основных функций печени считается участие в синтезе белков – как белков плазмы крови (фибриногена, альбуминов, α - и β -глобулинов и др.), так и собственных белков. Именно в печени происходят процессы детоксикации различных метаболитов, ксенобиотиков и лекарственных веществ. Таким образом, печень является центральным органом метаболизма, где создается единый обменный энергетический пул практически для всех классов веществ.

? Каковы современные представления о роли печени в патогенезе болезней метаболизма, которые сегодня столь распространены?

– К числу метаболических нарушений и заболеваний сегодня относят атеросклероз и различные его клинические проявления (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, артериальная гипертензия, когнитивные нарушения сосудистого генеза), ожирение, СД 2 типа, а также НАЖБП. Все эти заболевания имеют общие механизмы развития, ключевым из которых является нарушение метаболизма холестерина в печени. Проведенные в последние годы исследования показали, что повышение содержания холестерина липопротеинов атерогенных фракций опосредовано окислительным стрессом, приводящим к нарушению функционирования эндоплазматического ретикула гепатоцитов, который контролирует биосинтез холестерина и липидов. Кроме того, недавние экспериментальные исследования продемонстрировали, что именно гиперхолестеринемия и ретикулярные дистресс-реакции являются главными факторами патогенеза развития вышеперечисленных болезней метаболизма, а также некоторых нейродегенеративных заболеваний, заболеваний почек и бесплодия.

Говоря о роли печени в патогенезе метаболических заболеваний, нельзя не упомянуть о том факте, что метаболические процессы в гепатоцитах осуществляются в тесной связи с функционированием кишечного микробиома, который сегодня рассматривается как самостоятельный метаболически активный орган. По сути, печень и кишечник создают единую систему метаболизма организма, в которой изменение структуры и функции обоих органов неразрывно связаны между собой и оказывают взаимное влияние. Эту взаимосвязь можно четко проследить на примере ССЗ. Поступающий в кишечник химус с высоким содержанием L-карнитина и фосфатидилхолина метаболизируется в нем в холин. Последний преобразуется кишечной микробиотой в триметиламин, который окисляется ферментами печени до триметиламина оксида. Именно триметиламина оксид в настоящее время рассматривается как важный триггерный фактор развития атеросклеротического поражения сосудов, а его высокий уровень в крови коррелирует с повышенным риском ССЗ. Кроме того, доказано, что изменение состава кишечного микробиома, обусловленное несбалансированным рационом, может приводить к транслокации бактерий и избыточному поступлению продуктов их жизнедеятельности в системный кровоток, что способствует системному воспалению,

развитию эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и ССЗ. Эти новые научные данные, полученные в последние годы, дают все основания рассматривать сочетанное нарушение метаболических функций печени и кишечного микробиома в качестве главного патогенетического механизма развития атеросклероза и ССЗ.

На липидный и углеводный обмен также оказывает влияние ряд других факторов. Так, хорошо известно, что эти процессы регулируются тиреоидными гормонами: при тиреотоксикозе наблюдается повышение уровня глюкозы крови, а гипотиреоз сопровождается снижением продукции глюкозы, развитием атерогенной дислипидемии, а также возникновением и прогрессированием НАЖБП. Развитию хронического системного воспаления и формированию ИР способствуют избыточная масса тела и ожирение. У таких пациентов увеличение поступления в печень свободных жирных кислот, источником которых является висцеральная жировая ткань, приводит к резкой активации синтеза медиаторов воспаления (С-реактивного белка и фактора некроза опухоли) и развитию атерогенной дислипидемии. При этом накопление жира происходит также в нежировых тканях и органах (сосудах, мышцах, поджелудочной железе, ткани печени, эпикарде), вследствие чего снижается их чувствительность к инсулину. Исследования последних лет показали, что висцеральное ожирение является фактором риска развития обструктивного апноэ сна и внезапной коронарной смерти во сне.

Таким образом, с одной стороны, печень является органом-мишенью при метаболических заболеваниях, а с другой стороны – нарушения ее структурно-функционального состояния выступают ключевым фактором прогрессирования самих болезней метаболизма.

? Чем обусловлено пристальное внимание ученых и клиницистов к такому метаболическому заболеванию, как НАЖБП?

– Прежде всего это связано с тем, что в настоящее время в экономически развитых странах мира НАЖБП вышла на первое место по распространенности в структуре хронических заболеваний печени. Данные зарубежных эпидемиологических исследований свидетельствуют, что в США и Европе НАЖБП имеет место почти у трети взрослого населения. Согласно прогнозам, уже к 2030 г. НАЖБП станет наиболее частым показанием к трансплантации печени (C.D. Byrne, G. Tagher, 2015). Однако в течение последнего десятилетия было выявлено, что клиническое бремя НАЖБП не ограничивается лишь заболеваемостью и смертностью, связанными непосредственно с патологией печени. Постоянно увеличивается массив доказательных данных, свидетельствующих о том, что НАЖБП представляет собой мультисистемное заболевание, при котором помимо собственно печени поражаются и другие органы, а также нарушается нормальное функционирование целого ряда регуляторных

путей. Например, установлено, что НАЖБП значимо повышает риск возникновения СД 2 типа, ССЗ и их осложнений, хронической болезни почек, а также злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, молочной и предстательной желез. Хотя патологический процесс, развивающийся в печени при НАЖБП, первоначально нарушает структуру и функцию гепатоцитов, в конечном итоге приводя к формированию фиброза/цирроза печени, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы, большинство пациентов с НАЖБП умирают не от этих осложнений, а от ССЗ. Риск развития ССЗ и СД 2 типа повышается параллельно увеличению фоновой тяжести НАЖБП. Более того, долгосрочные проспективные исследования указывают на то, что НАЖБП является независимым предиктором фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Поэтому сегодня мы можем рассматривать НАЖБП как центральное проявление нарушения процессов метаболизма, а ее ранее диагностирование и своевременное терапевтическое вмешательство — как основополагающие элементы первичной профилактики ССЗ и их осложнений.

Почему же так происходит? Каковы механизмы развития ССЗ при НАЖБП?

— НАЖБП тесно связана с ИР, оксидативным стрессом и хроническим системным воспалением и включает широкий спектр заболеваний печени, варьирующих от стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), течение которого зачастую осложняется развитием фиброза и цирроза печени. НАЖБП традиционно рассматривается как печеночное проявление метаболического синдрома, с которым она имеет несколько общих характеристик. Однако недавно полученные данные свидетельствуют, что взаимосвязь между НАЖБП и компонентами метаболического синдрома (в особенности, СД 2 типа, гипертензией и ССЗ) более сложна, чем считалось ранее: НАЖБП связана с повышением кардиоваскулярного риска независимо от широкого спектра факторов риска метаболического синдрома. В ходе ретроспективных и проспективных клинических исследований получены доказательства статистически стойкой ассоциации между НАЖБП и субклинической манифестацией атеросклероза (увеличенная толщина комплекса «интима—медиа», эндотелиальная дисфункция, повышенная артериальная жесткость, нарушение функции левого желудочка и кальцификация коронарных артерий). Сегодня уже не вызывает сомнений тот факт, что пациенты с НАСГ подвержены более высокому риску развития ССЗ, чем, например, лица со стеатозом печени. Это подчеркивает ту роль, которую играет хроническое воспаление в патогенезе атеросклероза у данной категории больных.

А каковы возможные механизмы ассоциации гипотиреоза и НАЖБП?

— Согласно данным систематического обзора 11 клинических исследований (А. Eshraghian, А.Н. Jahromi, 2014), распространенность гипотиреоза в популяции пациентов с НАЖБП/НАСГ достаточно высока и составляет от 15,2 до 36,3%. Исследования показали, что чем больше у пациента выражена тиреоидная недостаточность, тем выше вероятность наличия НАЖБП, и тем быстрее она прогрессирует. Эта взаимосвязь подтверждена и в ходе нашего клинического исследования, проведенного на базе ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины»: показано, что у пациентов с сочетанием НАЖБП и субклинического гипотиреоза индексы ИР и уровни аланин-аминотрансферазы были почти в 2 раза выше, чем у пациентов с изолированной НАЖБП.

Расскажите, пожалуйста, о связи НАЖБП и СД 2 типа.

— Согласно данным клинических исследований, среди пациентов с СД 2 типа распространенность НАЖБП достоверно выше, чем среди лиц без данной патологии. НАЖБП выявляется практически у каждого пациента с сочетанием СД 2 типа и ожирения. У таких пациентов очень высок риск

прогрессирования заболевания печени. Однако риск развития СД 2 типа также тесно ассоциируется с наличием НАЖБП, степенью ее тяжести и осложнениями; при этом данная взаимосвязь отмечается независимо от уровней печеночных трансаминаз. С учетом этих данных в опубликованных в прошлом году рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) указывается, что у всех пациентов с НАЖБП (независимо от массы тела) необходимо проводить скрининг СД 2 типа, а у пациентов с СД 2 типа — обследование на наличие НАЖБП (независимо от уровней печеночных трансаминаз). Кроме того, поскольку сегодня СД 2 типа рассматривают как эквивалент существования у пациента клинически выраженного ССЗ, данная категория больных нуждается в регулярном кардиологическом обследовании и интенсивной профилактике кардиоваскулярных осложнений, основой которой по праву считаются модификация образа жизни и медикаментозная коррекция нарушений липидного и углеводного обмена.

Помимо НАЖБП, важно также отметить и значение в развитии СД 2 типа такого инфекционного заболевания, как вирусный гепатит С (ВГС). Сегодня получены убедительные доказательства, свидетельствующие о том, что сочетание НАЖБП и ВГС играет ключевую роль в возникновении у таких пациентов СД 2 типа. В свою очередь, СД 2 типа оказывает крайне неблагоприятное влияние на клиническое течение этих заболеваний печени, что приводит к повышению риска смерти от всех причин, а также смерти от осложнений со стороны печени и сердечно-сосудистой системы. Так, в последние годы была подтверждена ключевая роль ВГС-ассоциированного стеатоза печени в развитии ИР и СД 2 типа (S. Ballestri et al., 2016). При этом распространенность стеатоза печени у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, значительно выше, чем в общей популяции, и составляет примерно 40–85% (K. Yasui et al., 2010). Инфицирование вирусом гепатита С повышает риск возникновения СД 2 типа в 2 раза по сравнению с таковым у лиц, инфицированных вирусом гепатита В и здоровых лиц (D.L. White et al., 2008). Результаты систематического анализа 9 исследований показали, что у пациентов с хроническим ВГС сопутствующий СД ассоциирован с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (Н.К. Dyal et al., 2016). Таким образом, тесная патогенетическая взаимосвязь между НАЖБП и ВГС на фоне СД 2 типа приводит к быстрому прогрессированию поражения печени с возникновением органоспецифических осложнений, а также существенно повышает риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы из-за активного развития атеросклероза.

Можно ли достигнуть восстановления структуры и метаболических функций печени, а также замедления темпов прогрессирования НАЖБП?

— Безусловно, это возможно при условии активного терапевтического вмешательства — как немедикаментозного, так и медикаментозного — на ранних стадиях заболевания. Основой лечения НАЖБП является прежде всего модификация образа жизни, подразумевающая строгое соблюдение принципов здорового питания и регулярное выполнение физических упражнений. У пациентов с повышенным риском развития фиброза печени уже на ранних стадиях НАЖБП целесообразна медикаментозная терапия, при этом с учетом исходно нарушенных метаболических функций печени используемые лекарственные средства должны характеризоваться высоким профилем безопасности. В этой связи особый интерес вызывают возможности применения у пациентов с НАЖБП такого известного гепатопротектора, как адеметионин. Он синтезируется в организме из аминокислоты метионина, поступающей с пищей. Адеметионин содержится во всех средах организма (в наибольшей концентрации — в печени и мозге) и играет ключевую роль в метаболических процессах посредством участия в реакциях трансметилирования, транссульфатирования и трансаминирования. Нарушения метаболизма адеметионина и его дефицит имеют место при целом ряде

заболеваний и прежде всего — при патологии печени (в том числе — при НАЖБП) и метаболических расстройствах, что обосновывает целесообразность экзогенной компенсации его дефицита. Адеметионин известен своим холеретическим и холекинетическим эффектами, выраженными детоксикационными и антидепрессивными свойствами. Он играет важную роль в обеспечении регенерации гепатоцитов, оказывает антиоксидантное и антифиброзирующее действие. Введение адеметионина в виде лекарственного препарата с одной стороны восполняет дефицит эндогенного адеметионина, а с другой — стимулирует его выработку в организме. Подтверждено, что метаболизм экзогенного адеметионина происходит по тому же пути, что и эндогенного, поэтому он характеризуется высоким профилем безопасности и может применяться достаточно длительное время. При НАЖБП особенно востребована способность адеметионина повышать уровень глутатиона — мощного антиоксиданта, играющего важнейшую роль в реализации детоксикационной функции печени. Адеметионин препятствует развитию стеатоза печени и уменьшает его выраженность у пациентов с НАЖБП, в том числе — у больных с ожирением. У пациентов с СД назначение адеметионина в комплексном лечении оказывает положительное воздействие на клиническую картину диабетической энцефало- и ангиопатии. Лечение адеметионином является курсовым; в условиях стационара препарат, как правило, сначала вводится парентерально, а затем осуществляется переход на прием таблетированной формы. С учетом сегодняшних экономических реалий немаловажное значение для пациентов с болезнями метаболизма, которые обычно получают длительное лечение несколькими лекарственными средствами, приобретает стоимость фармакотерапии. В этой связи отрадно отметить, что совсем недавно в распоряжении практикующих врачей Украины появился отечественный препарат адеметионина — Гепаметион® производства корпорации «Артериум». На сегодняшний день он доступен в форме для парентерального применения.

Подытоживая все вышесказанное, какие практические уроки должны вынести практикующие врачи из имеющихся сегодня новых научных данных о роли печени в развитии болезней метаболизма?

— Необходимо четко понимать, что печень, с одной стороны, представляет собой орган-мишень, ткань которого неизбежно поражается в результате нарушений метаболизма, а с другой стороны — именно она является ключевым «участником» патогенеза самих метаболических заболеваний и тем его звеном, на которое мы можем и должны эффективно воздействовать. Улучшение структурного состояния печени, коррекция ее нарушенных метаболических функций сегодня являются важнейшими элементами комплексного ведения пациентов с болезнями метаболизма. Ранее бытовавшее представление о стеатозе печени и НАСГ как о «безобидных и относительно доброкачественных» состояниях безвозвратно ушло в прошлое. Сегодня каждому пациенту, у которого диагностирована НАЖБП в любой стадии, должно быть проведено полноценное лабораторно-инструментальное обследование с целью активного выявления ССЗ, СД 2 типа и дисфункции щитовидной железы. В свою очередь, у каждого пациента с диагностированным ССЗ, СД 2 типа, ожирением, дисфункцией щитовидной железы следует прицельно выявлять НАЖБП.

Специфические изменения образа жизни (соблюдение рекомендаций по питанию, регулярное выполнение физических упражнений, лечение сопутствующих заболеваний) и активные фармакотерапевтические вмешательства (применение инсулиносенситайзеров, антиоксидантов, гепатоцитопротекторов) способны предотвратить развитие будущих атеросклеротических осложнений у пациентов с НАЖБП на ранних стадиях, снизить кардиоваскулярную заболеваемость и смертность, а также замедлить темпы прогрессирования самого заболевания печени.

Подготовила Елена Терещенко

Ентерожерміна®

Подвійна дія пробіотика
для здорового животика!¹



Відновлює нормальну

пригнічує патогенну

мікрофлору кишечника¹

- **З першого дня прийому антибіотиків!³**
попереджує діарею, біль у животі та нудоту⁴
- **Імуномодуюча активність**
сприяє швидшому одужанню⁵
- **Широка протимікробна дія**
вже через 2 год. (зокрема пригнічує ріст *Clostridium difficile*)⁶



Капсули⁷

Дітям від 5 років по 1–2 капсули на добу

Готова до вживання оральна суспензія⁸

Дітям від 28 днів життя по 1 флакону 1–2 рази на добу

*Началом действия всех пробиотических препаратов на основе штаммов бактерий рода *Bacillus* можно считать время попадания в ЖКТ. В течение первых 2 часов после введения препарата 90% спор переходят в вегетативные формы, что сопровождается интенсивной продукцией физиологически активных веществ (амилаза, липаза, аминокислоты, витамин B2, около 200 антибиотиков, дигиполиновая кислота). 1 Звягинцева Т.Д., Сергієнко О.І., Чернобай А.І., Шаргород І.І., Гамащенко Я.К. Діагностика та лікування дисбактеріозу // Методичні рекомендації. — Харків, 2012. 2 Скрыпник И.Н. Роль и место современного пробиотика Энтерожермина в лечении заболеваний внутренних органов // Здоровье Украины. — 2009. — № 11. — С. 2. 3 Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Антибиотикоассоциированная диарея: подходы к лечению // Здоровье Украины. Гастроэнтерология. — 2011. 4 M.Puddu, et al. Clinical experience with *Bacillus subtilis* in children treated with antibiotics. International pediatricians. 5 Ciprandi C et al. Pediatric Allergy and Immunology 2004; 15: 148–151. 6 Urdaci MC, Bressollier P, Pinchuk I. *Bacillus clausii* probiotic strains: antimicrobial and immunomodulatory activities. J Clin Gastroenterol. 2004 Jul; 38 (6 Suppl): S86–90. 7 Інструкція для медичного застосування препарату Ентерожерміна®, капсули. Наказ МОЗ України № 973 від 15.09.2016. Р.П. МОЗ України № UA/4234/02/01. 8 Інструкція для медичного застосування препарату Ентерожерміна®, суспензія для перорального застосування. Наказ МОЗ України № 1037 від 04.10.2016. Р.П. МОЗ України № UA/4234/01/01. Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилинська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01 (вартість дзвінків згідно тарифів вашого оператора зв'язку). www.sanofi.ua SAUA.BCL.16.08.0441c

www.enterogermina.ua

SANOFI 

ВСТРЕЧАЙТЕ ГЕПТРАЛ® В ДОЗЕ

500 МГ

Более высокая* суточная доза препарата Гептрал® способствовала более быстрому достижению клинического и биохимического эффектов^{1, 2 #}

ТЕПЕРЬ
АДЕМЕТИОНИНА
НА 25% БОЛЬШЕ^{##}



Стоимость за упаковку от производителя осталась прежней**

*1200 мг по сравнению с 800 мг

**В сравнении со стоимостью упаковок препарата Гептрал® в дозе 400 мг

При лечении внутрипеченочного холестаза (ВПХ) на фоне заболеваний печени

В сравнении с дозой 400 мг

Краткая информация о препарате Гептрал®.

Регистрационные удостоверения МЗ Украины: № UA/6993/01/02 действительно до 18.05.2021; № UA/6993/02/02 действительно до 21.06.2021.

Состав. 1 флакон с лиофилизированным порошком или 1 таблетка содержат 949 мг адеметионина 1,4-бутандисульфоната, что соответствует 500 мг катиона адеметионина.

Лекарственная форма. Порошок лиофилизированный для раствора для инъекций. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.**

Средства, влияющие на систему пищеварения и процессы метаболизма. Аминокислоты и их производные. Код АТХ A16A A02. Показания. Внутрипеченочный холестаз у взрослых,

в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и циррозом печени; внутрипеченочный холестаз беременных. **Противопоказания.** Генетические дефекты,

влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (например, недостаточность цистатионин-бета-синтазы, дефект метаболизма витамина B12). Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо вспомогательному веществу препарата. **Способ применения и дозы.**

Лечение может начаться с парентерального введения препарата с последующим применением препарата в форме таблеток или сразу с применения таблеток. Суточную дозу

таблеток можно распределить на 2-3 приема. **Начальная терапия. Перорально (внутрь):** рекомендованная доза составляет 10-25 мг/кг массы тела в сутки на протяжении 2

недель. Обычная начальная доза составляет 800 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. **Внутривенно или внутримышечно:** рекомендованная доза

составляет 5-12 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 500 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 800 мг (для парентерального введения

применять препарат Гептрал® в форме порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инъекций в комплекте с растворителем). **Поддерживающая терапия.**

Применять внутрь 800-1600 мг/сутки. Длительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально. Таблетки следует глотать

целыми, не разжевывая. Для лучшего всасывания активного вещества и для полного терапевтического эффекта таблетки следует принимать между приемами пищи. Таблетку

препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом. Если таблетки имеют другой цвет, кроме как от белого до желтоватого (из-за нарушения

целостности алюминиевой обертки), рекомендовано воздержаться от их применения. Для внутривенного или внутримышечного применения лиофилизированный порошок

растворить в специальном растворителе, который прилагается, непосредственно перед применением. Для внутривенного введения необходимую дозу адеметионина следует

далее развести в 250 мл физиологического раствора или 5 % раствора декстрозы (глюкозы) и провести инфузию медленно в течение 1-2 часов. Неиспользованную часть раство-

ра нужно выбросить. Адеметионин не следует смешивать со щелочными растворами или с растворами, содержащими ионы кальция. Если лиофилизированный порошок

имеет другой цвет, кроме от белого до желтоватого (из-за наличия трещин во флаконе или из-за воздействия повышенной температуры), необходимо воздержаться от его

применения. **Пациенты пожилого возраста.** Лечение пациентов пожилого возраста рекомендуется начинать с наименьшей рекомендованной дозы.

Побочные реакции. В ходе клинических исследований адеметионин применяли более чем 2100 пациентов. Наиболее часто во время лечения адеметионином сообщалось о

головной боли, диарее и тошноте. Другие побочные реакции см. в полной инструкции для медицинского применения лекарственного средства. **Взаимодействие с другими**

лекарственными средствами и другие виды взаимодействия. Сообщалось о развитии серотонинового синдрома у пациента, применявшего адеметионин на фоне приема

кломипрамина. Хотя роль адеметионина в данном случае допускается теоретически, следует с осторожностью применять адеметионин одновременно с селективными

ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими

триптофан. Применение в период беременности или кормления грудью. В ходе клинических исследований у женщин, которые принимали адеметионин в III триместре

беременности, не наблюдалось каких-либо побочных реакций. Адеметионин следует применять только в случае крайней необходимости в первых двух триместрах беремен-

ности. В период кормления грудью адеметионин применяют только тогда, когда потенциальная польза от его применения превышает потенциальный риск для младенца.

Дети. Безопасность и эффективность применения адеметионина у детей не установлены.

Категория отпуска. По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, порошок лиофилизированный для раствора для инъекций по 500 мг от 25.07.2017 и в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, таблетки кишечнорастворимые по 500 мг от 19.05.2017.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных медицинских печатных изданиях.

За дополнительной информацией Вы можете обратиться в представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине: 01032, г. Киев, ул. Жилианская, 110, 2-й этаж, тел.: +38 044 498 60 80, факс: +38 044 498 60 81.

УАНЕР170240

 **Abbott**

З М І С Т

ГЕПАТОЛОГІЯ

Новые возможности в терапии заболеваний

гепатобилиарной системы

О.Я. Бабак, Е.Ю. Губская 5

Актуальное интервью:

перспективные методы лечения НАЖБП

М. Нуреддин 12-13

Елімінація вірусного гепатиту С:

міжнародний досвід

О. Голубовська, Дж. Душейко, Ш. Двалі. 20-21

Хронические заболевания печени:

возможности универсальной

защиты гепатоцитов 39

Вплив адеметоніну

на функціональний стан печінки

та показники якості життя хворих

на неалкогольну жирову хворобу печінки

Г.А. Анохіна, В.В. Харченко, О.М. Герасименко 44-45

ПАНКРЕАТОЛОГІЯ

Визначення місцевих ускладнень гострого панкреатиту

в переглянутій Атлантській класифікації

та їх вплив на можливі втручання

В.І. Десятерик, М.С. Крикун, В.П. Францев 40-41

11-й перегляд Міжнародної класифікації хвороб.

Хвороби жовчного міхура, біліарного тракту

та підшлункової залози

М.Б. Щербиніна 46-47

КОЛОПРОКТОЛОГІЯ

Колопроктологія в Україні:

сучасні реалії та перспективи

М.П. Захараш, Л.Ю. Лозинська, Р.К. Палієнко 26-28

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

За підтримки:

Президента України

Кабінету Міністрів України

Міністерства охорони здоров'я України

Київської міської державної адміністрації

Під патронатом:

Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Національної академії медичних наук України

НМАПО імені П. Л. Шупика

LMT Компанія LMT

IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

25–27 квітня 2018 року

Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

КРАЇН << 35 90 >> НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ << 400 950 >> ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ << 15000 100 >> ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

✓ Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників

✓ Науково-практичні заходи

✓ Школи та майстер-класи на діючому обладнанні

З питань участі у виставках: +380 (44) 206-10-16 med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі: +380 (44) 206-10-99 congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

АНОНС

Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Компанія LMT

IX Міжнародний медичний форум
«Інновації в медицині — здоров'я нації»

25-27 квітня 2018 р., м. Київ

Місце проведення: ВЦ «КиївЕкспоПлаза» (вул. Салютна, 2-Б).

У рамках форуму відбудуться

- Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO
- Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO
- VII Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»
 - Міжнародний форум «Менеджмент в охороні здоров'я»
 - VII Міжнародна виставка медичного туризму, SPA&Wellness — Healthcare Travel Expo

Майстер-класи

Школа головного лікаря
Українська лабораторна школа
Всеукраїнська школа ультразвукової і функціональної діагностики
Українська кардіологічна школа ім. М.Д. Стражеска
Терапевтична школа
Тактична медицина
Школа екстреної медичної допомоги
Школа реабілітаційної терапії
Школа Health Beauty
Українська школа медсестринства

Вхід на заходи вільний за умови попередньої реєстрації.

Додаткова інформація

З питань участі у виставках: тел.: +380 (44) 206-10-16, 206-10-98;

e-mail: med@lmt.kiev.ua, pharm@lmt.kiev.ua

З питань участі у форумі: тел.: +380 (44) 206-10-99, 206-10-18;

e-mail: marketing@medforum.in.ua

Деталі на офіційному сайті: www.medforum.in.ua

Здоров'я України

11

Актуальное интервью: перспективные методы лечения НАЖБП

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самой распространенной гепатологической патологией и может приводить к развитию цирроза печени, печеночной недостаточности и даже гепатоцеллюлярного рака. Возникновение НАЖБП связывают не с чрезмерным употреблением алкоголя или инфицированием вирусами HCV, HBV, а с нарушением липидного обмена на фоне таких провоцирующих факторов, как гиподинамия, инсулинорезистентность, избыточная масса тела. В экспериментальных исследованиях доказано, что низкий уровень адеметионина часто сопровождается НАЖБП и служит потенцирующим фактором дальнейшего прогрессирования заболевания.

Об особенностях лечения пациентов с НАЖБП и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) мы беседовали с доктором медицинских наук Мазеном Нуредином, руководителем программы изучения жировой дистрофии печени в отделении гастроэнтерологии многопрофильного центра трансплантологии Сидарс-Синай (Лос-Анджелес, США).

? Действительно ли распространенность НАЖБП в мире приобрела такой угрожающий характер, как отмечают в своих выступлениях и публикациях ведущие гепатологи?

— К сожалению, последние статистические данные подтверждают значительный рост распространенности НАЖБП. В настоящее время мировая статистика распространенности НАЖБП, диагностированной при помощи какого-либо визуализирующего метода исследования, оценивается в 25,24%. НАЖБП по-прежнему остается самой распространенной причиной хронических заболеваний печени, а также цирроза печени. Неуклонный рост распространенности НАЖБП позволяет многим ученым говорить об эпидемии этого заболевания.

? Существуют ли определенные клинические признаки, обнаружив которые, можно заподозрить НАЖБП?

— Безусловно. В настоящее время факторами риска развития НАЖБП признаны такие компоненты метаболического синдрома, как ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа, дислипидемия (высокая сывороточная концентрация триглицеридов, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности — ХС ЛПВП). Согласно критериям NCEP ATP III, клиническая диагностика метаболического синдрома основывается на обнаружении

3 из следующих признаков: абдоминальное ожирение (у мужчин диагностируется при окружности талии >102 см, у женщин >88 см), высокое содержание триглицеридов в сыворотке крови (>150 мг/дл), низкий уровень ХС ЛПВП (<40 мг/дл у мужчин и <50 мг/дл у женщин), артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление >130 мм рт. ст. или диастолическое давление >85 мм рт. ст.), гипергликемия (уровень глюкозы в плазме крови >110 мг/дл). Большое значение имеют возраст, пол и этническая принадлежность. Известно, что распространенность НАЖБП увеличивается с возрастом. Фактором риска также может считаться мужской пол, так как мужчины в 2 раза чаще женщин страдают НАЖБП.

? НАЖБП оказывает негативное влияние только на функциональную активность печени или неблагоприятно сказывается на состоянии других органов и систем?

— К сожалению, НАЖБП не только подрывает функциональную активность гепатоцитов, провоцируя развитие серьезных структурно-морфологических изменений в печени (фиброз, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома), сердце, сосудах, но и ухудшает долгосрочный прогноз, увеличивая риск летального исхода. Доказано, что вероятность летального исхода

у пациентов с НАЖБП значительно превышает таковую в общей популяции. Примечательно, что летальность, связанная с поражением печени, в общей популяции находится на 12-м месте, тогда как в когорте лиц с НАЖБП патология печени занимает 2-3-е место среди наиболее вероятных причин смерти. Такой гистологический признак НАЖБП, как фиброз, также ассоциирован с ростом отдаленной летальности; выживаемость без трансплантации печени значительно ниже у больных НАСГ с фиброзом по сравнению с пациентами, не имеющими ни НАСГ, ни фиброза.

? Зависит ли современная тактика ведения больных НАЖБП от наличия фибротических изменений в печени?

— В настоящее время алгоритм лечения НАЖБП предполагает разделение пациентов на две большие группы: больных с неалкогольным стеатозом и неалкогольным стеатогепатитом. Лицам, страдающим НАЖБП и не имеющим признаков фиброза печени, рекомендуется снизить массу тела, увеличить физическую активность; также следует назначить медикаментозную терапию в соответствии с положениями Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD). Мониторинг состояния таких больных следует проводить при помощи фибросканирования печени или МРТ-оценки протонной плотности жировой фракции печени. Пациентам с НАСГ и выраженным фиброзом следует не только назначить всю вышеперечисленную терапию и рекомендовать проведение указанных профилактических мероприятий, но и оценить необходимость проведения биопсии печени, а также осуществлять тщательный скрининг гепатоцеллюлярной карциномы и варикозно расширенных вен пищевода.

? Ранее в лечении НАЖБП уделялось большое внимание нормализации массы тела. Сохраняется ли эта тенденция в настоящее время?

— Снижение массы тела продолжает оставаться одним из наиболее безопасных и результативных способов лечения НАЖБП. Доказано, что эффективность лечения стеатоза печени на 35-100% зависит от уменьшения веса; на этой стадии заболевания целесообразно снизить массу тела на 5%. Кроме того, интенсивность уменьшения массы тела также должна быть различной: в первом случае необходимо достичь 5% падения этого показателя, а во втором — стремиться к 10% снижению исходной массы тела.

? На протяжении последних нескольких лет мировое сообщество активно обсуждает целесообразность назначения витамина Е пациентам с НАЖБП. Каково ваше мнение в отношении этого препарата?

— Одним из самых известных исследований, доказавших эффективность витамина Е в лечении НАСГ, было рандомизированное контролируемое исследование PIVENS. В нем приняла участие большая группа НАСГ без СД, цирроза печени (n=247), которых рандомизировали для приема витамина Е (800 МЕ/сут), пиоглитазона

(30 мг/сут) или плацебо на протяжении 96 недель. Оказалось, что терапия витамином Е ассоциировалась с достоверным улучшением состояния больных НАСГ по сравнению с плацебо (43 против 19% соответственно; p=0,001), в то время как применение пиоглитазона привело к 34 против 19% соответственно; p=0,04.

Однако применение витамина Е сопряжено с целым рядом рисков. Авторы одного известного метаанализа (n=136000) утверждают, что прием витамина Е в дозе >400 МЕ/сут сопровождается увеличением вероятности летального исхода от всех причин, а также повышенным риском развития рака предстательной железы у относительно здоровых мужчин.

? В этом году известная авторитетная организация AASLD опубликовала новое руководство по лечению НАЖБП. Предполагают ли положения данного руководства назначение витамина Е или предпочтение отдается другим препаратам?

— Эксперты AASLD подчеркивают, что витамин Е в дозе 800 МЕ/сут улучшает гистологическую структуру печени у больных НАСГ, при этом ведущие американские гепатологи не рекомендуют использовать витамин Е для лечения НАСГ у пациентов с СД, циррозом, возникшим на фоне НАСГ, или криптогенным циррозом, а также у больных НАЖБП, не имеющих гистологической верификации диагноза. Эксперты AASLD допускают возможность применения пиоглитазона при гистологически подтвержденном НАСГ у пациентов с СД и без такового. В то же время в руководстве AASLD есть несколько положений, recommending отказаться от применения метформина, урсодезоксихолевой кислоты и омега-3 жирных кислот у больных НАСГ в связи с отсутствием их влияния на гистологию печени при данной патологии.

? Какие наиболее перспективные методы лечения НАСГ? Синтезированы ли новые многообещающие препараты с антифибротическими свойствами? Имеется ли клинический опыт их применения?

— В данный момент мы являемся свидетелями стремительной эволюции фармакотерапии НАСГ: созданы и проводятся (либо уже завершены) клинические исследования III фазы таких препаратов, как обетихолевая кислота (трайл REGENERATIVE), элафибранор (RESOLVE IT), сеникривирок (AURORA), селонсертиб (STELLAR-3 и 4). Например, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании II фазы FLINT анализировалась эффективность обетихолевой кислоты в лечении НАСГ без цирроза печени (n=283). Пациентов рандомизировали для приема 25 мг обетихолевой кислоты 1 р/сут (n=141) или плацебо (n=142) на протяжении 72 недель. Первичной конечной точки (уменьшения тяжести НАСГ через 72 недели на 2 пункта) достигли 45 и 21% пациентов из основной и контрольной группы соответственно (p=0,0002). Несмотря на то что тяжесть фибротического поражения печени у больных, получавших обетихолевую кислоту, значительно уменьшилась по сравнению с плацебо (35 против 19% соответственно; p=0,004), назначение обетихолевой



М. Нуреддин

кислоты сопровождалось появлением различных нежелательных явлений гораздо чаще, чем использование плацебо (33 против 9%).

? Вы упомянули такое лекарственное средство, как элафибранор. Что это за препарат? Какими преимуществами он обладает?

— Элафибранор — это уникальный препарат, являющийся двойным (α-, δ-) агонистом PPAR-рецепторов. Он принимает участие в окислении жирных кислот, снижает концентрацию триглицеридов, увеличивает уровень ХС ЛПВП, уменьшает активность воспалительного процесса, улучшает метаболизм липопротеинов и глюкозы. Эффективность и безопасность элафибранора изучалась в трайле GOLDEN-505 (двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом международном исследовании II фазы). Пациентов с гистологически верифицированным НАСГ без признаков цирроза (n=276) стратифицировали по диабетическому статусу для приема элафибранора (80 или 120 мг 1 р/сут) или плацебо на протяжении 1 года. Первичной конечной точки (разрешения стеатоза, баллонной дистрофии гепатоцитов, лобулярного воспаления) достигли 23 и 21% больных, получавших соответственно 120 и 80 мг элафибранора (в группе плацебо этот показатель составил 17%; межгрупповые различия статистически достоверны: p=0,28). Уменьшение выраженности баллонной дистрофии, нивелирование или персистирование лобулярного воспаления легкой степени отмечалось соответственно у 19 и 13% пациентов из группы элафибранора по сравнению с 12% в группе плацебо (p=0,045).

? Как зарекомендовали себя другие препараты — сеникривирок и селонсертиб?

— Эффективность сеникривирока (ингибитора CCR2/CCR5) в лечении НАСГ у пациентов с метаболическим синдромом (72%) и II-III стадией фиброза печени (67%; n=298) анализировалась в рандомизированном двойном слепом исследовании II фазы CENTAUR. Оказалось, что сеникривирок не превосходил плацебо по влиянию на индекс НАСГ (p=0,52), не способствовал разрешению НАСГ (p=0,49), но действовал некоторому уменьшению степени тяжести фиброза (p=0,02).

Селонсертиб, или GS-4997, — это селективный сильнодействующий низкомолекулярный ингибитор киназы, регулирующей сигнал апоптоза (ASK1). В открытом рандомизированном исследовании II фазы, проведенном с участием больных с гистологически верифицированным НАСГ (по шкале НАСГ 5 баллов) и II-III стадией фиброза (n=72), доказано, что комбинированная терапия селонсертибом (6 или 18 мг/сут) в сочетании с симтузумабом превосходила монотерапию симтузумабом в редукции фиброза и способствовала замедлению прогрессирования фиброза печени в цирроз.

? Вы перечислили только химически синтезированные молекулы. Есть ли препараты натурального происхождения, эффективно купирующие клинические и гистологические проявления НАЖБП и имеющие убедительную доказательную базу?

— К таким уникальным лекарственным средствам можно отнести S-аденозил-L-метионин (адеметионин), известный под торговым названием Гептрал®. Гептрал® — это препарат естественного происхождения, поскольку он содержит адеметионин — эндогенный биологически активный метаболит аминокислоты метионина, присутствующий практически во всех тканях организма и играющий важную роль в биохимических и метаболических процессах. Согласно инструкции, препарат применяют при разных заболеваниях печени, которые сопровождаются внутриспеченочным холестазом (ВПХ). Молекула адеметионина принимает участие во многих биологических реакциях, среди которых наиболее важными и хорошо изученными являются транسمетилирование, транссульфирование, аминопропилирование. Значительное количество биохимических каскадов, в которых задействованы перечисленные реакции, определяет многообразие биологических эффектов адеметионина. В настоящее время адеметионин рассматривается не только как продукт метаболизма метионина, но и как своеобразный клеточный «переключатель», регулирующий такие важные функции печени, как регенерация, дифференцировка и чувствительность к повреждению. Выделяют следующие функции адеметионина: структурная (фосфолипиды, хроматин), антиоксидантная (глутатион), цитопротективная (таурин), регуляторная (обмен липидов). Известно, что у пациентов с НАЖБП, циррозом печени и другой гепатологической патологией развивается дефицит адеметионина. Эффективность адеметионина в лечении НАЖБП связывают с синтезом глутатиона, усилением β-окисления триглицеридов в печени, усилением сборки липопротеинов очень низкой плотности и выведения триглицеридов из гепатоцитов.

В ряде клинических исследований доказано, что прием адеметионина способствует значительному увеличению концентрации глутатиона, цистеина, таурина в печени. Адеметионин нормализует биохимические показатели печени, уменьшает выраженность клинической симптоматики ВПХ — диспепсию, зуд кожи, астено-вегетативный синдром, снижает тревожность, депрессию, увеличивает выживаемость и сокращает потребность в проведении трансплантации печени у пациентов с алкогольным циррозом печени класса А/В по Чайлду — Пью. Доказано, что терапия препаратом Гептрал® (1200 мг/сут) способствовала снижению общей смертности / частоты трансплантации печени почти в 2,5 раза у пациентов с циррозом печени степени А/В по Чайлду — Пью по сравнению с плацебо (29 против 12% соответственно; $p=0,025$). Назначение препарата Гептрал® больным алкогольной болезнью печени ассоциировалось с улучшением самочувствия и клинического состояния больных.

? Изучалась ли эффективность и безопасность препарата Гептрал® у больных НАСГ в рамках рандомизированных исследований?

— Безусловно. В одном из таких исследований анализировалась результативность адеметионина в лечении НАСГ. Эффективность терапии оценивали при помощи антропометрических показателей, биохимического анализа крови, динамики клинических проявлений (диспепсия, астения), данных ультразвукового исследования (УЗИ). Больных НАСГ ($n=90$) поровну распределили на три группы. Пациенты,

вошедшие в состав первой группы, получали Гептрал® в дозе 1200 мг/сут; участникам второй группы назначали Гептрал® в дозе 800 мг/сут; больным третьей группы медикаментозную терапию не рекомендовали. Длительность исследования составляла 4 мес, и его успешно завершили 84 пациента. У пациентов первой и второй групп отмечена положительная тенденция к разрешению УЗИ-признаков стеатоза печени после завершения 4-месячного курса терапии препаратом Гептрал® по сравнению с контрольной группой ($p=0,06$). Исследователи выявили дозозависимый эффект препарата Гептрал®: прием 1200 мг/сут способствовал уменьшению признаков стеатоза печени у 17,2% больных, назначение препарата в дозе 800 мг/сут привело к улучшению УЗИ-картины у 10,7% больных (в контрольной группе подобная картина не наблюдалась).

? Какие еще преимущества терапии с использованием препарата Гептрал® были отмечены в этом исследовании?

— Лечение препаратом Гептрал® позволяло в короткие сроки снизить уровень печеночных ферментов. Доказано, что на фоне приема адеметионина сывороточные концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) нормализовались у >80% пациентов на протяжении 10 дней. Примечательно, что это свойство препарата также оказалось дозозависимым: применение более высокой дозы (1200 мг против 800 мг) действовало более быстрой нормализации АЛТ и АСТ. В группе больных, получавших Гептрал® в суточной дозе 800 мг, нормализовать уровни АЛТ и АСТ удалось через 1 мес терапии у 81,5% пациентов, а в группе больных, принимавших 1200 мг препарата, такого же эффекта смогли добиться всего за 10 дней (положительная динамика зафиксирована у 86,2% больных). Необходимо подчеркнуть и посттерапевтический эффект препарата: показатели печеночных проб (АЛТ, АСТ) на протяжении двух месяцев находились в рамках нормативных значений даже после окончания курса лечения.

Несомненным преимуществом препарата Гептрал® является его способность уменьшать общую утомляемость. Выраженность астенического синдрома у пациентов 1-й и 2-й групп значительно снизилась уже через 1 мес терапии данным препаратом, тогда как подобные изменения в контрольной группе были достигнуты только через 3 мес лечения.

Полученные результаты подтверждают способность адеметионина оказывать положительное влияние на уровень печеночных ферментов, нивелировать диспепсию, астению, способствовать разрешению стеатоза печени. Применение более высоких доз адеметионина (1200 мг/сут) сопряжено с более быстрой редукцией клинической симптоматики и коррекцией биохимических показателей, что позволяет более эффективно подавлять активность патологического процесса в печени.

Хочется подчеркнуть, что состояние здоровья пациентов с НАЖБП обусловлено преимущественно функциональной активностью и сохранностью морфологической структуры печени, поэтому легкомысленное отношение к данной патологии недопустимо. Раннее обращение, современные диагностические технологии, богатый спектр медикаментозных средств являются самыми действенными инструментами в борьбе с НАЖБП. Особого внимания заслуживает Гептрал® — аналог эндогенной аминокислоты, выполняющий функцию заместительной терапии при НАЖБП, которая сопровождается недостатком эндогенного адеметионина. Клинически обосновано его применение как при стеатозе и НАСГ, так и при прогрессирующем фиброзе и циррозе печени с ВПХ.

Подготовила **Татьяна Можина**



Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, ректор Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- В.Г. Майданник**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- С.М. Ткач**, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології Інституту медицини праці НАМН України
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету
- М.Б. Щербиніна**, д. мед. н., професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпровського національного університету ім. Олеся Гончара

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Засновник — Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Олена Терещенко**

Адреса для листів:

вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція (044) 521-86-98
Відділ маркетингу (044) 521-86-91 (92, 93)

Відділ передплати та розповсюдження (044) 364-40-28

Газета віддрукована в ДП «Преса України», просп. Перемоги, 50.

Підписано до друку 06.12.2017 р.

Замовлення № Наклад 15 000 прим.

Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво KB №14867-3838P від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37635

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

25-я Объединенная европейская гастроэнтерологическая неделя: крупнейший профессиональный форум года

28 октября – 1 ноября этого года в г. Барселоне (Испания) состоялась 25-я Объединенная европейская гастроэнтерологическая неделя (UEGW-2017). Эта масштабная европейская конференция, посвященная фундаментальным и клиническим аспектам современной гастроэнтерологии, ежегодно проводится Объединенной европейской гастроэнтерологической ассоциацией (UEG), членами которой на сегодняшний день являются более 25 000 клиницистов из разных стран мира, в том числе из Украины. Известные украинские ученые-гастроэнтерологи, а также специалисты в области эндоскопической диагностики и инфекционисты уже традиционно участвуют в Объединенной европейской гастроэнтерологической неделе. О наиболее интересных моментах в работе этого крупнейшего форума в эксклюзивном интервью нашему изданию рассказала глава украинской делегации гастроэнтерологов – ведущий отечественный эксперт в области гастроэнтерологии, член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор **Наталья Вячеславовна Харченко**.

? Уважаемая Наталья Вячеславовна, каким основным направлениям современной гастроэнтерологии была посвящена Объединенная европейская гастроэнтерологическая неделя в этом году?

– В рамках 25-й Объединенной европейской гастроэнтерологической недели практически все актуальные вопросы современной гастроэнтерологии были рассмотрены сквозь призму того, как последние научные достижения способны повлиять на реальную клиническую практику. Научная программа предусматривала подробное обсуждение современных подходов к диагностике и лечению различных заболеваний пищевода, гастродуоденальной зоны, печени, поджелудочной железы, кишечника. Особое внимание было уделено первичной профилактике заболеваний органов пищеварения и вопросам здорового питания как ключевого фактора сохранения здоровья и качества жизни, а также предотвращения различной патологии, в том числе гастроэнтерологической. Традиционно широко рассматривались вопросы скрининга злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Значительный интерес участников UEGW-2017 вызвали секционные заседания, посвященные эндоскопической диагностике. Эндоскопическая аппаратура совершенствуется ускоренными темпами – сегодня в ней уже используются программные системы на базе искусственного интеллекта. В рамках UEGW-2017 были представлены и наглядно продемонстрированы уникальные инновационные эндоскопические технологии, которые значительно расширяют диагностические возможности врачей-интернистов и повышают качество диагностики заболеваний верхних отделов ЖКТ, а также тонкой и толстой кишок.

? Что можно сказать о масштабах этого мероприятия и составе его участников?

– По данным организаторов, в работе 25-й Объединенной европейской гастроэнтерологической недели приняли участие более 13 300 делегатов, докладчиков и партнеров из 118 стран мира. В этом году вниманию аудитории было предложено более 550 научных лекций, а также множество постерных докладов. Отлично отметить, что свои постерные доклады на стендах UEGW-2017 представили как известные, так и молодые украинские ученые из Киева, Харькова, Полтавы и других городов нашей страны.

? Расскажите, пожалуйста, об участии в работе UEGW-2017 членов Украинской гастроэнтерологической ассоциации (УГА).

– Как Вы знаете, УГА официально принята в состав Объединенной европейской гастроэнтерологической ассоциации. Во время работы UEGW-2017, 31 октября, состоялась важная встреча президента УГА профессора И.Н. Скрыпника и членов президиума правления УГА с главой Комитета национальных гастроэнтерологических обществ UEG – профессором Луиджи Риккарделло (Luigi Ricciardiello). Мы подробно обсудили вопросы, касающиеся дальнейшего сотрудничества УГА с UEG в образовательной и научной сфере, а также возможности имплементации европейских протоколов оказания медицинской помощи пациентам с патологией органов пищеварения в практическую работу как гастроэнтерологов, так и семейных врачей Украины. Значительное внимание на этой встрече было уделено необходимости активизации работы с молодыми учеными Украины и создания условий для их научного роста. Руководство UEG заинтересовано в оказании нам помощи в развитии именно этого направления и повышении качества научных исследований, проводимых нашими молодыми учеными. Кроме того, мы намерены интегрировать с UEG наши действия по созданию единых специальных программ последипломной подготовки врачей по вопросам патологии органов пищеварения.

? Каким заболеваниям органов пищеварения было уделено приоритетное внимание в научной программе UEGW-2017?

– В рамках UEGW-2017 все разделы гастроэнтерологии были охвачены должным образом. Посетить все интересные сессии, которые проходили одновременно в разных залах, одному человеку было физически невозможно. Поэтому все члены нашей делегации старались принять участие в как

можно большем количестве заседаний по разным направлениям, чтобы затем обменяться полученной информацией друг с другом и поделиться ею с украинскими практикующими гастроэнтерологами.

С учетом того что в 2016 г. были изданы обновленные Римские критерии IV функциональных гастроинтестинальных расстройств, особый акцент в научной программе UEGW-2017 был сделан именно на этой патологии. В частности, значительное количество докладов было посвящено синдрому раздраженного кишечника (СРК). На отдельном пленарном заседании рассматривались вопросы повышения эффективности лечения заболеваний гастродуоденальной зоны, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (Hр). Были продемонстрированы результаты оценки эффективности современных схем антихеликобактерной терапии, подробно освещены вопросы растущей резистентности Hр к противомикробным препаратам, а также даны практические рекомендации по повышению эффективности эрадикации Hр. Подробно обсуждались вопросы ведения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), при этом основной акцент был сделан на возможностях применения современных биологических препаратов, которые позволяют добиться стойкой ремиссии и избежать оперативного вмешательства у значительного количества больных. Много внимания было уделено вопросам диагностики и лечения глютенной энтеропатии, а также непереносимости пшеницы (глютена и других ее компонентов), значимость которых в гастроэнтерологической практике возрастает во всем мире. Были представлены также очень интересные доклады по профилактике колоректального рака (КРР) и современным эндоскопическим технологиям его ранней диагностики – в частности эндоскопии.

В центре внимания гепатологов закономерно находилась проблема неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) – заболевания, которое на сегодняшний день обнаружено примерно у 25% населения развитых стран мира. Серьезность данной патологии нельзя недооценивать, и основной акцент в ведении таких пациентов делается на снижении риска развития фиброза и цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), а также сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, в рамках сессионных заседаний по патологии очень подробно рассматривались практические аспекты проведения современной противовирусной терапии у различных категорий пациентов с вирусным гепатитом С.

Одной из центральных тем UEGW-2017 стало рассмотрение роли микробиома кишечника в сохранении здоровья человека, а также значения его изменений в этиопатогенезе гастроэнтерологических и негастроэнтерологических заболеваний. Несмотря на то что в последние годы наши знания о кишечном микробиоме значительно расширились, он по-прежнему остается огромным полем для дальнейших исследований. По сути, кишечный микробиом может рассматриваться как другая форма жизни, которая использует человеческий организм как Вселенную для своей жизнедеятельности.

? А какие форматы подачи научной информации показались Вам наиболее интересными?

– Выступления ведущих специалистов в области гастроэнтерологии были представлены в разных форматах: традиционные лекции, мастер-классы, дебаты, тандемные выступления, видеоконференции и др. Помимо прямого общения, для всех зарегистрированных участников UEGW-2017 был доступен курс обучения онлайн. Важной особенностью Объединенной европейской гастроэнтерологической недели является и то, что во время ее проведения всегда озвучиваются важные результаты многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ), выполненных в строгом соответствии с принципами доказательной медицины. Такая информация представляет особую ценность, поскольку ей действительно можно доверять. Результаты некоторых РКИ, обсуждавшихся в рамках UEGW в этом году, уже сегодня могут служить реальным руководством к действию для практикующих врачей. Например, это касается результатов исследований в области



Н.В. Харченко

диагностики и лечения Hр-ассоциированных заболеваний, а также в сфере диетологической коррекции у пациентов с СРК и НАЖБП. В этом контексте мне особо импонируют панельные дискуссии, во время которых автор исследования докладывает о полученных результатах, а затем проводится их обсуждение группой экспертов. Конечно же, всегда вызывают интерес и те научные дискуссии, в ходе которых ведущие зарубежные ученые высказывают различные точки зрения на ту или иную проблему.

? Проводились ли в рамках UEGW-2017 мастер-классы и практические занятия, направленные на повышение квалификации молодых специалистов?

– В рамках Объединенной европейской гастроэнтерологической недели традиционно проводится 2-дневный курс последипломного образования по наиболее актуальным проблемам современной гастроэнтерологии. В этом году в его работе приняли участие 3258 молодых специалистов из разных стран Европы, в том числе 557 медицинских сестер. В ходе курса подробно рассматривались такие вопросы, как ранняя диагностика острого панкреатита, диагностика и лечение ВЗК, тактика ведения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, диспепсией, гастропарезом, НАЖБП и вирусными поражениями печени, а также коморбидной патологией. По окончании курса все молодые специалисты получили соответствующие сертификаты, а также смогли лично обсудить с главой Комитета национальных гастроэнтерологических обществ UEG вопросы дальнейшего карьерного роста, участия в конкурсах научных работ и получения исследовательских грантов.

? Насколько подробно рассматривались на UEGW-2017 вопросы канцеропревенции?

– Этой тематике уделяется приоритетное внимание в работе любых гастроэнтерологических конференций, поскольку очевидно, что лучше не допустить развития онкологических заболеваний, нежели потом их лечить. К сожалению, тревожная тенденция к росту заболеваемости раком желудка, КРР и ГЦК наблюдается сегодня во всем мире. Поэтому в современной гастроэнтерологии направление канцеропревенции развивается особенно активно. Именно профилактика канцерогенеза является ключевой долгосрочной целью при проведении эрадикации Hр и элиминации гепатотропных вирусов. В этом году в рамках UEGW-2017 были представлены интересные данные, подтверждающие необходимость элиминации гепатотропных вирусов как основного причинного фактора прогрессирования заболеваний печени. В то же время подчеркивалось, что даже после успешного достижения устойчивого вирусологического ответа у пациентов в возрасте старше 50 лет необходим тщательный мониторинг структурного состояния печени с целью предотвращения развития ГЦК.

? Результаты каких исследований были отмечены в этом году премией UEG Research Prize, традиционно вручаемой в рамках Объединенной европейской гастроэнтерологической недели?

– В этом году премии UEG Research Prize был удостоен Джеспер Лагергрэн (Jesper Lagergren) – консультирующий хирург отделения молекулярной медицины и хирургии Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция). Эта почетная награда была вручена ему за реализацию исследовательского проекта «Этиология, профилактика и лечение рака пищевода», главной целью которого является повышение выживаемости пациентов с этой онкологической патологией. Полученные средства будут направлены на проведение более масштабных исследований в этой области.

? Известно ли, когда и где состоится следующая Объединенная европейская гастроэнтерологическая неделя?

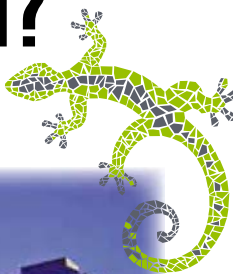
– 26-я Объединенная европейская гастроэнтерологическая неделя будет проводиться 20-24 октября 2018 г. в Вене (Австрия). Безусловно, мы также планируем ее посетить – ведь участие в этой масштабной конференции позволяет оперативно узнавать о новейших тенденциях в современной экспериментальной и клинической гастроэнтерологии, а также налаживать научные связи с нашими европейскими коллегами.

Подготовил **Антон Вовчек**

Н.В. Харченко, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика (м. Київ), **І.М. Скрипник**, д. мед. н., професор, кафедра внутрішньої медицини № 1 ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), **О.В. Швець**, к. мед. н., керівник ДП «Державний науково-дослідний центр з проблем гігієни харчування МОЗ України» (м. Київ), **І.А. Коруля**, к. мед. н., **В.В. Харченко**, д. мед. н., **І.Я. Лопух**, к. мед. н., кафедра гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика (м. Київ)

Світова гастроентерологія: що нового у 2017 році?

За матеріалами 25-го Об'єднаного європейського гастроентерологічного тижня



З 28 жовтня по 1 листопада 2017 р. в м. Барселона (Королівство Іспанія) на базі виставкового центру Fira Gran Via проходив 25-й Об'єднаний європейський гастроентерологічний тиждень (UEGW-2017), який вже чверть століття щороку проводить Об'єднана європейська гастроентерологічна асоціація (United European Gastroenterology, UEG). Участь у цій знаковій для всіх гастроентерологів події беруть науковці та лікарі не тільки з Європи, а майже з усіх країн світу. З кожним роком кількість учасників цього масштабного науково-практичного форуму лише збільшується, адже він є унікальною платформою для обміну досвідом та отримання новітньої інформації про останні досягнення сучасної гастроентерології. Під час численних паралельних сесій, пленарних засідань і симпозіумів провідні вчені Європи та світу висвітлили підходи до вирішення нагальних клінічних проблем, що стосуються профілактики, діагностики та лікування патології усіх відділів травної системи, а також ознайомили учасників форуму з досягненнями експериментальної гастроентерології. Пропонуємо увазі читачів короткий огляд деяких цікавих симпозіумів з найбільш актуальних питань сучасної клінічної гастроентерології.



Члени української делегації гастроентерологів

Захворювання, асоційовані з *Helicobacter pylori*: нове у діагностиці та лікуванні

Результати експериментальних і клінічних досліджень, присвячених інфекції *Helicobacter pylori* (*Hp*), а також практичні рекомендації щодо обстеження та лікування хворих з *Hp*-асоційованою патологією, як завжди, становили вагомий частину наукової програми Об'єднаного європейського гастроентерологічного тижня. Зокрема, професор Тамара Матсяк-Будник з університетського госпіталю м. Нант (Франція) у доповіді «*Helicobacter pylori*: кому і як проводити тестування?» розповіла про оновлені показання до ерадикації *Hp*, а також про переваги та недоліки наявних тестів для виявлення хелікобактерної інфекції. Останні традиційно поділяються на інвазивні (гістологічне та бактеріологічне дослідження, швидкий уреазний тест, полімеразна ланцюгова реакція – ПЛР) та неінвазивні тести (¹³C-сечовинний дихальний тест, серологічні тести та визначення фекального антигену *Hp*).

Професор Т. Матсяк-Будник наголосила на доцільності такого порядку пріоритетного використання різних методів діагностики *Hp*-інфекції:

- для первинної діагностики: гістологічне дослідження, бактеріологічне дослідження, швидкий уреазний тест, ПЛР, серологічне дослідження;
- для контролю ерадикації: ¹³C-сечовинний дихальний тест або (якщо немає можливості його виконання) визначення фекального антигену *Hp*;
- для масового скринінгу: серологічне дослідження.

У доповіді аргументовано пріоритетне застосування ПЛР для первинної інвазивної діагностики, зважаючи на можливість одночасного виявлення резистентності *Hp* до макролідів.

Серологічне дослідження є єдиним тестом, на результати якого не впливають локальні зміни у шлунку (прийом антибіотиків та інгібіторів протонної помпи (ППП), атрофія слизової оболонки, кровотеча, наявність MALT-лімфоми тощо); частина наявних діагностичних наборів має надзвичайно високу точність, яка наближається до 100%. Недоліком серологічних тестів є неможливість їх застосування для контролю ерадикації *Hp*. Пріоритетним методом контролю ефективності



Виставковий центр Fira Gran Via приймає делегатів UEGW-2017

антихелікобактерної терапії залишається ¹³C-сечовинний дихальний тест. Припинення прийому антибіотиків за 4 тижні та антисекреторних препаратів за 2 тижні до його виконання є обов'язковими умовами для забезпечення належної точності дослідження.

Відомий фахівець у галузі гастроентерології, постійний експерт робочих груп з *Hp*-асоційованих захворювань, професор Францис Мегро (Francis Megraud), який очолює французький експертний центр з вивчення *Hp* у м. Бордо (Франція), у повідомленні «Оптимальне лікування при *Helicobacter pylori* у 2017 році» представив нові тенденції в антихелікобактерній терапії. Найскладнішими проблемами, які значно впливають на ефективність ерадикації, професор Мегро назвав резистентність *Hp* до макролідів і фторхінолонів, високу кислотність шлункового вмісту, високий рівень колонізації слизової оболонки *Hp*, інфікування *sa*A-негативними штамми, внутрішньоклітинну бактеріальну інвазію та порушення з боку імунної системи. Доповідач також докладно розповів про вплив антихелікобактерної терапії на мікробіом різних відділів травної системи залежно від класу використовуваних антибактеріальних препаратів. Найчастіше зміни мікробіому є нестійкими; відновлення його початкової композиції спостерігається протягом 4-5 тижнів після припинення застосування протимікробних засобів.

На думку професора Мегро, найкращі терапевтичні підходи, спрямовані на ерадикацію *Hp*, мають враховувати місце

та час їх застосування, поширення інфекції та резистентність *Hp* до протимікробних препаратів, а також індивідуальні особливості пацієнта. Для оптимізації потрібної терапії рекомендується переважно використання подвійних доз ІПП, які не залежать від генетичного поліморфізму CYP2C19 (рабепразолу та езомепразолу), а також застосування амоксациліну по 1 г тричі на добу. Доповідач підкреслив, що потрібну терапію можна призначати лише при поширеності резистентності до кларитроміцину нижче 15% або за результатами індивідуального тесту із підтвердженням чутливості *Hp* до цього антибіотика. Він також зазначив, що *Hp* внесений Всесвітньою організацією охорони здоров'я до списку пріоритетних патогенів, щодо яких існує висока потреба у розробленні нових антибактеріальних препаратів.

Дієта у комплексному лікуванні синдрому подразненого кишечника

Цьому важливому з практичної точки зору питанню була присвячена доповідь доктора Івонне Маккензі (Ivonne McKenzie; Королівський госпіталь, Лондон, Великобританія). Вона підкреслила, що синдром подразненого кишечника (СПК) є дуже поширеною функціональною патологією, яка спостерігається у кожного п'ятого дорослого мешканця Великобританії. При цьому саме дотримання дієтичних рекомендацій належить до першої лінії лікування СПК. Водночас для забезпечення високої ефективності бажаним є надання таких рекомендацій досвідченим фахівцем.

В основу клінічних рекомендацій з цього питання, затверджених у 2015 р. Національним інститутом охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги (National Institute of Clinical Excellence, NICE) Великобританії, були покладені результати досліджень з оцінювання впливу на перебіг СПК великої кількості аліментарних факторів, зокрема таких, як споживання алкоголю та кофеїну, жирної та гострої їжі, харчові звички й особливості вживання рідини, споживання молочних продуктів і глютену, ферментованих вуглеводів, пробіотиків, дотримання елімінаційних дієт і наявність харчової непереносимості. На підставі цих клінічних рекомендацій NICE Британська дієтологічна асоціація розробила алгоритм дієтологічного ведення пацієнта з СПК, який включає два рівні втручання після встановлення діагнозу СПК (табл.).

Продовження на стор. 16.

Таблиця. Дієтологічні втручання після встановлення діагнозу СПК	
Перший рівень дієтичних втручань	
Клінічна оцінка	Оцінювання звичного харчування та способу життя пацієнта
Виключення целіакії та непереносимості лактози	Оцінювання споживання харчових волокон, гострої та жирної їжі, рідини, кофеїну, алкоголю
Деталізація симптомів і верифікація клінічного варіанта СПК	Медичний і сімейний анамнез, прийом лікарських препаратів, наявність алергії, маса тіла, індекс маси тіла
Надання індивідуальних рекомендацій	
Оцінювання ефективності: у разі позитивної оцінки – рекомендації з подальшого дотримання дієти. При збереженні симптомів – перехід на другий рівень дієтичних втручань	
Другий рівень дієтичних втручань – дієта з низьким вмістом FODMAP	
Перший етап – обмеження FODMAP	
Другий етап – повторне часткове введення продуктів	
Третій етап – тривалий самостійний контроль	
Оцінювання динаміки симптомів і харчової адекватності дієти. Позитивна динаміка – поступове повернення FODMAP у раціон у кількості, яка добре переноситься хворим. Відсутність динаміки – повернення до здорового збалансованого харчування	

Н.В. Харченко, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика (м. Київ), **І.М. Скрипник**, д. мед. н., професор, кафедра внутрішньої медицини № 1 ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), **О.В. Швець**, к. мед. н., керівник ДП «Державний науково-дослідний центр з проблем гігієни харчування МОЗ України» (м. Київ), **І.А. Коруля**, к. мед. н., **В.В. Харченко**, д. мед. н., **І.Я. Лопух**, к. мед. н., кафедра гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика (м. Київ)

Світова гастроентерологія: що нового у 2017 році?

За матеріалами 25-го Об'єднаного європейського гастроентерологічного тижня

Продовження. Початок на стор. 15.



Майстер-класи з ендоскопічних досліджень

На другому рівні дієтичних втручань пацієнту рекомендують дотримуватися дієти із низьким вмістом фруктантів, оліго-, ди- та моносахаридів і поліолів, що ферментуються (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols – FODMAP), та пояснюють її принципи.

У контексті корекції збалансованої дієти у хворих із СПК доктор Маккензі навести докази ефективності обмеження алкоголю, гострої їжі та неефективності елімінаційних дієт. Щодо споживання пацієнтами з СПК молочних продуктів, то є можливість отримати потенційну користь від дотримання низьколактозної дієти. Не рекомендується додаткове вживання пшеничних висівок, у той час як споживання двох столових ложок насіння льону, навпаки, покращує консистенцію фекалій у пацієнтів із СПК з переважанням закріплів.

Харчова непереносимість: як діагностувати й обрати тактику ведення?

Цьому вкрай актуальному питанню сучасної гастроентерології було присвячено окреме секційне засідання. Темою першої доповіді, яку представив **Александр Р. Москен** (Alexander R. Moscen) з Австрії, стала проблема харчової алергії (ХА), розповсюдженість якої зростає в усьому світі. Зокрема розповсюдженість імунoglobulin (Ig) Е-асоційованих алергічних реакцій у дітей становить 3-8%, а у дорослих – 1-3%; при цьому 1/3 дорослої популяції США вважає, що має ХА, а 40-60% батьків впевнені в тому, що ХА мають їх діти. Встановлено, що більше ніж 170 харчових продуктів можуть викликати розвиток IgE-асоційованої алергії; при цьому найчастіше алергенами є молоко, яйця, пшениця, арахіс, горіхи, кунжут, риба, фрукти й овочі. До індукованих харчовими продуктами алергічних захворювань належать IgE-залежні порушення (кропив'янка/ангіоневротичний набряк, синдром оральної алергії/гастроінтестинальна гіперчутливість негайного типу, риніт/астма, анафілаксія), клітинно-опосередковані реакції (алергічний контактний дерматит), поєднання IgE-залежних порушень

і клітинно-опосередкованих реакцій (атопічний дерматит, еозинофільна гастроентеропатія), не-IgE-опосередковані порушення (ентероколіт і проктоколіт, індукований харчовими білками, целиакія, синдром Хейнера). Всі небажані реакції на харчові продукти розподіляються на токсичні та нетоксичні. Нетоксичні реакції можуть бути неімунно-опосередкованими (ферментативними (наприклад, непереносимість лактози) та фармакологічними (наприклад, зумовленими вазоактивними амінами, метилксантином, капсаїцином, етанолом)) та імунно-опосередкованими.

Слід розрізняти поняття «харчова алергія» та «харчова непереносимість». Під ХА розуміють несприятливий для здоров'я ефект, що виникає в результаті специфічної імунної відповіді та відтворюється при вживанні певної їжі. Харчова непереносимість – це неімунні реакції, що включають метаболічні, токсичні, фармакологічні та невизначені механізми. Перед початком лікування слід обов'язково з'ясувати, що саме має місце у пацієнта – ХА чи харчова непереносимість. Встановлення діагнозу ХА у пацієнтів гастроентерологічного профілю може бути утруднене в тих випадках, коли симптоми обмежені тільки шлунково-кишковим трактом (ШКТ). Харчова непереносимість у пацієнтів гастроентерологічного профілю потребує диференційної діагностики з великою кількістю захворювань. При встановленні цього діагнозу велику увагу слід приділяти збору анамнезу для виділення харчових алергенів із багатьох інших несприятливих харчових реакцій. Для діагностики використовуються шкірні тести (прик-тести), дослідження *in vitro* й інші тести (визначення загального IgE, «клітинні» тести: тест активації базофілів, пряма активація базофілів, пасивна активація базофілів), ендоскопічні провокаційні тести (інтрагастральна провокація під ендоскопічним контролем, колоноскопічний провокаційний алергенний тест).

А. Москен детально висвітлив недоліки та переваги використання цих методів діагностики. Він, зокрема, навів результати

дослідження В. Lobo та співавт. (2017), присвяченого ролі тучних клітин у несприятливих харчових реакціях. На сьогодні роль тучних клітин при функціональних гастроінтестинальних розладах залишається неясною. У деяких роботах було показано, що тучні клітини здатні зменшувати вираженість симптомів СПК. Метою зазначеного дослідження було оцінювання ефективності прийому стабілізатора тучних клітин – динатрію кромоглікату (DSCG) на активацію тучних клітин у порожній кишці та вроджені імунні сигнали у пацієнтів із СПК. Виконували біопсію порожньої кишки та оцінювали клінічні параметри (абдомінальний біль, частота дефекації та консистенція калу). Пацієнти були розподілені на три групи: 1-а група – 16 здорових осіб, 2-а група – 18 пацієнтів із СПК з переважанням діареї, які приймали DSCG у дозі 600 мг/добу протягом 6 міс, 3-я група – контрольна – 25 пацієнтів з СПК із переважанням діареї. У пацієнтів 2-ї групи відзначалося зменшення тяжкості абдомінального болю на >50% порівняно з таким у контрольній групі (p=0,002) та зменшення частоти дефекацій на >50% порівняно з контрольною групою (p<0,001). Консистенція калу нормалізувалася у 70% пацієнтів 2-ї та у 20% – контрольної групи (p<0,001).

Завершуючи виступ, доповідач підкреслив, що харчова непереносимість зустрічається набагато частіше, ніж ХА. У нещодавніх дослідженнях висунуто припущення щодо причетності до виникнення цих захворювань вроджених імунних механізмів, а подальші дослідження покликані поліпшити розуміння механізмів, що лежать в їх основі. Також необхідно розробити біомаркери, які можна використовувати в рутинній практиці. Це може призвести до створення нових методів лікування.

Друга доповідь, представлена **Пітером Р. Гібсоном** (Peter R. Gibson) з Австралії, була присвячена непереносимості вуглеводів. Розповсюдженість непереносимості вуглеводів у популяції сягає більше 10%; найчастіше вона проявляється непереносимістю коротколанцюгових вуглеводів (FODMAP), але не обмежується нею. Доповідач нагадав про методи діагностики непереносимості вуглеводів, приділивши увагу недолікам і перевагам дихальних тестів. Лікування пацієнтів з такою патологією полягає в обмеженні вуглеводів у харчуванні – рекомендуються специфічні обмеження (при лактазній недостатності – дієта з низьким вмістом лактози) та дієта з низьким вмістом FODMAP, яку призначають у 3 фази. У 1-й фазі слід уникати вживання всіх продуктів із високим вмістом FODMAP, замінюючи їх продуктами з низьким вмістом FODMAP. Ефективність оцінюється через 4-6 тижнів. За відсутності ефекту або незадовільної прихильності до такої терапії рекомендується припинити дієту. У 2-й фазі у разі наявності позитивного ефекту застосовується стратегія step down відповідно до переносимості, у 3-й фазі – підтримання модифікованої дієти.

Проводились рандомізовані клінічні дослідження (РКД), у яких порівнювали ефективність дієти із низьким вмістом FODMAP та інших дієт: «типової австралійської FODMAP-дієти» (Австралія), дієти з високим вмістом FODMAP (Канада), «плацебо-дієти» (Великобританія), звичного харчування (Великобританія), модифікованої NICE-дієти (США). Ефективність дієти з низьким

вмістом FODMAP була вищою за результатами всіх проведених РКД. Оцінювання довгострокової ефективності дієти з низьким вмістом FODMAP проводиться за таким алгоритмом: елімінаційна фаза – фаза повторного введення з оглядом на переносимість – дотримання адаптованої або модифікованої FODMAP-дієти (Tuck, Barrett, 2017).

До ризиків дієти з низьким вмістом FODMAP належать: поява харчових розладів (наприклад, нав'язлива ідея здорового харчування – нервова орторексія), неадекватне надходження нутрієнтів – кальцію та волокон (найбільший ризик), дія на мікробіом кишечника (відносно зменшення кількості *Bifidobacteria*, що корегується за допомогою пробіотиків; Staudacher et al., 2017), втрата пребіотичних ефектів FODMAP (але не на етапі підтримуючої фази; Harvie et al., 2017), підсилення ферментації білка (не тоді, коли підтримується вживання волокон). Необхідно враховувати ці ризики при лікуванні пацієнтів.

Третю доповідь секції на тему «Чутливість до пшениці без целиакії» представив професор **Умберто Вольта** (Umberto Volta) з Італії. Він зазначив, що вживання 15-30 г на добу пшениці з середнім вмістом клейковини зумовило значне збільшення випадків порушень, пов'язаних із непереносимістю глютену й інших компонентів пшениці. Споживання продуктів з нових сортів пшениці, що вирощуються з використанням пестицидів і добрив у промислових масштабах, відіграє провідну роль у появі несприятливих імунологічних реакцій на глютен та пшеницю. Додавання клейковини до тіста прискорює процес виготовлення хліба та водночас призводить до підвищення вмісту токсичних пептидів глютену в продуктах.

До глютенасоційованих порушень сьогодні належать целиакія, герпетиформний дерматит, глютеніт атакасія; IgE- та не-IgE-залежна алергія на пшеницю; чутливість до пшениці без целиакії (глютеніт без целиакії), для якої характерні несприятливі реакції на глютен та інші компоненти пшениці, негативні результати серологічних і гістологічних досліджень на целиакію, негативний прик-тест і наявність специфічного IgE до глютену, гастроінтестинальні (СПК-подібні) й екстраінтестинальні симптоми, поліпшення стану на фоні дотримання безглютенової/безпшеничної дієти та повторна поява симптомів при відновленні вживання продуктів, що містять глютен (4-а Консенсусна конференція із глютенасоційованих захворювань, Мерано, 2016). Потенційними тригерами чутливості до глютену/пшениці без целиакії є глютен (міститься в ендоспермі зерна), лектини пшениці (містяться в ендоспермі та зародку зерна), фруктанти (FODMAP – містяться в оболонці зерна; Volta, De Giorgio, 2017). Вроджені імунні механізми відіграють важливішу роль у підвищеній чутливості до глютену/пшениці без целиакії, ніж адаптивні механізми. При чутливості до глютену/пшениці без целиакії відбувається підвищення тонкокишкової проникності. Глютеніндуковані симптоми при СПК з діареєю асоційовані з підвищенням активності кінази легких ланцюгів міозину й експресією клаудин-15. Епідеміологія чутливості до глютену/пшениці без целиакії на сьогодні залишається невизначеною, дані про її розповсюдженість досить варіабельні (0,6-6%). Перехресний синдром між глютеніт-чутливістю/чутливістю до пшениці без целиакії та СПК є досить поширеним явищем: за даними Volta та співавт. (2017), 85% пацієнтів з чутливістю до глютену/пшениці без целиакії мають СПК-подібні симптоми і лише у 15% пацієнтів СПК-подібні симптоми відсутні. За даними Саггосіо та співавт. (2012), у 71% пацієнтів з СПК не було

чутливості до глютену/пшениці без целиакції, у 29% цю патологію виявлено. У цих дослідженнях порушення діагностували на підставі клінічних даних без визначення біомаркерів.

При аналізі результатів 10 подвійних сліпих плацебо-контрольованих РКД діагноз чутливості до глютену/пшениці було підтверджено у 16% пацієнтів, у 84% виявлено інші причини появи симптомів (плацебо/ноцебо ефект, інша харчова гіперчутливість, рання стадія целиакції; Molina-Infante, 2017).

У пацієнтів з індивідуальною реакцією на пшеницю та глютенасоційованими симптомами необхідно виключити наявність целиакції та алергії на пшеницю, призначити безглютенову дієту та дієту з виключенням пшениці на 6 тижнів. За наявності відповіді, яку оцінюють за модифікованою шкалою GSRS (зменшення 30% симптомів), рекомендується продовжити дієту, за відсутності відповіді (зменшення <30% симптомів) – розглянути призначення традиційної дієти з обмеженням FODMAP, що застосовується при СПК.

Таким чином, чутливість до глютену/пшениці без целиакції – це синдром, що характеризується гастроінтестинальними (СПК-подібними) й екстраінтестинальними симптомами, які спричиняє вживання глютену/пшениці. При підозрі на цю патологію необхідно в першу чергу виключити наявність целиакції та алергії на пшеницю. Хоча за існуючими на сьогодні даними кількість пацієнтів із підозрою на чутливість до глютену/пшениці без целиакції становить більше 6% загальної популяції, тільки у 16% із них дійсно підтверджується підвищена чутливість до глютену/пшениці в подвійних сліпих плацебо-контрольованих перехресних дослідженнях. Сьогодні біомаркери для діагностики чутливості до глютену/пшениці без целиакції не встановлені.

Алкогільна хвороба печінки: що нового

Доповідь доктора Крістофа Морено (Christophe Moreno) з Бельгії була присвячена труднощам у діагностиці алкогільної хвороби печінки (АХП). Універсальний скринінг на зловживання алкоголем при ургентній госпіталізації дає змогу виділити пацієнтів групи високого ризику розвитку цього захворювання печінки. Нині завершено скринінг із використанням модифікованої електронної версії тесту Паддінгтона на вживання алкоголю (Paddington alcohol test) у >48 000 (90,7%) із >53 000 пацієнтів, які були невідкладно госпіталізовані. Підвищений ризик виявлено у 2,3% пацієнтів, високий – у 4% (G. Westwood et al., 2017). Для діагностики АХП використовуються біохімічні тести, тести для неінвазивної діагностики АХП за даними аналізу

крові, інструментальні дослідження (УЗД, КТ, еластографія тощо), біопсія печінки. Доповідач проаналізував переваги та недоліки цих методів обстеження у встановленні діагнозу АХП. Він навів результати багатоцентрового проспективного дослідження за участю пацієнтів із групи підвищеного ризику розвитку АСТ, що зловживають алкоголем (Voican et al., 2017). Всім пацієнтам виконувалась біопсія печінки, еластографія та спеціальні біохімічні дослідження (Fibrotest®). Було отримано такі результати:

- група зі стадією фіброзу печінки F<4 vs F=4, загальна діагностична цінність (чутливість і специфічність): еластографія – 0,93 (0,88-0,97), Fibrotest® – 0,88 (0,79-0,93), еластографія + Fibrotest® – 0,94 (0,87-0,96);

- група F<3 vs F 3: еластографія – 0,90 (0,83-0,93); Fibrotest® – 0,85 (0,79-0,90); еластографія + Fibrotest® – 0,91 (0,86-0,95).

АХП – одне з найпоширеніших хронічних захворювань печінки, яке часто діагностується вже в стадії декомпенсації. Важливою проблемою майбутнього є скринінг пацієнтів на зловживання алкоголем і виділення пацієнтів із серйозними захворюваннями печінки. Сироваткові печінкові тести, що виконуються в рутинній практиці, не дають змоги диференціювати ранні форми АХП від більш тяжких стадій. Неінвазивні методи підходять для діагностики АХП та є простими у виконанні. Еластографія, імовірно, є більш точним інструментом для діагностики прогресування АХП. Біопсію печінки слід вважати методом вибору для підтвердження цирозу печінки та діагностики алкогільного гепатиту.

Доктор Хелена Кортес-Піно (Helena Cortez-Pino) з Португалії присвятила свій виступ природному перебігу АХП. Вживання алкогільних напоїв на сьогодні є головною причиною розвитку цирозу печінки (ЦП) в усьому світі. Смертність від ЦП алкогільного генезу становить 47,9% у структурі всіх випадків смерті від ЦП. Незважаючи на це, зараз спостерігається певне ігнорування вивчення АХП з боку науковців – цій проблемі присвячується мало досліджень і публікацій порівняно з такими захворюваннями, як вірусні гепатити В і С, а також неалкогільна жирова хвороба печінки (НАЖХП). Встановлено, що у носіїв мутації rs738409 в PNPLA3 відзначається підвищений ризик розвитку алкогільного ЦП і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), а також для них характерний розвиток ЦП після короткого анамнезу зловживання алкоголем, ранній розвиток декомпенсації ЦП і висока смертність від нього (Sctickel et al., 2017). У когортному дослідженні за участю 230 пацієнтів із алкогільним ЦП виявлено низький рівень M30 – маркера апоптозу,

асоційованого зі зниженням виживаності, у 94 пацієнтів і високий – у 84 пацієнтів. Рівень M65 – маркера загибелі клітин, асоційованого зі зниженням виживаності, був низьким у 95 пацієнтів, високим – у 80 (Mueller et al., 2017). За результатами обсерваційного дослідження при АХП прогноз гірший, ніж при HCV-інфекції та НАЖХП у пацієнтів із ЦП. Період спостереження становив 21 рік. Пацієнти з АХП мають вищий ризик смерті (відносний ризик 1,53; 95% довірчий інтервал 1,2-1,95; p<0,001) та частіше помирають саме від декомпенсації ЦП (Marotet et al., 2017). Вживання алкоголю є головною причиною розвитку раку печінки в Центральній і Східній Європі та причиною 1/3 випадків раку печінки в усьому світі.

Доповідь Александра Луве (Alexandre Louvet) з Франції стосувалася використання кортикостероїдів при АХП. Так, преднізолон поліпшує короткострокову виживаність при тяжкому алкогільному гепатиті, але він не є «ідеальним» препаратом. Ефективність лікування необхідно оцінювати на ранніх стадіях (7 днів використання), а за відсутності відповіді кортикостероїди потрібно відмінити. При застосуванні кортикостероїдів часто виникають інфекції, тому перед початком їх використання необхідно провести відповідний скринінг.

Тема доцільності застосування кортикостероїдів при гострому алкогільному гепатиті, асоційованому з високою смертністю хворих, була продовжена у доповіді Патріції Бурра (Patrizia Burra) з Італії. Вона зазначила, що у деяких пацієнтів як альтернативу препаратам цієї групи можна використовувати пентоксифілін. Перспективним варіантом також є застосування комбінованої терапії N-ацетилцистеїном та кортикостероїдами. Пацієнтам, у яких не досягнута відповідь на терапію кортикостероїдами, можна рекомендувати ранню трансплантацію печінки.

Виразковий коліт: останні дані щодо оптимізації лікування

Професор Гірт Д'Хаєнс (Geert d'Haens; Нідерланди) висвітлив у своєму виступі принципи ведення хворих із гострим тяжким виразковим колітом (ВК) – захворюванням, що загрожує життю пацієнта і потребує швидкого активного лікування в стаціонарних умовах. Тяжким вважається ВК, при якому частота дефекацій із виділенням кривавого калу становить більше 6 р/добу в поєднанні з будь-якою ознакою системної інтоксикації, зокрема частотою серцевих скорочень більше 90/хв, температурою тіла вище 37,8 °С, рівнем гемоглобіну <105 г/л, ШОЕ >30 мм/год, рівнем С-реактивного білка >30 мг/л. Золотим стандартом ініціального лікування пацієнтів з тяжким ВК вважається внутрішньовенне введення кортикостероїдів. Пацієнти також мають отримувати достатній об'єм внутрішньовенних інфузій рідини, низькомолекулярний гепарин з метою профілактики тромбоутворення, а також корекцію електролітичних порушень і анемії. Ефективність лікувальних заходів оцінюють на 3-ю добу лікування. У випадку неефективності або недостатньої ефективності терапії слід застосовувати циклоспорин у дозі 2-4 мг/кг на добу або інфліксимаб. Після курсу лікування циклоспорином можна переходити на введення тіопуринів або ведолізумабу. Інфліксимаб можна застосовувати як терапію, спрямовану на підтримання ремісії. Оптимальною тактикою є спільне ведення таких пацієнтів гастроентерологом і хірургом-колопроктологом.

Питання оптимізації застосування біологічних препаратів при ВК докладно розглянув професор Вальтер Райніш (Walter Reinisch; Австрія). Він навів статистичні результати останніх РКД з оцінювання застосування біологічної терапії у хворих на ВК. Згідно з ними ремісія протягом року спостерігається у 16 і 35% пацієнтів,



UEGW-2017 надає безпрецедентні можливості для спілкування молодих вчених з різних країн світу

які отримували адалімумаб та інфліксимаб відповідно та у 23 і 42% пацієнтів, у яких застосовували голімумаб і ведолізумаб відповідно. Проте рівень досягнення ремісії у пацієнтів, у яких раніше уже застосовували біологічну терапію, при повторному призначенні біологічних препаратів є нижчим. Досягнення гістологічної ремісії є ще більш складним завданням. У середньому при ініціальному лікуванні блокаторами фактора некрозу пухлин приблизно у 40-50% хворих відповідь на терапію не досягається, а у 50% з тих пацієнтів, що початково відповіли на лікування, згодом спостерігається втрата ефекту від лікування. З метою оптимізації біологічної терапії при ВК доповідач рекомендував вжити таких заходів:

- 1) оптимізувати дозу з урахуванням клінічного перебігу хвороби і даних про концентрацію препарату в крові пацієнта;
- 2) ретельно відстежувати результати лікування згідно з повідомленнями пацієнтів;
- 3) ретельно моніторувати біомаркери запалення (С-реактивний протеїн, фекальний кальпротектин);
- 4) здійснювати моніторинг супутнього терапевтичного лікування;
- 5) використовувати можливості телемедицини, яка передбачає спілкування пацієнта з лікарем не тільки під час амбулаторного чи стаціонарного візиту, а й регулярний телефонний або електронний зв'язок з метою оцінювання клінічних симптомів і лабораторних показників для вчасного запобігання виникненню загострень ВК;
- 6) призначати комбіновану терапію біологічними препаратами;
- 7) використовувати персоналізовану медицину, яка ґрунтується на сучасних відомостях про ефективність лікування тими чи іншими біологічними препаратами з урахуванням поліморфізму генів та індивідуального метаболізму лікарських засобів.

Останнє особливо важливо для пацієнтів, які отримують біологічну терапію, оскільки у відповідь на прийом цих препаратів в організмі людини можуть утворюватись антитіла, що зменшують або навіть нівелюють ефект лікування. Розглядається можливість застосування як комбінованої біологічної терапії біологічних препаратів з різними механізмами впливу на патогенез запалення при ВК, наприклад, інфліксимабу й азатиоприну, інфліксимабу та інгібіторів кальцієвину (такролімусу), ведолізумабу та цертолізумабу пеголу та ін.

Професор Субрата Гош (Subrata Ghosh; Канада) детально ознайомив присутніх з результатами міжнародних багатоцентрових РКД, присвячених застосуванню у лікуванні пацієнтів з ВК низькомолекулярних хімічно синтезованих речовин – так званих «малих молекул» (small

Продовження на стор. 18.



Під час роботи сесії післядипломного навчання

Н.В. Харченко, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика (м. Київ), **І.М. Скрипник**, д. мед. н., професор, кафедра внутрішньої медицини № 1 ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), **О.В. Швець**, к. мед. н., керівник ДП «Державний науково-дослідний центр з проблем гігієни харчування МОЗ України» (м. Київ), **І.А. Коруля**, к. мед. н., **В.В. Харченко**, д. мед. н., **І.Я. Лопух**, к. мед. н., кафедра гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика (м. Київ)

Світова гастроентерологія: що нового у 2017 році?

За матеріалами 25-го Об'єднаного європейського гастроентерологічного тижня

Продовження. Початок на стор. 15.



Виставка продукції фармацевтичних компаній

molecules therapy): тофацитинібу, фінголімоду, озанімоду та ін. Він зазначив, що таргетна терапія препаратами на основі малих молекул має низку переваг, зокрема: можливість самостійного перорального прийому в домашніх умовах, доступна вартість порівняно з біологічними препаратами, можливість застосування в режимі монотерапії, запобігання повторному прийому кортикостероїдів і можливість комбінації з біологічними препаратами. На сьогодні завершені дослідження II фази та продовжується низка досліджень III фази, у яких такі препарати застосовувалися у пацієнтів з ВК, котрі ще ніколи не отримували біологічну терапію або вже мали досвід її використання.

Від клінічних керівництв — до клінічної практики: колоректальний рак

Професор Роб Глін-Джоунс (Rob Glynn-Jones; Великобританія) ознайомив учасників UEGW-2017 з основними положеннями нового керівництва Європейського товариства медичної онкології (ESMO) «Рак прямої кишки», яке нещодавно було опубліковано в часописі Annals of Oncology (2017). Він також навіс дані про те, що захворюваність на рак прямої кишки в ЄС становить 125 тис. випадків на рік, а розповсюдженість — 15-25 на 100 тис. населення, це становить 35% від загальної кількості діагностованих випадків колоректального раку.

Смертність від раку прямої кишки становить 4-10 на 100 тис.; середній вік, у якому діагностується це захворювання, — 70 років. Важливою відмінністю представленого керівництва від попереднього (2013) є визначення позиції для встановлення діагнозу «дуже ранній рак прямої кишки» додатково до позицій «ранній», «проміжний» і «запущений рак прямої кишки». Встановлення діагнозу на дуже ранній стадії (Td1sm1N0) забезпечує найкращі результати з точки зору як вартості лікування, так і виживаності пацієнтів. Одним з кращих методів верифікації раку на такій стадії, окрім звичайної ректоскопії з морфологічним дослідженням, є ендоскопічна ультразвукова діагностика за допомогою ректального датчика. Спосіб лікування на дуже ранній стадії передбачає локальне висічення пухлини — застосовується трансанальна ендоскопічна мікрохірургія як альтернативний метод проведення хіміорадіотерапії або поєднання обох методів.

Підходи до ведення пацієнтів з ахалазією кардії з позицій доказової медицини

Професор Гай Боекстаєнс (Нідерланди) представив доповідь про сучасні стандарти діагностики та лікування хворих з ахалазією кардії. Ця патологія частіше зустрічається в осіб чоловічої статі, хворих на ЦД 1 і 2 типу, пацієнтів із синдромом Шегрена.

Причиною первинної, ідіопатичної ахалазії стравоходу може бути аутоімунний гангліоніт, зумовлений нейротропним вірусом, або спадкові фактори. Діагноз ахалазії кардії слід запідозрити у пацієнтів, які скаржаться на дисфагію при вживанні як твердої, так і рідкої їжі, а також регургітацію, що не припиняється на фоні курсового лікування ІПП. Золотим стандартом діагностики ахалазії кардії є стравохідна манометрія високої роздільної здатності, за результатами якої визначається тип ахалазії за Чиказькою класифікацією: 1 тип — класичний, 2 тип — класичний з компресією, 3 тип — спастичний. Для первинного лікування ахалазії оптимальним є введення в слизову оболонку кардіального відділу стравоходу ботулінічного токсину (80-100 од.), тривалість ефекту від такого лікування може становити від 6 до 12 міс. При неефективності ботулінотерапії застосовують пневматозну дилатацію (ПД) стравоходу або пероральну ендоскопічну міотомію. Медикаментозну терапію при ахалазії стравоходу призначають хворим, у яких не отримана позитивна відповідь на ботулінотерапію і які мають протипоказання до проведення ПД та пероральної ендоскопічної міотомії (рис.).

Від рекомендацій до клінічної практики: кровотеча з верхніх відділів ШКТ

Професор Ян Гральнек (Jan Gralnek; Ізраїль) представив основні положення останнього керівництва Європейського товариства гастроінтестинальної ендоскопії (ESGE, 2015) щодо ведення пацієнтів з «неварикозною» кровотечею з верхніх відділів ШКТ. Першою рекомендацією ESGE є якнайшвидше оцінювання стану гемодинаміки з метою початку відновлення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) за допомогою введення кристалоїдних розчинів. Для оцінювання преендоскопічного рівня ризику при вирішенні питання терміновості проведення ендоскопічного обстеження та необхідності екстреної госпіталізації рекомендовано застосовувати шкалу Глазго-Блетчфорд (GBS), яка включає визначення таких показників: рівень сечовини, гемоглобін, систолічний артеріальний тиск, пульс, наявність мелени, наявність захворювань печінки та серцево-судинної системи. ESGE не рекомендує встановлення назо- чи орогастрального зонда для аспірації шлункового вмісту. Рекомендовано якнайшвидше внутрішньовенне введення ІПП у високих дозах. Перед виконанням діагностично-лікувальної ендоскопії рекомендується одноразове внутрішньовенне введення протягом 30-120 хв еритроміцину в дозі 250 мг. Така премедикація поліпшує ендоскопічну візуалізацію і зменшує необхідність проведення повторного ендоскопічного дослідження.

У фокусі уваги — неалкогольна жирова хвороба печінки

НАЖХП визначається як накопичення жиру в клітинах печінки за відсутності надмірного споживання алкоголю. Ступінь тяжкості НАЖХП варіює від простого стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), фіброзу та цирозу печінки з ризиком розвитку ГЦК. Сьогодні саме НАЖХП є однією з головних причин виконання трансплантації печінки в усьому світі. НАЖХП діагностується у 70% осіб з ожирінням і тісно пов'язана з метаболічним синдромом. Ведення пацієнтів з НАЖХП вимагає міждисциплінарного підходу, його метою є зниження ризику прогресування захворювання, а також

ризик ускладнень з боку печінки та серцево-судинної системи. У реальній клінічній практиці при веденні пацієнтів з НАЖХП лікарі й досі припускаються помилок. Зокрема існує хибний стереотип про те, що нормальний рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) означає відсутність серйозного захворювання печінки. Однак результати декількох клінічних досліджень продемонстрували, що приблизно у 30% пацієнтів з НАЖХП відзначаються нормальні показники печінкових проб: в осіб із рівнем АЛТ <30 МО/л можна спостерігати повний спектр стадій захворювання, у тому числі фіброз і цироз печінки. Саме тому наявність стеатозу печінки за даними УЗД потребує подальшого обстеження пацієнта навіть за умови нормального рівня АЛТ. Важливо також пам'ятати про те, що у пацієнтів зі стеатозом печінки й усіма іншими ознаками метаболічного синдрому слід активно виявляти й інші можливі причини ураження печінки, зокрема зловживання алкоголем та інфікування гепатотропними вірусами. Золотим стандартом верифікації фіброзу та цирозу печінки у пацієнтів з НАЖХП залишається біопсія печінки. Останнім часом для оцінювання фіброзу все ширше використовуються неінвазивні методи, такі як еластографія печінки та визначення біохімічних маркерів, однак результати цих досліджень мають корелювати з клінічною картиною (в іншому випадку показана біопсія печінки).

Основою лікування НАЖХП є модифікація способу життя, зокрема виконання дієтичних рекомендацій і регулярні фізичні навантаження. Доведено, що зменшення маси тіла корелює зі зниженням темпів прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП. У пацієнтів з НАЖХП і цукровим діабетом 2 типу слід надавати перевагу тим пероральним цукрознижувачим препаратам, які не чинять впливу на масу тіла або сприяють її зниженню. Перспективним напрямком лікування хворих цієї категорії є застосування аналогів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), які стимулюють секрецію інсуліну, пригнічують апетит і затримують спорожнення шлунка. Продemonстровано, що окрім покращення глікемічного контролю та індукування зниження маси тіла аналог ГПП-1 ліраглутид сприяє розрізненню НАСГ. У ході клінічних досліджень II фази вивчають вплив на перебіг НАСГ і прогресування фіброзу печінки аналога ГПП-1 пролонгованої дії — семаглутиду.

Окремою групою пацієнтів, що мають особливо високий ризик розвитку та прогресування НАЖХП, є ВІЛ-інфіковані, які отримують антиретровірусну терапію. Що ж стосується результатів трансплантації печінки у пацієнтів з термінальними стадіями НАЖХП, то вони аналогічні таким у хворих, яким це втручання виконувалося за іншими показаннями. Тому вік чи наявність ожиріння не можуть розглядатися як причини відмови від виконання трансплантації. Однак ризик смерті від серцево-судинних ускладнень у популяції пацієнтів з НАЖХП, які перенесли трансплантацію печінки, залишається високим, що слід обов'язково враховувати при лікуванні. Крім того, у значній кількості пацієнтів спостерігаються рецидиви НАСГ та фіброзу у трансплантованій печінці.

Записи усіх 550 доповідей, що прозвучали під час UEGW-2017, можна отримати на сайті UEG: <https://www.ueg.eu/education/ueg-week-24-7/ueg-week-247>.

Наступний Об'єднаний європейський гастроентерологічний тиждень (UEGW-2018) планується провести у Відні (Австрія) з 20 по 24 жовтня 2018 р. Детальну інформацію про це подія можна знайти на сайті: <https://www.ueg.eu/week/past-future/ueg-week-2018/>.

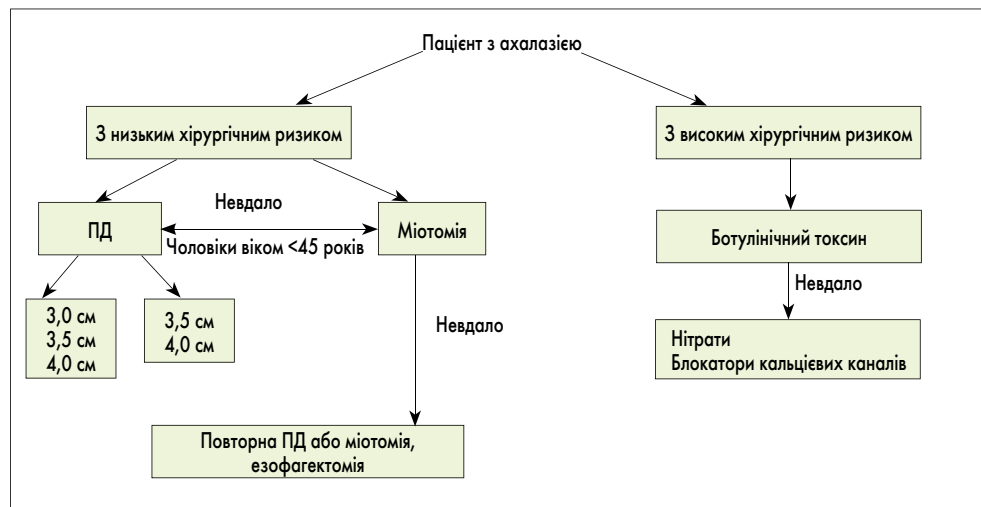


Рис. Алгоритм лікування хворих з ахалазією кардії (Vaezi et al. Am J Gastroenterology, 2015 August, 108 (8): 1238-49)

Де-Нол®

вісмуту субцитрат колоїдний



НА ЗАХИСТІ КЛІТИНИ

- Компонент схем ерадикації *Helicobacter pylori* першої та другої лінії*1-3
- Сприяє якісному загоєнню виразок шлунка і дванадцятипалої кишки, у тому числі викликаних *Helicobacter pylori**3,4
- Для лікування хронічного гастриту та гастродуоденіту в фазі загострення, в тому числі викликаного *Helicobacter pylori**3

Література: 1. Лазебник Л.Б. и соавт. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 2 (138): 3-21. 2. Malfaitheiner P. et al. Gut 2016; 0:1-25. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Де-Нол® www.drlz.com.ua

Склад лікарського засобу: діюча речовина: вісмуту субцитрат колоїдний; 1 таблетка містить: вісмуту субцитрату колоїдного еквівалентного 120 мг Bi_2O_3 , який міститься у розчині сухого вісмуту субцитрату; **допоміжні речовини:** крохмаль кукурудзяний, повідон, калію поліакрилін, макрогол 6000, магнію стеарат, гіпромелоза. **Лікарська форма.** Таблетки, плівковою вкриті оболонкою. **Назва і місце знаходження виробника.** Астеллас Фарма Юроп Б.В./Astellas Pharma Europe B. V. **Хогемат 2, 7942 Дж Менпел,** Нідерланди/Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, the Netherlands. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. **Вісмуту субцитрат.** Код АТС А02В Х05.У кислому середовищі шлунка препарат утворює на поверхні виразки і ерозій захисну плівку, що сприяє їх рубцюванню і захищає від впливу шлункового соку; збільшує синтез простагландину Е2, стимулює утворення слизу і бікарбонатів, призводить до накопичення епідермального фактора росту в зоні дефекту, знижує активність пепсину і пепсиногену. Препарат має бактерицидну активність щодо *Helicobacter pylori*. Препарат практично не всмоктується зі шлунково-кишкового тракту; лише незначна кількість активної речовини надходить у кров та екскретується із сечею, при цьому концентрація вісмуту у плазмі після закінчення лікування швидко знижується. Виводиться переважно з фекаліями. **Показання для застосування.** Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, гастрит, у тому числі спричинений *Helicobacter pylori* (у складі схем антихелікобактерної терапії); хронічний гастрит і гастродуоденіт у фазі загострення, в тому числі спричинений *Helicobacter pylori*. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної субстанції або до будь-якої допоміжної речовини. Тяжка ниркова недостатність. **Належні заходи безпеки при застосуванні.** Можлива зміна забарвлення калу у чорний колір, у такому разі потрібно звернутися за консультацією до лікаря. Не слід приймати антацидні препарати та вживати молоко за півгодини до і через півгодини після прийому препарату, оскільки наявний шлунковий сік потрібен для формування захисного шару. Тривале застосування сполук вісмуту не рекомендується через виникнення у рідкісних випадках енцефалопатії. При дотриманні рекомендованого режиму прийому препарату ризик виникнення цього побічного ефекту дуже малий, однак протягом прийому цього препарату не рекомендується приймати інші препарати, що містять вісмут. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. Не рекомендовано. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Немає даних про вплив Де-Нолу на здатність керувати транспортними засобами або іншими механізмами. Однак подібний вплив Де-Нолу малоймовірний. **Діти.** Де-Нол можна застосовувати дітям віком від 4 років. **Спосіб застосування та дози.** **Дорослим і дітям віком від 14 років призначати по 1 таблетці 4 рази на добу за 30 хвилин до їди та на ніч або по 2 таблетки 2 рази на добу.** Дітям віком від 8 до 14 років призначати по 1 таблетці 2 рази на добу за 30 хвилин до їди. Дітям віком від 4 до 8 років призначати у дозі 8 мг/кг/добу; добове дозування розподіляти на 2 прийоми, але не більше 2 таблеток на добу. Таблетки необхідно запивати невеликою кількістю води. Тривалість курсу лікування – 4-8 тижнів. Протягом наступних 8 тижнів не слід приймати препарати, які містять вісмут. При наявності *Helicobacter pylori* використовувати у схемах лікування: При квадритерапії рекомендується поєднання прийому Де-Нолу 120 мг 4 рази на добу з тетрацикліном 500 мг 4 рази на добу, метронідазолом 500 мг 3 рази на добу та інгібітором протонної помпи (омепразолом, ланзапризолом, рабепразолом, пантопризолом або

* у складі антихелікобактерної терапії

езомепразолом) у стандартній терапевтичній дозі 2 рази на добу. Тривалість комбінованої терапії – 10-14 днів. Для поліпшення регенерації виразкового дефекту можливе подальше лікування Де-Нолом: по 1 таблетці 4 рази на добу за 30 хвилин до сніданку, обіду і вечері, 4-й раз – перед сном. Загальна тривалість терапії Де-Нолом – до 6 тижнів (максимум – 8 тижнів). **Передозування.** Трапляється у разі частого прийому великих доз препарату та може проявлятися через 10 днів симптомами, характерними для ниркової недостатності (підвищення рівня вісмуту у плазмі крові). Отруєння димеркаптосульфидною і димеркаптопропаносульфидною кислотою є, як відомо, симптомами, що викликають гостре або хронічне передозування вісмуту. Лікування полягає у промиванні шлунка з наступним прийомом доз активованого вугілля та осмотичних проносних засобів. Абсорбція вісмуту як додаткове лікування необов'язкова. При супутніх тяжких захворюваннях нирок слід проводити гемодіаліз. **Побічні ефекти.** Дуже часто (> 10 %) 3 боку травного тракту: випорожнення чорного кольору. Нечасто (> 0,1 %, < 1 %) 3 боку травного тракту: нудота, блювання, запор, діарея. 3 боку шкіри і підшкірної клітковини: висипання, свербіж. **Частота невідома:** 3 боку імунної системи: анафілактична реакція. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Ніяких інших ліків, їжі або напоїв, антацидів молока, фруктів або фруктових соків не слід споживати за півгодини до або після прийому Де-Нолу, так як вони можуть змінювати його дію. Зменшує всмоктування тетрациклінів; одночасне застосування препаратів, що містять вісмут (вікаліну, вікаіру, ротеру), підвищує ризик надмірного збільшення концентрації вісмуту у крові. **Фармацевтичні характеристики. Основні фізико-хімічні властивості.** Таблетки круглі, двоопуклі, білого з кремовим відтінком кольору, з написом "gbr 152" з одного боку та знаком компанії - з іншого. Термін придатності. 4 роки. Не використовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25° С у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 8 таблеток у блістері; по 7 або 14 блістерів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Дата останнього перегляду. 28.10.13У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до представництва Астеллас Фарма Юроп Б.В., на адресу: 04050 м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, офіс 41, тел.: 044 490 68 25, факс.: 044 490 68 26.

P.n. №UA/4355/01/01 від 28.10.2013. Існують протипоказання. **Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України, на www.drlz.com.ua**

Інформація для фахівців охорони здоров'я, що розповсюджується на спеціалізованих заходах

ТОВ «Астеллас Фарма». 04050, м. Київ, вул. Миколи Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 7В/41, тел. (044) 490-68-25, факс (044) 490-68-26

DNL/2017/0011/UA/Sep/Logos



Елімінація вірусного гепатиту С: міжнародний досвід

Згідно з даними ВООЗ, вірусом гепатиту С (HCV), за різними оцінками, інфіковані 130-150 млн осіб. Щороку близько 700 тис. хворих помирають від хвороб, пов'язаних із хронічним гепатитом С (ХГС). Вакцини проти HCV поки що не існує, проте завдяки появі нових противірусних препаратів прямої дії (direct-acting antivirals – DAAs) елімінація ХГС стала можливою.

10 листопада компанії Gilead Sciences і Delta Medical організували телесимпозіум, присвячений сучасним досягненням у лікуванні ХГС, із прямою трансляцією в 5 містах України – Львові, Одесі, Вінниці, Харкові та Запоріжжі. У рамках заходу активно обговорювалися актуальні питання тактики ведення особливих популяцій пацієнтів із ХГС, рекомендації щодо застосування препаратів DAAs для лікування дитячої популяції, а також результати реалізації програми елімінації гепатиту С.

Модератором заходу була завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Ольга Голубовська. Вона подякувала зарубіжним експертам за тісну співпрацю з українськими фахівцями та ознайомила присутніх із насиченою програмою телесимпозіуму. Формат заходу дозволив одночасно реалізувати кілька важливих завдань: перейняти досвід ведення пацієнтів із гепатитом С у зарубіжних колег, а також провести активну дискусію між спікерами та учасниками телесимпозіуму з різних регіонів нашої країни.

Виступ почесного професора медицини Королівської загальнодоступної клінічної лікарні та медичного факультету Університетського коледжу Лондона (Велика Британія) Джеффри Душейко охоплював питання терапії гепатиту С у різних категоріях пацієнтів. Спікер також приділив особливу увагу огляду рекомендацій Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки (European Association for the Study of the Liver – EASL) із лікування ХГС.

Тривалий час стандартом лікування ХГС вважали комбінацію пегінтерферону з рибавирином. Обидва препарати чинять противірусний ефект, але вони не націлені специфічно на вірус гепатиту С. Ця комбінація дозволяє досягти стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) лише приблизно в половині пацієнтів і асоціюється зі значними побічними ефектами. Тож очевидною була необхідність у більш ефективному і безпечному лікуванні, націленому безпосередньо на вірус. Справжній прорив стався нещодавно завдяки розробленню та клінічному впровадженню препаратів DAAs. Вони впливають безпосередньо на білки вірусу, специфічно блокуючи їх функціональність і перериваючи цикл реплікації вірусу. Ці препарати використовують у комбінації з рибавирином та/або один з одним (рис. 1).

У хворих на ХГС терапія препаратами DAAs дозволила досягти СВВ через 12 тижнів після закінчення лікування (СВВ12) у понад 90% випадків у пацієнтів з усіма генотипами вірусу; скорочення тривалості лікування ХГС до 8 тижнів; одужання від ХГС пацієнтів, які важко піддаються терапії, а також таких, які мали невдалий попередній досвід терапії DAAs; підвищення прихильності до терапії гепатиту С, зокрема завдяки зручності схеми лікування препаратами DAAs.

Відповідно до рекомендацій EASL (2017), для лікування пацієнтів з 1, 4, 5 і 6 генотипами HCV оптимальною вважається комбінація ледіпасвіру/софосбувіру ± рибавірин.

Нещодавно проведене дослідження також показало високу ефективність режимів на основі фіксованої комбінації ледіпасвіру/софосбувіру у лікуванні пацієнтів із 3 генотипом HCV (n=2200; 54% із цирозом) в умовах реальної клінічної практики, частота СВВ становила близько 97% (T. Tsertsvadze et al., 2017). В Україні згідно з інструкцією для медичного застосування комбінацію ледіпасвіру/софосбувіру можна використовувати у пацієнтів з HCV 3 генотипу.

Що стосується ХГС 2 і 3 генотипу, то у низці досліджень комбінація софосбувіру/велпатасвіру дозволяла досягти високих показників СВВ – 91-100% після 12 тижнів лікування, зокрема в пацієнтів із цирозом і таких, які раніше отримували противірусну терапію.

Дж. Душейко зауважив, що у пацієнтів з декомпенсованим цирозом без гепатоцелюлярної карциноми, які очікують трансплантації печінки, початок терапії ХГС залежить від показника за шкалою MELD (моделі термінальної стадії захворювання печінки): <18-20 – противірусне лікування ХГС до трансплантації печінки, >18-20 – спочатку трансплантація печінки, а потім – терапія HCV-інфекції. Проте пацієнтам останньої групи може бути також рекомендовано лікування ХГС до проведення трансплантації печінки, якщо період очікування операції становить понад 6 міс.

Схеми лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом без гепатоцелюлярної карциноми (індекс MELD <18-20) з показаннями до трансплантації печінки або без таких включають: комбінацію ледіпасвіру/софосбувіру з рибавирином протягом 12 тижнів (генотипи вірусу 1, 4-6), софосбувір/велпатасвір з рибавирином або софосбувір + даклатасвір + рибавірин протягом 12 тижнів (генотипи вірусу 1, 2, 4-6) або 24 тижнів (генотип вірусу 3).

Професор Дж. Душейко також зупинився на питаннях, пов'язаних з терапією ХГС у пацієнтів з коінфекцією HCV/HIV, представивши результати клінічних досліджень ефективності препаратів DAAs у таких хворих. Зокрема, дослідження ION-4 продемонструвало досягнення СВВ12 на рівні 96% у пацієнтів з коінфекцією HCV/HIV (1 або 4 генотип HCV) після терапії комбінацією ледіпасвіру/софосбувіру. Софосбувір не має клінічно значимих взаємодій з антиретровірусними препаратами, що дозволяє проводити одночасне лікування обох інфекцій. Поєднання фіксованої комбінації ледіпасвіру/софосбувіру з більшістю схем антиретровірусної терапії також є безпечним; додатковий моніторинг може проводитися лише у разі одночасного застосування з ефавірензом або тенофовіром дизопроксилем.

Великий інтерес в української фахової аудиторії викликали представлені Дж. Душейко дані про схеми терапії ХГС в дитячій популяції. Згідно з рекомендаціями EASL, всі діти, народжені HCV-позитивними жінками, мають проходити тестування на HCV-інфекцію. Тести на основі антитіл можуть застосовуватись починаючи з 18 міс життя, тести для визначення РНК HCV – у більш ранні терміни. Діти, позитивні щодо анти-HCV

у віці 18 міс, потребують тестування на РНК HCV у віці 3 років для підтвердження ХГС.

У дітей у віці 3-11 років для лікування ХГС EASL рекомендує застосовувати безінтерферонові схеми лікування (препарати DAAs), які схвалені для цієї вікової групи. У дітей віком від 12 років або з масою тіла ≥ 35 кг можна застосовувати софосбувір + рибавірин (2, 3 генотипи HCV) або фіксовану комбінацію ледіпасвіру/софосбувіру (1, 4-6 генотипи HCV) протягом 12-24 тижнів.

У багатоцентровому відкритому дослідженні II фази Balistreri і співавт. (2017) оцінювали ефективність і безпеку фіксованої комбінації ледіпасвіру/софосбувіру у дітей у віці 12-17 років із хронічною HCV-інфекцією 1 генотипу (n=100). Більшість пацієнтів (80%) раніше не отримували лікування ХГС, 84% були інфіковані перинатальним шляхом. Пацієнти отримували ледіпасвір/софосбувір 90/400 мг 1 р/добу протягом 12 тижнів. СВВ досягли 98% пацієнтів (98/100; два пацієнти без СВВ доточно вибули з-під спостереження), не зареєстровано жодного випадку вірусологічної невдачі. Найчастішими небажаними подіями були головний біль (27%), діарея (14%) і підвищена втомлюваність (13%), серйозних побічних ефектів не спостерігалось. Отже, результати дослідження свідчать про високу ефективність і добру переносимість підлітками з ХГС 1 генотипу «дорослі» дози фіксованої комбінації ледіпасвіру/софосбувіру.

Пацієнтам із ХГС і хронічною хворобою нирок (ХХН) 4 і 5 стадії (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м² або термінальна стадія хвороби нирок) рекомендовано призначати фіксовані комбінації елбасвіру/гразопревіру (генотипи 1a, 1b, 4) протягом 12 тижнів або глекапревіру/пібрентасвіру (усі генотипи) упродовж 8-16 тижнів (EASL, 2017).

У дослідженні HCV-TARGET за участю 1789 пацієнтів в умовах реальної клінічної практики оцінювали ефективність і безпеку схем на основі софосбувіру залежно від ниркової функції. Серед пацієнтів із ШКФ ≥ 45 мл/хв/1,73 м² було більше жінок (55 vs 36%), осіб віком ≥ 65 років (24 vs 16%), пацієнтів із декомпенсованим цирозом (73 vs 24%) і хворих після трансплантації печінки (49 vs 10%) порівняно із пацієнтами з ШКФ >45 мл/хв/1,73 м². Незважаючи на те, що нирковий кліренс є головним шляхом елімінації софосбувіру, показник СВВ12 при лікуванні схемами на основі цього препарату істотно не відрізнявся між двома групами із різними показниками ШКФ і становив 82-83%. Незалежно від застосування рибавірини в пацієнтів із ШКФ ≥ 45 мл/хв/1,73 м² частіше спостерігали анемію, погіршення ниркової функції, а також тяжкі небажані явища.

Як зазначив професор Дж. Душейко, всі препарати DAAs можна застосовувати в пацієнтів із ШКФ >30 мл/хв/1,73 м². Схеми на основі софосбувіру продемонстрували високу ефективність і безпеку в цій популяції, тому можуть призначатись у разі протипоказань до застосування інгібіторів протеази.

Формат телесимпозіуму дозволив вітчизняним лікарям-інфекціоністам з різних куточків України взяти участь у професійній дискусії із зарубіжними колегами, а також презентувати інформацію щодо тягаря ХГС в різних регіонах нашої країни.

Згідно з представленими даними, тягар гепатиту С відрізняється залежно від регіону України; в декількох областях кількість пацієнтів із ХГС, які перебувають на обліку в лікувальному закладі, становить понад 10 тис. Однак, коментуючи надану інформацію, О. Голубовська зазначила, що реальні цифри значно відрізняються від даних офіційної статистики через низький показник виявлення таких хворих і відсутність єдиного реєстру пацієнтів із ХГС. За даними ВООЗ, в Україні зареєстровано 5% інфікованих ХГС в загальній популяції. Крім того, наша країна входить до переліку 17 країн з високою поширеністю хронічних гепатитів.

Найбільш поширеним генотипом вірусу гепатиту С в українських пацієнтів є 1 генотип, проте у багатьох хворих генотип вірусу досі є не визначеним.

Що ж стосується хворих на ХГС, які отримують лікування, зокрема за бюджетні кошти, їх кількість варіює залежно від регіону і становить від 431 до 1503 пацієнтів. У деяких регіонах нашої країни всі хворі на ХГС, які перебувають на обліку в лікувальному закладі і проходять лікування, отримують його за кошти державного бюджету.

У різних регіонах найбільш широко застосовуються різні схеми терапії ХГС, втім, основні з них – це схеми лікування на основі препаратів DAAs, зокрема софосбувіру і фіксованої комбінації ледіпасвіру/софосбувіру. На вибір терапії для кожного конкретного пацієнта впливають такі фактори, як генотип HCV, стадія фіброзу печінки та ін.



	SOF+ RBV	LDV/SOF± RBV	SOF/VEL± RBV	OMV/PTV/ RTV + DSV ± RBV	OMV/PTV/ RTV ± RBV	GRZ/EBV ± RBV	SOF + DCV ± RBV*	SOF + SMV ± RBV
Генотип 1	×	✓	✓	✓	×	✓	✓	Субоптимальні результати
Генотип 2	Субоптимальні результати	×	✓	×	×	×	✓	×
Генотип 3	Субоптимальні результати	×	✓	×	×	×	✓	×
Генотип 4	×	✓	✓	×	✓	✓	✓	✓
Генотип 5	×	✓	✓	×	×	×	✓	×
Генотип 6	×	✓	✓	×	×	×	✓	×

Рис. 1. Рекомендовані безінтерферонові схеми лікування залежно від генотипу HCV (EASL 2017)

*Схема SOF + DCV ± RBV не схвалена в ЕС для лікування ХГС 2, 4 або 6 генотипу.

В Україні згідно з інструкцією для медичного застосування комбінацію ледіпасвіру/софосбувіру можна використовувати у пацієнтів з HCV 3 генотипу.



Доповідь Шорени Двалі, лікаря-інфекціоніста Дослідницького центру з питань інфекційних захворювань, СНІДу та клінічної імунології, консультанта з інфекційних захворювань гепатологічного центру НЕРА (м. Тбілісі), була присвячена досягненням Грузії на шляху елімінації гепатиту С, а також ролі препаратів DAAs у цьому процесі.

Спікер зазначила, що, згідно з даними за 2014 рік, Грузія займала 5-те місце у світі за поширеністю гепатиту С з найвищим показником захворюваності серед країн пострадянського простору. У зв'язку з високим рівнем поширеності захворювання уряд Грузії прийняв рішення про необхідність впровадження державної програми із боротьби з гепатитом С. Це стало можливим завдяки допомозі іноземних партнерів – Gilead Sciences і Center for Disease Control and Prevention.

У квітні 2015 року генеральний директор Gilead Sciences Джон Мартін і прем'єр-міністр Грузії Іраклій Гарібашвілі підписали меморандум про взаємну співпрацю, в рамках якого компанія Gilead Sciences зобов'язалася надавати Грузії софосбувір і фіксовану комбінацію ледіпасвіру/софосбувіру на безоплатній основі для лікування пацієнтів з гепатитом С. Це стало основою для реалізації державної програми із боротьби з гепатитом С в цій країні.

За словами Ш. Двалі, вибір Грузії як зразкової країни для елімінації гепатиту С був зумовлений: високою поширеністю HCV серед населення в цілому і невеликою

площею країни; чітким курсом уряду на припинення епідемії гепатиту С; необхідними трудовими ресурсами і технічними можливостями для діагностики та лікування гепатиту С; наявними системами і механізмами для реалізації аналогічних проектів; практичним досвідом боротьби з ВІЛ/СНІДом.

Метою реалізації державної програми з елімінації гепатиту С в Грузії є досягнення показників «90-95-95», тобто виявлення 90% інфікованих, проведення лікування 95% таких пацієнтів і досягнення відповіді на лікування в 95% випадків. Досягти таких амбітних цілей країна планує шляхом виявлення і лікування всіх пацієнтів із гепатитом С, посилення ефективних профілактичних втручань і скорочення кількості нових випадків захворювання.

При цьому відмінність програми з боротьби з гепатитом С в Грузії порівняно з іншими країнами полягає в активному пошуку інфікованих, лікуванні всіх пацієнтів з гепатитом С (включаючи хворих з фіброзом печінки F0), повторному лікуванні хворих у тих випадках, якщо попередня протівірусна терапія була невдалою, реалізації масштабних програм із профілактики гепатиту С.

У рамках реалізації державної програми з елімінації гепатиту С в Грузії у протоколах лікування пацієнтів за період із квітня 2015 по березень 2016 року зазначено про застосування інтерфероновмісних і безінтерферонових схем лікування із включенням софосбувіру. Починаючи з березня 2016 року на підставі результатів клінічних досліджень для лікування пацієнтів з гепатитом С всіх генотипів HCV рекомендується фіксована комбінація ледіпасвіру/софосбувіру.

Алгоритм обстеження пацієнтів із ХГС до початку лікування включає клінічну оцінку, кількісне визначення

РНК HCV, генотипування HCV, загальний аналіз крові, біохімічні показники (АЛТ, АСТ, креатинін, білірубін, альбумін, лужна фосфатаза, глюкоза, міжнародне нормалізоване співвідношення), тестування на HBs-антиген, анти-HBc та анти-HBs, визначення рівнів антинуклеарних антитіл, тиреотропного гормону та індексу FIB-4, а також ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.

Індекс FIB-4 розраховується за формулою:

$$\text{FIB4} = \text{вік (роки)} \times \text{АСТ} / (\text{тромбоцити (10}^9/\text{л)} \times (\text{АЛТ})).$$

Показник <1,45 із достовірністю 90% свідчить про відсутність значного фіброзу печінки, натомість показник >3,25 вказує на наявність фіброзу 4-6 стадії за шкалою Ishak.

Моніторинг протівірусної терапії передбачав оцінку та контроль ефективності та побічних ефектів протягом лікування.

У рамках реалізації програми із елімінації ХГС в Грузії були отримані визначні результати щодо ефективності фіксованої комбінації ледіпасвіру/софосбувіру ± рибавірин (12-24 тижні) у лікуванні пацієнтів з ХГС 1-4 генотипів: при 1 генотипі – в 98,1% випадків, 2 генотипі – у 99,2%, 3 генотипі – у 97,6%, 4 генотипі – у 100%. Ефективність лікування не відрізнялася у пацієнтів із цирозом і без нього (рис. 2).

У популяції хворих на ХГС 3 генотипу (n=2102) ефективність комбінації ледіпасвіру/софосбувіру з рибавірином становила: у пацієнтів без цирозу печінки – 98%, з цирозом печінки – 97% (при режимі терапії протягом 12 тижнів); у пацієнтів з ХГС 3 генотипу з цирозом печінки – 100% (при режимі терапії протягом 24 тижнів; рис. 3).

На завершення заходу О. Голубовська представила основні меседжі за результатами проведення Всесвітнього саміту з вірусних гепатитів, який відбувся 1-3 листопада в м. Сан-Паулу (Бразилія). Міжнародний альянс із боротьби з гепатитом і його 252 організації підписали Сан-Паульську декларацію із вірусних гепатитів, висуваючи до урядів країн вимогу пріоритетності проблеми вірусних гепатитів, так само як ВІЛ/СНІДу, малярії та туберкульозу.

Сьогодні українські пацієнти мають можливість лікуватися оригінальними препаратами DAAs для терапії хронічного гепатиту С, зокрема за рахунок коштів державного бюджету. Отже, цілковите одужання від ХГС стало реальністю і в нашій країні.

Підготував Олексій Терещенко

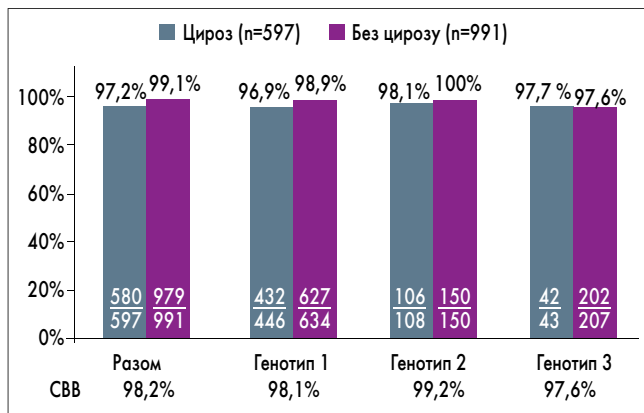


Рис. 2. Результати терапії комбінацією ледіпасвіру/софосбувіру (n=1588)

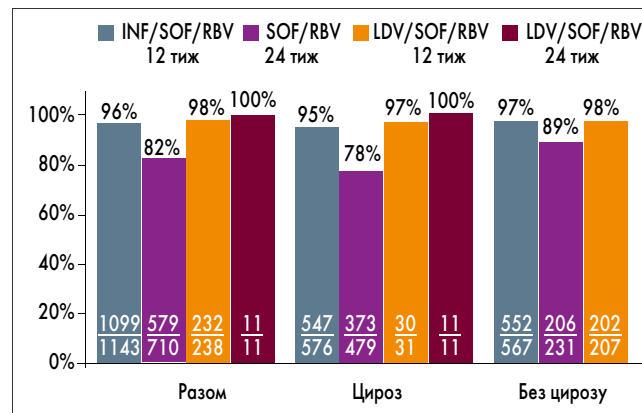


Рис. 3. Порівняння режимів SOF та LDV/SOF у пацієнтів із ХГС 3 генотипу (n=2102)

ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2018 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також

у редакції за тел. (044) 364-40-28

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати – 280,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38419785;
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2

Телефон/факс відділу передплати (044) 364-40-28
e-mail: podpiska@health-ua.com

Дата здійснення операції		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя» ПАТ «УкрСиббанк»		МФО банку:	
Код ЄДРПОУ:		3 8 4 1 9 7 8 5		Розрахунковий рахунок:		2 6 0 0 7 6 2 8 5 3 2 0 0 3 5 1 0 0 5		МФО банку:		3 5 1 0 0 5			
Призначення та період платежу:				Контролер:				Касир:					
Платник:				Дата здійснення операції				Сума:					
Платник:				Платник:				Платник:					
Місце проживання:				Місце проживання:				Місце проживання:					
Отримувач:				Отримувач:				Отримувач:					
Код ЄДРПОУ:		3 8 4 1 9 7 8 5		Розрахунковий рахунок:		2 6 0 0 7 6 2 8 5 3 2 0 0 3 5 1 0 0 5		МФО банку:		3 5 1 0 0 5			
Призначення та період платежу:				Контролер:				Касир:					
Платник:				Платник:				Платник:					



РІАБАЛ

Правильний погляд на біль

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату РІАБАЛ

Склад лікарського засобу: діюча речовина: prifinium bromide; 1 таблетка містить прифінію броміду 30 мг; допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, повідон К-30, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію кроскармелоза, еритрозин (Е 127); оболонка: Instacoat Aqua II (ІА-ІІ-30107). Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору. Показання для застосування. Біль, пов'язаний зі спазмами та підвищеною перистальтикою травного тракту: при гастриті, виразці шлунка та дванадцятипалої кишки, ентериті, коліті, після гастректомії. Біль, пов'язаний зі спазмами та дискінезією жовчовивідних протоків: при холециститі, жовчнокам'яній хворобі. Біль при панкреатиті. Біль при спазмах сечовивідного тракту: при наявності конкрементів у сечовому тракті, тенезмах сечового міхура, циститі, пієліті. Призначають перед ендоскопією шлунка та шлунково-кишковою рентгенографією. Призначають при дисменореї. Протипоказання. Підвищена чутливість до прифінію броміду або до будь-якого компонента препарату. Глаукома, гіпертрофія простати ІІІ ступеня, гостра затримка сечовипускання. Спосіб застосування та дози. Таблетки Ріабалу застосовують перорально. Дітям віком 6-12 років – по 15-30 мг 2-3 рази на добу. Дітям віком від 12 років та дорослим – по 30-60 мг 3 рази на добу. При гострому різкому болю дорослим можна призначати 90 мг за 1 прийом. У разі необхідності застосування прифінію броміду у дозі 15 мг призначають препарат у відповідному дозуванні або у формі сиропу. Передозування. Симптоми: при перевищенні середньої терапевтичної дози у 100 разів можливі галюцинації, курареподібний ефект (пригнічення дихання). Лікування: промивання шлунка, застосування слабкого соляного розчину, щоб викликати діарею. Внутрішньом'язово, внутрішньовенно або підшкірно вводять 1-2 мг фізостигміну саліцилату для контролю впливу антихолінергічних засобів на центральну та периферичну нервову систему. У разі необхідності проводять штучну вентиляцію легень. Побічні ефекти. В осіб з підвищеною чутливістю рідко можливі прояви алергічних реакцій. З боку шкіри: ангіоневротичний набряк, кропив'янка, гіперемія, висипання, свербіж, почервоніння шкіри. У поодиноких випадках можливе виникнення таких побічних ефектів: з боку органів зору: порушення акомодатції, затумання зору; з боку травного тракту: сухість у роті, запор, нудота; з боку серцево-судинної системи: припливи, тахікардія, підвищення артеріального тиску, відчуття серцебиття; з боку нервової системи: тремор, головний біль, слабкість; з боку сечовивідної системи: затримка сечовипускання. Ці побічні реакції минають при зниженні дози або після відміни препарату. Р. п.: № UA/2908/03/01

Полиморбидная патология органов пищеварения в практике семейного врача

9 и 10 ноября 2017 года в г. Днепре состоялась традиционная ежегодная научно-практическая конференция, посвященная проблемам коморбидности у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Как гастроэнтерологам, так и терапевтам, семейным врачам зачастую приходится иметь дело с целым «букетом» хронических заболеваний у одного пациента, что значительно усложняет выбор терапии. Особенности ведения таких пациентов были посвящены доклады ведущих украинских специалистов в области гастроэнтерологии, кардиологии, ревматологии, клинической фармакологии.

Научный руководитель конференции — главный специалист НАМН Украины по гастроэнтерологии и диетологии, директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (г. Днепр), доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов — в своем вступительном слове отметил, что научные конференции такого формата необходимы для поддержания диалога между врачами разных специальностей. Слаженная и продуктивная работа мультидисциплинарной команды специалистов — это залог оказания высококвалифицированной и своевременной помощи полиморбидному пациенту с заболеванием ЖКТ. ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» на сегодняшний день является флагманом украинской гастроэнтерологии и регулярно проводит научные мероприятия для ознакомления широкого круга врачей с новыми достижениями современной гастроэнтерологии.

В своем докладе профессор Ю.М. Степанов подробно остановился на проблеме дисбиоза.

— Сегодня достаточно подробно изучены факторы, влияющие на микрофлору кишечника: это желудочно-кишечные и другие системные инфекции, стресс и синдром хронической усталости, несбалансированное питание, воспаления и процессы старения, декомпенсированные рецидивирующие заболевания всех органов и систем, атопические состояния, токсины, лекарства, мальабсорбция.

Антибиотики являются одним из наиболее агрессивных факторов, повреждающих микрофлору и приводящих к поражению кишечника различной степени тяжести. Они могут быть причиной развития антибиотик-ассоциированной диареи, геморрагического или псевдомембранозного колита. Поэтому современные международные руководства рекомендуют назначать пробиотики совместно с приемом антибиотиков. Несколько исследований продемонстрировали значительный терапевтический эффект при применении пробиотиков по сравнению с плацебо у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Вероятно, некоторые из них способны уменьшать симптоматику СРК.



Сегодня уже не вызывает сомнений тот факт, что функции микробиоты выходят далеко за рамки локальной внутрикишечной регуляции. Активно изучаются ось «кишечник — печень» и патофизиологические связи между дисбиозом и неалкогольной жировой болезнью печени. Известно, что у пациентов с хроническими заболеваниями печени нарушение кишечного биоценоза наблюдается практически в 100% случаев.

Значительный интерес к кишечной микробиоте появился и у кардиологов в связи со значимой ролью микрофлоры в процессах всасывания и обмена холестерина и его фракций. Микробиота кишечника активно участвует не только в липидном обмене, но и в обмене глюкозы, что было показано в одном из метаанализов эффективности пробиотиков при сахарном диабете (Y.M. Hu, F. Zhou, 2016). В метаанализ были включены 12 рандомизированных исследований с участием 770 пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа. На фоне приема пробиотиков отмечено достоверное снижение уровня тощаковой глюкозы, инсулина сыворотки крови, гликозилированного гемоглобина, индекса НОМА, общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности. Исследователями сделан вывод о том, что пробиотики являются перспективным направлением биотерапии в лечении сахарного диабета и могут улучшить контроль уровня глюкозы и липидного метаболизма.

Интересные результаты были получены в исследовании G. Akkasheh, Z. Kashani-Poor и соавт. (2015). Назначение пробиотиков (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* в дозе не менее 10^9 КОЕ/г 2 р/день в течение 8 недель) пациентам с тяжелыми депрессивными расстройствами приводило к достоверному улучшению показателей шкалы депрессии Бека по сравнению с плацебо. Имеются данные о положительном влиянии пробиотиков на течение деменции и болезни Альцгеймера.

Гидролаза желчных солей пробиотических штаммов способствует секвестрации холестерина и контролю уровня триглицеридов; органические кислоты осуществляют балансирование микробной экосистемы кишечника, супрессию

патогенов и контроль pH кишечника; короткоцепочечные жирные кислоты способствуют регуляции давления крови, утилизации энергии, сигнализации «хозяин — микроб», контролю pH и моторики кишечника, пролиферации эпителиальных клеток. Биоактивные пептиды пробиотиков имеют антигипертензивный эффект, снижают уровень триглицеридов, оказывают антибактериальное действие. Антимикробные пептиды-бактерицины стимулируют иммунитет и подавляют рост патогенных микроорганизмов. Таким образом, пробиотики оказывают комплексное влияние на организм, а не только на кишечник.

Особенностям терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у беременных посвятил свой доклад кандидат медицинских наук Олег Витальевич Швец (ГП «Государственный научно-исследовательский центр по проблемам гигиены питания МЗ Украины», г. Киев).

— Репродуктивная функция пациентов с ВЗК в период ремиссии не отличается от таковой у здоровых людей, тем не менее они имеют меньше детей, чем в среднем в популяции, вследствие собственного выбора. Опасения женщин относительно исходов возможной беременности связаны прежде всего с недостаточной информированностью. Высокий уровень добровольной бездетности у женщин с ВЗК обуславливает необходимость разъяснительной работы со стороны врача.

Согласно рекомендациям Европейской организации по лечению болезни Крона и колита (ЕССО, 2015) большинству пациенток с ВЗК во время беременности требуется поддерживающая терапия для контроля болезни, а также назначение новых препаратов.

Нет доказательств того, что ВЗК влияют на фертильность, однако при активной форме заболевания возможны ее снижение и неблагоприятные исходы для матери и плода. Поэтому следует стремиться к достижению ремиссии до наступления беременности. Адекватную терапию ВЗК необходимо проводить всем пациенткам, планирующим беременность, чтобы предотвратить обострение во время беременности. Если зачатие произошло в период ремиссии,

риск рецидива сопоставим с таковым у небеременных. Зачатие, которое происходит на фоне активного заболевания, увеличивает риск стойкой активности во время беременности. Пациенткам с ВЗК следует рекомендовать прием фолиевой кислоты еще до наступления беременности. Никакого специфического питания беременным с ВЗК не требуется.

Выбор способа родоразрешения требует мультидисциплинарного подхода и в основном регулируется акушерскими показаниями. Так, кесарево сечение показано при активном перинатальном процессе и вовлечении в патологический процесс прямой кишки. Илеоанальный резервуар, или илеоанальный анастомоз, у женщин с ВЗК является относительным показанием для кесарева сечения. В послеродовом периоде у женщин с болезнью Крона не наблюдается увеличения риска обострения заболевания. У женщин с язвенным колитом риск послеродового обострения повышен.

Следует отметить, что большинство препаратов для лечения ВЗК имеют низкий уровень риска для плода. Исключение составляют метотрексат и талидомид, которые противопоказаны во время беременности. Необходимо избегать назначения метронидазола и ципрофлоксацина. В случае рецидива в зависимости от фенотипа заболевания и его активности предпочтительной является терапия с использованием 5-аминосалициловой кислоты или кортикостероидов. Биологические препараты — антагонисты фактора некроза опухоли (ФНО) — могут рассматриваться для лечения обострений только в I-II триместрах беременности. Моноклональные анти-ФНО антитела проникают через плаценту, в результате чего их содержание в крови новорожденного превышает содержание этих препаратов у матери. Поэтому нужно прекратить их прием до 24-26 недель. Поскольку моноклональные антитела к ФНО в сыворотке крови у детей могут сохраняться до 6 месяцев, в этот период следует избегать живых вакцин. Вакцинацию неживыми вакцинами проводят так же, как у детей, не подвергавшихся воздействию биологической терапии в утробе матери.

Прекращение поддерживающей терапии может привести к рецидиву заболевания. Индивидуальный подход при консультировании способствует улучшению комплаенса в долгосрочной перспективе и в целом результатов лечения беременных с ВЗК.

Заведующий кафедрой хирургии № 1 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Яков Соломонович Березникий в своем докладе рассказал о современных методах хирургического лечения в гастроэнтерологической практике.

— Одной из наиболее острых проблем современной медицины являются онкологические заболевания. Скрининг — система первичного обследования лиц без клинических симптомов с целью выявления случаев заболевания. Особенностью таких обследований является инициатива самого обследуемого сохранить свое здоровье. Задача врача, особенно первичного звена, — помочь обратившемуся

Продолжение на стр. 24.

Полиморбидная патология органов пищеварения в практике семейного врача

Продолжение. Начало на стр. 23.



сформировать программу скрининга. Онкологические заболевания сегодня чаще всего выявляются в запущенной стадии, поэтому являются одной из наиболее частых причин смерти. Это связано с пренебрежительным отношением населения к своему здоровью, поздним обращением к врачу при появлении выраженной клинической симптоматики. Методом неинвазивной диагностики предраковых и раковых заболеваний ЖКТ служит исследование кала на скрытую кровь. Людям, достигшим 50 лет, это исследование необходимо проводить 1 раз в 2 года; в случае отягощенного семейного анамнеза — по достижению 40-45 лет 1 раз в год; при выявлении заболеваний, которые трактуются как предраковые, — 1 раз в год. Наличие в кале скрытой крови диктует необходимость проведения эндоскопического исследования. При наличии геморроя или трещин прямой кишки, которые сопровождаются кровотечениями, план обследования определяет врач.

Cito test FOB — экспресс-тест для определения внутренних кровотечений в ЖКТ, в основе которого лежит качественный иммунохроматографический анализ наличия гемоглобина в кале. Этот тест легко выполнить в домашних условиях, поэтому он подходит для скрининга с целью выявления ранних стадий колоректального рака. Cito test FOB позволяет обнаружить кровотечение только из нижних отделов кишечника, а Cito test FOB-Transferrin — не только обнаружить кровотечение, но и определить, из каких именно — верхних или нижних — отделов кишечника оно происходит.

Другой не менее острой проблемой является ожирение. С ожирением тесно связаны кардиоваскулярные заболевания, сахарный диабет 2 типа и инсулинорезистентность, нарушение половой и репродуктивной функций, нарушение функций опорно-двигательной системы и органов пищеварения, синдром ночного апноэ. Одним из методов хирургического лечения ожирения является вертикальная (продольная) резекция желудка. Этот вид операции уменьшает объем желудка, что обеспечивает быстрое насыщение. При этом удаляется грелинообразующая зона, за счет чего уменьшается чувство голода, но сохраняются антральный отдел желудка и его функция, привратник и его функция, а также физиологический пассаж пищи. Выполнение таких операций

в нашей клинике позволило не только снизить индекс массы тела у пациентов в среднем с 54,5 до 30,95 кг/м² в течение 3 лет после операции, но и получить выраженную положительную динамику углеводного обмена (снижение уровней инсулина, гликозилированного гемоглобина, лептина) и липидного обмена (снижение уровней общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности).

Проблему НПВП-гастропатий в практике ревматолога осветил профессор кафедры внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук Олег Борисович Яременко.

— Ежегодно в мире нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) принимают более 300 млн человек, что составляет примерно 5-7% населения земного шара. Однако на самом деле эти цифры занижены, так как ²/₃ больных приобретают и принимают НПВП без рецепта и эти данные нигде не учитываются. Наиболее распространенным ревматологическим заболеванием, требующим назначения НПВП, является остеоартроз (ОА). Распространенность ОА в США составляет 12%, в Европе это заболевание занимает 3-ье место после ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярных заболеваний, в Украине ОА страдает 3% населения.

В рекомендациях Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) у пациентов с сохраняющимися симптомами ОА и спондилоартрита

основными препаратами для лечения остаются пероральные НПВП постоянно или длительными курсами. Они не показаны только лицам с повышенным почечным риском, в остальных случаях НПВП применяются совместно с ингибиторами протонной помпы (ИПП) с целью гастропротекции или предпочтение отдается селективным ингибиторам ЦОГ-2.

Кратковременный прием НПВП в небольших дозах может приводить к развитию побочных эффектов, которые в целом встречаются примерно в 25% случаев, а у 5% больных могут представлять серьезную угрозу для жизни. Особенно высок риск побочных эффектов у лиц пожилого и старческого возраста, которые составляют более 60% потребителей НПВП.

Побочные эффекты НПВП хорошо известны каждому врачу. Диспепсия обнаруживается у 25-50% принимающих традиционные НПВП, язвы слизистой оболочки — у 15-30%, желудочно-кишечные кровотечения — у 1-1,5% уже в течение первого года. Риск возникновения язв и кровотечений повышен для всех отделов пищеварительного тракта. Риск образования язвы максимален в первые 1-3 мес приема препарата (у 74%), в последующие 9 месяцев — у 26%. Согласно результатам проведенного метаанализа, риск серьезных желудочно-кишечных осложнений повышен в 8 раз в первый месяц терапии, после 3 месяцев — в 1,9 раза.

Ситуация значительно усугубляется коморбидными заболеваниями, которые часто наблюдаются у ревматологических больных. У пациентов, получающих НПВП, артериальная гипертензия встречается в 38,3% случаев, сахарный диабет — в 20,7%, ИБС — в 13,4%, сердечная недостаточность — в 8,3%, болезни почек — в 4,1%, печени — в 2,7%.

Для снижения риска осложнений со стороны пищеварительного тракта следует использовать селективные ингибиторы ЦОГ-2, ИПП и другие гастропротекторы (мизопростол), своевременно проводить эрадикацию *Helicobacter pylori*. Подобная тактика позволяет значительно снизить частоту гастроинтестинальных осложнений.

Президент Украинского клуба панкреатологов, профессор кафедры внутренней медицины № 2 Донецкого национального медицинского университета (г. Луганск), доктор медицинских наук Наталья Борисовна Губергриц в своем докладе сообщила последние новости европейской панкреатологии.

— На последней встрече Европейского клуба панкреатологов, которая состоялась летом 2017 года в Будапеште, были представлены интересные работы, вызывающие значительный интерес у практикующих врачей.

В работе Е. Тјога и соавт. показано, что активные курильщики, а также лица, ранее курившие, имеют более высокий

риск развития хронического панкреатита (ХП), чем те, кто никогда не курил.

Интересная работа по исследованию билиарного сладжа и его влияния на течение ХП выполнена А.В. Охлобыстиным и соавт. Были проанализированы более 6 тыс. историй болезни, выделены 30 больных, имеющих и билиарный сладж, и ХП. Нормальный диаметр вирсунгова протока отмечался только у 36% пациентов, периапулярный дивертикул — у 13%, отек фатерова соска — у 38%, папиллярный фиброз — у 13%.

Украинские ученые И.В. Хомяк и А.В. Ротарь изучили значимость биологических маркеров воспаления для ранней диагностики гнойных осложнений у 70 пациентов с острым некротическим панкреатитом. Результаты исследования показали, что повышение уровня пресептина выше 632 пг/мл позволяет подтвердить наличие как локальной, так и системной инфекции и превышает прогностические возможности прокальцитонина. Высокие уровни интерлейкина-6 и С-реактивного белка были характерны для синдрома системного воспалительного ответа как инфекционного, так и неинфекционного происхождения.

В работе D. Adams и соавт. проведен сравнительный анализ долгосрочной выживаемости пациентов после тотальной панкреатэктомии с аутотрансплантацией островков Лангерганса при ХП. Такая тактика была более эффективной по сравнению с традиционным подходом и обеспечивала лучшую выживаемость пациентов.

Гастроинтестинальные симптомы и их причины у пациентов с сахарным диабетом изучали R. Kadaj-Lipka и соавт. Проспективное исследование включило 231 больного сахарным диабетом, которым проводили исследование липазы крови, выполняли фекальный эластазный тест и водородный дыхательный тест с лактулозой. Исследование показало, что абдоминальная боль была в большей степени связана с синдромом избыточного бактериального роста, чем с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы.

Подходы к коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы в целом остаются прежними. К ферментным препаратам с каждым годом предъявляются все более жесткие требования, а именно:

- адекватная дисперсия и смешивание с питательными веществами;
- устойчивость к инаktivации кислотой;
- скоординированное опорожнение желудка с питательными веществами;
- нормальная pH двенадцатиперстной кишки;
- надлежащее время растворения энтеросолубильного покрытия;
- соответствующая доза ферментов.

Ферментные препараты для коррекции внешнесекреторной недостаточности должны иметь соответствующую лекарственную форму. Доказано, что эффективность сфер размером 1,0-1,2 мм на 25% выше, чем сфер размером 1,8-2,0 мм. Рекомендованная минимальная доза липазы составляет 40000-50000 ЕД на основной прием пищи, и половина основной дозы — на перекус. В случае неудовлетворительного клинического ответа дозу необходимо удвоить или утроить либо добавить ИПП. Если эти терапевтические стратегии неэффективны, следует искать другую причину мальдигестии. Назначение ферментных препаратов с целью купирования болевого синдрома у пациентов с ХП нецелесообразно.

Подготовила Мария Маковецкая



Новый препарат снижает частоту дефекаций у больных с карциноидным синдромом

Специалисты фармацевтической компании Lexicon Pharmaceuticals (США) сообщили о достижении первичной конечной точки (достоверного снижения частоты дефекаций) в исследовании терапии при симптоматике карциноидного синдрома телотристата этилом (Xermelo). Новый препарат для перорального приема представляет собой ингибитор триптофангидроксилазы, участвующей в биосинтезе серотонина, повышенная секреция которого клетками нейроэндокринных опухолей ассоциирована с развитием диареи.

В 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы оценивалась эффективность телотристата этила (250 мг или 500 мг 3 р/день) у 135 пациентов с ≥4 ежедневными актами дефекации, несмотря на терапию аналогами соматостатина. По окончании периода наблюдения среднее число эпизодов диареи уменьшилось в группе плацебо на 0,9; в группе, получавшей исследуемый препарат в дозе 250 мг, – на 1,7; в группе, в которой больные принимали 500 мг телотристата этила, – на 2,1 (p<0,001 для всех значений). Клинический ответ на терапию (снижение частоты дефекации на ≥30% по сравнению с исходным значением в течение как минимум половины всего курса лечения) был достигнут у 20% больных из группы плацебо, у 44 и 42% пациентов групп активной терапии соответственно.

В общей сложности сокращение эпизодов диареи наблюдалось у 90% больных, принимавших телотристата этил, и у 69% участников из группы плацебо. Кроме достоверного уменьшения частоты дефекации применение телотристата этила ассоциировалось со снижением концентрации в моче 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA) – основного метаболита серотонина. Препарат продемонстрировал также хороший профиль переносимости. У небольшого числа пациентов, принимавших телотристата этил в дозе 500 мг, отмечались легкая тошнота и признаки депрессии.

Комментируя результаты исследования, профессор Mark A. Schattner из Онкологического центра Слоуна-Кеттеринга в г. Нью-Йорке (США) отметил, что для большинства карциноидных опухолей кишечника и нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы не характерна гормон-опосредованная симптоматика, одно из проявлений которой – диарея. По его мнению, телотристата этил предназначен для терапии больных с истинным карциноидным синдромом или функциональными нейроэндокринными опухолями.

Lapuerta P. et al. Novel Agent Reduces Bowel Movement Frequency in Carcinoid Syndrome. Gastroenterology & Endoscopy News, 26 Apr 2017

Безафибрат в терапии первичного билиарного холангита

На Международном конгрессе по заболеваниям печени (2017) были представлены результаты недавнего исследования, согласно которым дополнительное назначение безафибрата пациентам с неполным ответом на терапию урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) по поводу первичного желчного холангита ассоциировано с достоверно лучшим биохимическим ответом на проводимое лечение.

УДХК является препаратом первой линии в терапии больных первичным билиарным холангитом, однако у 30-40% пациентов отмечается неадекватный биохимический ответ на данное соединение. Ко второй линии терапии отнесена обетихолиевая кислота. Ее применение показано в сочетании с УДХК или в качестве монотерапии при непереносимости первой линии терапии. Комбинация фибратов с УДХК может быть альтернативным вариантом лечения, однако существующие на сегодняшний день данные о подобном сочетании получены из небольших нерандомизированных исследований.

Группа ученых под руководством С. Corpechot провела 2-летнее многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование BEZURSO (Bezafibrate in Combination With Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cirrhosis) с участием 100 пациентов, не ответивших на монотерапию УДХК. Участники были поровну рандомизированы на 2 группы: для ежедневного получения УДХК (13-15 мг/кг в день) в комбинации с безафибратом (400 мг) или плацебо. Более чем у 50% пациентов в каждой группе регистрировалась поздняя стадия заболевания.

В качестве первичной конечной точки был принят полный биохимический ответ спустя 2 года: нормальные уровни общего билирубина, щелочной фосфатазы, аминотрансферазы, альбумина и других показателей. Его удалось достичь у значительно большего (чем в группе плацебо) количества пациентов из группы безафибрата (30 vs 0% соответственно; p<0,001). В группе безафибрата также на 75% уменьшилась (по сравнению с таковым до лечения) интенсивность зуда, в то время как в группе плацебо какие-либо изменения по этому показателю отсутствовали (p<0,01). Улучшение большинства биохимических показателей – вторичных конечных точек – тоже чаще регистрировалось в группе исследуемой терапии (табл.).

Таблица. Изменения биохимических показателей в течение 2-летнего наблюдения			
Биохимические показатели	Безафибрат, %	Плацебо, %	p
Общий билирубин, %	-14	18	<0,0001
Щелочная фосфатаза, %	-60	0	<0,0001
АСТ	-8	+8	0,06
АЛТ	-36	0	<0,0001
Альбумин	0	-3	<0,05
Иммуноглобулин М	-21	-2	0,25
Холестерол	-16	0	<0,0001

Примечания: АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Эффективность адалимумаба и азатиоприна в профилактике рецидивов болезни Крона

Результаты исследования, проведенного группой испанских ученых под руководством А. Lopez-SanRoman из госпиталя Ramon y Cajal (Мадрид, Испания), позволяют утверждать, что адалимумаб не превосходит азатиоприн в профилактике послеоперационных рецидивов болезни Крона (БК).

Препараты из группы тиюпуринов позволяют снизить риск послеоперационного рецидива заболевания у пациентов с БК, однако их применение чревато высокой вероятностью развития нежелательных явлений. Данных же относительно эффективности инфликсимаба и адалимумаба у таких больных в настоящее время недостаточно.

В многоцентровом контролируемом исследовании III фазы APPRECIA ученые сравнили эффективность раннего послеоперационного применения адалимумаба и азатиоприна в предотвращении послеоперационного рецидива БК у 85 пациентов (средний возраст – 35 лет; средняя продолжительность заболевания – 6 лет). Участники были рандомизированы для получения подкожных инъекций адалимумаба (n=45) с титрованием дозы (от 160 до 40 мг) или азатиоприна (n=40) в дозе 2,5 мг/кг 1 р/день на протяжении 52 нед.

12 больных из группы азатиоприна и 4 пациента, рандомизированных в группу адалимумаба, вышли из исследования. Ученые не зафиксировали статистически значимых межгрупповых различий в частоте эндоскопически подтвержденных рецидивов заболевания (33,3% в группе азатиоприна vs 29,7% в группе адалимумаба; p=0,76). Также не было выявлено статистически значимой разницы в изменениях индекса активности БК спустя 24 и 52 нед терапии, частоте госпитализаций и хирургических вмешательствах, концентрации С-реактивного белка, фекального кальпротектина или скорости оседания эритроцитов. Неблагоприятные события одинаково часто регистрировались в обеих группах и имели место у 72 (85,7%) больных.

Результаты исследования не продемонстрировали превосходства адалимумаба над азатиоприном в профилактике послеоперационного рецидива БК. По мнению ученых, азатиоприн, благодаря своей доступности большинству пациентов, должен по-прежнему оставаться препаратом выбора в лечении БК, кроме случаев его непереносимости. Специалисты отмечают, что, поскольку эффективность обоих препаратов была ограниченной, пациенты нуждаются в проведении периодических эндоскопических исследований для дополнительного снижения риска рецидивов.

Adalimumab No Better Than Azathioprine for Preventing Crohn’s Disease Recurrence. Medscape, 26 Apr 2017. Lopez-SanRoman A. et al. Adalimumab Vs Azathioprine in the Prevention of Postoperative Crohn’s Disease Recurrence. A Getecu Randomized Trial. The Journal of Crohn’s and Colitis, 11 Apr 2017

Местное применение месаламина эффективно в индукции ремиссии ЯК у детей

Согласно результатам недавнего исследования, проведенного израильскими учеными под руководством D. Turner (Еврейский университет в Иерусалиме, Израиль), местное применение месаламина эффективно в лечении легкого и среднетяжелого язвенного колита (ЯК) у детей, не ответивших на пероральную терапию высокими дозами аминосалицилатов.

Методы. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) участвовали 38 детей 4-18 лет, на протяжении ≥3 недель до включения в испытание получавшие системную терапию месаламином, которая оказалась безрезультатной. Педиатрический индекс активности язвенного колита (PUCAI) у больных равнялся 10-55 баллам. Из исследования были исключены пациенты с изолированным проктитом и лица, принимавшие кортикостероиды в течение последнего месяца. Все участники на фоне перорального приема прежней дозы месаламина дополнительно получали препарат в виде клизмы в дозировке 25 мг/кг (максимальная доза – 1 г) ежедневно на протяжении 3 нед. В качестве первичной конечной точки было принято достижение клинической ремиссии (PUCAI <10 баллов и снижение исходного показателя более чем на 10 баллов) спустя 3 нед.

Результаты. Первичной конечной точки удалось достичь у 16 (42%) детей, а клинически значимого ответа – снижения PUCAI не менее чем на 20 баллов – у 27 (71%) участников. Частота достижения ремиссии не зависела от исходных характеристик больных или активности патологического процесса. По окончании периода наблюдения у 8 детей было отмечено ухудшение течения заболевания, что потребовало назначения кортикостероидов, а в 3 случаях – госпитализации.

Выводы. Местная терапия месаламином способна индуцировать ремиссию у больных с легким или среднетяжелым течением ЯК, а также снизить необходимость в применении кортикостероидов у детей, не ответивших на системное лечение аминосалицилатами.

Levine et al. Mesalamine Enemas for Induction of Remission in Oral Mesalamine-refractory Pediatric Ulcerative Colitis: A Prospective Cohort Study. Mesalamine Enemas May Be Helpful in Pediatric Ulcerative Colitis. Medscape, 19 Apr 2017

Влияние статинов на риск развития цирроза печени и связанных с ним осложнений у пациентов с ХЗП: результаты систематического обзора

В более ранних исследованиях было показано, что применение статинов связано с уменьшением риска прогрессирования хронических заболеваний печени (ХЗП). Цель настоящего метаанализа заключалась в оценке влияния статинов на риск развития цирроза печени и связанных с ним осложнений у пациентов с ХЗП.

Методы. Поиск соответствующих исследований был проведен в базах данных CENTRAL (Кокрановский центральный регистр контролируемых испытаний), Cochrane Database and Systematic Reviews, MEDLINE, EMBASE, Scopus, Web of Science и PubMed.

Результаты. В обзор включили 13 исследований – 3 РКИ и 10 когортных исследований (КИ), в которых в общей сложности участвовали 121 058 пациентов. Два исследования впоследствии были исключены из анализа. Среди 121 058 пациентов с ХЗП (из них у 84,5% имел место гепатит С) 46% получали лечение статинами. У больных циррозом печени применение статинов было связано с уменьшением риска прогрессирования ХЗП (4 КИ; относительный риск (ОР) 0,54; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,46-0,62; I₂=0%) и смертности на 46% (5 КИ; ОР 0,54; 95% ДИ 0,47-0,61; I₂=10%). У пациентов без цирроза использование статинов ассоциировалось с недостоверным (на 58%) снижением вероятности развития такового или прогрессирования фиброза (5 КИ; ОР 0,42; 95% ДИ 0,16-1,11; I₂=99%). В 3 РКИ применение статинов сопровождалось снижением риска варикозного кровотечения или прогрессирования портальной гипертензии на 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,59-0,91; I₂=0%).

Выводы. Основываясь на полученных результатах, можно предположить, что статинотерапия ассоциирована с меньшим риском прогрессирования ХЗП, а также со снижением смертности. Для подтверждения выявленной взаимосвязи необходимы дополнительные исследования.

Kim R.G. et al. Statin Use and Risk of Cirrhosis and Related Complications in Patients with Chronic Liver Diseases: a Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 04 May 2017

Сравнительное исследование безопасности целекоксиба и напроксена у пациентов после ЖКК: результаты РКИ

Целью настоящего исследования было сравнить эффективность и безопасность комбинации селективного ингибитора циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) целекоксиба или неселективного нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) напроксена с ингибитором протонной помпы (ИПП) для профилактики рецидивов желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) у пациентов с артритом, принимающих аспирин.

Методы. В РКИ CONCERN приняли участие не инфицированные *H. pylori* 514 пациентов с артритом, длительно принимавших НПВП, а также аспирин ввиду высокого риска тромботических осложнений. У всех испытуемых в анамнезе имело место кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). После подтвержденного результатами эндоскопии заживления имеющихся язв больные были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения 20 мг эзомепразола 1 р/день и 100 мг целекоксиба или 500 мг напроксена 2 р/сут. Все участники принимали аспирин в дозе 80 мг 1 р/день.

Результаты. Повторное кровотечение из верхних отделов ЖКТ в течение 18 мес (первичная конечная точка) реже наблюдалось у больных, принимавших целекоксиб (n=14; 9 язв желудка и 5 язв двенадцатиперстной кишки), чем у пациентов, получавших напроксен (n=31; 25 язв желудка, 3 язвы двенадцатиперстной кишки, 1 язва желудка и двенадцатиперстной кишки и 2 кровотокающие эрозии). Совокупная частота повторных кровотечений за 18 мес составила 5,6% в группе целекоксиба и 12,3% в группе напроксена (p=0,008; ОР 0,44; p=0,010). У 21 (8%) пациента группы целекоксиба и у 17 (7%) больных группы напроксена наблюдались побочные эффекты, потребовавшие прекращения лечения. Летальных исходов, связанных с терапией, зафиксировано не было.

Выводы. У пациентов с высоким риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и ЖКТ, принимающих аспирин, не удается избежать применения НПВП. В связи с этим для профилактики повторных ЖКК предпочтительным вариантом терапии является комбинация селективного ингибитора ЦОГ-2, а именно целекоксиба, и ИПП.

Celecoxib Superior to Naproxen for Reducing Risk of Recurrent GI Bleeding. Medscape, 28 Apr 2017. Chan F, Kyaw M. et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. The Lancet, 11 Apr 2017

Подготовила Дарья Коваленко

Колопроктологія в Україні: сучасні реалії та перспективи

14 жовтня 2017 року в м. Умані за підтримки Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, Асоціації колопроктологів України, Національного інституту раку, Управління охорони здоров'я Черкаської обласної державної адміністрації відбулася Всеукраїнська науково-практична конференція «Проблемні питання колопроктології». У рамках цього заходу розглянуто актуальні напрями діагностики та лікування запальних та онкологічних захворювань колоректальної ділянки, а також запропоновано сучасні підходи до їх медикаментозної та хірургічної корекції. Цього року час проведення конференції збігся з великим святом – Покрови Пресвятої Богородиці, в яке ми відзначаємо ще й День українського козацтва та День захисника України. На наше переконання, це має символічне значення, адже лікарі – це ті захисники нашої держави, котрі щодня відчайдушно борються за життя пацієнтів. Для кожного учасника конференції стала важливим етапом у професійному розвитку, а дивовижна атмосфера мальовничої Умані сприяла плідній та натхненній роботі.



Під час церемонії відкриття конференції її учасників привітав відомий вітчизняний вчений та авторитетний експерт у галузі колопроктології, член-кореспондент НАМН України, президент Асоціації колопроктологів України, професор кафедри хірургії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук Михайло Петрович Захараш. Він наголосив на вкрай важливому значенні своєчасної діагностики хронічних запальних захворювань кишечника (ХЗЗК) та передракових станів лікарями первинної ланки медичної допомоги. Верифікація цих діагнозів сімейними лікарями, терапевтами та лікарями ендоскопічної діагностики дає змогу розпочати негайне лікування хвороби та запобігти розвитку тяжких ускладнень. Тільки завдяки мультидисциплінарному підходу до ведення пацієнта із хронічною патологією кишечника можна змінити загальну тривожну тенденцію стосовно зростання поширеності цих захворювань.

У лекції-майстер-класі М.П. Захараш докладно розглянув проблематику сучасного консервативного та хірургічного лікування такого поширеного хронічного запального захворювання кишечника, як неспецифічний виразковий коліт (НВК).

— Актуальність проблеми ХЗЗК зростає з кожним роком. Вони уражають переважно осіб молодого віку, характеризуються прогресуючим перебігом та потребують життєвого медикаментозного лікування. За даними ДЗ «Центр медичної статистики охорони здоров'я України» (2015), показник захворюваності на НВК в Україні становить 21,1 випадків на 100 тис. населення (9023 випадків), а на хворобу Крона (ХК) — 5,6 випадків на 100 тис. населення. Згідно з сучасними уявленнями, НВК — це багатфакторне, генетично детерміноване захворювання. Поєднання генетичної схильності та несприятливих зовнішніх факторів зумовлює процес неспецифічного імунного запалення слизово-підслизового шару стінки товстої кишки, а у разі розвитку гострих ускладнень НВК — її трансмуральне ураження. Порушення імунної відповіді супроводжується гіперпродукцією багатьох медіаторів запалення: цитокінів (зокрема фактора некрозу пухлин), ейкозаноїдів, інтерферонів та ін. За клінічним перебігом НВК класифікують на: гострий, гострий блискавичний, хронічний рецидивуючий та хронічний безперервний рецидивуючий. Згідно з Монреальською класифікацією за поширеністю запалення виділяють такі форми НВК, як проктит, проктосигмоїдит, лівобічний коліт і тотальний коліт (панколіт). Клінічні прояви НВК варіюють від помірних до різко виражених, які в період ремісії послаблюються або взагалі зникають. Симптомами НВК, зумовленими процесом запалення в кишечнику, є такі: колітичний синдром (діарея до 12-15 разів і більше на добу, наявність у калі слизу, іноді — крові), тенезми, біль та кровотеча при дефекації, абдомінальний біль (локалізується переважно в лівій здухвинній ділянці), нудота та блювання. Перебіг НВК також супроводжується загальними симптомами: втратою ваги, підвищеною втомлюваністю, зниженням апетиту, затримкою фізичного

та розумового розвитку у дітей, аменореєю тощо. Для оцінки активності НВК використовують такі показники: кількість випорожнень із домішками крові на добу, частота пульсу, температура тіла, рівень гемоглобіну, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та рівень С-реактивного білка (модифікована класифікація НВК за Truelove and Witts). У 33-35% пацієнтів виявляють позакишкові ураження, які можуть бути першими проявами НВК, такі як увеїт (2-13%), анкілозуючий спондиліт (1-6%), склерозуючий холангіт (до 4%), гангренозна піодермія (0,5-2%) та вузликова еритема (6-15%) (Cohen et al., 2003).

Відповідно до положень Європейської організації з вивчення хвороби Крона і неспецифічного виразкового коліту (ЕССО), жодна з ендоскопічних ознак не є специфічною для НВК. Проте найбільш значимими ендоскопічними характеристиками, які з високою ймовірністю вказують на наявність НВК, є такі: обов'язкове ураження прямої кишки з подальшим поширенням процесу у проксимальному напрямку; безперервність ділянки ураження слизової оболонки кишечника з чітким її розмежуванням від здорових тканин; відсутність гаустрації товстої кишки, звуження її просвіту; наявність множинних виразок та псевдополіпів, що свідчать про тривалий перебіг НВК. Важливе місце в діагностиці ХЗЗК займають рентгенологічні методи. Іригоскопія виконується з метою виявлення виразок, псевдополіпів, а у разі тривалого перебігу захворювання — звужень просвіту товстої кишки, оцінки гаустрації, наявності симптому «водостічної труби» тощо. Водночас рентгенологічне дослідження не рекомендується проводити хворим із тяжким клінічним перебігом НВК через реальну загрозу різкого загострення запального процесу, аж до розвитку гострої токсичної дилатації товстої кишки. За допомогою УЗД, СКТ та МРТ органів черевної порожнини можна визначити ширину просвіту товстої кишки, товщину її стінки, наявність запальних інфільтратів тощо. Сучасним лабораторним маркером, який використовують для оцінки тяжкості перебігу НВК та ефективності терапії, є фекальний кальпротектин.

Відповідно до Європейського консенсусу 2014 року, золотий стандарт лікування пацієнтів із НВК — це консервативна терапія. Стратегія ведення таких хворих за останні 5 років еволюціонувала і на сьогодні передбачає досягнення не лише клінічної, а й ендоскопічної ремісії — загоєння дефектів слизової оболонки ураженого відділу товстої кишки (S. Chang et al., 2015). Сучасні принципи консервативного лікування хворих на НВК включають:

- базисну терапію — препарати 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК, месалазин) та системні або топічні кортикостероїди;
- застосування препаратів резерву — імуносупресантів;
- біологічну антицитокінову терапію — препарати на основі моноклональних антитіл.

Препаратом першої лінії базисної терапії пацієнтів із НВК є месалазин. Зараз в Україні більшість лікарів обирають ефективний та високоякісний препарат Салофальк® виробництва німецької фармацевтичної компанії «Alpen Pharma AG». Вагомою перевагою препарату Салофальк® є те, що він представлений у різних лікарських формах

(таблетках, гранулах, ректальних супозиторіях, суспензії для ректального застосування) і різному дозуванні, що дає можливість підібрати для кожного конкретного пацієнта індивідуальну схему лікування. У дослідженні, в якому оцінювалась ефективність застосування (пероральної, ректальної та комбінованої) різних лікарських форм препарату 5-АСК, встановлено, що одночасне застосування різних лікарських форм препарату забезпечує значно кращі результати лікування (Safdi et al., 2007). Гастрорезистентні гранули препарату Салофальк® покращують доставку месалазину до слизової оболонки товстої кишки, адже вивільнення з них молекул діючої речовини відбувається тільки у здухвинному відділі кишки (при рН 6). По ходу товстої кишки препарат розподіляється рівномірно та поетапно. Не менш важливими перевагами препарату Салофальк® є те, що прийом їжі ніяк не впливає на фармакокінетику месалазину, а також його швидка дія та можливість одноразового прийому протягом доби.

Базисна терапія НВК передбачає також застосування кортикостероїдних гормонів, які чинять прямий вплив на клітини запалення, інгібують дію запальних цитокинів та інших медіаторів запалення. З метою зниження ризику системних ускладнень для лікування НВК зараз широко використовують топічні кортикостероїди, зокрема будесонід (препарат Буденофальк® виробництва фармацевтичної компанії «Alpen Pharma AG»), який характеризується доведеною високою ефективністю та сприятливим профілем безпеки, порівняно зі системними стероїдами.

Препаратами другої лінії терапії НВК є імуносупресори. Протягом останніх 10 років активно застосовують антицитокінові препарати, які містять моноклональні антитіла до фактора некрозу пухлин. Хірургічне лікування НВК показане у разі розвитку гострих ускладнень та фульмінантного перебігу захворювання, за наявності дисплазії тяжкого ступеня та малігнізації. При цьому важливо пам'ятати, що однією із причин прогресування НВК і розвитку його ускладнень є неадекватність базисної терапії в період загострення захворювання та відсутність підтримувального лікування під час ремісії. З метою запобігання розвитку станів, які потребують радикального хірургічного лікування, слід своєчасно (на ранніх стадіях захворювання) розпочинати адекватну базисну терапію, адже комбіноване застосування препаратів 5-АСК (Салофальк®) і топічних кортикостероїдів (Буденофальк®) дозволяє досить швидко досягти клінічної та ендоскопічної ремісії у більшості пацієнтів із НВК.



Тему лікування ХЗЗК продовжила у своєму виступі асистент кафедри хірургії №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Любов Юрївна Лозинська, яка розповіла про оптимізацію лікування термінального ілеїту в пацієнтів із ХК.

— Термінальний ілеїт потребує проведення ретельної диференційної діагностики із цілою низкою захворювань інфекційної (ієрсиніозом, сальмонельозом,

актиномікозом, туберкульозом, гістоплазмозом, цитомегаловірусною інфекцією) та неінфекційної (тифлітом, ілеїтом, асоційованими із спондилоартропатіями, васкулітом, пухлинами тонкої кишки, медикаментозно-асоційованим ілеїтом, еозинофільним гастроентеритом, амліоїдозом, ендометріозом) етіології. З метою оцінки активності запалення використовують індекс активності ХК (CDAI). Для його визначення використовують такі критерії: кількість дефекацій з виділенням рідких калових мас, абдомінальний біль та загальний стан протягом останнього тижня, наявність позакишкових проявів хвороби та їх кількість, використання опіодоподібних антидіарейних засобів, гематокрит та маса тіла пацієнта. Стадії ремісії відповідає індекс менше 150 балів, легкій формі захворювання — 150-220 балів, середньоважкій — 220-450 балів, важкій — більше 450 балів.

Тактика лікування ХК є поетапною. Базисна консервативна терапія включає препарати 5-АСК і топічні кортикостероїди. Другим етапом лікування є призначення системних кортикостероїдів. Хірургічні методи лікування застосовують лише за наявності важкої форми захворювання та у разі розвитку ускладнень. Препаратом першої лінії терапії ХК зараз є месалазин (Салофальк®), який представлений на фармацевтичному ринку України в різних лікарських формах (гастрорезистентних гранулах, таблетках, ректальних супозиторіях, суспензії для ректального введення). Активні молекули месалазину вивільняються із гранул при рН 6, що забезпечує дію препарату саме в товстій кишці. Фармакокінетика та фармакодинаміка лікарського засобу Салофальк® не залежить від прийому їжі. Молекули месалазину поступово вивільняються із гранул препарату, що уможливорює рівномірний розподіл по всій поверхні ураженого кишечника.

Відповідно до рекомендацій ЕССО щодо лікування пацієнтів із легкою формою ХК, перевага надається щоденному використанню топічних кортикостероїдів. Серед них одним із найбільш оптимальних завдяки високому профілю безпеки є будесонід (Буденофальк®). При середньотяжкій формі хвороби Крона медикаментозну терапію слід розпочинати із призначення системних кортикостероїдів. У разі виникнення рецидиву захворювання у схему лікування включають антагоністи фактора некрозу пухлин та/або імуномодулятори. Проведення хірургічного втручання є обґрунтованим при ілеоцекальній локалізації патології за наявності обструктивних симптомів та за відсутності істотних ознак активного запалення. Слід враховувати, що за допомогою хірургічної корекції не можна досягти повного одужання пацієнта. Тактика лікування ХК у пацієнтів із фіброзною стриктурою ілеоцекальної ділянки схематично має вигляд перевернутого трикутника, у якому першочерговим є проведення операції. Після хірургічного етапу призначають протирецидивне лікування, яке передбачає застосування стероїдів, імуномодуляторів та антицитокінових препаратів. Отже, своєчасне консервативне лікування є необхідним для запобігання ускладненням термінального ілеїту до і після проведення оперативних втручань.



Лекцію-майстер-клас «Хірургічна тактика при параректальних норицях» до уваги учасників науково-практичної конференції представив доцент кафедри хірургії та проктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Руслан Капітонович Палієнко.

— При визначенні тактики хірургічного лікування пацієнтів із параректальними норицями лікар стикається зі значною кількістю проблем, серед яких — неусталеність термінології (варіативність термінів «параректальна нориця», «нориця прямої кишки», «анальна нориця», «періанальна нориця»), плутанина в класифікаціях та їх інтерпретації, відсутність чітких критеріїв вибору методу лікування. Наявна ситуація вимагає розроблення єдиного алгоритму вибору тактики лікування пацієнтів із параректальними норицями.

Параректальна нориця — це нориця, розташована в параректальній клітковині, яка завжди анатомічно та патогенетично пов'язана з анальним каналом. Причини виникнення параректальних нориць можуть бути: криптит (у 62% випадків), анальна тріщина (17%), гострий геморой (3%), післяопераційні ускладнення (2%), травматичні пошкодження (1%), НВК (1%), а також нез'ясовані фактори (14%). Згідно з класифікацією Parks (1976) виділяють: інтрасфінктерні, трансфінктерні (низькі та високі), супрасфінктерні та екстрасфінктерні параректальні нориці. Класифікація Дульцова-Саламова (1981) передбачає групування патології за етіологічним чинником (неспецифічні, специфічні, післятравматичні), локалізацією внутрішнього отвору нориці (передня, задня, бокова), за наявності зовнішньої нориці (повні, неповні, внутрішні) та відносно зовнішнього анального сфінктера (інтрасфінктерні, трансфінктерні та екстрасфінктерні I-IV ступеня складності).

Лікування параректальної нориці при ХК включає виконання операції (лігатурна методика, «відключення» кишки, санація нориці) та медикаментозну терапію (месалазин, будесонід, метронідазол). У консервативному післяопераційному лікуванні пацієнтів із параректальними норицями широко застосовують препарат Салофальк®, який випускається в різних лікарських формах та забезпечує ефективність терапії при будь-якій локалізації запального процесу.

Хірургічна тактика при параректальних норицях залежить від обсягу ураження зовнішнього анального сфінктера та локалізації внутрішнього отвору утворення (при трансфінктерній нориці) та ступеня тяжкості (при екстрасфінктерних норицях). Грунтуючись на власному досвіді та результатах проведених клінічних досліджень, можна запропонувати такий алгоритм хірургічного лікування пацієнтів із різними видами параректальних нориць:

- при ураженні більше 1/3 зовнішнього анального сфінктера хірургічна тактика аналогічна тій, яка використовується при екстрасфінктерних норицях;
- якщо в патологічний процес залучено менше 1/3 порції зовнішнього анального сфінктера, перевагу слід надати операції Габріеля;
- при екстрасфінктерних норицях I ступеня складності можна виконувати будь-які оперативні втручання із пластики сфінктера, переміщення нориці та лоскута кишки, пломбування нориці;
- при II ступені складності тактика така сама, як і при I ступені, окрім пломбування нориці;
- при III ступені складності виконують операцію Гіппократа;
- при IV ступені складності доцільно виконувати операцію Гіппократа з широким висіченням і розкриттям гнійників або, як варіант, відключення прямої кишки з пасажу з 3-етапним лікуванням (стома, санація параректальної клітковини, пластика сфінктера та закриття стоми).

Впровадження цієї хірургічної тактики дало можливість істотно знизити ризик розвитку рецидивів — з 9 до 3%.



Володимир Михайлович Мельник.

— Проблема виконання РВО на товстій кишці є вкрай актуальною у колопроктології. На сучасному етапі ці хірургічні втручання мають відповідати таким вимогам:

- радикальність (залежно від особливостей патологічного процесу);
- наявність первинного відновного або реконструктивно-відновного етапу;
- забезпечення неускладненого перебігу післяопераційного періоду та сприятливих найближчих та віддалених функціональних результатів.

Якість життя пацієнта, якому проведено операцію на товстій кишці, залежить від хірургічної реабілітації — комплексу хірургічних втручань і заходів, спрямованих на ліквідацію захворювання та його ускладнень, забезпечення неускладненого післяопераційного періоду та досягнення максимальної соціально-трудова адаптації. Хірургічна реабілітація хворих включає РВО, які спрямовані на відновлення безперервності, прохідності товстої кишки та функціонально-активних анатомічних відділів, видалених на «радикальному» етапі, що дає можливість створити нову анатомо-функціональну конструкцію. Незважаючи на складність техніки виконання та високий ризик післяопераційних ускладнень, РВО забезпечують значний реабілітаційний ефект. Головна мета РВО — це відновлення здатності пацієнта до самореалізації в соціальному та біологічному аспектах. На сьогодні завдання хірурга — не тільки ліквідувати основне захворювання, а й сприяти реалізації соціальних програм для пацієнта, що допоможе йому здобути освіту, досягти успіхів у професійній діяльності, створити сім'ю, народити та виховати дітей, підтримувати близьких.

РВО поділяють на первинні (їх проводять одночасно з радикальною операцією) та вторинні (через 6-24 міс після ліквідації основної патології). Після виконання вторинних РВО здійснюють оцінку функціональних результатів. Проведена РВО визначається як успішна при досягненні: фізіологічної, або близької до фізіологічної, частоти випорожнень, достатньої континентної функції, відсутності пізніх ускладнень з боку міжкишкового анастомозу та створеної анатомо-функціональної конструкції, вільного випорожнення прямої кишки та відсутності патологічних синдромів (або їх помірної вираженості), зумовлених видаленням функціонально-активного відділу товстої кишки.

На базі Українського центру колопроктології (Київська міська клінічна лікарня № 18) виконують класичні тонкокишкові, товстокишкові резервуарно-анальні та резервуарно-ректальні РВО, а також створюють авторські тонкокишково-ободові, тонкокишкові, товстокишкові резервуарні, товстокишкові утримуючі анатомо-функціональні конструкції нового типу. Концепція авторських РВО на товстій кишці включає визначення поняття «реконструктивно-відновної операції», «функціонально-активного відділу товстої кишки» та «анатомо-функціональної конструкції», а також критеріїв доцільності формування певного типу анатомо-функціональної конструкції після видалення одного чи кількох функціонально-активних відділів товстої кишки.

Функціонально-активні відділи товстої кишки — це анатомо-функціональні структури, які мають певну анатомічну будову та виконують специфічну функцію. До них належать: іліоцекальний перехід, ободова кишка, ампула та сфінктерний апарат прямої кишки. Анатомо-функціональна

конструкція нового типу — це створена нова топографо-анатомічна структура між різними за морфологічною будовою та функціональним призначенням відрізами кишкового каналу, яка достатньою мірою може виконувати функцію видаленого функціонально-активного відділу товстої кишки. Вони формуються відповідно до таких принципів:

- забезпечення фізіологічної затримки просування вмісту по кишечнику, поліпшення кишкового травлення, всмоктування, калоутворення, анального тримання та випорожнення;
- використання відомих анатомічних та фізіологічних факторів затримки просування вмісту;
- розташування сформованої анатомо-функціональної конструкції на певній відстані від ілео-анального або коло-анального анастомозу;
- диференційований підхід до вибору способу формування тонкокишкової та товстокишкової конструкції;
- збереження анатомічної цілісності стінки тонкої та товстої кишки.

Отже, удосконалення РВО — це важливий напрям поліпшення результатів хірургічного лікування пацієнтів із захворюваннями товстої кишки.



Про сучасні проблеми, пов'язані із використанням колостом, розповів головний науковий співробітник Національного інституту хірургії і трансплантології імені О.О. Шалімова, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Андрій Семенович Лаврик.

— Кишкова стома — це штучно створений отвір між ділянкою кишкового тракту та поверхнею шкіри. Створення колостоми — це інвалідизуюча операція, яка істотно знижує якість життя пацієнта. Нині існує кілька видів колостом, найпоширеніші з яких — кінцева (одностовольна) та петлева (двостовольна). Перший варіант передбачає виведення на передню черевну стінку тільки одного кінця кишечника, через який буде відбуватись евакуація вмісту. При формуванні двостовольної колостоми назовні виводиться петля товстої кишки та формуються два отвори на передній черевній стінці.

Ускладнення колостоми поділяються на ранні (ішемія, ретракція, стриктура, інфікування, некроз) та пізні (евагінації, периколостомічні грижі та кровотечі). Крім того, на тлі постійного механічного та хімічного подразнення шкіри навколо стоми часто виникає дерматит. Можливе також приєднання алергічного компонента, що проявляється почервонінням, свербіжем, печінням. Здебільшого причиною цих ускладнень є недостатній догляд за шкірою в ділянці накладання колостоми. Іноді на межі шкіри та сформованого отвору утворюються поліпоподібні вирости, які кровоточать. Стома має бути прохідною і вільно пропускати вказівний палець. Звуження отвору, як правило, спостерігається при запаленні стоми в ранньому післяопераційному періоді. Стриктура колостоми розвивається при формуванні занадто широкого каналу навколо кишки, а також при надмірній схильності шкіри до рубцювання. Внаслідок втягнення стінки кишки нижче рівня шкіри з'являється воронкоподібне заглиблення стоми. Це ускладнення колостоми істотно утруднює догляд за штучним отвором і потребує застосування спеціальних двокомпонентних калоприймачів. Часто зустрічається вип'ячування стінки кишечника через колостому, що не супроводжується погіршенням стану пацієнта. Проте повне випадіння всіх шарів кишки порушує прохідність отвору, створює передумови для защемлення стінки

кишечника. Парастомальна грижа формується в місці виведення стоми, де м'язовий шар є найслабшим. Ризик виникнення патологічного випинання підвищується при ожирінні, тривалому кашлі. Для профілактики цього ускладнення в ранній післяопераційний період рекомендують носити еластичний бандаж.

Отже, формування стоми вимагає від хірургів дотримання правильної техніки операції та адекватного післяопераційного догляду для запобігання небажаним наслідкам.



Сучасні принципи хірургічного лікування колоректального раку (КРР) у своїй доповіді висвітлює директор Національного інституту раку, доктор медичних наук Олена Олександрівна Колеснік.

— За показниками смертності від КРР Україна через відсутність скринінгових програм, на жаль, займає одну з найвищих позицій серед європейських країн. Відомо, що у хворих на рак прямої кишки показник п'ятирічної виживаності є достовірно вищим, ніж у пацієнтів із раком ободової кишки (D.J. Renouf, R. Woods et al., 2013). Тому при хірургічному лікуванні раку ободової кишки доцільно проводити повну мезоколонектомію з центральною перев'язкою судин, що підвищує радикальність оперативного втручання з онкологічної точки зору порівняно зі стандартним хірургічним лікуванням при раку ободової кишки. D3-лімфодисекція (видалення не тільки регіонарних лімфатичних колекторів, а й лімфатичних вузлів 3-го етапу метастазування) забезпечує високу виживаність на I (100%), II (90,8%) і III (77,7%) стадіях захворювання (W. Hohenberger, K. Weber et al., 2006, 2008).

Що стосується метастазування раку ободової та прямої кишки, то кількість видалених лімфовузлів достовірно впливає на віддалені результати лікування: при видаленні 40 і більше лімфовузлів загальна 5-річна виживаність становить 93%, а безрецидивна виживаність — 90%. При видаленні 10 і менше лімфовузлів показники виживаності знижуються майже на 30% (L.E. Voyer et al., 2013).

Що ж стосується раку прямої кишки, то слід пам'ятати, що хірургічне лікування цього захворювання включає такі онкологічні та функціональні принципи:

- радикальність резекції (R0);
- тотальна мезоректумектомія (TME);
- латеральна межа резекції (CRM) >1mm;
- збереження сфінктера;
- задовільна континенція;
- збереження сечостатевої функції.

На сьогодні також актуальним є питання щодо визначення оптимального обсягу лімфодисекції у хворих на рак прямої кишки. Завдяки низькій перев'язці нижньої брижової артерії вдається досягти видалення апікальної групи лімфовузлів (частота прогресування захворювання є вищою при ураженні апікальних лімфовузлів у басейні нижньої брижової артерії), збільшення кількості видалених лімфовузлів та потенційного зростання загальної 5-річної виживаності. Проте цей метод має і мінуси: достовірно вища неспроможність анастомозу (34%), вплив на виживаність доведений лише тільки у 5 із 13 досліджень, ризик травмування нижнього мезентеріального сплетіння, порушення континенції та сечовипускання (68%).

Сучасним стандартом лікування КРР є лапароскопічна хірургія. Цей метод дає змогу зменшити травмування передньої брюшної стінки, парієтальної та вісцеральної брюшини, забезпечує кращу візуалізацію для хірурга, а також характеризується нижчою частотою післяопераційних ускладнень.

Продовження на стор. 28.

Колопроктологія в Україні: сучасні реалії та перспективи

Продовження. Початок на стор. 26.

Дотепер важливою проблемою є місцевопоширений рак прямої кишки – первинний рак прямої кишки, при якому, за даними МРТ, для досягнення R0-резекції необхідно проводити дисекцію за межами мезоректальної площини. Отже, без проведення МРТ не можна починати лікування місцевопоширеного раку прямої кишки. Пацієнти з таким захворюванням мають отримувати лікування (хіміотерапію та променеву терапію) у високоспеціалізованих центрах. Дедалі більше зростає роль неoad'ювантної променевої терапії у лікуванні раку прямої кишки. Променева терапія має на меті зменшення об'єму пухлини, зниження частоти локальних рецидивів та передопераційних ускладнень. Променева терапія дає можливість досягти повного регресу місцевопоширеного раку прямої кишки, але лише за умови застосування сумарної дози 50 Гр.

- первинна і висока перев'язка судинної ніжки.

Багаторічна світова практика показала, що лапароскопічний спосіб оперування забезпечує тотожні із лапаротомічними операціями онкологічні результати, причому він має низький рівень післяопераційних ускладнень. Після лапароскопічних операцій раніше відновлюється пероральне харчування, зменшується вираженість болювого синдрому, а також швидше відновлюється фізична активність.

Член-кореспондент НАМН України, президент Асоціації колопроктологів України, професор кафедри хірургії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук Михайло Петрович Захараш представив до уваги аудиторії ще одну доповідь, присвячену сучасним можливостям ендоскопічної діагностики та хірургії передпухлинних захворювань товстої кишки.

— У структурі онкологічної патології КРР займає 3-тє місце, а за показниками смертності — 2-ге, поступаючись лише серцево-судинним захворюванням. В Україні протягом останніх років спостерігається тривожна стійка тенденція до зростання кількості випадків КРР: щорічно реєструється 19-21 тис. нових випадків захворювання, серед яких тільки 8-12% виявляють під час профілактичних оглядів. На жаль, у більшості випадків діагноз КРР встановлюється вже на III-IV стадії захворювання, що зумовлює високий рівень летальності.

Найчастішою причиною розвитку КРР є малигізація аденоматозних поліпів товстої кишки, які становлять 70% серед всіх діагностованих доброякісних новоутворень. Саме тому своєчасне виявлення і хірургічне лікування поліпів, інших передракових станів, а також дисплазій слизової оболонки товстої кишки — основний резерв зниження показників захворюваності на КРР. Найбільш ефективним методом вирішення цієї проблеми є широке впровадження скринінгу КРР. Тоді, як у більшості економічно розвинених країн запроваджено і широко використовуються такі програми, в Україні, на жаль, їх немає. Золотим стандартом та оптимальним скринінговим дослідженням передракових захворювань товстої кишки і КРР визнано колоноскопію (КС). Водночас стан ендоскопічної служби в Україні викликає значне занепокоєння через низький рівень її технічного забезпечення та нерациональне використання наявної апаратури. Враховуючи це, в Україні обов'язковим має стати проведення КС всім пацієнтам із позитивним результатом аналізу калу на приховану кров (Cito test Fob), впровадження якого в широку клінічну практику є першочерговим завданням.

Важливою перевагою КС є можливість виконання біопсії новоутворень, які не підлягають ендоскопічному видаленню, з подальшою морфологічною верифікацією діагнозу. Недопустимим є проведення біопсії плоских неоплазій. Внаслідок такого втручання можуть розвинутися низка ускладнень: кровотеча, перфорація, фіброз, що в подальшому істотно ускладнюють або унеможливають проведення ендоскопічного лікування. Саме широке впровадження ендоскопічних методів діагностики, зокрема ендоскопічної ультрасонографії, дає змогу своєчасно діагностувати передракові захворювання і рак на ранніх стадіях, а також використовувати можливості малоінвазивної ендоскопічної колоректальної хірургії, яка забезпечує хороші безпосередні, віддалені, функціональні результати оперативних втручань і високу якість життя прооперованих хворих.



вий співробітник ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», доктор біологічних наук Марія Ростиславівна Лозинська.

– У розвитку ХЗЗК, які характеризуються порушенням регуляції імунної відповіді на кишкову бактеріальну флору (зокрема, при ХК), першочергове значення мають зміни на генетичному рівні (С. Lees et al., 2011). У 2001 р. вперше було виявлено ген схильності до розвитку ХК – *NOD2*, що відповідає за функцію внутрішньоклітинного рецептора відносно компонентів бактеріальної стінки (J. Hugot et al., 2001; Y. Ogura et al., 2001). Одночасно з цим відкриттям було виявлено 3 найбільш поширені мутації цього гена: R702W, G908R, 1007fs. Усі вони незалежно асоційовані з розвитком ХК і зумовлюють підвищений ризик виникнення цього захворювання (J. Hugot et al., 2001; Y. Ogura et al., 2001). Встановлено, що носії мутації гена *NOD2* мають підвищений ризик розвитку ХК: у гетерозиготному стані – у 4 рази, а у гомозиготному стані – у 20–40 разів (J. Hampe et al., 2001). Специфічною для ХК також є мутація гена *ATG16L1*, залученого у процес аутофагії. У носіїв деяких мутацій цього гена підвищений ризик розвитку КРР, а підсилення аутофагії сприяє прогресії наявної злоякісної пухлини (Brest, 2010).

Грунтуючись на результатах власних багаторічних клінічних спостережень пацієнтів із ХК та даних їх генетичного обстеження, було виділено основні чинники ризику розвитку КРР, а саме: чоловіча стать, вік старше 59 років, тривалість хвороби більше 8 років.

лівобічна локалізація патологічного процесу, множинні поліпи після запалення, обтяжений сімейний анамнез щодо KPP, носійство мутації R702W гена *NOD2*. З метою своєчасного виявлення KPP у пацієнтів із ХК рекомендується дотримуватися такої періодичності проведення колоноскопії:

- при ХК з ураженням менше 50% товстої кишки (низький ризик) — через 5 років;
- за наявності поліпів після запалення або сімейного анамнезу КРР у родича (-ів) I-го ступеня спорідненості віком менше 50 років (помірний ризик) — через 3 роки;
- у разі появи стриктури або дисплазії протягом попередніх 5 років, обтяженого сімейного анамнезу щодо КРР у родича (-ів) I-го ступеня спорідненості віком менше 50 років (високий ризик) — через 1 рік.

Отже, важливою умовою формування групи ризику розвитку КРР, асоційованого з ХК, є реєстрація хворих з обтяженим сімейним анамнезом щодо КРР та носіїв мутації R702W гена *NOD2*, які потребують прицільного спостереження. Згідно з даними ретроспективних зарубіжних досліджень, перспективним напрямом гемопривенції КРР у пацієнтів із ХК є тривала терапія месалазином (J. Вeu, 2010).

Хронічні захворювання кишечника – це мультидисциплінарна проблема, до вирішення якої мають бути залучені, крім вузьких спеціалістів, ще й працівники первинної ланки медичної допомоги. У представлених доповідях продемонстровано сучасні можливості діагностики та лікування ХК, НВК, передракових захворювань товстої кишки та КРР. Завдяки участі у науково-практичних конференціях такого формату фахівці мають унікальну можливість обговорити найбільш актуальні проблеми вітчизняної колопроктології та запропонувати раціональні шляхи їх вирішення.

Підготували Ілона Цюпа
та Марина Тітомір

[illegible]

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, А.С. Тимошенко, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины; Т.Л. Чеверда, кафедра внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

Печень и сахарный диабет: двунаправленные патофизиологические взаимосвязи и формирование порочного круга

Сахарный диабет (СД) 2 типа характеризуется гипергликемией и дислипидемией, вызванными неспособностью β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы (ПЖ) адекватно секретировать инсулин в ответ на инсулинорезистентность (ИР) у генетически предрасположенных индивидуумов. На сегодняшний день проблема СД – одна из наиболее серьезных и актуальных, что обусловлено его широким распространением, неблагоприятными последствиями для здоровья, а также значительными прямыми и косвенными финансовыми расходами на лечение заболевания и его осложнений [36].

В последнее время термин «гепатогенный диабет», впервые предложенный еще в 1906 г. для обозначения СД у пациентов с циррозом печени (ЦП), приобрел новое звучание, поскольку такое сочетание вызывает постоянно растущий интерес [37]. Клинические наблюдения подтверждают, что снижение ожидаемой продолжительности жизни пациентов с СД 2 типа связано не только с сосудистыми осложнениями и терминальной стадией почечной недостаточности, но также ассоциируется с циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) [3]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – наиболее распространенное заболевание печени в Западных странах и одно из основных хронических заболеваний печени в странах Азии. Понимание того, что НАЖБП способствует развитию системной ИР и СД 2 типа, еще более усилило интерес исследователей к этой проблеме [3, 7, 12, 20]. Ниже представлен обзор последних клинических данных, иллюстрирующих механизмы, благодаря которым НАЖБП влияет на развитие системной и печеночной ИР и СД 2 типа, а также механизмы, благодаря которым СД 2 типа может способствовать прогрессированию хронических диффузных заболеваний печени и ГЦК. Указанные двусторонние взаимосвязи между патологией печени и СД формируют классический порочный круг, способствующий утяжелению течения и прогрессированию этих заболеваний.

От формирования НАЖБП – к развитию СД 2 типа

Общность патогенеза НАЖБП и СД. Впервые описали НАЖБП J. Ludwig и соавт. в 1980 г. С тех пор мы стали лучше понимать, каким образом происходит аккумуляция жирных кислот и триглицеридов в печени [26–28, 41]. Первичная НАЖБП является не только печеночным проявлением метаболического синдрома (МС), объединяющим артериальную гипертензию, атерогенную дислипидемию, СД 2 типа и ожирение, но также и состоянием, активно способствующим развитию МС [20]. У некоторых пациентов НАЖБП является вторичной и развивается вследствие специфических эндокринных расстройств, рассмотрение которых выходит за рамки настоящего обзора [30].

ИР и НАЖБП: от гипотезы «двух ударов» до гипотезы «множественных параллельных ударов». Исследователи С. Day и О. James одними из первых установили взаимосвязь НАЖБП и ИР. В 1998 г. они предложили гипотезу «двух ударов», согласно которой «первым ударом» является накопление триглицеридов в печени и развитие ее стеатоза вследствие гиперинсулинемии и системной ИР [10]. «Второй удар» – это печеночный окислительный стресс, который возникает вследствие длительного хранения в печени триглицеридов и приводит к дисбалансу между глутатионом и окисленными эквивалентами (GSH/GSSH), нарушению продукции митохондриальной энергии и дисфункции β -окисления жирных кислот. Свободные радикалы вместе с продуктами перекисного окисления липидов повреждают гепатоциты путем прямого разрушения клеточных органелл и мембран, что, в свою очередь, приводит к гибели некротических клеток и/или апоптозу, а также к привлечению медиаторов воспаления.

Была сформулирована парадигма, согласно которой постоянное хроническое повреждение печени способствует последовательному развитию фиброза, цирроза и/или ГЦК. Последующие исследования показали, что гиперинсулинемия – «первый удар» – действительно предшествует развитию стеатоза печени, а «второй удар» является отсроченным и более варибельным [41]. В последнее время были предложены другие модели, такие как гипотеза «четырех шагов», подчеркивающая роль высвобождения липидов и окклюзии печеночных венул при прогрессии в ЦП [51]. Эта модель частично эффективна при объяснении морфогенеза заболевания и может быть полезной для понимания этиологических факторов, отличных от таковых при НАЖБП. В 2010 г. Н. Tilg и А. Moschen предложили гипотезу «множественных параллельных ударов», согласно которой развитию воспаления печени может способствовать целый ряд весьма разнообразных параллельных процессов, происходящих вне печени, в частности в кишечнике и жировой ткани, а само воспаление печени может предшествовать стеатозу, циррозу и ГЦК, по крайней мере, в некоторых случаях [49]. Преимущество гипотезы «множественных параллельных ударов» состоит в том, что она поддается проверке и способствует внедрению и усовершенствованию принципиально новых стратегий лечения.

Как известно, печень играет ключевую роль в регуляции метаболизма глюкозы и липидов, нарушение которого имеет место при НАЖБП и СД 2 типа. При СД 2 типа гипергликемия натощак возникает вследствие беспрепятственной эндогенной продукции глюкозы на фоне ИР, а постпрандиальная гипергликемия – вследствие неспособности хранения глюкозы в виде гликогена после еды. Как тощаковая, так и постпрандиальная гипергликемия, по крайней мере, частично, связаны с выраженностью стеатоза печени. И наоборот, модификация образа жизни, направленная на уменьшение массы тела, у людей с ожирением и СД 2 типа связана с уменьшением стеатоза и улучшением ИР в среднем на 8% [38].

В итоге, общее правило заключается в том, что НАЖБП, за некоторым исключением (экспериментальная патология, генетические нарушения), все же тесно связана с ИР [22, 31].

Играет ли роль гипоталамус в развитии ИР? В последние годы накоплено достаточно много данных о потенциальной роли гипоталамуса в развитии ИР. Один из возможных механизмов заключается в том, что первичная периферическая ИР путем трафика церамид (особый класс липидов, состоящих из ненасыщенного аминспирта сфингозина и жирной кислоты и обнаруживаемых в головном мозге) через гематоэнцефалический барьер, опосредуемый дегенеративным нейрональным феноменом, может индуцировать ИР в головном мозге [11].

Кроме того, обнаружено, что захват и хранение свободных жирных кислот (СЖК) в гипоталамусе увеличивается у тех пациентов с МС, у которых основные патологические нарушения после снижения веса потенциально обратимы [21]. Эти данные также являются подтверждением того, что первичное вовлечение гипоталамуса может играть важную роль



С.М. Ткач

в усилении ИР. Это также подчеркивает сложность патогенеза ИР, в котором потенциальная роль принадлежит перекрестным взаимоотношениям между гипоталамусом и висцеральными органами (кишечник, печень, поджелудочная железа и белая жировая ткань) [9]. Накопление в гипоталамусе определенных типов жиров, таких как СЖК или церамиды, вследствие липотоксичности может привести к повреждению гипоталамических нейронов [32]. В дополнение к экспериментальным исследованиям, сравнительно недавно показана роль гипоталамуса в развитии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у человека [30].

Влияние кишечного микробиома на ИР. Последние экспериментальные исследования показали, что, в то время, как мыши, выращенные в стерильных условиях, потребляют больше калорий, чем их худые сородичи дикого типа, последние набирают значительно больший вес [4, 6]. Более того, кормление грызунов продуктами с высоким содержанием жиров изменяет кишечный микробиом (КМ) и может вызвать нарушения иммунной защиты организма-хозяина, отрицательно воздействуя на врожденный иммунитет [6]. Несколько исследований на мышах с выключенными колоколоподобными рецепторами (TLR-KO) показали, что питание с высоким содержанием жира увеличивает бактериальную нагрузку в кишечнике мышей и изменяет характеристики их КМ. При переносе стерильным мышам КМ, полученной от мышей с TLR-KO, передаются также и все составляющие МС: увеличение веса, ИР, гипергликемия, НАЖБП и гипертриглицеридемия [50]. Изменение КМ и нарушение факторов иммунной защиты кишечника приводят к увеличению парацеллюлярной кишечной проницаемости, что может выступать в роли этиологического фактора развития воспаления, продуцирования липополисахарида и фактора некроза опухоли (TNF), нарушения функции жировой ткани, скелетных мышц и печени [45, 50]. Увеличение высвобождения СЖК из белой жировой ткани (БЖТ) также является мощным фактором, способствующим накоплению в печени триглицеридов и жирных кислот, что усугубляет печеночную ИР.

Воспаление и БЖТ. В 1990-х гг. Фридманом был открыт лептин, который получил свое название от древнегреческого слова λεπτός (leptós), означающего «тонкий» [14]. Это открытие в последующее десятилетие инициировало интенсивное исследование висцеральной БЖТ, в которой синтезируется этот белок с молекулярной массой 16 кДа. Вскоре было установлено, что в БЖТ синтезируются также адипонектин, резистин, TNF и интерлейкин-6 (IL-6) [17].

Продолжение на стр. 30.

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, А.С. Тимошенко, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины; Т.Л. Чеверда, кафедра внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

Печень и сахарный диабет: двунаправленные патофизиологические взаимосвязи и формирование порочного круга

Продолжение. Начало на стр. 29.

После этого мировое сообщество эндокринологов признало, что ожирение — это не просто следствие чрезмерного питания и нарушенной чувствительности к инсулину, но также и хронический воспалительный процесс [15]. Как целевой орган-мишень хронического воспалительного процесса БЖТ постоянно подвергается «бомбардировке» рекрутированными макрофагами. При этом из БЖТ высвобождаются в кровоток не только адипоцитокينات, но, что парадоксально, также СЖК. Поскольку БЖТ локализуется преимущественно в брюшной полости, а не в подкожной жировой клетчатке, доставка СЖК, как и адипоцитокinov, происходит через портальную вену непосредственно в печень.

Эти открытия в области эндокринологии и обмена веществ произошли одновременно с признанием того, что воспаление имеет решающее значение для развития других серьезных заболеваний, среди которых — сердечно-сосудистая патология. В частности, было установлено, что воспаление стенок кровеносных сосудов (эндотелия) приводит к эндотелиальной дисфункции [16]. Точно так же и в гепатологии ученые пришли к признанию того, что накопление триглицеридов и СЖК приводит к стеатозу и является основным фактором, способствующим развитию печеночной ИР. В основе этих клинических патологий лежит гипергликемия, гиперинсулинемия и неспособность БЖТ накапливать и хранить СЖК. В то же время высвобождение СЖК в кровоток приводит к печеночному глюконеогенезу и липогенезу *de novo*.

Скелетные мышцы и миокард. Устойчивость к инсулину в скелетных мышцах и миокарде также ухудшает их способность к транспорту, частично за счет ингибирования транспортера Glut4. Поскольку уровень циркулирующих триглицеридов и СЖК, высвобождаемых из БЖТ, является высоким, а ИР повышена, отложение жира отмечается не только в печени, но и в различных мышцах (миоцеллюлярный стеатоз). Нарушение нормального захвата глюкозы адипоцитами и миоцитами, а также накопление СЖК в мышцах и их выделение из адипоцитов еще более усиливают периферическую ИР. Эти метаболические изменения тесно связаны с определением печеночной ИР [24].

Печеночная ИР: молекулярные механизмы инициации системной ИР

В настоящее время механизмы формирования печеночной ИР изучены достаточно хорошо. В дополнение к роли БЖТ, адипоцитокinov, КМ и воспаления, развитию печеночной ИР способствует также образ жизни, в частности диета и физические упражнения. Хотя в эксперименте физические упражнения, обратимо снижая мышечную ИР, снижали синтез триглицеридов в печени и печеночный липогенез *de novo* при потреблении богатой углеводами пищи, а также улучшали центральное ожирение и уровень печеночных ферментов, в клинических условиях они не показали существенных дополнительных преимуществ [47]. Установлено, что потребление фруктозы, обладающей высоким липогенным потенциалом, связано с ИР, МС, НАЖБП и НАСГ [1, 25]. Курение способствует печеночному липогенезу и прогрессированию фиброза при НАЖБП, а также развитию СД 2 типа [53]. И наоборот, умеренное потребление алкоголя и кофе могут предотвращать развитие как НАЖБП, так и СД 2 типа [5, 7, 33]. К сожалению, в реальной клинической практике эти положения пока широко не применяются. Потребление молочных продуктов может способствовать улучшению гликолипидного метаболического профиля путем

повышения уровня сывороточного пальмитолеата — одного из представителей группы транс-жиров, что имеет значение для профилактики СД [31]. Тем не менее роль молочных продуктов при наличии НАЖБП остается не изученной.

Изоформы печеночной протеинкиназы С (ППКС) способствуют развитию печеночной ИР, ингибируя передачу сигналов инсулина, что было установлено в результате исследований биоптатов печени человека [19, 31, 44]. Проведенные исследования показали, что антитела к ППКС-ε значительно улучшали клинические показатели МС, что ассоциировалось со снижением печеночной ИР, включая снижение внутрипеченочного накопления триглицеридов и концентрации инсулина в плазме натощак. Это позволило на молекулярном уровне объяснить расстройство, связанные с печеночной ИР [44]. Недавно проведенное исследование развило эту линию исследований, продемонстрировав, что содержание в печени диаглицерина в цитоплазматических капельках липидов, тесно связанное с активацией ППКС-ε, было лучшим предиктором ИР, ответственным примерно за 64% вариативности чувствительности к инсулину [23]. Gupta и соавт. сообщили о новых эффектах аналога глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) эксендина-4, способного путем влияния на ППКС-ε промотировать сенситизацию к инсулину [18]. Наконец, СЖК, которые причинно связаны с развитием стеатоза, за счет своей способности активировать протеинкиназы были признаны индукторами ИР [42]. Несмотря на то что данные положения требуют дальнейшего изучения, эта линия исследований подчеркивает важность НАЖБП как предшественника развития системной ИР и дает основание утверждать, что наличие НАЖБП вдвое повышает риск развития СД 2 типа [35].

Липотоксичность и ИР играют ключевую роль в патогенезе СД 2 типа [36]. Тем не менее наличия системной ИР как таковой (*per se*), даже на протяжении длительного времени, недостаточно для развития СД 2 типа при отсутствии недостаточной функции островковых β-клеток ПЖ. Морфологически подтвержденное отложение жира в ПЖ может быть лучшим маркером липотоксичности, связанной со стеатозом ПЖ, который в настоящее время достаточно хорошо выявляется при ультрасонографии (ультразвуковом исследовании внутренних органов). Интересно, что факторы риска развития «жировой болезни» ПЖ перекрещиваются с таковыми для НАЖБП, что предполагает общий патогенез липотоксичности [31]. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что эктопическое внеадипозное накопление липидов в конечном итоге способствует повреждению тканей и дисфункции различных органов.

Решающее значение для диагностики имеет оценка медиаторов ИР, таких как фетуин-А и IL-6. Фетуин-А — белок, выделяемый печенью и связанный с развитием ИР у животных и с наличием НАЖБП у людей. В масштабном проспективном когортном исследовании EPIC-Potsdam было установлено, что фетуин-А является независимым предиктором развития СД 2 типа [46]. IL-6 — основной провоспалительный цитокин, экспрессия которого при НАЖБП увеличивается и приводит к системной ИР. По данным некоторых авторов, экспрессия IL-6 в гепатоцитах, которая селективно индуцируется насыщенными СЖК, положительно коррелирует с системным и печеночным воспалением и развитием фиброза печени [52]. Эти данные объясняют хорошо известные данные об ассоциации ИР с фиброзом печени, например при хроническом вирусном гепатите С, и позволяют понять, почему блокада

передачи сигналов IL-6 уменьшает повреждение печени в экспериментальной модели НАСГ у грызунов [8, 31].

Генетическая предрасположенность к НАЖБП. Вопрос о восприимчивости к прогрессированию НАЖБП в зависимости от расы или этнической принадлежности пациента сравнительно недавно был частично решен благодаря открытию точечной мутации гена, кодирующего адипонутрин, — *PNPLA3*. При полиморфизме *PNPLA3* и наличии дефектного аллельного варианта у выходцев из Латинской Америки вероятность наличия у них печеночного стеатоза и воспаления гораздо выше, чем у афроамериканцев, с присущим для них преобладанием защитных аллельных вариантов, у них вероятность избытка гепатоцеллюлярного жира или воспаления более низкая [43]. Следует отметить, что связь между полиморфизмами *PNPLA3* и НАЖБП не зависит от наличия ИР.

Клинические доказательства роли НАЖБП в развитии СД 2 типа

Результаты целого ряда исследований подтвердили ассоциацию НАЖБП и нарушенной толерантности к глюкозе/СД 2 типа отдельно или при наличии МС [13, 26–28, 47]. Установлено, что патогенез НАЖБП может иметь особенности в зависимости от пола и что пациенты с НАЖБП имеют такие же нарушения обмена веществ, как и пациенты с СД 2 типа и ожирением, а также то, что достаточно трудно выделить самостоятельное развитие СД 2 типа без учета других компонентов МС. Это подтверждает то, что наличие НАЖБП является фактором риска развития СД 2 типа и ожирения, поскольку она связана с ИР, а не с нарушенной жизнеспособностью β-клеток. Это также свидетельствует о том, что СД 2 типа развивается при генетической предрасположенности к этому заболеванию [29].

Данные проведенного метаанализа свидетельствуют о том, что наличие НАЖБП вдвое повышает риск развития СД 2 типа [35]. Вероятность развития СД 2 типа выше при НАСГ, чем при простом стеатозе печени, в связи с чем для предотвращения СД 2 типа у таких больных при недостаточной физической активности необходимы специальные вмешательства [2, 3, 48].

Роль инсулиносенситайзеров при лечении НАЖБП. В связи с наличием тесной патогенетической взаимосвязи между НАЖБП, ИР и СД 2 типа логично предположить, что в лечении пациентов с НАЖБП следует применять инсулиносенситайзеры с благоприятным профилем побочных эффектов. Результаты двух последних метааналитических обзоров были несколько противоречивыми. Musso и соавт. установили, что тиазолидиндионы облегчают симптомы стеатоза и воспаления [34]. Однако вопрос о том, являются ли глитазоны эффективными средствами для лечения фиброза, остается весьма спорным [40]. Считается, что ИР является ранним фактором риска развития НАСГ и что в его прогрессии важное значение имеют также и другие патогенные механизмы, такие как окислительный стресс и липогенез *de novo* [29].

От развития СД 2 типа — к прогрессирующему заболеванию печени

Фиброгенез. Интересным является тот факт, что фиброз печени обычно прогрессирует параллельно с атерогенезом. Связанная с ожирением и TNF, повышенная экспрессия ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) в гепатоцитах человека может приводить к развитию атеросклероза и фиброза печени у пациентов с ИР путем ослабления фибринолиза [8, 16]. Ключевую роль в развитии НАСГ и фиброза печени, как уже указывалось выше, играют адипоцитокينات, вырабатываемые БЖТ. Воспалительные цитокины дифференцированно экспрессируются в жировой ткани при фиброзе вследствие НАСГ, а также при НАСГ, связанном с СД 2 типа, что указывает на патогенную перекрестную реакцию жировой ткани с адипоцитокинами, а СД 2 типа и фиброз печени приводят к циррозу и терминальной стадии хронического диффузного заболевания печени. Кроме того, чем более выражена ИР у человека, тем сильнее индуцируется апоптоз [8, 17]. Апоптоз гепатоцитов, который является основным

гистологическим признаком НАСГ, индуцируется СЖК и коррелирует с воспалительными и фиброзными изменениями в печени [23, 24, 36]. В настоящее время НАСГ-индуцированный апоптоз рассматривается как основной медиатор продолжающегося повреждения печени, развития ее фиброза.

Печеночный канцерогенез. ГЦК – наиболее распространенная первичная злокачественная опухоль печени – занимает 4-е место среди наиболее распространенных злокачественных опухолей во всем мире и является 3-й по частоте причиной смерти от онкологических заболеваний [12]. Большинство случаев ГЦК являются поздними осложнениями инфицирования вирусом гепатита В или С. Тем не менее этиология заболевания остается до конца не выясненной, поскольку около 50% случаев ГЦК развивается на фоне СД 2 типа и ожирения, что предполагает наличие предшествующего НАСГ (с ЦП или без него) [39]. Развитию ГЦК при НАСГ способствуют несколько факторов: аномальный метаболизм глюкозы, избыточное накопление железа гепатоцитами, возраст и распространенный фиброз. Субклиническое воспалительное состояние, связанное с ИР, стеатозом, окислительным стрессом, а также несбалансированное отношение адипоцитов (увеличение уровня IL-6, лептина и TNF на фоне снижения адипонектина) могут играть важную роль в кинетике клеточного роста и развитии повреждений ДНК, что создает благоприятные условия для развития ГЦК [31, 39].

К сожалению, пациенты с НАЖБП и СД 2 типа, особенно при наличии ожирения, имеют повышенный риск развития фиброза, ГЦК и преждевременной смерти [35, 36]. Считается, что НАЖБП, ассоциированная с СД 2 типа, является тревожным признаком более тяжелого клинического течения, что может иметь серьезные клинические последствия в виде НАСГ, ЦП и ГЦК [20, 35]. При такой сочетанной патологии необходимы более агрессивная терапевтическая стратегия, скрининг ГЦК и длительное наблюдение за состоянием пациента.

Выводы

В заключение еще раз отметим, что в настоящее время достаточно хорошо изучены комплексные и двунаправленные связи между патологией печени и СД 2 типа. НАЖБП, печеночная и системная ИР, изменения КМ, гипоталамическая дисфункция и липотоксичность являются основными факторами, определяющими развитие СД 2 типа у предрасположенных к нему пациентов. В свою очередь, после того, как развившийся СД 2 типа манифестирует клинически, повышается вероятность прогрессирующего повреждения печени с НАСГ, фиброзом и ЦП, а также ГЦК. Таким образом, сформировавшийся порочный круг полностью замыкается, что может привести к неблагоприятным клиническим последствиям, ухудшает прогноз, поэтому требует активной диагностической и лечебной стратегии.

Литература

1. Abdelmalek M.F., Suzuki A., Guy C. et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease / *Hepatology* – 2010; 51: 1961-71 [PubMed: 20301112].
2. Adams L.A., Waters O.R., Knudman M.W., Elliott R.R., Olynyk J.K. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: an eleven-year follow-up study / *Am J Gastroenterol*, 2009; 104: 861-7 [PubMed: 19293782].
3. Arase Y., Suzuki F., Ikeda K., Kumada H., Tsuji H., Kobayashi T. Multivariate analysis of risk factors for the development of type 2 diabetes in non-alcoholic fatty liver disease / *J Gastroenterol*, 2009; 44: 1064-70 [PubMed: 19533014].
4. Backhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage / *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004; 101:15718-23 [PubMed: 15505215].
5. Boggs D.A., Rosenberg L., Ruiz-Narvaez E.A., Palmer J.R. Coffee, tea, and alcohol intake in relation to risk of type 2 diabetes in African American women / *Am J Clin Nutr*, 2010; 92:960-6 [PubMed: 20826625].
6. Cani P.D., Delzenne N.M. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota / *Curr Opin Pharmacol*, 2009; 9:737-43 [PubMed: 19628432].
7. Catalano D., Martinez G.F., Tonzuso A., Pirri C., Trovato F.M., Trovato G.M. Protective role of coffee in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / *Dig Dis Sci*, 2010; 55:3200-6 [PubMed: 20165979].
8. Chiang D.J., Pritchard M.T., Nagy L.E. Obesity, diabetes mellitus and liver fibrosis / *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011; 300: G697-702 [PubMed: 21350183].
9. Das U.N. Obesity: genes, brain, gut, and environment / *Nutrition*, 2010; 26: 459-73 [PubMed: 20022465].
10. Day C.P., James O.F. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? / *Gastroenterology*, 1998; 114: 842-5 [PubMed: 9547102].

11. De la Monte S.M., Longato L., Tong M., Wands J.R. Insulin resistance and neurodegeneration: roles of obesity, type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis / *Curr Opin Investig Drugs*, 2009; 10: 1049-60.
12. El-Serag H.B., Tran T., Everhart J.E. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma / *Gastroenterology*, 2004; 126: 460-8 [PubMed: 14762783].
13. Fraser A., Harris R., Sattar N., Ebrahim S., Davey Smith G., Lawlor D.A. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis / *Diabetes Care*, 2009; 32:741-50 [PubMed: 19131466].
14. Friedman J.M., Halaas J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals / *Nature*. 1998; 395: 763-70 [PubMed: 9796811].
15. Fliers E., Kreier F., Voshol P.J. et al. White adipose tissue: getting nervous / *J Neuroendocrinol*, 2003; 15:1005-10 [PubMed: 14622429].
16. Gastaldelli A., Kozakova M., Hujiund K. et al. RISC Investigators. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population / *Hepatology*, 2009; 49:1537-44 [PubMed: 19291789].
17. Guerre-Millo M. Adipose tissue hormones / *J Endocrinol Invest*, 2002; 250: 855-61 [PubMed: 12508947].
18. Gupta N.A., Mells J., Dunham R.M. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway / *Hepatology*, 2010; 51: 1584-92 [PubMed: 20225248].
19. Kantartzis K., Peter A., Machicao F. et al. Dissociation between fatty liver and insulin resistance in humans carrying a variant of the patatin-like phospholipase 3 gene / *Diabetes*, 2009; 58: 2616-23 [PubMed: 19651814].
20. Kantartzis K., Gastaldelli A., Magkos F., Lavoie J.M. Diabetes and non-alcoholic Fatty liver disease / *Exp Diabetes Res*, 2012; 2012: 404632 [PubMed: 22194736].
21. Karmi A., Iozzo P., Viljanen A. et al. Increased brain fatty acid uptake in metabolic syndrome / *Diabetes*, 2010; 59: 2171-7 [PubMed: 20566663].
22. Kotronen A., Juurinen L., Tiikkainen M., Vehkavaara S., Yki-Jarvinen H. Increased liver fat, impaired insulin clearance, and hepatic and adipose tissue insulin resistance in type 2 diabetes / *Gastroenterology*, 2008; 135: 122-30 [PubMed: 18474251].
23. Kumashiro N., Erion D.M., Zhang D. et al. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease / *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011; 108:16381-5 [PubMed: 21930939].
24. Leclercq I.A., Da Silva Morais A., Schroyen B., Van Hul N., Geerts A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences / *J Hepatol*. 2007; 47: 142-56 [PubMed: 17512085].
25. Lim J.S., Miettus-Snyder M., Valente A., Schwarz J.M., Lustig R.H. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome / *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010; 7: 251-64 [PubMed: 20368739].
26. Lonardo A., Trande P. Are there any sex differences in fatty liver? A study of glucose metabolism and body fat distribution / *J Gastroenterol Hepatol*, 2000; 15: 775-82 [PubMed: 10937684].
27. Lonardo A., Lombardini S., Scaglioni F. et al. Hepatic steatosis and insulin resistance: does etiology make a difference? / *J Hepatol*, 2006; 44: 190-6 [PubMed: 16168516].
28. Lonardo A., Loria P. Insulin resistance, type 2 diabetes and chronic liver disease. A deadly trio / *Clin Med Endocrinol Diabetes*, 2009; 2: 1-8.

Полный список литературы, включающий 53 источника, находится в редакции.



Анкета читателя

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые
для отправки тематического номера
«Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс
город
село
район область
улица дом
корпус квартира
Телефон: дом.
раб.
моб.
E-mail:

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер

«Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»?

Назовите три лучших материала номера

1.
2.
3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера

«Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»?

На какую тему?

Является ли наше издание эффективным для повышения
вашей врачебной квалификации?



Препараты компании КРКА пользуются доверием
врачей более чем в 70 странах мира⁽¹⁾

ЦЕНА СНИЖЕНА*



НОЛЬПАЗА®



Нольпаза® – прием препарата 1 раз в сутки снижает уровень кислотности в желудке⁽²⁾.

Действующее вещество: пантопразол; 1 таблетка гастрорезистентная содержит 20 или 40 мг пантопразола в виде пантопразола натрия сесквигидрата; 1 флакон содержит 40 мг пантопразола в виде пантопразола натрия сесквигидрата. **Форма выпуска.** Гастрорезистентные таблетки по 20 и 40 мг пантопразола по 14 та 28 таблеток в упаковке; лиофилизат для раствора для инъекций. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства для лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Ингибиторы протонной помпы. Код АТС А02ВС02. **Показания.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрадикация *H. pylori* в комбинации с соответствующими антибактериальными препаратами, синдром Золлингера-Эллисона и другие патологические состояния гиперсекреции. **Побочные эффекты.** Боль в эпигастрии, диарея, вздутие живота, запор или метеоризм, тошнота, рвота. Иногда могут возникать головная боль, расстройство сна; высыпания/экзантема, кожный зуд; тромбофлебит в месте инъекции, повышение уровня ферментов печени. В отдельных случаях встречались обмороки, расстройства зрения (нечеткость зрения), повышение температуры тела, периферические отеки, которые исчезали после отмены препарата. *Редко и очень редко:* тромбоцитопения, лейкопения, повышенная чувствительность (включая анафилактические реакции и анафилактический шок), гиперлипидемия, изменение массы тела, гипонатриемия,

депрессия, дезориентации, галлюцинации: спутанность сознания (особенно у склонных к этому пациентов, а также ухудшение этих симптомов в случае их присутствия), сухость во рту, повышение уровня билирубина, гепатоцеллюлярное поражение печени, желтуха, гепатоцеллюлярная недостаточность, крапивница, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелл, полиморфная эритема, фоточувствительность, артралгия, миалгия, интерстициальный нефрит, гинекомастия, астения, утомление и дискомфорт. **Фармакологические свойства.** Пантопразол является замещенным бензимидазолом, который блокирует секрецию соляной кислоты в желудке через специфическое воздействие на протонную помпу париетальных клеток. Пантопразол трансформируется в активную форму в кислой среде париетальных клеток, где он блокирует фермент $H^+/K^+-ATPase$, а именно конечный этап гидрофильной секреции соляной кислоты в желудке. **Отпуск препарата из аптеки.** По рецепту.

Регистрационные свидетельства:

Нольпаза таблетки 20 мг № UA/7955/01/01 от 13.05.2013 до 13.05.2018;

40 мг № UA/7955/01/02 от 13.05.2013 до 13.05.2018;

Нольпаза лиофилизат для раствора для инъекций 40 мг № UA/7955/02/01 от 28.09.2017

1. KRKA, d.d., Novo Mesto, Annual report. 2010.

2. Инструкция по применению препарата.

Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для профессиональной деятельности специалистов здравоохранения и фармацевтических работников.

За подробной информацией обращайтесь:

ООО «КРКА Украина»: 01015, г. Киев, п/я 42, ул. Старонаводницкая, 13, оф. 127, тел. +38 044 354 26 68

*Под снижением цены подразумевается снижение цены на Нольпазу таблетки 20 мг № 14, 40 мг № 14, 20 мг № 28, 40 мг № 28 и Нольпазу флаконы - производитель КРКА д.д. Ново Место для дистрибьюторов на территории Украины с 01.09.2015



Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели – созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.

Н.Б. Губергриц, д. мед. н., профессор, Н.В. Беляева, к. мед. н., Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман;
О.В. Швец, к. мед. н., ГП «Государственный научно-исследовательский центр по проблемам гигиены питания МЗ Украины», г. Киев

Особенности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с ожирением

Когда я вижу столы, покрытые столькими яствами, мне кажется, что за каждым из них прячется, как в засаде, подагра, водянка, лихорадка и множество других болезней.
Джозеф Addison

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, ожирение – это хроническое полиэтиологическое рецидивирующее заболевание, характеризующееся избыточным отложением жира в организме, приводящее к снижению качества и уменьшению общей продолжительности жизни за счет частого развития тяжелых сопутствующих заболеваний [4]. Ожирение признано неинфекционной пандемией современности из-за высокой и нарастающей распространенности в мире. С ожирением ассоциируются гипер- и дислипидемия, инсулинорезистентность, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая в настоящее время рассматривается как печеночная манифестация метаболического синдрома [5].

НАЖБП и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) коррелируют с наличием и степенью ожирения. Среди больных с выраженным ожирением и индексом массы тела (ИМТ) >35, у которых применялись различные методы бариатрической хирургии, распространенность НАЖБП и НАСГ составила 91 и 37% соответственно. По результатам патанатомических секций НАСГ обнаруживался у 3% умерших без ожирения, 19% пациентов с ожирением и 50% пациентов с морбидным ожирением [4]. При ожирении и прогрессирующей инсулинорезистентности значительно возрастает интенсивность липолиза в жировой ткани с последующим избыточным поступлением большого количества свободных жирных кислот в печень, в результате развивается стеатоз, что традиционно рассматривается как «первый удар» [3, 41]. Вследствие происходящих дистрофических изменений в гепатоците резко возрастает его восприимчивость ко «второму удару». В процессе окисления большого количества постоянно поступающих в печень свободных жирных кислот происходит разобщение процессов окисления и фосфорилирования [35] с образованием активных форм кислорода, способных индуцировать перекисное окисление липидов и активировать экспрессию провоспалительных цитокинов с последующим развитием некроза и фиброза печени, что в целом принято понимать как «второй удар». Именно в ходе «второго удара» происходит трансформация стеатоза в стеатогепатит [2, 15]. Во многих эпидемиологических исследованиях показана положительная корреляционная связь между ожирением и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Высокий ИМТ ассоциируется с повышением риска ГЭРБ.

Предполагается, что у пациентов с ожирением повышена предрасположенность к появлению диафрагмальных грыж и механическому повреждению гастроэзофагеального соединения, возникающему на фоне повышенного интрагастрального давления и повышенного градиента давления между желудком и пищеводом, а также вследствие растяжения проксимального отдела желудка. При ожирении частота постпрандиальных спонтанных релаксаций нижнего пищевода сфинктера увеличивается даже при отсутствии диафрагмальных грыж, неэрозивной ГЭРБ и рефлюкс-эзофагита. Это подтверждает данные о том, что ожирение следует считать важным фактором риска развития ГЭРБ и пищевода Барретта [4, 8]. В лечении больных с ГЭРБ на фоне ожирения следует, прежде всего, учитывать необходимость модификации образа жизни и снижения массы тела. О необходимости модификации образа жизни при лечении ГЭРБ сказано немало [11, 12]. Большое внимание этому вопросу уделено и в Рекомендациях по диагностике и лечению ГЭРБ Американской коллегии гастроэнтерологов (2013 г.) [30]. В частности, в указанных рекомендациях советы по модификации образа жизни и питания основаны на данных систематического обзора [29]. В этом обзоре проанализированы исследования по оценке влияния различных факторов на давление нижнего пищевода сфинктера, внутрипищеводные показатели pH и симптомы ГЭРБ. Было показано, что курение (12 исследований), потребление шоколада (2 исследования) и газированных напитков (2 исследования), длительное положение лежа на правом боку (3 исследования) снижают давление нижнего пищевода сфинктера, тогда как потребление алкоголя (16 исследований), кофе и кофеина (14 исследований), острых блюд (2 исследования), цитрусовых (3 исследования) и жирной пищи (9 исследований) не оказывали существенного эффекта. Потребление алкоголя и курение в сочетании с приемом шоколада и жирной пищи увеличивали время кислой pH в просвете пищевода. Однако прекращение употребления алкоголя и курения (4 исследования) не приводило к повышению тонуса нижнего пищевода сфинктера, изменению pH пищевода или уменьшению выраженности симптомов ГЭРБ. Кроме того, до настоящего времени не проведены исследования, которые продемонстрировали бы клиническое улучшение, снижение риска осложнений ГЭРБ при прекращении употребления кофе, кофеина, шоколада, острой, жирной пищи, цитрусовых, газированных напитков или мяты. Недавно опубликован систематический обзор, авторы которого также пришли к выводу о том, что нет достаточных доказательств того, что потребление газированных напитков провоцирует ГЭРБ [44]. Увеличение массы тела даже у пациентов с исходно нормальным ИМТ ассоциируется с первым появлением симптомов ГЭРБ [17]. В нескольких когортных исследованиях продемонстрировано уменьшение симптомов ГЭРБ при снижении массы тела [32, 45]. Было показано, что некоторые варианты шунтирования по поводу ожирения эффективны в отношении уменьшения симптомов ГЭРБ [25]. В крупном исследовании типа «случай-контроль» было получено снижение частоты симптомов ГЭРБ на 40% у женщин, которые снизили ИМТ на 3,5 кг/м² и более по сравнению с группой контроля [17]. Гипотеза об усугублении симптомов ГЭРБ в горизонтальном положении основана на закислении просвета пищевода. Три рандомизированных контролируемых исследования продемонстрировали уменьшение симптомов ГЭРБ и повышение pH в просвете пищевода при подъеме головного конца кровати [22, 42, 43]. Итоговые рекомендации представлены в таблице 1. Предпочтительные и нежелательные продукты при ГЭРБ представлены в таблице 2. Врачу и пациенту важно знать, какие продукты помогают бороться с изжогой [16]:

Таблица 1. Эффективность модификации образа жизни при ГЭРБ (по P.O. Katz и соавт., 2013 [30])			
Метод модификации	Влияние на параметры ГЭРБ	Доказательные данные	Рекомендации пациентам
Снижение массы тела [17, 32, 45]	Уменьшение симптоматики и повышение внутрипищеводного pH	Исследования типа «случай-контроль»	Строго показано пациентам с ИМТ >25 или при недавнем повышении массы тела
Подъем изголовья кровати [22, 42, 43]	Уменьшение симптоматики и повышение внутрипищеводного pH	Рандомизированные клинические исследования	Показано пациентам с ночными симптомами
Отказ от поздних вечерних приемов пищи [20, 37]	Повышение pH в желудке ночью, но не уменьшение симптомов	Исследования типа «случай-контроль»	Избегать вечернего приема пищи (особенно жирной)
Прекращение курения и употребления алкоголя [21, 27, 28]	Не влияет на симптоматику и пищеводный pH	Исследования типа «случай-контроль»	Для уменьшения выраженности симптоматики ГЭРБ не рекомендуется
Отказ от шоколада, кофеина, острой пищи, цитрусовых, газированных напитков	Доказательные исследования не проводились	Данных нет	Рутинно не рекомендуется. Может быть рекомендован отдельным пациентам, отмечающим явную связь симптомов с этими продуктами

Таблица 2. Предпочтительные и нежелательные продукты для больных ГЭРБ (по M. Lomer, 2014 [16])		
Группа продуктов	Рекомендуется	Следует ограничить
Молочные и кисломолочные продукты	С низким (2,5%) содержанием жира и сахара	Цельное молоко, молочные десерты
Овощи	Все остальные	Жареные или индивидуально непереносимые
Фрукты	Груши, яблоки, бананы, персики, бахчевые, ягоды	Цитрусовые фрукты при их непереносимости
Хлеб и злаковые продукты	Цельнозерновой хлеб, цельные злаки	Хлеб и макаронные изделия из рафинированной муки, с высоким содержанием соли и сахара
Мясо и мясные продукты	Нежирные виды мяса	Колбаса, сосиски, сало
Рыба и рыбные продукты	Жирная морская рыба	Копченая, соленая, жареная
Сладости	С минимальным количеством жира	С высоким содержанием жиров и трансжиров
Жиры	Умеренное количество жира	Животный жир, трансжиры



Н.Б. Губергриц

• дыни, арбузы и бананы отличаются от большинства фруктов тем, что не содержат значительного количества кислоты; бананы чрезвычайно удобны в качестве перекуса; все бахчевые уменьшают проявления рефлюкса;

• овсяная каша прекрасно подходит в качестве завтрака; она хорошо утоляет голод, содержит большое количество пищевых волокон и не провоцирует рефлюкс;

• хлеб – следует выбирать цельнозерновой хлеб; выпечка из рафинированной муки бедна пищевыми волокнами и витаминами; следует помнить, что хлеб содержит значительное количество соли;

• рис и кускус – хороший выбор гарнира для людей, страдающих желудочно-пищеводным рефлюксом; хорошо известно, что дикий рис богат пищевыми волокнами;

• зеленые овощи – брокколи, спаржа, зеленый горошек, сельдерей и цветная капуста содержат мало кислоты;

• нежирная птица и мясо – чем ниже содержание жира, тем меньше вероятность появления изжоги; следует готовить птицу без кожи;

• картофель – вместе с другими корнеплодами обычно не провоцируют изжогу;

• рыба на гриле, тушеная является очень разумным выбором; желательно не жарить рыбу и не заправлять ее жирными соусами;

• яичный белок – отличный источник белка, содержит незначительное количество кислоты; желток у части пациентов может провоцировать рефлюкс.

Что касается модификации питания при других кислотозависимых заболеваниях, в том числе при пептической язве желудка и/или двенадцатиперстной кишки, то следует учитывать, что пищевые продукты и блюда, содержащие

Продолжение на стр. 34.

Н.Б. Губергриц, д. мед. н., профессор, **Н.В. Беляева**, к. мед. н., Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман;
О.В. Швець, к. мед. н., ГП «Государственный научно-исследовательский центр по проблемам гигиены питания МЗ Украины», г. Киев

Особенности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с ожирением

Продолжение. Начало на стр. 33.

вещества-стимуляторы секреции пищеварительных гормонов и ферментов, провоцируют усиление клинических проявлений таких заболеваний (повышение интенсивности абдоминальной боли, изжоги и др.).

Диета № 1 по М.И. Певзнеру (как и другие столы) в ее классическом изначальном варианте безнадежно устарела, поскольку не отвечает принципам доказательной медицины; не соответствует возможностям современной фармакотерапии; не учитывает исходное состояние питания пациента; подразумевает групповой, а не индивидуальный характер рекомендаций; основана на запретах; значительно уменьшает удовольствие от употребления пищи. На фоне приема ингибиторов протонной помпы (ИПП) нет необходимости в тщательном щажении гастродуоденальной слизистой с помощью диеты. Показано питание в соответствии с правилом «здоровой тарелки» [16]: достаточное по калорийности и сбалансированное. Оно должно включать: овощей и фруктов по 300 г, цельных злаков более 50% от всех злаков, молочных и кисломолочных продуктов более 500 мл в день, нежирную птицу и жирную морскую рыбу, минимум технологически обработанных продуктов, меньше 5 г соли, 40 г сахара и 25 г насыщенных жиров, также должны быть исключены трансжиры. В ряде случаев необходимо исключить продукты-триггеры, которые могут провоцировать усиление боли и обострение (рецидив) заболевания. К последним нередко относятся продукты с высоким содержанием лактозы, цитрусовые, острая или жирная пища, газированные напитки и напитки с кофеином, сорбитол, ряд овощей, фруктов и бобовых, провоцирующих значительное газообразование (фасоль, лук, сельдерей, морковь, изюм, бананы, абрикосы, чернослив, брюссельская капуста) [33]. Кроме того, согласно результатам метаанализа, модификация питания может быть эффективна при абдоминальной боли [19].

При обострении кислотозависимых заболеваний пациентам необходимо выполнять следующие рекомендации [16]:

- обязательно обращаться к своему врачу при рецидиве заболевания, самостоятельно не принимать решения по поводу приема лекарств;
- ограничить употребление агрессивных продуктов — перца, шоколада, жирной и жареной пищи, томатов, мяты, цитрусовых фруктов и напитков, кофеинсодержащих напитков и алкоголя;
- отказаться от приема индивидуально непереносимой пищи;
- есть необходимо медленно, тщательно пережевывая пищу;
- последний прием пищи не должен быть позже, чем за два часа до сна;
- прекратить курение;
- не принимать обезболивающих и противовоспалительных препаратов;
- четко соблюдать рекомендации по приему ИПП, препаратов, восстанавливающих целостность слизистой оболочки, и/или по комплексной терапии с целью эрадикации *Helicobacter pylori*.

Но вернемся к лечению пациентов с ГЭРБ на фоне ожирения.

Длительная кислотоснижающая терапия ИПП у таких больных имеет свои особенности, связанные с возможными различиями у них в фармакокинетике и эффективности. Это может быть обусловлено тем, что у большинства больных с ожирением имеется НАЖБП [7, 8, 13, 14].

По результатам ряда исследований, при НАЖБП изменена активность цитохромной печеночной системы P450, а именно подсемейства CYP3A, которое является медиатором метаболизма более чем 50% препаратов, подвергающихся окислительной биотрансформации в печени, в том числе ИПП [18, 23, 26, 39]. Так, М. Kotlyar и S.W. Carson [31] проанализировали результаты нескольких фармакокинетических исследований, в ходе которых определяли активность энзима CYP3A4 у пациентов с ожирением. Авторы сделали вывод о том, что несмотря на некоторые отличия активность CYP3A4 при ожирении снижается. В одном из исследований [36] обнаружено, что стеатоз печени связан с низкой активностью печеночного CYP3A и, кроме того, существует взаимосвязь тяжести стеатоза и снижения активности CYP3A [7, 13, 14].

Это важно, поскольку у пациентов с ГЭРБ, сопутствующим ожирением и НАЖБП кислотоснижающий эффект ИПП, метаболизирующихся с участием системы цитохрома P450, может быть нарушен [39]. Кроме того, пациенты, как правило, принимают и другие медикаменты по поводу

артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, гиперлипидемии и т.д. Понятно, что для достижения оптимального кислотоснижающего эффекта у пациентов с ГЭРБ и ожирением желательно использовать ИПП, имеющий более низкую афинность к печеночной цитохром-P450-ферментной системе, не влияющий на ее активность и не дающий клинически значимых перекрестных реакций с другими препаратами [13, 14].

Таким ИПП является пантопразол. Легкое и среднетяжелое нарушение функции печени не влияет на фармакокинетику пантопразола, что обеспечивает стабильность его фармакологического эффекта [7, 24]. Поскольку пантопразол в отличие от других ИПП связывается сразу с двумя цистеинами протонной помпы (813 и 822), он обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект — 46 ч [40].

Именно эта особенность определяет большую клиническую эффективность пантопразола по сравнению с другими ИПП, оцененную по проценту пациентов с купированной изжогой и общему проценту успешного лечения ГЭРБ [34, 38].

В нейтральной среде с умеренной кислотностью (pH=3,5-5) *in vitro* пантопразол стабильнее омепразола, лансопразола и особенно рабепразола; при pH=5,1 полупериод химической активации пантопразола (4,7 ч) больше, чем у омепразола, лансопразола и рабепразола (1,4; 1,5; 0,12 ч соответственно), при этом все четыре лекарственных вещества в сильно-кислой среде (pH=1,2) быстро преобразовывались в активные формы (полупериод активации 4,6; 2,8; 2,0; 1,3 мин соответственно). Более высокая pH-селективность пантопразола (Нольпаза) означает, что он, в отличие от омепразола, лансопразола и рабепразола, с меньшей вероятностью будет накапливаться в организме или активироваться в умеренно кислой среде (pH=3-5), например в лизосомах, в поздних эндосомах и микросреде под поверхностью адгезивных макрофагов и остеокластов [24]. Следовательно, риск влияния на протонные помпы других органов и тканей (кроме желудка) у пантопразола значительно ниже, минимален риск побочных эффектов (пневмонии, остеопороз, гриппоподобные состояния и др.).

Таким образом, селективность пантопразола (Нольпаза) объясняет меньшее количество побочных эффектов и большую безопасность препарата по сравнению с другими ИПП [6, 7].

ИПП различаются по биодоступности. Например, биодоступность омепразола снижается при повторном приеме, эзомепразола — возрастает. Преимуществом пантопразола является стабильная высокая биодоступность, т.е. она не изменяется в зависимости от того, принял пациент препарат первый, второй раз или более. Важно также, что прием пищи и антацидов на биодоступность пантопразола не влияет [1].

Биоэквивалентность оригинального пантопразола и препарата Нольпаза (KRKA) доказана, а соотношение стоимости/эффективности у последнего оптимальное. Нольпаза подтвердила свою эффективность в лечении пациентов с ГЭРБ в международном мультицентровом исследовании IV фазы PAN-STAR (34 медицинских центра Польши, Словении, РФ). Кроме того, доказана эффективность препарата Нольпаза при кислотозависимых заболеваниях у больных с ожирением [10].

Мы руководствовались всем вышеизложенным, когда определяли тактику лечения пациентки К., 56 лет, которая обратилась в клинику Into-Sana (г. Одесса) с жалобами на упорный сухой кашель, першение в горле, усиливающиеся в горизонтальном положении, при тряской езде (в общественном транспорте). Со слов пациентки, она просыпается от кашля ночью, когда ей на эпигастральную область ложится кот. В других условиях (когда держит кота на руках днем, сидит с ним в кресле, когда смотрит телевизор или читает и др.) контакт с животным кашель не провоцирует. Иногда отмечает изжогу (не ежедневно), чаще после приема обильной пищи, газированных напитков.

Считает себя больной больше года после того, как должна была ехать в машине около суток с небольшими перерывами в другую страну к заболевшей дочери. Появились сухой кашель, изжога. Однако больная предположила, что простудилась, хотя повышения температуры, респираторных явлений не было. Обратилась за медицинской помощью: осмотрена ЛОР-врачом, терапевтом, выполнено рентген-исследование органов грудной клетки, придаточных пазух носа. Патологии, объясняющей кашель и першение в горле, не выявлено. Были назначены физиотерапевтические процедуры. Самостоятельно принимала Амоксилав, Мукалтин, Ренни — без эффекта.

Аллергических реакций на пищевые продукты, лекарственные препараты не отмечает.

При объективном исследовании общее состояние удовлетворительное. ИМТ 34,2 кг/м², окружность талии 94 см (ожирение I ст., смешанный тип). Во время осмотра часто покашливает. Кожа и видимые слизистые обычной окраски. Язык покрыт у корня белым налетом, отпечатки зубов по краям. Перкуторно над легкими ясный легочный звук, границы в пределах нормы. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы относительной и абсолютной тупости сердца в пределах нормы. Тоны сердца ритмичные, несколько приглушены. Частота сердечных сокращений — 76 в минуту. Артериальное давление — 130/90 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жирового слоя. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. При глубокой пальпации отрезки толстой кишки четко не пальпируются из-за избыточного подкожно-жирового слоя, в их проекции болезненности нет. Печень на 2 см ниже реберной дуги, эластичная, безболезненная, поверхность гладкая, край ровный, закруглен. Селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет.

При обследовании пациентки общеклинические анализы крови и мочи, показатели общего и прямого билирубина, аланин- и аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы в пределах нормы. Отмечается повышение общего холестерина до 5,6 ммоль/л, триглицеридов — до 3,1 ммоль/л.

При сонографии органов брюшной полости — эхопризнаки жирового гепатоза.

Фиброэзофагогастродуоденоскопия — недостаточность кардии, катаральный рефлюкс-эзофагит (гиперемия и отек слизистой нижней трети пищевода).

Повторно осмотрена ЛОР-врачом — патологии, объясняющей кашель и першение в горле, не выявлено.

Исследовано *in vitro* наличие гиперчувствительности к пищевым аллергенам, шерсти кошки и собаки: результат негативный.

Клинический диагноз. ГЭРБ: катаральный рефлюкс-эзофагит. Внепищеводные проявления: сухой кашель, першение в горле. НАЖБП: жировой гепатоз. Ожирение I ст.

Назначено лечение. Повышение двигательной активности: ежедневные прогулки по 2 ч, плавание. Рекомендовано уменьшить потребление животных жиров, печеночного, сладкого; увеличить потребление свежих овощей и фруктов. Выполнять рекомендации по модификации образа жизни и питанию, указанные в таблицах 1 и 2. Стараться снижать массу тела на 2-3 кг в месяц (всего похудеть на 10-12 кг). Назначен прием препарата Нольпаза по 20 мг утром и вечером за 30 мин до еды 4 недели, затем только 20 мг утром еще 4 недели.

Уже через несколько дней после начала выполнения рекомендаций, приема препарата Нольпаза кашель и першение в горле значительно уменьшились, а через 10 дней исчезли. Тем не менее весь курс лечения пациентка прошла в полном объеме. Через 2 мес она похудела на 5 кг, чувствовала себя бодрее. При повторной фиброэзофагогастродуоденоскопии явлений рефлюкс-эзофагита нет. При ультразвуковом исследовании эхопризнаки жирового гепатоза уменьшились.

В заключение приводим высказывание академика И.П. Павлова: «Вся фармакология стоит на том, что каждому средству принадлежит своя физиономия» [9]. Мы представили «физиономию» препарата Нольпаза, и она оказалась «приятной во всех отношениях» (Н.В. Гоголь «Мертвые души»).

Литература

1. Бельмер С.В. Пять поколений ингибиторов протонного насоса: проблема выбора / С.В. Бельмер // Лечащий врач. — 2009. — № 7. — С. 14-17.
2. Буевров А.О. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита / А.О. Буевров, М.В. Маевская // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2003. — № 3. — С. 2-7.
3. Буевров А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени / А.О. Буевров // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2002. — № 4. — С. 21-25.
4. Избыточный вес и ожирение: последствия для здоровья и жизни, современные рекомендации по достижению и поддержанию нормальной массы тела / В.Г. Передерий, С.М. Ткач, В.И. Кутовой, М.М. Роттер. — Киев: Старт-98, 2013. — 240 с.
5. Лазебник Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская. — М.: Анахарсис, 2009. — 184 с.
6. Лапина Т.Л. Безопасность ингибиторов протонной помпы / Т.Л. Лапина // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2009. — № 4. — С. 22-28.
7. Маев И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ассоциированная патология / И.В. Маев, С.Г. Бурков, Г.Л. Юренев. — М.: Литтерра, 2014. — 352 с.
8. Маев И.В. Ожирение и коморбидность / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев. — М.: Прима Принт, 2016. — 35 с.
9. Мудрые мысли о медицине и врачевании / Сост. Я.С. Циммерман. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 256 с.
10. Палій І.Г. Кислотнозалежні захворювання у хворих на метаболічний синдром: невирішені проблеми і сучасні можливості лікування / І.Г. Палій, С.В. Зайка, О.С. Примах // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 1. — С. 81-90.

Полный список литературы, включающий 45 источников, находится в редакции.

К.О. Просолєнко, к. мед. н., кафедра внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету

Ураження печінки та селезінки при лізосомальних хворобах накопичення у дорослих

Ураження печінки та селезінки трапляються у клінічній практиці лікаря дуже часто, серед них найбільш поширені – алкогольна та неалкогольна жирова хвороба печінки (АЖХП та НАЖХП), вірусні гепатити, ураження печінки, пов'язані з прийомом ліків. Що стосується ураження селезінки, це здебільшого пацієнти з портальною гіпертензією (ПГ) і гематологічними захворюваннями. За наявності у пацієнта ознак ураження печінки та/або селезінки більшість лікарів-практиків взагалі не проводять діагностичних досліджень для виявлення рідкісних лізосомальних хвороб накопичення (ЛХН), які у представників певних етнічних груп є не такими й рідкісними. Багато лікарів, на жаль, мають хибне уявлення про те, що ЛХН як спадкові захворювання виявляють тільки в дитячому віці. Більшість із них дійсно дебютують із моменту народження і дуже швидко призводять до смерті дитини у ранньому віці, однак є кілька захворювань, симптоми яких з'являються в підлітковому або дорослому віці [1]. Тривалість життя таких пацієнтів не відрізняється від середньостатистичної [9]. У статті розглянуто основні та найбільш поширені ЛХН, які супроводжуються ураженнями печінки та/або селезінки у дорослих та можуть трапитися у практиці терапевта, гастроентеролога та лікарів інших спеціальностей.

Лізосомальні хвороби накопичення (англ. Lysosomal Storage Diseases) – загальна назва групи рідкісних спадкових захворювань, причиною яких є порушення функції внутрішньоклітинних органел лізосом [1, 9]. Ці одномембранні органели здійснюють внутрішньоклітинне розщеплення глікогену, глікозаміногліканів, глікопротеїнів тощо [1]. Причина розвитку ЛХН – генетично зумовлений дефіцит ферментів лізосом, що призводить до накопичення макромолекул, які є субстратом цих ферментів у різних органах і тканинах організму.

До цієї групи належать мукополісахаридози, муколіпідози, глікогенози, хвороби накопичення ліпідів, глікопротеїнів та інших макромолекул [1].

Хвороба Гоше

Одна з найбільш поширених форм спадкових ферментопатій, об'єднаних у групу ЛХН за наявності дефекту лізосомного ферменту β -D-глюкозидази (глюкоцереброзидази), що відповідає за катаболізм ліпідів [8].

Цю хворобу вперше описав у 1882 р. французький лікар Р.С.Е. Gaucher. Він ідентифікував патогномічні для цього захворювання клітини-макрофаги, які накопичують ліпіди, пізніше вони отримали назву «клітини Гоше» [14].

Частота хвороби Гоше (ХГ) у загальній популяції 1:40000-1:70000. У популяції євреїв-ашкеназі (вихідців зі Східної Європи) її частота є вищою і сягає 1:450 [16].

ХГ успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Наявність двох мутантних алелів гена асоціюється зі значним (приблизно на 30% від нормального рівня) зниженням каталітичної активності глюкоцереброзидази, що призводить до накопичення в лізосомах макрофагів неутілізованих ліпідів та утворення клітин Гоше. Наслідками цього метаболічного дефекту є: хронічна активація макрофагальної системи, аутокринна стимуляція моноцитопоезу та збільшення абсолютної кількості макрофагів, порушення регуляторних функцій макрофагів. Ген глюкоцереброзидази картований на хромосомі 1q21. Сьогодні описано понад 300 різних мутацій, які частково або повністю блокують каталітичну активність ферменту та пов'язані з широким поліморфізмом клінічних симптомів ХГ. Найбільш поширеними мутаціями (складовими близько 60% всіх мутацій гена глюкоцереброзидази) є N370S, L444P та 84GG. Наявність алеля N370S запобігає ураженню центральної нервової системи (ЦНС) [8, 16].

Залежно від особливостей клінічного перебігу виділяють три типи ХГ:

- тип I – ненеуронопатичний (найбільш поширений);
- тип II – інфантильний, або гострий нейронопатичний;
- тип III – підгострий нейронопатичний.

ХГ I типу має хронічний перебіг. Клінічна картина характеризується прогресуючим збільшенням паренхіматозних органів (печінки та селезінки), панцитопенією і патологією трубчастих кісток скелету. Характерними ознаками ХГ I типу є:

- гепатоспленомегалія;
- кісткові болі (кісткові кризи);
- патологічні переломи;
- порушення рухливості в суглобах, що часто зумовлені асептичним некрозом;
- геморагічний синдром;

- затримка фізичного і статевого розвитку;
- астеничний синдром.

Типова і найбільш рання ознака захворювання – спленомегалія. Розміри селезінки при ХГ можуть перевищувати норму в 5-80 разів. При пальпації селезінка має щільну консистенцію. З прогресуванням спленомегалії в селезінці можуть розвиватися інфаркти та фіброзні зміни, часто за відсутності клінічних проявів [1].

Гепатомегалія спостерігається у 80-90% пацієнтів із ХГ I типу. Розміри печінки збільшуються в 2-4 рази, що значно менше порівняно із селезінкою. Від 30 до 50% хворих мають незначне підвищення активності амінотрансфераз сироватки крові, зазвичай не більше ніж удвічі від норми, інші показники функції печінки, як правило, не змінюються. Стандартна біопсія печінки завжди виявляє клітини Гоше (рис. 1), які містяться у вигляді агрегатів у синусоїдах або дифузно розподілені в усіх зонах і часточках у біопаті [9].

Найбільш поширеним і раннім проявом цитопенічного синдрому є тромбоцитопенія, що супроводжується спонтанним геморагічним синдромом у вигляді підшкірних гематом, кровоточивості слизових оболонок і тривалими кровотечами після малих оперативних втручань. Пізніше розвиваються анемія і нейтропенія [10].

При прогресуванні ХГ може розвинути ПГ. Фактор ризику, достовірно пов'язаний із розвитком ПГ, – попередня спленектомія [8].

Стандартом сучасної діагностики є біохімічний аналіз активності глюкоцереброзидази в лейкоцитах крові. Діагноз підтверджується при зниженні активності ферменту до рівня 30% і менше від норми. Додатковим характерним біохімічним маркером є значне підвищення активності хітотріозидази в сироватці крові. Верифікувати діагноз можна за допомогою молекулярного аналізу гена глюкоцереброзидази: наявність двох мутантних алелів підтверджує діагноз ХГ [8].

Наявність численних клітин Гоше в пунктаті й трепанобіопатії кісткового мозку або біопатії печінки є доказовою ознакою ХГ. Однак при цьому слід враховувати, що поодинокі клітини з аналогічною морфологією

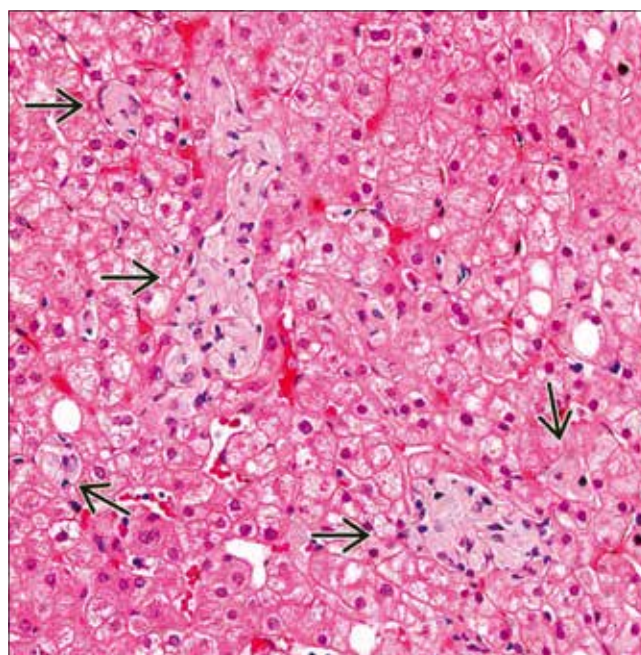


Рис. 1. Клітини Гоше у печінці



К.О. Просолєнко

(Гоше-подібні) можуть зустрічатися при інших захворюваннях, що супроводжуються підвищеною деструкцією клітин, наприклад при хронічному мієлолейкозі та лімфопроліферативних захворюваннях [8, 9].

Рентгенографія кісток скелета, денситометрія та МРТ – методи, які дозволяють виявити ураження кісток при ХГ.

Лікування ХГ полягає в довгочасному призначенні замісної ферментної терапії рекомбінантної глюкоцереброзидази (іміглюцерази). Іншим напрямом у лікуванні ХГ є субстратредукційна терапія, першим представником якої є лікарський препарат міглустат, призначений для лікування легкої форми ХГ за умови неможливості проведення замісної ферментної терапії рекомбінантної глюкоцереброзидази [8].

Сучасна тактика ведення пацієнтів із ХГ зазнала істотних змін порівняно з відповідною тактикою кінця минулого століття. Зараз встановлено достовірний зв'язок між спленектомією в анамнезі та подальшим несприятливим перебігом захворювання. Тому спленектомія, яку раніше застосовували, виключена з переліку методів лікування ХГ. Діагностичну спленектомію у хворих зі спленомегалією невідомого генезу слід проводити тільки після виключення діагнозу ХГ [8].

За наявності доведеного діагнозу ХГ не слід проводити інвазивні діагностичні повторні пункції і трепанобіопсії кісткового мозку для контролю цитопенії та біопсію печінки і/або селезінки з метою підтвердження діагнозу. Протипоказано застосовувати кортикостероїди для лікування цитопенічного синдрому. Необґрунтованим є призначення препаратів заліза хворим із розгорнутою клінічною картиною ХГ через те, що анемія в цьому випадку не пов'язана з дефіцитом заліза [8, 9].

Хвороба Німана-Піка

Це захворювання вперше описав німецький педіатр А. Niemann в 1914 р., а L. Pick в 1927 р. узагальнив результати клініко-патологоанатомічних спостережень кількох хворих та визначив характерні гістологічні критерії, що властиві цьому захворюванню [1, 6].

Виділяють 3 типи хвороби Німана-Піка (ХНП). Для дорослих актуальними є типи В і С. ХНП має аутосомно-рецесивний тип успадкування. Частота ХНП типу А і В приблизно становить 1:100000 і ХНП типу С – 1:150000. Захворювання зустрічається у представників різних етнічних груп, однак найчастіше (в 30-50% всіх описаних випадків) у євреїв-ашкеназі (так само, як і ХГ) [12, 13].

Прогресування ХНП типу В пов'язане із мутаціями в гені сфінгомеліні фосфодіестерази I (SMPD-I), який кодує фермент – кислу сфінгомеліназу. У результаті мутацій у гені SMPD-I знижується її активність. При цьому порушується розщеплення сфінгомеліна на фосфохолін і церамід і відбувається його накопичення в клітинах усіх органів і тканин. При ХНП типу В сфінгомеліні накопичується переважно у внутрішніх органах і практично не відкладається у головному мозку [12].

Прогресування ХНП типу С спричиняє порушення структури трансмембранного білка, який бере участь у перенесенні екзогенного холестерину, що пов'язано з мутаціями у гені NPC1 (локус 18q11-q12 хромосоми 18) та у гені NPC2 (локус 14q24 хромосоми 14), які призводять до накопичення неетерифікованого холестерину (ХС) у клітинах [13].

При типі В (вісцеральна форма, хронічна форма без залучення нервової системи) основні клінічні прояви з'являються пізніше, ніж при типі А. Спленомегалія розвивається у віці 2-6 років, пізніше – ураження печінки та легень (пацієнти часто хворіють на інфекції дихальних шляхів). Симптоматика ураження ЦНС відсутня, навпаки, у багатьох пацієнтів відзначено високі інтелектуальні здібності. Тривалість життя пацієнтів не знижена, тобто

Продовження на стор. 36.

Ураження печінки та селезінки при лізосомальних хворобах накопичення у дорослих

Продовження. Початок на стор. 35.

вони продовжують або, у разі несвоечасного звернення, починають лікуватися у терапевтів і гастроентерологів [1].

Тип С (підгостра, юнацька форма, хронічна нейропатична форма) найчастіше проявляється у віці 1-2 років і характеризується нейровісцеральними порушеннями. Системні симптоми ХНП типу С включають гепатоспленомегалію і пов'язані з нею симптоми. Легенева інфільтрація пінистими клітинами, як правило, спостерігається тільки у пацієнтів із раннім початком захворювання або з мутаціями в гені NPC2. ХНП типу С може проявлятися захворюваннями печінки в дитячому віці. У пацієнтів із пре- і перинатальною формою ХНП цього типу спостерігається одна або кілька таких ознак: багатоводдя плоду, асцит, неонатальний холестаз, гепатоспленомегалія і/або печінкова недостатність [13].

Гепатоспленомегалія у пацієнтів із початком захворювання в старшому віці є зазвичай безсимптомною і часто клінічно не розпізнається, що при підозрі на наявність ХНП типу С потребує проведення ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) [1, 12]. За даними літератури, вона, імовірно, відсутня або має незначну вираженість приблизно у 15% всіх пацієнтів із ХНП типу С і майже у половини пацієнтів із початком захворювання в підлітковому/дорослому віці. Опубліковані дані, імовірно, занижують показники поширеності гепатоспленомегалії, тому що УЗД ОЧП часто не проводять. За даними УЗД в одній когорті співвідношення пацієнтів зі спленомегалією (з гепатомегалією або без неї) становило до 90%, навіть якщо захворювання розвинулося в дорослому віці. Незважаючи на те що спленомегалія практично завжди спостерігається при ХНП типу С, у дорослих гепатомегалія спостерігається рідше [1, 13].

При патоморфологічному дослідженні макроскопічно визначають збільшення розмірів і щільності печінки, селезінки, лімфатичних вузлів. Поверхня зрізу селезінки має жовтувато-рожевий відтінок, а лімфатичних вузлів і печінки – жовтий. При світловій мікроскопії виявляють у багатьох органах і тканинах клітини з ліпідними включеннями. Цитоплазма клітин виглядає пінистою через численні вакуолі. У результаті досліджень печінки і селезінки виявляють накопичення сфінгомеліна і нестерифікованого ХС [13].

Неврологічні симптоми розвиваються на тлі ураження внутрішніх органів. Спостерігаються м'язова гіпотонія, посилення глибоких сухожильних рефлексів, які змінюються спастичним паралічем, а також інтенційний тремор, помірна атаксія, судоми. У підлітковому або юнацькому віці у пацієнтів із цим типом ХНП часто наявні симптоми психозу, циркулярні розлади, депресія, атипові шизофреноподібні розлади і/або інші психіатричні симптоми, у тому числі синдром дефіциту уваги [1, 13].

У пацієнтів із нейродегенеративними і/або психічними порушеннями наявність ізольованої спленомегалії за відсутності захворювання печінки потребує виключення ХНП типу С [13].

Системні симптоми завжди передують неврологічним. Більше того, вік, коли з'явилися системні симптоми, не пов'язаний із віком, в якому почали проявлятися неврологічні. Слід зауважити, що неврологічні симптоми можуть з'явитися через багато років або навіть десятиліть після появи системних симптомів [13].

Для підтвердження діагнозу визначають активність сфінгомелінази в культурі фібробластів шкіри і лейкоцитах (при ХНП типу А і В), виявляють накопичення нестерифікованого ХС у культурі фібробластів шкіри (при ХНП типу С), проводять дослідження на наявність генетичних дефектів в 11, 14, 18-й хромосомах [12].

Пункція кісткового мозку у таких хворих виявляє специфічні «пінисті» клітини Німана-Піка (вони мають такий вигляд через накопичення жирів).

Лікування таких пацієнтів проводиться постійно. Основним лікарським засобом є міглустат. Він блокує фермент, що відповідає за синтез глікосфінголіпідів (попередників сфінгомеліна). Дозування залежить від віку і площі тіла хворого. Міглустат запобігає руйнуванню нервових клітин і, таким чином, уповільнює розвиток неврологічних симптомів, приводить до збільшення тривалості життя пацієнтів. Помітний позитивний ефект від застосування препарату відзначається через 6-12 місяців постійного прийому [13].

Окрім цього, проводиться симптоматичне лікування для полегшення страждань хворого із застосуванням таких лікарських засобів: протисудомних, антидепресантів, вальпроатів, протидіарейних, антибіотиків, бронходилататорів, антихолінергічних препаратів [12, 13].

Дефіцит лізосомальної кислоти ліпази

Клінічно дефіцит лізосомальної кислоти ліпази (ДЛКЛ) може проявлятися в двох формах: у вигляді хвороби Вольмана у дітей у віці до одного року і хвороби накопичення ефірів холестерину (ХНEX) в старших вікових групах. Ці захворювання вперше було описано у 1956 р. та у 1963 р. відповідно [2, 4].

Встановлено, що загалом у країнах ЄС мутантний алель E8SJМ виявляють в одного із 80 000-160 000 хворих на ХНEX [17]. За підрахунками деяких вчених, це захворювання рідко діагностують – тільки в 2% випадків. Фермент лізосомальна кислота ліпаза (ЛКЛ) кодується геном LIPA [3, 17]. Внаслідок мутації в цьому гені активність ЛКЛ в клітині знижується, що призводить до накопичення ефірів ХС і меншою мірою тригліцеридів (ТГ) всередині клітин, переважно гепатоцитів, що продукують стероїди клітин надниркових залоз, слизової оболонки кишечника і системи фагоцитів. Ген LIPA розташований в хромосомі 10. ХНEX успадковується за аутомно-рецесивним типом.

При ХНEX активність ЛКЛ становить 1-12%, тому накопичення ефірів ХС в організмі відбувається поступово, так само, як і формування клінічної картини, через що захворювання зазвичай діагностують у дітей більш старшого віку і у дорослих. Однак ретроспективно можна встановити, що у більшості хворих збільшення печінки і/або активності трансаміназ виявляють ще в дошкільному віці.

Перші симптоми ХНEX з'являються приблизно у віці 5 років, але їх маніфестація можлива і в значно більш пізньому віці. Однак встановити правильний діагноз більшості таких пацієнтів вдається лише до 20 років. Практично у всіх хворих на ХНEX спостерігається гепатомегалія, зумовлена відкладенням ефірів ХС у гепатоцитах і клітинах Купфера. У 74% хворих виявлено спленомегалію, яка також розвинулася внаслідок відкладення ефірів ХС у макрофагах селезінки [7].

Серед відхилень у показниках за даними біохімічного аналізу крові звертають на себе увагу гіперхолестеринемія, яку виявляють у 81% хворих на ХНEX, та збільшення концентрації ХС ЛПНЩ, що спостерігається майже у всіх хворих [2]. У багатьох пацієнтів знижений рівень ХС ЛПВЩ у крові. Збільшення активності аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ) спостерігається практично у всіх хворих і часто є однією з перших ознак захворювання, причому активність цих ферментів у крові варіює в широкому діапазоні та іноді перевищує верхню межу норми у 100 разів [3].

Через залучення в патологічний процес кишечника хворі скаржаться на діарею, біль у животі, стеаторею. Внаслідок раннього розвитку атеросклерозу у таких пацієнтів у ранньому віці часто спостерігаються ішемічна хвороба серця, аневіризма аорти та гостре порушення мозкового кровообігу.

Кальцифікація наднирників описана лише у 5% хворих на ХНEX [2].

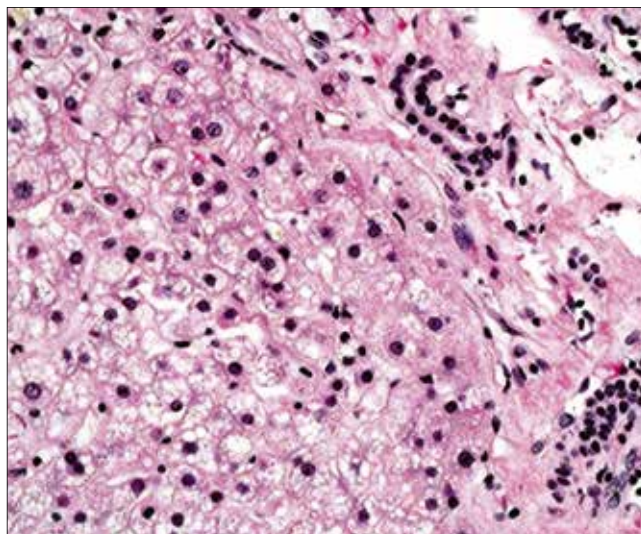


Рис. 2. Дрібнокрапельний стеатоз гепатоцитів при ДЛКЛ

Таблиця. Патоморфологічна диференційна діагностика НАЖБП, ДЛКЛ (БНEXС) і мітохондріальних хвороб печінки [2]

Ознака	НАЖБП	ДЛКЛ (ХНEXС)	Мітохондріальні хвороби печінки
Стеатоз печінки	Крупно-крапельний	Дрібно-крапельний	Дрібно-крапельний
Забарвлення на LIMP2 (CD107b) / катепсин D	Лізосомальна система не розширена	Лізосомальна система розширена	Лізосомальна система не розширена
Наявність кристалів ефірів ХС	Відсутні	Наявні	Відсутні
Диференціація уражень по зонах ациноса	зазвичай є	ні	можлива
Стеатоз клітин Купфера	ні	так	ні

При гістологічному дослідженні тканини печінки у пацієнтів із ДЛКЛ визначають дрібнокрапельний стеатоз гепатоцитів (рис. 2), рівномірно розподілений по всьому печінковому ациносу, і стеатоз клітин Купфера («пінисті» клітини). Дрібнокрапельний стеатоз гепатоцитів може спостерігатися і при деяких видах ураження печінки, спричиненого прийомом ліків, і при мітохондріальних хворобах (наприклад, дефекти білків дихального ланцюга, β-окислення жирних кислот), однак при цих захворюваннях відсутні «пінисті» макрофаги і кристали ЕХС. Важливе значення має диференційна діагностика з НАЖБП (табл.). Виявлення кристалів ефірів ХС у зрізах, фіксованих заморожуванням, за допомогою поляризаційного мікроскопа вважається гістологічною ознакою, яка є патогномонічною для ДЛКЛ [18].

Для точної патоморфологічної диференційної діагностики ДЛКЛ та інших хвороб, що супроводжуються дрібнокрапельним стеатозом печінки, запропоновані спеціальні імуногістохімічні забарвлення на білки лізосом, наприклад на LIMP2 (Lysosomal-associated membrane protein 2 – мембранний білок лізосом 2 або CD107b) і катепсини D.

У 50% хворих із ДЛКЛ виявлено синусоїдальний, портальний або септальний фіброз печінки без розвитку цирозу, у 29% розвивався цироз, причому у 15% при серійній біопсії визначено перехід фіброзу в цироз [7].

За наявності ознак стеатозу печінки необхідно проводити диференційну діагностику АЖБП і НАЖБП, а також ХНEX. Про наявність ХНEX свідчать початок захворювання у віці до 25 років, відсутність ЦД та ожиріння. Поєднання стеатозу печінки, дисліпідемії типу II b і спленомегалії у дітей і пацієнтів молодого віку з нормальною масою тіла – характерна ознака ХНEX. У тому випадку, якщо у хворого на НАЖБП корекція маси тіла і глікемії не призвели до регресії стеатозу печінки, потрібно виключити ХНEX. Це захворювання слід запідозрити у пацієнтів молодого віку з резистентною до статинів гіперхолестеринемією, гепатомегалією і зростанням рівнів АЛТ і АСТ у сироватці крові [2].

Загальновизнані діагностичні критерії ДЛКЛ (ХНEX) відсутні. На підставі наявних даних можна припустити, що діагноз ДЛКЛ (ХНEX) може бути встановлений за наявності принаймні однієї з перелічених ознак: зниження активності ЛКЛ, специфічних мутацій гена LIPA, характерної патоморфологічної картини (наявність кристалів ефірів ХС, стеатоз клітин Купфера, експансія лізосомної системи, що збігається з місцем відкладення ліпідів), характерної МР-спектрограми печінки [2].

Активність ЛКЛ можна визначати в біоптаті печінки, лейкоцитах крові та культурі фібробластів. У всіх випадках ДЛКЛ їх активність становила менше 16% від норми [1].

Призначена терапія препаратом себеліпаза-альфа належить до методів патогенетичного лікування при ДЛКЛ [5]. Статини та інші препарати, які знижують рівень ХС, істотно не впливають на вираженість жирової інфільтрації печінки [11, 19].

Різні типи мукополісахаридозів трапляються серед дорослих пацієнтів, які хворіють від народження і мають ознаки ураження печінки та селезінки [1]. Це хворі з вираженою клінічною картиною, що включає тяжкі ураження м'язово-кісткової системи, ЦНС, органів зору та слуху. Батьки таких дітей рано звертаються до педіатрів і генетиків, тому діагноз часто встановлюється у дитинстві.

При деяких хворобах цієї групи тривалість життя може становити понад 70 років, наприклад при синдромі Моркю (мукополісахаридозі IV типу) [1, 20].

У практиці терапевта і гастроентеролога можуть зустрічатися також дорослі пацієнти з глікогенозом [6].

Глікогеноз III типу (хвороба Корі)

Пов'язаний з мутаціями структурного гена цитозольної аміло-1, 6-глюкозидази, що експресуються у багатьох тканинах: печінці, м'язах, еритроцитах. Ген картований на хромосомі 1p21. III тип глікогенозу успадковується за аутосомно-рецесивним типом.

Хвороба Корі є дуже рідкісною для європейської популяції, але серед євреїв-сефардів (вихідців із Північної Африки) її частота становить 1:5400 новонароджених.

Фермент аміло-1,6-глюкозидаза, з одного боку, перетворює ліміт-декстрин на глікоген із зовнішніми ланцюгами нормальної довжини і, з іншого боку, вивільняє глюкозу. Недостатність ферменту призводить до порушення глікогенолізу і накопичення у тканинах молекул глікогену аномальної форми з укороченими зовнішніми ланцюгами. Порушення глікогенолізу супроводжується гіпоглікемією, лактат-ацидозом, гіперкетонемією [1].

При патоморфологічному дослідженні у печінці, м'язах і серці відзначаються накопичення глікогену та аномалія структури глікогену. Гістологічно виявляються великі набряклі фібрили, які зазнали вакуолізації. Гепатоцити вакуолізовані та виглядають пінистими, а в портальних трактах відзначаються фіброз і круглоклітинна інфільтрація.

Хвороба Корі починає розвиватися у пацієнтів у віці від 6 міс до 3 років. Її характерні симптоми – значна гепатомегалія, відставання в рості, гіпотрофія, «лялькове» обличчя, локальні відкладення жиру, шкірні ксантоми, типові – лактат-ацидоз із гіперкетонемією при голодуванні. Гепатомегалія з дисфункцією печінки має тенденцію до зникнення в постпубертатний період. Хворі зазвичай доживають до дорослого віку. У дорослих пацієнтів домінує міопатія з прогресуючою м'язовою слабкістю при фізичному навантаженні (проявом якої іноді є хитка хода), гіпотрофія м'язів кінцівок [1].

Діагностика цього захворювання проводиться на підставі клінічної картини та даних лабораторних досліджень: зниження активності аміло-1,6-глюкозидази

і відкладення глікогену зміненої структури в гепатоцитах і м'язах. У плазмі крові відзначається збільшення концентрації лактату, сечової кислоти, ХС і ТГ.

При лікуванні слід запобігати гіпоглікемії голодування і компенсувати дефіцит амінокислот.

Глікогеноз VI типу (хвороба Герса)

Глікогеноз VI типу (гепатофосфорилазна недостатність) – це глікогеноз, спричинений недостатністю фосфорилази печінки [1].

Фосфорилаза печінки каталізує фосфорилування (розщеплення) глікогену з утворенням глюкозо-1-фосфату. Порушення цього механізму призводить до надмірного відкладення глікогену в печінці.

Глікогеноз VI типу дебютує зазвичай на першому році життя. Його основні симптоми – значне збільшення печінки внаслідок інфільтрації гепатоцитів глікогеном, затримка росту, «лялькове» обличчя, гіперліпідемія, гіперглікемія після внутрішньовенного введення галактози, підвищений вміст глікогену в еритроцитах [1].

Для підтвердження діагнозу глікогенозу і встановлення його типу в стаціонарі проводять біопсію печінки, м'язів (іноді – шкіри) з подальшим гістохімічним дослідженням; при цьому визначають вміст глікогену в тканинах і активність ферментів, задіяних у його обміні [1].

Лікування спрямоване на усунення обмінних порушень, в тому числі ацидозу. В деяких випадках доцільно застосовувати глюкагон, анаболічні гормони і кортикостероїди. При гіпоглікемії їжу необхідно вживати часто, вона має містити багато легкозасвоюваних вуглеводів. При м'язовій формі глікогенозу поліпшення спостерігається завдяки дотриманню дієти з високим вмістом білка, призначенню фруктози (по 50-100 г на день перорально), полівітамінів та препаратів аденозинтрифосфату [1].

При підозрі на ЛХН необхідно проводити консультацію генетика та курацію таких хворих у подальшому з позицій мультидисциплінарного підходу [1].

Таким чином, ЛХН мають бути включені до переліку диференційного діагнозу в пацієнтів з ураженнями печінки та/або селезінки у дорослих. Хвороба Гоше I типу, хвороба Німана-Піка (тип В і С) та ХНХ є найбільш поширеними з цієї великої групи захворювань, які, якщо їх вчасно діагностувати, можна успішно лікувати за допомогою замісної терапії.

Література

1. Краснополяская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. – М., 2005. – С. 2-20.
2. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Жаркова М.С. и др. Редкие формы неалкогольной жировой болезни печени: наследственный дефицит лизосомной кислой липазы // РЖГГК. – 2016. – № 3. – С. 41-51.
3. Aslanidis C., Ries S., Fehring P. et al. Genetic and biochemical evidence that CESD and Wolman disease are distinguished by residual lysosomal acid lipase activity // Genomics. – 1996. – Vol. 33. – P. 85-93.
4. Bernstein D.L., Hülkova H., Bialer M.G. et al. Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease // J Hepatol. – 2013. – Vol. 58. – P. 1230-1243.
5. Burton B.K., Balwani M., Feillet F. et al. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 373 (11). – P. 1010-1020.
6. Cassman D., Packman S., Bembi B. et al. Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B and B variant): Literature review and report of new cases // Mol. Genet. Metab. – 2016. – Vol. 118 (3). – P. 206-213.
7. Hülkova H., Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens // Histopathology. – 2012. – Vol. 60. – P. 1107-1113.
8. Grabowski G.A. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease // Lancet. – 2008. – Vol. 372 (9645). – P. 1263-1271.
9. Grabowski G.A., Charnas L., Du H. Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. In: Scriver Valle D., Beaudet A.L., Vogelstein B., Kinzler K.W., Antonarakis S.E., Ballabio A., editors. Metabolic and molecular bases of inherited disease – OMMBID. New York: McGraw-Hill; 2012 // www.ommbid.com.
10. Grabowski G.A., Kacena K., Cole J.A. et al. Dose-response relationships for enzyme replacement therapy with imiglucerase/alglucerase in patients with Gaucher disease type 1 // Genet. Med. – 2009. – Vol. 11(2). – P. 92-100.
11. Leone L., Ippoliti P.F., Antonicelli R. Use of simvastatin plus cholestyramine in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency // J Pediatr. – 1991. – Vol. 119. – P. 1008-1009.
12. McGovern M.M., Lippa N., Bagiella E. et al. Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease // Genet. Med. – 2013. – Vol. 15(8). – P. 618-623.
13. Patterson M.C., Hendriks C.J., Walterfang M. et al. NP-C Guidelines Working Group Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: An update // Mol. Genet. Metab. – 2012 doi:10.1016/j.ymgme.2012.03.012
14. Poll L.W., Terk M.R. Skeletal aspects of Gaucher disease // Brit J Radiol. 2002; 75(Suppl. 1): A1-A42.
15. Poznansky M.J., Hutchison S.K., Davis P.J. Enzyme replacement therapy in fibroblasts from a patient with cholesteryl ester storage disease // FASEB J. – 1989. – Vol. 3. – P. 152-156.
16. Sidransky E., Pastores G.M., Mori M. Dosing enzyme replacement therapy for Gaucher disease: older, but are we wiser? // Genet. Med. – 2009. – Vol. 11(2). – P. 90-91.
17. Scott S.A., Liu B., Nazarenko I. et al. Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E85J mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups // Hepatol. – 2013. – Vol. 58. – P. 958-965.
18. Stitzel N.O., Fouchier S.W., Sjouke B. et al. Exome sequencing and directed clinical phenotyping diagnose cholesterol ester storage disease presenting as autosomal recessive hypercholesterolemia // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2013. – Vol. 33. – P. 2909-2914.
19. Xu M., Liu K., Swaroop M., Porter F.D. et al. d-Tocopherol reduces lipid accumulation in Niemann Pick type C1 and Wolman cholesterol storage disorders // J Biol Chem. – 2012. – Vol. 287. – P. 39349-60.
20. Yoshida H., Kuriyama M. Genetic lipid storage disease with lysosomal acid lipase deficiency in rats // Lab. Anim. Sci. – 1990. – Vol. 40. – P. 486-489.

37

ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
- При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28**; поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – **35272**

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 330 грн;
- на 6 місяців – 660 грн;
- на 12 місяців – 1320 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005



www.health-ua.com

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати **+380(44) 364-40-28(29)**; e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 350 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пulьмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 210 грн

Журнал «Серцева недостатність»

Передплатний індекс – **49291**

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 210 грн

ЛІВОЛІН

Форме



Наказ МОЗ України UA/5581/01/01 №921
від 28.04.2017р.,
відпускається без рецепту

★ **НОВА** ★
★ **УПАКОВКА** ★

MEGA
We care

Потрійний захист печінки!

Хронические заболевания печени: возможности универсальной защиты гепатоцитов

Хронические заболевания печени (ХЗП) – клиническая проблема, актуальность которой лишь увеличивается с каждым годом. Это, прежде всего, связано с достаточно высокими показателями распространенности ХЗП в популяции, значительной гетерогенностью данной группы заболеваний, а также с высоким риском развития серьезных осложнений со стороны печени (таких, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома) и других органов и систем.

Спектр этиологических факторов, способных вызвать развитие ХЗП, весьма широк: он включает инфицирование гепатотропными вирусами, злоупотребление алкоголем, воздействие ксенобиотиков и лекарственных препаратов, аутоиммунные процессы, ожирение и метаболические нарушения, генетические дефекты и др. Соответственно, к группе ХЗП относятся такие распространенные заболевания, как хронические вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени (АБП), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), холестатические болезни печени, а также лекарственно-индуцированный гепатит, аутоиммунный гепатит и ряд наследственных заболеваний. Следует отметить, что если темпы роста распространенности вирусных гепатитов В и С в последние годы удается сдерживать благодаря вакцинации и разработке высокоэффективных противовирусных препаратов прямого действия, то ситуация с заболеваемостью НАЖБП, которая продолжает возрастать в связи с повышением частоты в общей популяции ожирения, сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома, вызывает обоснованную тревогу специалистов. Кроме того, в настоящее время на основании научных исследований последних лет сформировалось четкое представление о НАЖБП как о заболевании, которое связано с высоким риском развития не только фиброза/цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, но и фатальных сердечно-сосудистых осложнений, хронической болезни почек и некоторых злокачественных новообразований.

В основе различных ХЗП лежат разные и очень сложные патофизиологические механизмы, которые способствуют их развитию и прогрессированию. Поэтому современные схемы терапии различных ХЗП фокусируются на элиминации этиологических агентов (при наличии такой возможности), модулировании метаболических регуляторных путей, воздействии на воспалительные и иммунорегуляторные каскады, оксидативный стресс, апоптоз, а также на механизмы фиброгенеза.

В то же время, несмотря на всю гетерогенность группы ХЗП, различия в их этиопатогенезе и клиническом течении, универсальным результатом поражения печени на клеточном уровне является нарушение структурной целостности мембран гепатоцитов. Это означает, что повреждение мембран гепатоцитов – нарушение их проницаемости и/или разрушение – происходит всегда и при любом поражении печени.

Поврежденные клетки печени теряют способность синтезировать гликоген, глюкозу, факторы свертывания крови, альбумины, участвовать в реакциях обмена аминокислот, жирных кислот и других продуктов метаболизма, утилизировать аммиак и другие вредные продукты, конъюгировать билирубин. Клеточные мембраны на 80–90% состоят из фосфатидилхолина – главного компонента эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ). На тонких динамических поверхностях клеточных и субклеточных мембран происходят главные процессы жизнедеятельности клетки, и исходя из этого становится очевидным значение ЭФЛ для защиты гепатоцитов от токсических влияний и их роль в процессах репарации при различных поражениях печени. Именно поэтому назначение ЭФЛ с этой целью часто называют «мембранной» терапией.

История применения ЭФЛ природного происхождения от момента выделения холина до установления эффективности их различных форм при заболеваниях печени и других внутренних органов насчитывает свыше 150 лет. В настоящее время препараты на основе ЭФЛ являются одними из наиболее известных и широко применяемых гепатопротекторов как среди врачей, так и среди пациентов.

Механизмы гепатопротекторного действия ЭФЛ и перспективы их клинического применения

Эффективность ЭФЛ в терапии заболеваний печени реализуется за счет способности 3-sn-фосфатидилхолина (основное действующее вещество) включаться в поврежденные участки мембран гепатоцитов. ЭФЛ также способны конкурентно замещать эндогенные фосфолипиды с меньшим количеством полиненасыщенных жирных кислот, что увеличивает пластичность мембран и улучшает их функционирование. Основные функции ЭФЛ заключаются в поддержании процессов репарации клеточных мембран, антиоксидантном действии, защите митохондриальных и микросомальных ферментов от повреждения, замедлении синтеза коллагена и повышении активности коллагеназы. Эти механизмы лежат в основе их физиологического антифибротического эффекта (А.С. Свиницкий и соавт., 2015). Курсовой прием ЭФЛ улучшает антиоксидативную функцию печени. Кроме этого,

применение ЭФЛ снижает внутрипеченочный синтез холестерина и усиливает его элиминацию, снижает уровень триглицеридов и липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови, активирует синтез белка (Л.Б. Лазебник и соавт., 2017).

Фундаментальные механизмы действия ЭФЛ продемонстрированы в многочисленных экспериментальных исследованиях, в которых моделировались различные типы повреждения печени. Клиническая эффективность ЭФЛ при различных ХЗП, их высокий профиль безопасности и отсутствие токсичности неоднократно были убедительно подтверждены в исследованиях зарубежных и отечественных ученых.

В последнее десятилетие отмечается новый всплеск интереса к возможности применения ЭФЛ в гепатологии и в первую очередь – в комплексном лечении НАЖБП, которая сегодня доминирует в структуре ХЗП в экономически развитых странах мира. Основой лечения НАЖБП является модификация образа жизни и прежде всего – изменение стереотипа питания и увеличение физической активности, однако в реальности пациентам достаточно сложно постоянно придерживаться данных рекомендаций. В этом контексте не может не вызывать интереса изучение возможностей дополнительной нутритивной и медикаментозной поддержки, которая потенциально способна повлиять на процесс накопления жира в гепатоцитах. Так, в 2015 г. было завершено новое рандомизированное открытое клиническое исследование, в ходе которого оценивалось применение ЭФЛ в качестве адъювантного нутриента в лечении пациентов с НАЖБП (А.И. Dajani et al., 2015). Включенные в исследование пациенты были разделены на 3 группы: пациенты, у которых была диагностирована только НАЖБП (n=113), пациенты с НАЖБП и сахарным диабетом 2 типа (n=107) и пациенты с НАЖБП в сочетании с гиперлипидемией (n=104). В течение первых 24 недель исследования ЭФЛ назначались в дозе 1800 мг в сутки, а затем в течение еще 48 недель – 900 мг. Как показал анализ полученных результатов, прием ЭФЛ обеспечил достоверное уменьшение выраженности клинической симптоматики НАЖБП и значимое снижение ключевых показателей цитолиза: уровень аланинаминотрансферазы снизился в среднем на 50,8 МЕ, а уровень аспартатаминотрансферазы – на 46,1 МЕ (p<0,01). Такой клинико-лабораторный эффект ЭФЛ сопровождался положительными изменениями данных ультразвукового исследования (УЗИ), у 4,6% пациентов была достигнута нормализация структурного состояния печени, а у 24% – регрессирование жирового гепатоза со II до I степени. Авторы отметили, что для поддержания достигнутого улучшения и профилактики рецидива может быть целесообразным непрерывное применение ЭФЛ.

В 2016 г. в авторитетном журнале «Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология» (Clinical and Experimental Gastroenterology) известный гепатолог К.Й. Гундерманн и соавт. опубликовали обновленный обзор релевантных научных данных о применении ЭФЛ при НАЖБП и АБП, накопленных с 1988 по 2014 г. Следует отметить, что в него включались только те исследования, в которых применялись ЭФЛ с концентрацией 3-sn-фосфатидилхолина не менее 72%. В целом за указанный период было выполнено 53 клинических исследования по оценке применения ЭФЛ при НАЖБП, из них 45 работ были опубликованы после 2000 г. Доза ЭФЛ в этих исследованиях варьировала от 1,05 г/сут до 1,8 г/сут, а длительность применения – от 4 недель до свыше 24 мес (в большинстве исследований ЭФЛ применялись в дозе 1,8 г/сут курсом 3–6 мес). Что же касается эффективности использования ЭФЛ при АБП, то к 2014 г. было выполнено 30 клинических исследований по данной тематике, из них 17 – после 2000 г. В большинстве из них ЭФЛ также применялись в дозе 1,8 г/сут в течение 4 недель – 6 мес. Тщательно проанализировав результаты всех этих исследований, авторы обзора пришли к выводам, что благодаря своим мембраностабилизирующим, противовоспалительным, антиоксидантным, антифибротическим, антиапоптотическим и липидрегулирующим эффектам ЭФЛ оказывают положительное влияние на субъективную клиническую симптоматику НАЖБП и АБП (уменьшают выраженность боли в правом подреберье и диспептических симптомов), обеспечивают улучшение клинико-биохимических показателей и данных визуализационных исследований (УЗИ, КТ), а также улучшают гистологическую картину. Все это обосновывает целесообразность применения ЭФЛ в комплексном лечении пациентов с данной патологией печени (К.Й. Gundermann et al., 2016).

Почему именно Ливолин Форте?

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины представлено несколько лекарственных средств на основе ЭФЛ. Одним из таких препаратов, уже завоевавших заслуженное доверие врачей, является Ливолин Форте производства компании Mega Lifesciences Limited. ЭФЛ в составе препарата Ливолин Форте представлены высокоочищенной фракцией фосфатидилхолина, выделенного из бобов сои. По своей химической структуре они схожи с эндогенными мембранными фосфолипидами, однако превосходят их по функциональным свойствам за счет высокого содержания полиненасыщенных жирных кислот, особенно линолевой кислоты. Несомненным преимуществом препарата Ливолин Форте является то, что в его состав также включены 5 витаминов группы В и витамин Е – причем в терапевтических, а не в профилактических дозах. Каждая капсула Ливолин Форте содержит 300 мг ЭФЛ, 10 мг витамина В₁, 6 мг витамина В₂, 10 мг витамина В₆, 10 мкг витамина В₁₂, 30 мг витамина В₃ (никотинамида) и 10 мг витамина Е. Следует отметить, что капсулы Ливолин Форте являются неразъемными, это позволяет вводить в состав препарата не порошок, а жировую эмульсию, в которой растворены фосфолипиды и витамины.

Комбинированные препараты, содержащие витамины, хорошо зарекомендовали себя в лечении заболеваний печени. Показано, что при токсических поражениях печени (в первую очередь – при АБП) нарушается метаболизм витаминов В₁, В₆ и В₁₂, витамина А и ряда минералов (селена, цинка, меди и магния), и эти нарушения, по мнению некоторых исследователей, могут играть роль в прогрессировании повреждения паренхимы печени (А. Fragasso et al., 2012; R.E. Rossi et al., 2015; C.J. McClain et al., 2011; C.H. Halsted, 2004).

Применение витаминов группы В в комплексном лечении пациентов с ХЗП способствует значительному и более быстрому устранению основных клинических симптомов, психоастенических и психоэмоциональных расстройств, диспептического и болевого синдромов. Под влиянием комплексной терапии с применением витаминов группы В у пациентов с ХЗП вирусного, алкогольного и лекарственного происхождения улучшается функциональное состояние органа, прежде всего в виде значительного уменьшения выраженности цитолиза (Л.М. Шендрик и соавт., 2017).

Механизмы реализации данных клинических эффектов связаны с тем, что витамины В₁ и В₂ стимулируют окислительно-восстановительные процессы, устраняют гипоксию, улучшают окислительное фосфорилирование в митохондриях, а витамины В₆ и В₁₂ активно стимулируют белковосинтетические процессы в гепатоцитах (М.М. Козачок и соавт., 2006).

Включенный в состав препарата Ливолин Форте витамин Е (токоферол) выполняет важную роль мощного природного антиоксиданта, который защищает полиненасыщенные жирные кислоты и липиды клеточных мембран от перекисного окисления и повреждения свободными радикалами.

Кроме того, наряду с фосфатидилхолином витамин Е обладает антифибротическим действием.

Каким категориям больных следует назначать Ливолин Форте?

Назначение комбинированного гепатопротектора Ливолин Форте показано пациентам со следующими ХЗП:

- хронический гепатит;
- жировая дегенерация печени;
- начальные стадии цирроза печени;
- АБП;
- лекарственно-индуцированные поражения печени.

Ливолин Форте также может применяться в комплексной терапии у пациентов с радиационным синдромом и псориазом. Ливолин Форте рекомендуется принимать по 1 капсуле 3 раза в сутки во время еды. Этот препарат обладает высоким профилем безопасности и разрешен к применению даже в период беременности – при гестозах, а также хорошо переносится пациентами. Благодаря своему комбинированному составу Ливолин Форте выгодно отличается от препаратов, содержащих только ЭФЛ, и обеспечивает комплексное влияние на метаболические и репаративные процессы в печени. С учетом длительности курсового приема ЭФЛ немаловажное значение в современных экономических реалиях имеет и сравнительно доступная стоимость препарата Ливолин Форте.

Подготовила **Ангела Томичева**



Визначення місцевих ускладнень гострого панкреатиту в переглянутій Атлантській класифікації та їх вплив на можливі втручання

Летальність при панкреатиті становить 20-25% без тенденції до зниження [1]. За умови розвитку септичного шоку летальність може сягати 80%. На сьогодні етіологічні чинники визначені досить чітко, але щодо патогенезу, трактування клінічної картини та лікувальної тактики науковці мають більше запитань, ніж відповідей. На ранніх стадіях висока летальність зумовлена розвитком запального цитокінового каскаду, що призводить до синдрому поліорганної недостатності через розвиток SIRS-сценарію, пізніше летальність і тяжкість ускладнень пов'язані з розвитком та прогресуванням гнійно-септичних процесів. При панкреатиті середньої тяжкості летальність становить близько 1% і значно підвищується при деструктивному панкреатиті: до 10% за наявності стерильного некрозу та до 25% при його інфікуванні [2]. До 2012 року тяжкість перебігу панкреатиту та його ускладнень визначали відповідно до класифікації, яка була прийнята в м. Атланті 1992 року.

У 2012 році Міжнародна робоча група переглянула положення Атлантської класифікації. За результатами цього перегляду тепер виділяють два типи панкреатиту: інтерстиціальний набряковий панкреатит і некротичний. Діагноз некротичного панкреатиту слід встановлювати у разі некрозу паренхіми залози, некрозу перипанкреатичних тканин або у разі їх поєднання. Зазвичай некротичний панкреатит проявляється некрозом паренхіми та перипанкреатичних тканин, рідше – тільки некрозом перипанкреатичних тканин та зовсім рідко – тільки некрозом залози. Тяжкість перебігу панкреатиту на сьогодні визначається таким чином:

- гострий панкреатит середньої тяжкості – відсутні органи недостатності та локальні чи системні ускладнення;
- помірно тяжкий гострий панкреатит – наявні транзиторна органна недостатність чи локальні або системні ускладнення;
- тяжкий гострий панкреатит – характеризується персистуючою органною недостатністю, зазвичай такі пацієнти мають одне або більше локальних ускладнень.

Ускладнення гострого панкреатиту, відповідно до переглянутої Атлантської класифікації, поділяють на локальні та системні, а також виокремлюють органну недостатність. На розвиток органної дисфункції основний вплив мають респіраторна, ниркова та кардіова-скулярна системи. Локальними ускладненнями гострого панкреатиту є такі: гостре перипанкреатичне скупчення рідини, псевдокіста підшлункової залози, гостре постнекротичне скупчення рідини, відмежоване вогнище панкреонекрозу. Про ймовірність виникнення локальних ускладнень ідеться за наявності повторних епізодів болю в животі, повторному підвищенні активності панкреатичних ензимів, прогресуванні органної дисфункції та/або розгортанні клінічної картини сепсису. Також потрібно враховувати фазу розвитку ускладнень. Виділяють дві фази: ранню (протягом першого тижня) та пізню (від тижня до місяця). Виокремлення 2 фаз пов'язане з двома максимумами летальності. У першу фазу активну участь у розвитку ускладнень бере «цитокінова буря», яка призводить до SIRS. Останній за умови персистування може спричинити органну дисфункцію та органну

недостатність. І хоча ідентифікація локальних ускладнень на ранній стадії можлива, вона не є фактором, який на цій стадії визначає тяжкість перебігу захворювання та його прогноз. У багатьох випадках відсутня кореляція між проявами локальних ускладнень і тяжкістю перебігу захворювання. Уже на пізній стадії разом з органною дисфункцією або недостатністю наявність і характеристика локальних ускладнень можуть визначати перебіг захворювання та його прогноз, тому в цей час важливою є не тільки клінічна, а й морфологічна діагностика (візуалізація) [3].

Як спеціалізований міський центр гострого панкреатиту ми маємо більш ніж двадцятирічний досвід роботи. Значну увагу ми приділяємо диференційованій оцінці рідинних скупчень, від морфологічної та клінічної оцінки яких залежить активність використання малоінвазивних і традиційних методів хірургічного лікування пізніх ускладнень гострого некротичного панкреатиту. Взявши за основу комплексну публікацію [4], ми обрали найбільш важливі особливості, які дозволяють адаптувати традиційну клініко-морфологічну тактику лікування хворих із рідинними скупченнями на різних стадіях перебігу ускладненого некротичного панкреатиту. Підґрунтям стали результати комп'ютерної томографії (КТ) пацієнтів із гострим панкреатитом у 1-шу або 2-гу фазу розвитку місцевих ускладнень.

У переглянутій Атлантській класифікації запропоновано нову термінологію для визначення перипанкреатичних і панкреатичних рідинних скупчень. Залежно від наявності чи відсутності некрозу гострі скупчення в перші 4 тижні класифікують як гострі некротичні скупчення або як гострі перипанкреатичні рідинні скупчення. Шойно сформується контрастуюча капсула, гострі перипанкреатичні скупчення розцінюються як псевдокісти й гострі некротичні скупчення, так звані обмежені некрози або обмежений некроз. Вони можуть бути стерильними або інфікованими.

Пацієнт Т., 30 років, перебував на лікуванні 10 діб. Анамнез захворювання – близько 4 діб. 2 міс тому був госпіталізований із приводу гострого набрякового панкреатиту. Загальний стан при госпіталізації – середньої

тяжкості. Частота серцевих скорочень (ЧСС) 102 уд./хв, артеріальний тиск (АТ) 110/70 мм рт. ст., частота дихання (ЧД) 20 д.р./хв, температура тіла (t) 37,1 °С, гемоглобін (Hb) 146 г/л, еритроцити (Er) $4,3 \times 10^9$ /л, кольоровий показник (КП) 0,98, лейкоцити (Л) $17,7 \times 10^9$ /л, паличкоядерні нейтрофіли (Нп) 58×10^9 /л, сегментоядерні нейтрофіли (Нс) 34×10^9 /л, лімфоцити 7×10^9 /л, моноцити 1×10^9 /л, глюкоза 12,7 ммоль/л, амілаза крові 128,4 Од/л, креатинін 160 ммоль/л. Отримувач консервативне лікування в обсязі інфузійної, спазмолітичної, антипротейолітичної терапії, знеболення. Лікування з позитивною динамікою, виписаний у задовільному стані. У цьому випадку показанням до проведення КТ були лейкоцитоз і виражений паличкоядерний зсув, що давало підстави підозрювати розвиток ускладнень.

Панкреатична псевдокіста (ПП; рис. 1) – добре окреслене, зазвичай округле чи овальне утворення, має гомогенну рідинну щільність, не містить нерідинних компонентів, має добре виражену капсулу [3].



Рис. 1. Панкреатична псевдокіста

Такі терміни, як «панкреатичний абсцес» й «інтрапанкреатична псевдокіста», відхилені.

Відповідно до переглянутої Атлантської класифікації контрастно підсилена (КП) КТ є основним методом для візуального оцінювання, тому що вона широко доступна, може успішно застосовуватися у пацієнтів із гострим та тяжким перебігом захворювання й має високу точність діагностики. КП КТ особливо підходить для стандартизації лікування пацієнтів із гострим панкреатитом, допомагає оцінити ускладнення, здійснювати моніторинг відповіді на лікування шляхом дослідження в динаміці. Не всі пацієнти з гострим панкреатитом потребують проведення їм КП КТ. Слід зауважити, що КП КТ не показана першочергово пацієнтам



В.І. Десятерик

із гострим панкреатитом, які не мають клінічних симптомів тяжкого панкреатиту й у яких відмічається швидке клінічне покращення. Однак КП КТ має проводитися в пацієнтів, у яких розвивається або які мають високий ризик розвитку тяжкого гострого панкреатиту чи ускладнень, пов'язаних із гострим панкреатитом. Оптимальний час для оцінювання цих ускладнень на КТ – через 72 год після появи симптомів. КТ слід проводити повторно, коли клінічна картина істотно змінюється, наприклад, раптово з'являється лихоманка, зменшується гематокрит або розвивається сепсис. КТ також є актуальною, коли необхідно визначити місце пункції при дренуванні, встановленні катетера, а також для оцінки ефективності такого лікування у пацієнтів, які перенесли перкутанне дренування або інші втручання. Більш того, у пацієнтів віком >40 років із першим епізодом панкреатиту, причину якого не визначено, КП КТ має застосовуватися для виключення наявності пухлини. Рентгенолог повинен оцінити, наявний чи відсутній некроз панкреатичної паренхіми, охарактеризувати паренхіматозні й екстрапанкреатичні рідинні скупчення та описати асцит й позапанкреатичні прояви, такі як камені в жовчному міхурі, розширення жовчних проток, венотромбоз, анеризми й залучення в запальний процес інших ділянок шлунково-кишкового тракту.

У 1992 році в Атлантській класифікації здійснено розмежування інтерстиціального панкреатиту і панкреонекрозу, стерильного або інфікованого. В переглянутій Атлантській класифікації ці два типи визначаються або як інтерстиціальний набряковий панкреатит, або як гострий некротизуючий панкреатит. Некротизуючий панкреатит, у свою чергу, поділяється на паренхіматозний некроз, перипанкреатичний некроз і комбінований тип – поєднання перипанкреатичного та паренхіматозного некрозів з інфекцією або без неї.

Переглянута класифікація, яка ґрунтується на візуалізації, включає ретельну оцінку КТ-зображень для виявлення

рідинних і нерідинних скупчень у самій залозі та навколо неї. Маються на увазі ділянки панкреатичного, паренхіматозного та перипанкреатичного некрозу. Термінологія, яка стосується рідинних скупчень, повністю переглянута. Для рентгенолога важливо впровадити цю нову номенклатуру таким чином, щоб опис за даними візуалізації був стандартизований, а взаємозв'язок між клініцистами, хірургами й рентгенологами — адекватний і простий. Переглянута Атлантська класифікація також описує інші важливі зміни, які необхідно оцінювати при візуалізації, такі як причини панкреатиту, включаючи холецистолітаз і холецистохоледохолітаз, або ускладнення, пов'язані з гострим панкреатитом, у тому числі розширення позапечінкових жовчних проток, селезінкові, порталні та мезентеріальні венозні тромбози, наявність варикозних вузлів, артеріальних псевдоаневризм, плеврально-го випоту й асцит. Крім того, про наявність інших внутрішньочеревних проявів, спричинених панкреатичним секретом, обов'язково слід зазначати у висновку та протоколі. Ці запальні зміни, пов'язані з панкреатичним секретом, можуть виникати у шлунку, дванадцятипалій кишці, тонкому та товстому кишечнику, селезінці, сечових шляхах і печінці.

У переглянутій Атлантській класифікації здійснено важливе розмежування рідинних та нерідинних скупчень. Залежно від наявності чи відсутності некрозу гострі скупчення визначають як гострі некротичні скупчення (ГНС) або як гострі перипанкреатичні рідинні скупчення (ГППРС). Інтерстиціальний набряковий панкреатит може поєднуватися з ГППРС і в подальшому — з ПП. Некротизуючий панкреатит у всіх 3 формах може бути пов'язаний із гострими некротичними скупченнями, а згодом — із розвитком відмежованого некрозу. Усі ці скупчення можуть бути як стерильними, так і інфікованими.

Перипанкреатичні рідинні скупчення без солідних компонентів виникають у пацієнтів з інтерстиціальним набряковим панкреатитом протягом перших 4 тижнів, їх визначають як ГППРС. Вони з'являються внаслідок панкреатичного та перипанкреатичного запалення або розриву одного чи декількох дрібних периферичних панкреатичних бокових проток.

Пацієнт З., 39 років, перебував на лікуванні 16 діб із діагнозом «Гострий набряковий аліментарний панкреатит середнього ступеня тяжкості». Анамнез захворювання — близько 3 діб. Загальний стан при госпіталізації — середньої тяжкості. ЧСС 90 уд./хв, АТ 135/85 мм рт. ст., ЧД 18 д.р./хв, t 36,9 °C, Нб 182 г/л, Ер $5,4 \times 10^9$ /л, КП 1,1, Л $7,4 \times 10^9$ /л, Нп 1×10^9 /л, Нс 76×10^9 /л, лімфоцити 17×10^9 /л, моноцити 6×10^9 /л, амілаза крові 63 Од/л. Отримувал консервативне лікування

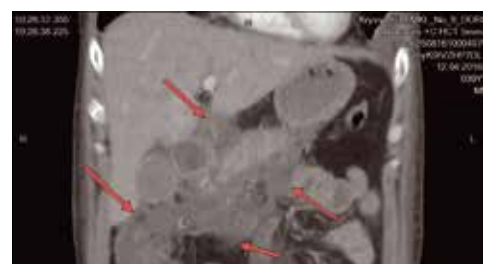


Рис. 2. Гостре перипанкреатичне скупчення рідини

в обсязі інфузійної, спазмолітичної, антипротеолітичної терапії, знеболення. Лікування з позитивною динамікою, виписаний у задовільному стані. У цьому випадку показанням до проведення КТ була наявність характерного болю в черевній порожнині без підвищення рівня амілази, КТ проведено для підтвердження діагнозу та моніторингу ускладнень.

ГППРС (рис. 2) діагностуються при набряковому панкреатиті як гомогенні скупчення, що мають щільність рідини, обмежені нормальними перипанкреатичними тканинами, не мають навколо себе капсули, межують із панкреатичною залозою (інтрапанкреатично не зустрічаються) [1].

ГППРС локалізуються в анатомічних межах заочеревинного простору, особливо часто попереду фасції Герота. Вони зазвичай виявляються безпосередньо поруч із підшлунковою залозою і не мають чітко видимої стінки. Рідинні скупчення, розташовані в панкреатичній паренхімі, слід діагностувати як некроз, а не як ГППРС. У більшості випадків відбувається спонтанна резорбція ГППРС протягом перших декількох тижнів і вони не стають інфікованими. Втручання на цій стадії необхідно уникати, тому що дренажування чи аспірація рідини можуть призвести до інфікування. Раннє інфікування ГППРС, яке потребує дренажування, виникає дуже рідко.

У перші 4 тижні після розвитку некротизуючого панкреатиту наявність стійких скупчень у паренхімі дозволяє розцінювати їх як ГНС, які містять як рідину, так і некротичний матеріал у різній кількості. Їх ділянки можуть мати мультілокулярну будову, що дозволяє розмежувати ГНС і ГППРС.

У переглянутій Атлантській класифікації не вживається термін «рідинні скупчення» на цій стадії для того, щоб підкреслити факт, що ці скупчення містять не тільки рідину. У цих гострих некротичних скупченнях розрідження некротичної тканини — це поступовий процес, який триває зазвичай 2-6 тижнів. Із прогресуванням розрідження некротична тканина поступово розпадається. Діагностувати ГППРС за допомогою КП КТ можна через один тиждень, тому що саме в цей термін скупчення з некротичним детритом починають набувати морфологічно комплексного вигляду.

Із часом, зазвичай через 4 тижні або більше, ГНС дозрівають, у них з'являються потовщення, не вкриті епітелієм стінки між ділянками некрозу та прилеглими тканинами. Це дозріле скупчення має назву «обмежений некроз».

Будь-яке велике рідинне скупчення, яке займає або заміщує частину панкреатичної паренхіми, через 4 тижня після виникнення некротизуючого панкреатиту має визначатися як відмежований некроз (ВН). Він може бути інфікованим або стерильним.

Пацієнтка Б., 65 р., перебувала на лікуванні 14 діб, анамнез — близько 8 годин. Госпіталізована в тяжкому стані з діагнозом «Гострий тяжкий некротичний панкреатит, ферментативний перитоніт». ЧСС 52 уд./хв, АТ 140/90 мм рт. ст., ЧД 22 д.р./хв, t 37,1 °C, Нб 140 г/л, Ер $4,5 \times 10^9$ /л, КП 0,93, Л $7,8 \times 10^9$ /л, Нп 4×10^9 /л,

Нс 86×10^9 /л, лімфоцити 6×10^9 /л, моноцити 4×10^9 /л, глюкоза 5,3 ммоль/л, амілаза крові 136 Од/л. Через тяжкий стан у приймальню відділенні оглянута разом із анестезіологом-реаніматологом та для подальшого лікування доправлена в ВАІТ, де протягом 3 діб отримувала інфузійну, спазмолітичну та антибактеріальну терапію. У день госпіталізації проведено дренажування черевної порожнини, отримано приблизно 100 мл серозного секрет. Враховуючи тяжкий стан пацієнтки, імовірність розвитку ускладнень була високою, тому призначено КТ. Лікування проведено з позитивною динамікою, виписана в задовільному стані.

ГНС (рис. 3) зустрічаються при некротичному панкреатиті, гетерогенній та нерідинній щільності різного ступеня вираженості, різної локалізації, без вираженої капсули, інтра- та/або екстрапанкреатичної локалізації [1].



Рис. 3. Гостре некротичне скупчення

Будь-який інфікований некроз має різну пропорцію некротизованої тканини й гною. Великий об'єм гною без значної кількості некротизованої тканини зустрічається при інфікованому панкреонекрозі рідко. Термін «панкреатичний абсцес» більше не використовується. Пацієнти з інфікованим ВН зазвичай потребують перкутанної, лапароскопічної, ендоскопічної або хірургічної інтервенції.

Пацієнтка Р., 34 р., перебувала на лікуванні 14 діб із діагнозом «Гострий некротичний аліментарний панкреатит, тяжка форма». Госпіталізована у тяжкому стані. Анамнез захворювання — близько 4 діб. ЧСС 108 уд./хв (слабкого наповнення та напруження), АТ 80/50 мм рт. ст., ЧД 20 д.р./хв, t 38,2 °C, Нб 125 г/л, Ер $4,1 \times 10^9$ /л, КП 0,91, Л $10,3 \times 10^9$ /л, Нп 5×10^9 /л, Нс 66×10^9 /л, лімфоцити 23×10^9 /л, моноцити 6×10^9 /л, глюкоза 2,6 ммоль/л, амілаза крові 81 Од/л. У приймальню відділенні оглянута разом з анестезіологом-реаніматологом, госпіталізована в ВАІТ, де протягом 4 діб отримувала інфузійну, антикоагулянтну, спазмолітичну та антибактеріальну терапію. Оперативне лікування не проводилося. У результаті консервативного лікування спостерігалася позитивна динаміка, виписана в задовільному стані. У пацієнтки на момент госпіталізації виявлено ознаки синдрому системної запальної відповіді та органної недостатності (серцево-судинної), тому для визначення тактики лікування показано проведення КП КТ. На КТ — ознаки інфікованих ГНС, які можна описати як ГНС, та наявні пухирці газу, що вказують на інфікування (рис. 4).

Пацієнти зі стерильним некрозом, як правило, не потребують будь-якого втручання, за винятком тих випадків, коли в них зберігаються біль,

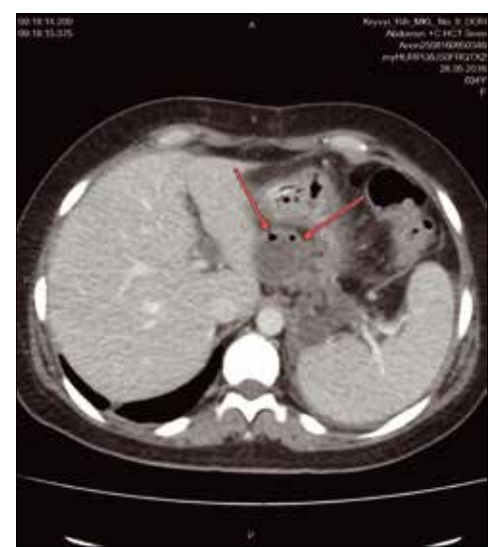


Рис. 4. Гостре некротичне скупчення з ознаками інфікування

анорексія, блювання чи якщо вони не можуть відновити нормальне пероральне харчування.

Згідно з переглянутою Атлантською класифікацією гострий панкреатит визначається як інтерстиціальний набряковий панкреатит або як некротизуючий панкреатит, у ній виділено ранню фазу розвитку ускладнень, яка триває перший тиждень, та пізню фазу, що настає після першого тижня. Перша фаза визначається клінічними параметрами, друга фаза — морфологічно на основі даних КТ із контрастним підсиленням з урахуванням клінічного стадіювання. Найбільш важливі зміни в Атлантській класифікації — це класифікація різних панкреатичних скупчень. При гострому інтерстиціальному набряковому панкреатиті скупчення, які не мають контрастної капсули, визначаються як ГППРС. Після появи капсули їх називають псевдокістами. Зазвичай цей процес триває перші 4 тижні. При некротизуючому панкреатиті скупчення без контрастної капсули в перший тиждень визначаються як ГНС, а згодом — ВН, при якому вони мають відповідну капсулу. Усі 4 типи скупчень можуть бути стерильними або інфікованими.

У ранню фазу розвитку ускладнень панкреатиту відрізнити ГППРС від ГНС на основі даних КТ може бути неможливим (через їх однаковий вигляд). З метою планування лікування необхідно проводити магнітно-резонансну томографію або ультразвукове дослідження для встановлення наявності нерідинного некротичного компонента. Залежно від часу, що минув від початку розвитку ускладнень панкреатиту, будь-які скупчення в межах панкреатичної паренхіми, якщо минуло не менше 4 тижнів із початку появи симптомів, слід визначати як НС, а не як ГППРС, або як ВН, а не як псевдокісту.

Планування лікування панкреатиту здійснюється на основі визначення тяжкості перебігу захворювання й наявності або відсутності інфекції в поєднанні з оцінкою клінічних проявів.

Література

1. Тарасенко В.С., Кубышкин В.А., Демин Д.Б., Волков Д.В., Смолягин А.И., Чукина О.В. Хирургия. — 2013. — № 1.
2. Swaroop V.S., Chari S.T., Clain J.E. Severe Acute Pancreatitis. JAMA, June 16, 2004, vol. 291-23.
3. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsotos G.G., Vege S.S. Gut 2013; 62: 102-111 Classification of acute pancreatitis — 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus, Acute Pancreatitis Classification Working Group.
4. Ruedi F. Thoeni. Radiology: Volume 262: Number 3 — March 2012 (Radiology: Volume 262: Number 3 — March 2012 Ruedi F. Thoeni. Revised atlanta Classification of acute Pancreatitis: Its Importance for the Radiologist and Its Effect on Treatment).

Лактімак Форте

**Високі
технології,
унікальний
склад
мікроорганізмів
на захисті кишківника!**



7 ВИДІВ МІКРООРГАНІЗМІВ + ФРУКТООЛІГОСАХАРИДИ

Пригнічення росту та розвитку патогенних мікроорганізмів та відновлення нормальної мікрофлори. *Clostridium butyricum* – надійна профілактика псевдомембранозного коліту.



Лактімак Форте, Lactimac forte, дієтична добавка. **Склад:** 1 капсула уповільненого вивільнення містить: *Lactobacillus acidophilus* 500 млн, *Lactobacillus rhamnosus* 1 млрд, *Saccharomyces boulardii* 30 млн, *Bifidobacterium lactis* 275 млн, *Bifidobacterium longum* 1 млрд, *Clostridium butyricum* 2 млн, *Bacillus clausii* spores 2 млрд, Fructo oligosaccharides 100 мг. **Механізм дії:** Лактімак Форте містить збалансовану комбінацію пробіотику та пребіотику, які відновлюють нормальну мікрофлору кишечника та сприяють зміцненню імунітету. За рахунок вмісту *Saccharomyces boulardii* Лактімак Форте має посилену захисну та відновлювальну здатність відносно нормальної кишкової мікрофлори. Головний механізм дії пов'язаний з прямим антагонізмом (антимікробна дія), що зумовлений здатністю *Saccharomyces boulardii* пригнічувати ріст патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів та грибів, що порушують біоценоз кишечника, таких як: *Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Vibrio cholerae*, а також *Entamoeba histolytica*, *Lamblia*; *Enterovirus*, *Rotavirus*. Лактімак Форте виявляє стійку ефективність при прийомі антибіотиків та протигрибкових препаратів, що обумовлено генетичною стійкістю *Saccharomyces boulardii* до антибіотиків, а також стійкістю пробіотичних бактерій до протигрибкових препаратів. Бактерії, що входять до складу дієтичної добавки, також беруть участь у метаболізмі білків, жирів, вуглеводів, нуклеїнових і жовчних кислот, активізують роботу імунної системи за рахунок стимулювання синтезу імуноглобулінів, інтерферонів, цитокінів. Беруть участь у формуванні місцевого імунітету, активізують репарацію слизових оболонок та знижують чутливість кишкового епітелію до патогенних бактерій. Бактерії виступають також природним біосорбентом, який нейтралізує токсини, акумулює токсичні речовини та виводить їх з організму, завдяки чому зменшується надмірне токсичне навантаження та алергізація організму. Олігосахариди відносяться до класу пребіотиків та, в свою чергу, виступають селективним субстратом для росту та розвитку бактерій, а отже, покращують заселення кишечника корисними пробіотичними мікроорганізмами. **Рекомендації до застосування:** Лактімак Форте застосовують для відновлення мікрофлори кишечника при наступних станах: Порушенні рівноваги мікрофлори кишечника, яке характеризується такими симптомами як діарея, запор, здуття живота, метеоризм, нудота, блювота, відрижка, біль в животі; Гострий та хронічний бактеріальний діареї; Гострий вірусний діареї; Діареї мандрівників; Профілактиці та лікуванні діареї, пов'язаних з прийомом антибіотиків; Псевдомембранозному коліті та захворюваннях обумовлених *Clostridium difficile*; Синдромі подразненого кишечника; Діареї, пов'язаній з тривалим ентеральним, нерегулярним та нерациональним харчуванням; Порушенні мікрофлори при зниженому імунітеті, стресах. Перед застосуванням рекомендована консультація з лікарем. **Спосіб застосування:** Рекомендована доза дітям від 6 років та дорослим 1 капсула 2 рази на добу протягом 10-15 днів. **Особливості застосування:** У разі прийому Лактімак Форте одночасно з антибіотиками та протигрибковими препаратами рекомендований інтервал між прийомом антибіотику або протигрибкового препарату та Лактімак Форте становить 2 години. **Застереження при застосуванні:** підвищена чутливість до складових компонентів. Не перевищувати рекомендованої добової дози. З обережністю застосовувати при одночасному прийомі з імунодепресантами, такими як циклоспорин, азатіоприн та іншими, а також хіміотерапевтичними препаратами. **Побічна дія:** зазвичай Лактімак Форте дуже добре переноситься, можливе виникнення побічної дії у вигляді надмірного газоутворення. **Форма випуску:** капсули № 30 (3x10). З блістера по 10 капсул, упаковані в картонку коробку. **Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C у сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці. Не є лікарським засобом. Без ГМО. Серія №: дивись на упаковці. Дата виготовлення: дивись на упаковці. Придатний до: дивись на упаковці. Виробник: Компанія «Macleods Pharmaceutical Ltd.», Плот № 1, 2, 3 Махім Род, Непар Кулдіп Нарар, Діст. Тейн (Махараштра), Палгар (W) – 401404, Індія;



А.К. Дуда

Современные подходы к диагностике и лечению диарейного синдрома

26-27 октября 2017 года в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция «Проблемы и перспективы семейной медицины в Украине», в ходе которой большое внимание было уделено патологии желудочно-кишечного тракта. Значительный интерес участников конференции вызвало выступление, посвященное инфекционным и неинфекционным заболеваниям, основным проявлением которых является диарейный синдром. Доклад представил заведующий кафедрой инфекционных болезней Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Александр Константинович Дуда.

— Острые инфекционные диарейные заболевания занимают 2-е место в структуре инфекционной заболеваемости, уступая по распространенности лишь острым респираторным заболеваниям. В развитых странах мира на одного человека приходится в среднем не менее 3 эпизодов диареи в год. Ежегодно в мире около 2,5-3,2 млн случаев острых гастроэнтеритов заканчиваются летально. В наши дни не теряет своей актуальности проблема эпидемий опасных инфекций: так, по данным Всемирной организации здравоохранения, сегодня в Йемене бушует эпидемия холеры (заболело уже свыше 630 тыс. человек, умерло более 1200), а на Мадагаскаре наблюдается эпидемическое распространение чумы. Поэтому каждому врачу, который обследует пациента с диарейным синдромом, крайне важно тщательно собрать эпидемиологический анамнез и выяснить, не посещал ли пациент перед этим страны с жарким климатом, в которых проблема острых кишечных инфекций стоит особенно остро. Также не стоит забывать и о таком функциональном состоянии, часто возникающем при смене географического региона, как диарея путешественников.

Диарейный синдром — это комплекс различных симптомов, связанных с нарушением процесса опорожнения кишечника, характеризующимся увеличением частоты стула (более 3 раз в сутки) с выделением каловых масс жидкой консистенции и/или в большом количестве. В зависимости от длительности сохранения данных симптомов различают острую (не более 2-3 недель) и хроническую диарею. В этиологической структуре диарейного синдрома доминируют инфекционные диареи. При этом более чем в 60% случаев возбудителями диареи являются вирусы, более чем в 20% — бактерии. В примерно 10% всех случаев диарея носит функциональный характер. Кроме того, с каждым годом возрастает значимость проблемы антибиотикассоциированной диареи, с которой сталкиваются врачи практически всех специальностей.

С учетом патогенетических особенностей традиционно выделяют секреторную, инвазивную, осмотическую, экссудативную и дискинетическую диарею. Особенностью патогенеза вирусных диарей является то, что при данных заболеваниях воспалительные изменения в слизистой оболочке кишечника не играют ключевой роли, поскольку диарея возникает уже при низких уровнях вирусной нагрузки до развития цитопатических изменений. Так, при ротавирусной инфекции воспалительный ответ в слизистой оболочке кишечника ограничен мононуклеарной инфильтрацией *lamina propria*; при норовирусном гастроэнтерите отмечается утолщение и укорочение отечных ворсинок верхних отделов тонкой кишки с инфильтрацией *lamina propria* мононуклеарами (D.Y. Graham, 1994; M.K. Estes, 2000; M.A. Franco, 2000; A.P. Morris, 2001).

Хорошо известно, что диарея является ключевым симптомом таких функциональных расстройств, как синдром раздраженного кишечника (СРК) — в вариантах с преобладанием диареи и смешанного типа. Диагностика СРК основывается на оценке соответствия симптоматики Римским критериям IV (2016 г.) и, в первую очередь, предполагает исключение инфекционного характера диареи. Согласно Римским критериям IV у пациентов с подозрением на СРК проводят тщательное лабораторно-инструментальное обследование, включающее клинический и биохимический анализ крови (в том числе С-реактивный белок, антитела к тканевой транслутаминазе — TGA, антинейтрофильные цитоплазматические антитела с определением перинуклеарного свечения — р-ANCA, антитела к сахаромическим — ASCA, провоспалительные цитокины), анализы кала (копрограмма, анализ на скрытую кровь, калпротектин, бактериологическое исследование), исследование на непереносимость лактозы, ультразвуковое исследование органов брюшной

полости, ректосигмоскопию или колоноскопию, а также осмотр женщин гинекологом и консультацию психотерапевта.

Крайне актуальной и практически повсеместно распространенной клинической проблемой является дисбиоз кишечника. Показано, что дисбиоз кишечника отмечается примерно у 87% пациентов с хроническими колитами, у 90-92% пациентов, которые перенесли острые бактериальные кишечные инфекции, у 97,3% взрослых пациентов после перенесенного ротавирусного гастроэнтерита, у 73% пациентов с туберкулезом, у 95,3% пациентов с реактивными артритом и у 80% людей, по роду профессии занятых на производстве антибиотиков. В настоящее время четко установлено, что состояние микрофлоры кишечника влияет на все виды обмена веществ, а также определяет функционирование ключевых звеньев иммунной и противоопухолевой защиты организма. Именно поэтому на сегодняшний день в практике каждого врача встает вопрос о целесообразности профилактического и терапевтического применения пре- и пробиотических средств, которые будут препятствовать развитию дисбиотических изменений кишечной микрофлоры, функциональных расстройств кишечника и инфекционной патологии. Механизм благоприятного воздействия пребиотиков на кишечную микрофлору организма реализуется посредством увеличения числа полезных анаэробных бактерий, стимуляции их метаболической активности и уменьшения популяции условно-патогенных микроорганизмов. Пробиотики, в свою очередь, представляют собой живые микроорганизмы, которые оказывают благотворное воздействие на желудочно-кишечную экосистему, стимулируя иммунные механизмы защиты слизистой оболочки и неиммунные механизмы (путем антагонизма/конкуренции с потенциальными патогенами). При этом в последние годы все большее внимание клиницистов привлекают синбиотики — средства, содержащие как пребиотики, так и пробиотики. Сравнительно недавно на рынке Украины появился новый поликомпонентный синбиотик Лактимак Форте (Маклеодс Фармасьютикалс Лтд.), который мы уже широко применяем в своей практике. Лактимак Форте представляет собой уникальное сочетание 3 биоэнтросептиков, 4 пробиотических штаммов лакто- и бифидобактерий, а также пребиотиков — фруктоолигосахаридов.

Каждый из компонентов, входящих в состав синбиотика Лактимак Форте, выполняет присущие ему важные функции. Так, биоэнтросептики (*Clostridium butyricum*, *Saccharomyces boulardii*, *Bacillus clausii*) подавляют рост и развитие патогенной кишечной микрофлоры (бактерий, вирусов и грибов). Эта их способность особенно востребована при вирусной диарее, когда назначение антибиотиков нецелесообразно. Грамположительные анаэробные термоустойчивые бактерии *Clostridium butyricum*, впервые культивированные японскими учеными, продуцируют молочную кислоту, которая обладает противовоспалительным эффектом и предотвращает опухолевую трансформацию колоноцитов. Кроме того, *Clostridium butyricum* препятствует росту высокопатогенных штаммов *Clostridium difficile*, благодаря чему используется для профилактики псевдомембранозного колита у стационарных больных и на фоне парентерального введения некоторых антибиотиков (например, левофлоксацина). Сахаромикеты в составе Лактимак Форте (*Saccharomyces boulardii*) подавляют рост и активное размножение целого ряда патогенных и условно-патогенных бактерий, вирусов и грибов (*Clostridium difficile*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella dysenteriae*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Candida* (C. *krusei*, C. *pseudotropicalis*, C. *albicans*), *Shigella flexneri*,

Entamoeba histolytica, *Lamblia*, *Enterovirus*, *Rotavirus* и др.), обезвреживают клеточные и кишечные токсины в просвете кишечника, а также оказывают трофическое действие на слизистую оболочку тонкой кишки. Кроме того, показано, что *Saccharomyces boulardii* способны усиливать иммунную защиту вследствие повышения продукции IgA и других иммуноглобулинов, оказывать ферментативное действие и снижать частоту нежелательных явлений на фоне антихеликобактерной терапии (Y. Vanderplas et al., 2005). Третий биоэнтросептик в составе Лактимак Форте — *Bacillus clausii* — является антагонистом патогенных микроорганизмов и ингибирует рост золотистого стафилококка, энтерококков, *Clostridium difficile*, ротавирусов. *Bacillus clausii* продуцируют дипиколиновую кислоту, обладающую свойствами антисептика, а также синтезируют каталазу и субтилизин, активизирующие рост лактобактерий в кишечнике. *Bacillus clausii* способствуют нормализации процессов пищеварения, модуляции иммунного ответа и выработке пищевой толерантности (C.O. Elson, V. Cong, 2002). Важной характеристикой *Bacillus clausii* является устойчивость к действию антибактериальных препаратов различных фармакологических групп: пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклинов, макролидов, аминогликозидов, новобиоцина, хлорамфеникола, тиамфеникола, линкомицина, изониазида, циклосерина, рифампицина, налидиксовой кислоты и пилемидовой кислоты.

Включенные в состав Лактимак Форте штаммы пробиотических лакто- и бифидобактерий (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*) относятся к хорошо известным представителям нормальной кишечной микрофлоры. Они стимулируют ее восстановление, улучшают обменные процессы и пристеночное пищеварение, а также оказывают благоприятное воздействие на состояние иммунной защиты. Фруктоолигосахариды в составе Лактимак Форте оказывают пребиотический эффект — они выступают питательной средой для представителей нормальной микрофлоры.

Таким образом, благодаря столь удачно подобранному и сбалансированному составу Лактимак Форте оказывает разностороннее влияние на кишечную микрофлору и организм человека в целом. Важной особенностью данного синбиотика является то, что включенные в его состав штаммы микроорганизмов обладают природной устойчивостью к действию антибактериальных средств и противогрибковых препаратов, что позволяет принимать Лактимак Форте на фоне антибиотикотерапии. Кроме того, существенным преимуществом Лактимак Форте является сама его форма выпуска — каждая капсула содержит микрокапсулы, состав оболочки которых обеспечивает замедленное высвобождение активных компонентов и их защиту от воздействия соляной кислоты желудочного сока, желчи и термических факторов. Микрокапсулы имеют ядро из фруктоолигосахаридов, которые служат пищевым субстратом для пробиотических бактерий и улучшают их выживаемость и адаптацию в кишечнике.

Синбиотик Лактимак Форте может быть рекомендован к употреблению (по 1 капсуле 2 раза в сутки) в дополнение к проводимой комплексной терапии пациентам с бактериальными и вирусными диареями, диареей путешественников, СРК, клостридиальной инфекцией, дисбиозом кишечника, а также лицам, которые получают антибиотикотерапию, нерационально питаются и подвергаются стрессам. Поликомпонентный состав этого синбиотика и возможности его применения вызывают значительный интерес как у отечественных врачей, так и у ученых, и мы планируем провести его исследование на базе нашей кафедры.

Подготовили Елена Терещенко и Марина Титомир



Г.А. Анохіна, д. мед. н., професор, В.В. Харченко, д. мед. н., О.М. Герасименко, к. мед. н.,
кафедра гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Вплив адеметіоніну на функціональний стан печінки та показники якості життя хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки



Г.А. Анохіна

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – одне з найбільш поширених захворювань печінки, що зустрічається в 10-30% загальної популяції як економічно розвинених країн, так і країн, які розвиваються [5, 7, 8]. Провідну роль у патогенезі НАЖХП відіграють інсулінорезистентність та метаболічний синдром. Ускладнений перебіг жирової інфільтрації печінки, прогнозований спочатку як доброякісний, може бути причиною розвитку порушення толерантності до вуглеводів, цукрового діабету, дисліпідемії. Середня тривалість життя пацієнтів із НАЖХП менша, ніж у популяції. Дані досліджень свідчать про те, що НАЖХП можна вважати незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань, які часто призводять до зниження якості життя та передчасної смерті хворих [1, 3].

Важливе значення для хворих на НАЖХП має підвищення якості життя (ЯЖ). Основні завдання лікування захворювання – це регрес його клінічних проявів, поліпшення загального стану здоров'я пацієнта, нормалізація функціональних показників, максимальне наближення ЯЖ хворого до рівня здорової людини. ЯЖ є одним з основних критеріїв ефективності лікування, самостійним показником загального стану при проведенні медико-психологічної експертизи, визначенні прогнозу, тактики лікування, розробленні реабілітаційних програм, тому що лікуємо не хворобу, а хворого, який страждає на неї. ЯЖ хворого включає як компоненти, пов'язані з захворюванням, так і компоненти, не асоційовані з ним. Вона дозволяє визначити вплив захворювання і лікування на його фізичний та психоемоційний стан. При цьому ЯЖ визначається як тривалість періоду життя хворого, протягом якого його стан здоров'я був задовільним. ЯЖ пацієнта – найбільш важливий результат лікування. Для хворого більш вагомим є підвищення його фізичних, психологічних і соціальних можливостей, а не зниження показників захворюваності [3, 4, 6, 10, 12].

На загальний стан хворого при будь-якій патології значний вплив має енергетичне забезпечення організму. Зараз у патогенезі більшості захворювань велику увагу приділяють стану мітохондрій. Цей інтерес зумовлений відкриттям ролі мітохондрій у енергетичному забезпеченні процесів, що відповідають за відтворення, функції та життєдіяльність усіх органів і тканин. Окрім продукування

енергії для клітин, мітохондрії беруть участь у внутрішньоклітинній сигналізації, апоптозі, проміжному метаболізмі, а також в обміні амінокислот, ліпідів, холестерину, стероїдів і нуклеотидів [1, 3, 8, 9].

Аналіз клінічних проявів гострих і хронічних захворювань печінки показує, що у клінічній картині хронічного гепатиту незалежно від етіології захворювання на перший план виходять явища мітохондріальної цитопатії – підвищена втомлюваність, астеничний синдром, порушення сну, психоемоційна лабільність, м'язова слабкість і непереносимість фізичних навантажень, схильність до тахікардії. Вказані симптоми знижують ЯЖ пацієнтів, тому пошук засобів, які позитивно впливали б на енергетичний обмін та підвищували б ЯЖ хворих на хронічні дифузні захворювання печінки, має важливе значення [4, 6].

Для оцінки ЯЖ використовують загальні та спеціальні опитувальники. Загальні опитувальники використовують для оцінки ЯЖ здорових людей і пацієнтів із різними захворюваннями. Вказані опитувальники охоплюють багато ознак, які є спільними для здорових та хворих людей. До загальних опитувальників, які найчастіше використовують для оцінки ЯЖ, належать Sickness Impact Profile, McMaster Health Index Questionnaire, Nottingham Health Profile, General Health Rating Index, Quality of Life Index, Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status (SF 36), EuroQoL-5D. Вказані опитувальники включають розділи, які відображають: больові відчуття, фізичні можливості, сон, емоційні реакції, енергійність, соціальну ізоляцію, а також показують вплив стану здоров'я на трудову

діяльність, ведення домашнього господарства, взаємини з іншими людьми, особисте життя, статеве життя, улюблені заняття, активний відпочинок та ін. Зауважимо, що вони є недостатньо чутливими при конкретному захворюванні. Крім того, результати дослідження можуть змінюватися внаслідок впливу факторів, не пов'язаних із досліджуваною хворобою. На сьогодні розроблено стандартні опитувальники для більшості захворювань: при стенокардії найкращим вважають Seattle Angina Questionnaire (SAQ), при інфаркті міокарда – MacNew HD Questionnaire та MIDAS, при аритміях – Aquarel. Не існує єдиного опитувальника для оцінки ЯЖ кардіологічних хворих через те, що вказані захворювання найчастіше є коморбідними, що створює незручності при їх використанні. Важливе значення мають опитувальники для оцінки ЯЖ хворих із захворюваннями печінки, особливо з НАЖХП, наявність якої впливає на стан більшості органів та систем, асоціюється з розвитком метаболічного синдрому, цукрового діабету, патології серцево-судинної системи та ін. [4, 6].

Метою дослідження була оцінка ЯЖ хворих на НАЖХП та вплив на неї лікування із застосуванням S-адеметіоніну (дієтична добавка АГЕПТА, таблетки сублінгвальні) в дозі 400 мг 2 р/добу протягом 8 тижнів.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 48 хворих на НАЖХП у віці від 38 до 56 років, серед них – 32 жінок та 16 чоловіків. Використовували загальноклінічні методи обстеження: опитування, антропометричні, моніторинг артеріального тиску, електрокардіографію, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, а також лабораторні, біохімічні дослідження. У сироватці крові визначали: вміст загального білірубину та його фракцій, білкові фракції, активність трансаміназ – аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гамма-глутамілтранспептидази, рівень лужної фосфатази, тимолову пробу; вміст загального холестерину, ліпопротеїдів дуже низької, низької та високої щільності, рівні тригліцеридів, глюкози крові натще, індекс інсулінорезистентності НОМА. Для оцінки стану паренхіми печінки використовували метод ультразвукового дослідження.

Оцінку ЯЖ проводили за допомогою української версії опитувальника Medical Outcomes Study Short Form 36 (MOS SF-36), який хворі заповнювали власноруч. Опитувальник SF-36 [8] складається з 36 питань, розподілених на 8 шкал: фізичне функціонування (ФФ), рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (РФ), інтенсивність болю (ІБ), загальний стан здоров'я (ЗЗ), життєва активність (ЖА), соціальне функціонування (СФ), рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (РЕ), та психічне здоров'я (ПЗ). Результати оцінюють у балах за 8 шкалами та 2 категоріями (фізичний та психічний компоненти здоров'я). Фізичний статус пацієнта оцінюється за 5 шкалами (ФФ, РФ, ІБ, ЗЗ, ЖА), психосоціальний статус також характеризується за 5 шкалами (РЕ, СФ, ПЗ, ЗЗ, ЖА). Причому показники ЗЗ та ЖА визначаються як фізичним, так і психічним статусом людини. Показники кожної зі шкал варіюють від 1 до 100, де 100 балів відображає стан повного здоров'я [4, 6].

Результати дослідження та їх обговорення

Загальний стан хворих на НАЖХП був задовільним. Основним клінічним синдромом захворювання були скарги на загальну слабкість, зниження працездатності, порушення сну, дратівливість. Залежно від варіанта лікування хворі були розподілені на дві групи: основна група – 20 хворих, яким як гепатопротектор призначена сублінгвальна форма S-адеметіоніну (АГЕПТА) по 400 мг 2 р/добу протягом 4 тижнів; контрольна група – 20 хворих, яким як гепатопротектор застосовували розторопшу плямисту.

Таблиця 1. Функціональні печінкові проби в обстежених хворих

Біохімічні показники	Здорові (n=21)	Хворі			
		Основна група (n=20)		Контрольна група (n=20)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Загальний білірубін, мкмоль/л	16,3±0,25	27,10±1,17*	18,81±1,06**	27,25±1,23	24,05±1,12
Прямий білірубін, мкмоль/л	2,3±0,13	7,6±0,63*	4,5±0,31**	7,1±0,35*	6,5±0,40
Аланінамінотрансфераза (АЛТ), ммоль/л	0,42±0,04	1,48±0,14*	0,61±0,07**	1,44±0,10*	1,03±0,08**
Аспартатамінотрансфераза (АСТ), ммоль/л	0,52±0,05	1,16±0,09*	0,73±0,06**	1,10±0,08*	0,87±0,05**
Лужна фосфатаза (ЛФ), ммоль/л	1,56±0,10	4,78±0,23*	2,84±0,15**	4,65±0,21*	3,95±0,19
Гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТ), Од/л	41,5±5,10	78,4±6,1*	50,7±4,21**	75,4±5,4*	60,1±4,3

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно зі здоровими; ** – статистично достовірна різниця порівняно з даними до лікування.

Таблиця 2. Показники ЯЖ хворих на НАЖХП за опитувальником SF-36

Шкала	Здорові (n=21)	Хворі на НАЖХП, основна група (n=36)		Хворі на НАЖХП, контрольна група (n=36)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ФФ	83,6±3,8	45,6±2,5*	64,3±3,2**	46,1±2,3*	51,4±2,9
РФ	76,1±2,5	36,7±2,1*	51,2±2,9**	37,4±2,5*	40,4±2,3
ІБ	85,3±2,2	70,3±2,3*	81,1±3,0**	72,1±2,3*	76,3±2,9
ЗЗ	80,2±3,5	50,2±2,5*	71,4±4,2**	51,2±2,8*	60,2±3,4
ЖА	91,6±5,2	41,6±3,2*	70,6±4,7**	42,1±3,4*	52,1±3,9
СФ	85,9±4,2	65,9±3,2*	71,2±3,7**	63,3±3,1*	66,6±2,1
РЕ	87,9±5,6	47,9±2,6*	65,7±3,1**	48,3±2,4*	56,8±2,7
ПЗ	88,9±5,1	64,9±3,1*	78,8±3,6**	63,9±2,8*	66,7±3,3

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно зі здоровими; ** – статистично достовірна різниця порівняно з даними до лікування.

Одними з найбільш важливих критеріїв, що вказують на порушення функціонального стану печінки, є біохімічні показники. Результати функціональних печінкових проб в обстежених хворих у динаміці – до і після лікування – наведено в таблиці 1.

Сублінгвальна форма адеметіоніну забезпечує потрапляння середника в загальний кровоток поза шлунково-кишковим трактом.

Порівняно з пероральною формою це сприяє досягненню вищої концентрації адеметіоніну у плазмі крові.

Крім того, сублінгвальна форма –
більш зручна у використанні
порівняно з парентеральним введенням

Із таблиці 1 видно, що до лікування у хворих обох груп були зміни функції печінки. Виявлено статистично достовірне підвищення в крові вмісту загального білірубіну і його прямої фракції, рівнів АСТ, АЛТ, ЛФ, ГГТ. Порівняльний статистичний аналіз біохімічних показників функціонального стану печінки в обстежених груп хворих до лікування відмінностей не виявив ($p>0,05$). У результаті вивчення функції печінки після лікування встановлено позитивну динаміку як в основній, так і в контрольній групах. Однак біохімічні показники печінкових проб у хворих основної групи після лікування змінилися більшою мірою порівняно з такими у хворих контрольної групи. Так, вміст у крові загального та прямого білірубіну достовірно знизився порівняно з показниками до лікування ($p<0,05$), у контрольній групі вміст білірубіну знизився меншою мірою ($p>0,05$). Визначення активності трансаміназ АЛТ і АСТ показало, що у хворих основної групи активність АЛТ зменшилася в результаті лікування більшою мірою – в 1,6 раза, у хворих контрольної групи – в 1,2 раза, різниця показників концентрації АЛТ в крові хворих основної та контрольної груп є статистично достовірною. Аналіз динаміки показників активності АСТ виявив статистично достовірне зниження показників після лікування у хворих основної групи – в 1,4 раза, у хворих контрольної групи активність АСТ знизилася меншою мірою – в 1,26 раза. Активність ферментів, які характеризують синдром холестазу, – ЛФ та ГГТ – після лікування у хворих основної групи зменшилась у 3 та 1,9 раза ($p<0,05$), у хворих контрольної групи спостерігалось незначне зменшення активності ЛФ та ГГТ ($p>0,05$).

Незважаючи на те що стандартні медико-біологічні параметри є основними критеріями ефективності лікування, вони не відображають самопочуття пацієнта, його функціонування у повсякденному житті. Для хворого вкрай важливе значення має не тільки нормалізація результатів аналізів, а й поліпшення фізичного та психологічного стану, що забезпечує вищу якість його життя. Принцип «Лікуємо хворого, а не хворобу» є актуальним. Особливе значення цей принцип має для хворих із патологією печінки. Відомо, що при більшості захворювань печінки відсутній больовий синдром і у клініці на перше місце виходить почуття слабкості, зниження працездатності – так звана печінкова лінь, що знижує ЯЖ пацієнта. Дані щодо ЯЖ обстежених хворих на НАЖХП наведено в таблиці 2.

Застосування в лікуванні хворих на НАЖХП адеметіоніну у формі сублінгвальних таблеток сприяє підвищенню показників якості їх життя. Згідно з даними, наведеними у таблиці 2, у хворих основної групи після лікування спостерігається статистично достовірне підвищення показників, які характеризують фізичний статус хворих, – ФФ, РФ, ІБ, ЗЗ, ЖА ($p < 0,05$ у всіх випадках). Покращення фізичного статусу супроводжується поліпшенням психосоціального стану, який відображений у шкалах РЕ, СФ, ПЗ, ЗЗ, ЖА. Підвищення деяких із вказаних показників було менш істотним, проте достовірним, що пояснюється також суто соціальним станом пацієнтів, який, на відміну від фізичної шкали, меншою мірою залежить від ураження печінки.

Значне підвищення ЯЖ хворих на НАЖХП пояснюється покращенням функціонального стану печінки, а саме поліпшенням амінокислотного обміну, зумовленим прийомом адеметіоніну. S-адеметіонін бере участь у важливих метаболічних процесах в організмі людини: трансметилуванні, транссульфуванні та амінопропілуванні. У цих реакціях він є донором метильної групи або індуктором ферментів. Таким чином S-адеметіонін бере участь у синтезі холіну, фосфоліпідів, глутатіону, таурину, цистеїну, поліамінів, глюкозоамінгліканів. Із холіну в синапсах центральної та периферичної

нервової системи утворюється основний нейромедіатор передавання нервового імпульсу – ацетилхолін. Нормалізація синтезу ацетилхоліну поліпшує мозкову діяльність та позитивно впливає на функціональний стан м'язів, що зменшує слабкість. Адеметіонін – основне джерело метильних груп у головному мозку. Він бере участь у реакціях синтезу поліамінів, які відіграють важливу роль у передаванні нейрогуморальних сигналів і регенерації нервів. Зазначені ефекти адеметіоніну лежать в основі його антидепресивної дії. Адеметіонін – це єдиний гепатопротектор, який є одним із найбільш безпечних антидепресантів [2, 11].

Сублінгвальна форма адеметоніну забезпечує потрапляння середника в загальний кровоток поза шлунково-кишковим трактом. Порівняно з пероральною формою це сприяє досягненню вищої концентрації адеметоніну у плазмі крові.

Крім того, сублінгвальна форма – більш зручна у використанні порівняно з парентеральним введенням.

Висновки

1. Погіршення якості життя хворих є основним у клінічній картині НАЖХП та характеризується зниженням їх фізичного та психосоціального статусу за опитувальником Medical Outcomes Study Short Form 36.

2. Застосування таблетованої сублінгвальної форми S-адеметіоніну (АГЕПТА) сприяє нормалізації біохімічних показників функціонального стану печінки та показників ЯЖ хворих на НАЖХП.

Література

1. Бочар О.М. Оцінка стану жирової інфільтрації печінки у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з ожирінням / О.М. Бочар // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2014. – № 2. – С. 64-68.
2. Ворожбит О.Б. Застосування адеметіоніну для уникнення появи дисцирозу у хворих на хронічний гепатит С // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2013. – № 3 (63). – С. 84-89.
3. Корнійчук І.Ю. Епідеміологія, методи діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на сучасному етапі / І.Ю. Корнійчук // Буковинський медичний вісник. – 2010. – № 4. – С. 159-162.
4. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – СПб.: Издательский дом «Нева»; М.: «ОЛМА-ПРЕССА», Звездный мир, 2002. – 320 с.
5. Полуніна Т.Е., Маєв І.В. Неалкогольна жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение // Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2012. – № 1. – С. 35-40.
6. Ягєнський А.В. Оцінка якості життя у сучасній медичній практиці / А.В. Ягєнський // Внутренняя медицина. – 2007. – № 3. – С. 21-24.
7. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo, K.D. Lindor // J Gastroenterol Hepatol. – 2002. – № 17. – P. 186-190.
8. Bohinc B.N. Mechanisms of Disease Progression in NASH: New Paradigms / B.N. Bohinc, A.M. Diehl // Clin Liver Dis. – 2012. – Vol. 16. – № 3. – P. 549-565.
9. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States // Z.M. Younossi, M. Stepanova, F. Negro [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2012. – Vol. 91. – P. 319-327.
10. Milić S., Stimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and treatment // Dig Dis 2012; 30 (2): 158-62.
11. Sun Q.F., Ding J.G., Wang X.F., Fu R.Q., Yang J.X., Hong L. et al. Efficacy and safety of intravenous stronger neo-minophagen C and S-adenosyl-L-methionine in treatment of pregnant woman with chronic hepatitis B: a pilot study. Med Sci Monit. 2010; 16: R9-R14.
12. Torres D.M. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic Fatty liver disease / Torres D.M., Williams C.D., Harrison S.A. // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2012. – Vol. 10. – № 8. – P. 837-858.



ІННОВАЦІЯ З ІТАЛІЇ

НОВИНКА
2017

агепта

ПЕРШІ в Україні
СУБЛІНГВАЛЬНІ
таблетки
адеметіоніну

КРАЩИЙ ШЛЯХ
до створення
ефективної концентрації
адеметіоніну у плазмі

OMNIFARMA
www.omnifarma.com.ua

Додаток Дієтична.
Маркетинг: ТОВ ОМНІФАРМА Київ. Вироблено у Італії

11-й перегляд Міжнародної класифікації хвороб. Хвороби жовчного міхура, біліарного тракту та підшлункової залози

Ми завершуємо знайомити читачів із бета-версією 11-го перегляду Міжнародної класифікації хвороб (МКХ) та пропонуємо розглянути проект нової класифікації хвороб жовчного міхура і біліарного тракту, а також хвороб підшлункової залози. Чекаємо на ваші думки з приводу структури й змісту класифікації та її реалізації, зміни категорій МКХ і визначення окремих станів і хвороб травної системи. Свої коментарі та пропозиції можна надсилати до редакції на електронну адресу: tereshchenko@health-ua.com.

Закінчення. Початок у № 3 (41), стор. 35, № 4 (42), стор. 39-41, 2016 р., № 1 (43), стор. 48-51, № 2 (44), стор. 49-52, 2017 р.

Хвороби жовчного міхура та біліарного тракту

Вилучено

- Новоутворення жовчного міхура (ЖМ) та жовчних протоків (ЖП)
- Структурні аномалії розвитку ЖМ (LB20.1)
- Структурні аномалії жовчних протоків (LB20.2)
- Структурні аномалії розвитку ЖМ або ЖП (LB20.Y)

DC30 Набуті анатомічні порушення ЖМ або ЖП

Вилучено

- Вроджені аномалії ЖМ та ЖП (LB20)
- Перфорація міхурової протоки (MG75.42)
- Перфорація ЖМ (MG45.43)
- Перфорація ЖП (MG45.44)
- Перфорація ЖМ або ЖП (MG45.4Y)

DC30.0 Обструкція ЖМ або ЖП

Внесено

- Оклюдія міхурової протоки або ЖМ без каменя
- Стеноз міхурової протоки або ЖМ без каменя
- Стриктурна міхурової протоки або ЖМ без каменя

Вилучено

- Обструкція ЖМ або ЖП з холелітіазом (DC31)

DC30.1 Водянка ЖМ

Визначення. Патологічне накопичення серозної рідини в ЖМ.

Внесено

- Мукоцеле ЖМ

DC30.2 Фістула ЖМ або ЖП

Визначення. Патологічне сполучення між ЖМ або ЖП та іншими органами.

DC30.3 Поліп ЖМ

Визначення. Депозити холестерину та тригліцеридів у стінці ЖМ із проекцією у просвіт.

Внесено

- Холестеринові поліпи

Вилучено

- Аденома ЖМ (2F32.6)

DC30.4 Холестероз ЖМ

Внесено

- ЖМ у вигляді «полуниці»

DC30.Y Інші визначені набуті анатомічні порушення ЖМ або ЖП

DC30.Z Набуті анатомічні порушення ЖМ або ЖП, невизначені

DC31 Холелітіаз

Визначення. Холелітіаз — це жовчнокам'яна хвороба. Більшість каменів є безсимптомними. Жовчна коліка зазвичай є першим симптомом до появи ускладнень, таких як гострий холецистит або холангіт.

DC31.0 Камінь у ЖМ із гострим холециститом

Визначення. Камені в ЖМ, що проявляються запаленням стінки ЖМ, зазвичай після обструкції міхурової протоки каменем.

Внесено

- Холецистолітіаз із каменем

DC31.1 Камінь у ЖМ з іншим холециститом

Визначення. Камені в ЖМ, що проявляються запаленням стінки ЖМ та ЖП.

Внесено

- Камінь у ЖМ із хронічним холециститом і холангітом
- Холецистолітіаз із хронічним холециститом
- Холелітіаз із хронічним холециститом
- Обструкція жовчним каменем міхурової протоки з холециститом
- Обструкція жовчним каменем ЖМ з холециститом

DC31.2 Камінь у ЖМ із холангітом

DC31.3 Камінь у ЖМ без холециститу та холангіту

Визначення. Камені у ЖМ без запалення стінки ЖМ та ЖП

Внесено

- Холецистолітіаз невизначений або без холециститу
- Холелітіаз невизначений або без холециститу
- Холецистолітіаз невизначений або без холециститу та холангіту
- Холелітіаз невизначений або без холециститу та холангіту

DC31.4 Камінь у ЖМ із холангітом

Визначення. Камені в ЖМ, що проявляються запаленням ЖП.

Внесено

- Холедохолітіаз із холангітом
- Жовчний камінь у загальній жовчній протоці з холангітом
- Жовчний камінь у печінковій протоці з холангітом
- Жовчний камінь з інфекційним холангітом

DC31.5 Камінь у ЖМ з холециститом

Визначення. Камені в ЖМ, що проявляються запаленням стінки ЖМ.

Внесено

- Холедохолітіаз із холециститом
- Жовчний камінь у загальній жовчній протоці з холециститом
- Жовчний камінь у печінковій протоці з холециститом

DC31.6 Камінь у ЖП без холангіту та холециститу

Визначення. Камені у ЖП без запалення стінки ЖМ та ЖП.

Внесено

- Холедохолітіаз невизначений або без холециститу та холангіту

DC31.7 Камінь у ЖМ або ЖП

DC31.8 Внутрішньопечінковий холелітіаз

DC31.Y Інший визначений холелітіаз

DC31.Z Холелітіаз, невизначений

DC32 Холецистит

Визначення. Запалення стінки ЖМ унаслідок інфікування різними мікроорганізмами та/або невизначених розладів.

Вилучено

- Холелітіаз (DC31)

DC32.0 Гострий холецистит

Визначення. Гостре запалення стінки ЖМ, зазвичай після обструкції міхурової протоки. Провокується механічними, хімічними, судинними або бактеріальними запальними факторами.

Внесено

- Абсцес ЖМ без каменя
- Ангіохолецистит без каменя
- Емпієма ЖМ без каменя

- Гангрена ЖМ без каменя
- Гострий акалькульозний холецистит

DC32.1 Хронічний холецистит

Визначення. Хронічне запалення стінки ЖМ унаслідок повторних епізодів гострого холециститу або механічного подразнення стінки ЖМ через невизначені розлади.

Внесено

- Хронічний акалькульозний холецистит
- «Порцеляновий» ЖМ
- Ксантогранульоматозний холецистит
- Нефункціонуючий ЖМ

DC32.Y Інший визначений холецистит

DC32.Z Холецистит, невизначений

DC33 Холангіт

Визначення. Запалення ЖП унаслідок інфікування різними мікроорганізмами та/або невизначених розладів.

Вилучено

- Холелітіаз (DC31)
- Холецистит (DC32)
- Первинний склерозуючий холангіт (DC17.2)
- Первинний жовчний холангіт (DC17.1)

DC33.0 Інфекційний холангіт

DC33.1 Неінфекційний холангіт

DC33.Y Інший визначений холангіт

DC33.Z Інший холангіт, невизначений

DC34 Деякі специфічні біліарні хвороби

Внесено

- Судинні та рухові розлади ЖМ або ЖП

Вилучено

- Новоутворення ЖМ або ЖП

DC34.0 Кровотеча з ЖП

Внесено

- Гемобілія

DC34.1 Постхолецистектомічний синдром

Визначення. Абдомінальні симптоми після хірургічного видалення ЖМ. Ці симптоми можуть включати нудоту, блювання, здуття живота, діарею та біль у правому верхньому квадранті живота. Причиною болю вважається дискоординація сфінктера Одді.

DC34.2 Дискінезія сфінктера Одді

Визначення. Руховий розлад, що характеризується зменшеними фізіологічними скороченнями та наявністю патологічних скорочень м'язового клапану, який контролює потік травних соків (жовчі та панкреатичного соку) крізь Фатерову ампулу у дванадцятипалу кишку.

Внесено

- Спазм сфінктера Одді
- Дисфункція сфінктера Одді
- Неспроможність сфінктера Одді

DC34.3 Аденоматоз ЖМ

Визначення. Патологічний стан стінки ЖМ, що характеризується надлишковим ростом слизової оболонки, потовщенням м'язів та синусами Рокітанського-Ашоффа.

DC34.Y Інші визначені біліарні хвороби

DC34.Z Біліарні хвороби, невизначені

DC3Y Інші визначені хвороби ЖМ та ЖП

DC3Z Хвороби ЖМ та ЖП, невизначені

Хвороби підшлункової залози

DC50 Кістозні хвороби підшлункової залози (ПЗ)

DC50.0 Кіста ПЗ

Вилучено

- Вроджена кіста ПЗ (LB21.Y)

DC50.1 Псевдокіста ПЗ

DC50.Y Інші визначені кістозні хвороби ПЗ

DC50.Z Кістозні хвороби ПЗ, невизначені

DC51 Гострий панкреатит

Визначення. Запалення ПЗ із гострим початком. У легких випадках зазвичай відбувається одужання без ускладнень; тяжкі випадки асоціюються з високою летальністю внаслідок системних ускладнень, незважаючи на інтенсивну терапію.

Вилучено

- Цитомегаловірусний панкреатит (1E11)
- Панкреатит внаслідок вірусного паротиту (1E00.4)

DC51.1 Гострий ідіопатичний панкреатит

Визначення. Гострий панкреатит, етіологію якого неможливо визначити. Діагноз встановлюють після виключення алкогольної, жовчнокам'яної та інших можливих етіологій.

DC51.2 Гострий алкоголь-індукований панкреатит

Визначення. Гострий панкреатит, асоційований із вживанням алкоголю. Хоча вживання алкоголю є провідною причиною цієї хвороби, діагноз слід встановлювати після виключення інших етіологій.

DC51.3 Гострий біліарний панкреатит

Визначення. Гострий панкреатит, асоційований із жовчними каменями. Діагностується після виключення інших етіологій. Імовірною причиною вважають рефлюкс жовчі у панкреатичну протоку внаслідок обструкції каменем сосочка дванадцятипалої кишки.

Внесено

- Жовчнокам'яний панкреатит

DC51.3 Гострий лікарсько-індукований панкреатит

Визначення. Гострий панкреатит, викликаний призначенням лікарського препарату. Гострий панкреатит можуть викликати деякі діуретики, антибіотики, естроген-вмісні контрацептиви, азатіоприн тощо.

DC51.4 Спадковий гострий панкреатит

Визначення. Рецидивне гостре запалення ПЗ, що характеризується епізодами інтенсивного болю в животі. Із цим панкреатитом пов'язана низка генетичних мутацій. Початок захворювання зазвичай відбувається в пацієнтів віком до 20 років, проте можливо у будь-якому віці.

DC51.5 Загострення хронічного панкреатиту

DC51.Y Інший визначений гострий панкреатит

DC51.Z Гострий панкреатит, невизначений

DC52 Хронічний панкреатит

Вилучено

- Муковісцидоз ПЗ із недостатністю ПЗ (DC50)
- Панкреатична стеаторея

DC52.1 Кальцифікуючий панкреатит

Визначення. Запалення ПЗ, яке потребує негайного медичного втручання та госпіталізації протягом нападу і за якого солі кальцію відкладаються у м'яких тканинах, викликаючи їх ствердіння.

DC52.2 Парадуоденальний панкреатит

Визначення. Запалення у просторі між головою ПЗ (медіально) і низхідною частиною дванадцятипалої кишки (латерально). Хронічний запальний процес у задньокраніальному відділі головки ПЗ, де перетинаються вивідні протоки ПЗ (холедоха) у жолобі стінки дванадцятипалої кишки.

DC52.3 Спадковий хронічний панкреатит

Визначення. Рідкісна форма хронічного панкреатиту з початком у дитячому віці. За винятком більш раннього початку та повільнішого клінічного перебігу, за морфологічними ознаками та лабораторними даними не відрізняється від алкогольного хронічного панкреатиту.

DC52.4 Хронічний алкоголь-індукований панкреатит

DC52.5 Хронічний ідіопатичний панкреатит

Визначення. Запалення ПЗ, що характеризується рецидивуючим або постійним боєм у животі та не пов'язане з відомими факторами ризику.

DC52.6 Тропічний панкреатит

Визначення. Рідкісна хвороба ПЗ із початком у дитячому або підлітковому віці, що спостерігається переважно у тропічних країнах, які розвиваються, і характеризується хронічним неалкогольним панкреатитом із проявами у вигляді болю в животі, стеатореї та фіброкалькульозної панкреатопатії. Порівняно зі звичайним хронічним панкреатитом значно частіше поєднується з калькульозом або раком ПЗ.

DC52.Y Інший визначений хронічний панкреатит

DC52.Z Хронічний панкреатит, невизначений

DC53 Аутоімунний панкреатит

Визначення. Рідкісна хвороба ПЗ, що характеризується хронічним неалкогольним панкреатитом, виявляється боєм у животі, стеатореєю та обструктивною жовтухою, добре відповідає на лікування кортикостероїдами. Існує два типи аутоімунного панкреатиту. Перший тип спостерігається у чоловіків похилого віку, асоціюється з ураженням інших органів і підвищенням рівня імуноглобуліну G4 (IgG4). Другий тип діагностується з однаковою частотою в чоловіків і жінок, проте маніфестує у більш ранньому віці та не поєднується з ураженням інших органів або підвищенням рівня IgG4.

DC54 Обструктивний панкреатит

Визначення. Обструкція у запаленні ПЗ, що потребує негайного медичного втручання та госпіталізації протягом нападу. Має багато причин і симптомів, які проявляються у випадку, коли панкреатичні ферменти (зокрема, трипсин), призначені для перетравлювання їжі, активуються у ПЗ замість просвіту тонкої кишки.

DC55 Деякі специфічні хвороби ПЗ

DC55.0 Атрофія ПЗ

DC55.1 Вторинна недостатність ПЗ

DC55.2 Панкреатична стеаторея

DC55.Z Деякі специфічні хвороби ПЗ, невизначені

DC5Y Інші визначені хвороби ПЗ

DC5Z Хвороби ПЗ, невизначені

3

Здоров'я України[®]
М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

На нашому сайті

www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
Медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери



К. Хан, З. Лі, Р. Баргава, С. Тейлор, К. Лі, Д. Йадав,
 Медичний центр Університету Пітсбурга, США

Поліпоїдний ендометріоз, який маніфестував як пухлина товстої кишки

Жінка 58 років з хронічною діареєю і післяменопаузальною матковою кровотечею проходила планову колоноскопію для скринінгу колоректального раку. Під час процедури було виявлено велике новоутворення, яке простягалось від проксимальної частини прямої кишки до дистальної частини сигмоподібної кишки і майже перекривало кишковий просвіт (рис. 1). Колоноскоп, який вдалося



Рис. 1. Колоноскопія: новоутворення, яке частково перекриває просвіт ректосигмоїдного відділу

просунути проксимальніше, показав, що інші відділи товстої кишки в нормі. При гістологічному дослідженні біоптатів новоутворення було виявлено грануляційну тканину, ендометріюїдні залози і строму. Імуногістохімічний аналіз виявив СК7, PAX8, віментин, рецептори естрогенів і прогестерону в залозах і стромі, що є характерним для ендометріозу. Ознаки малігнізації були відсутніми навіть у більш глибоких гістологічних зрізах. Проте, враховуючи великі розміри новоутворення, на підставі лише гістологічного дослідження зразків виключити злоякісний процес було неможливо. Комп'ютерна томографія живота й таза показала збільшену матку з нерівномірним контрастуванням, ректосигмоїдне потовщення з нерівномірним контрастуванням, а також множинні однаково контрастовані вузлові м'якотканинні вогнища в брижі сигмоподібної кишки і параректальній жировій клітковині. За даними комп'ютерної томографії грудної клітки ознак метастазів у легенях не виявлено.

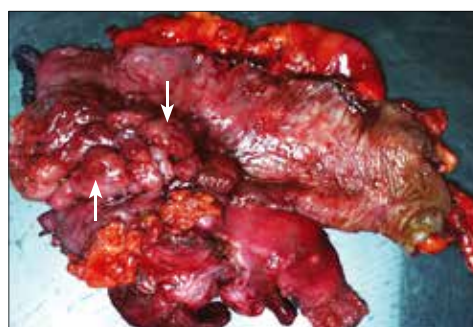


Рис. 2. Новоутворення, видалене з ректосигмоїдного відділу (13×7×4 см). Стрілками позначений поліпозний ендометріоз слизової оболонки товстої кишки

Пацієнтці було виконано експлораторну лапаротомію з видаленням ректосигмоїдної маси, проктосигмоїдектомію з низьким тазовим анастомозом і формуванням проксимальної петльової ілеостоми, тотальну абдомінальну гістеректомію і двосторонню сальпінгооваріектомію. Видалений матеріал являв собою масу розміром 13×7×4 см, що містила слизову оболонку товстої кишки (рис. 2). Ендометріоз розповсюджувався на шийку матки і тканину між маткою і кишечником. Гістологічне дослідження видаленого матеріалу виявило ендометріюїдні залози і строму без атипії та вогнища простої гіперплазії і слизової метаплазії, що відповідало діагнозу поліпоїдного ендометріозу без злоякісної трансформації (рис. 3). У післяопераційному періоді пацієнтку двічі госпіталізували для дренування абдомінального серединного вертикального розрізу накладанням вакуумної пов'язки і лікування поверхневого целюліту навколо ілеостоми, який розвинувся внаслідок негерметичного з'єднання між стомним мішком і шкірою. Інші ускладнення не відзначалися.

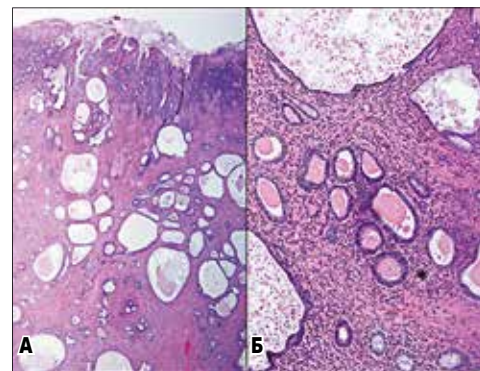


Рис. 3. Мікроскопія з великим збільшенням. А – кістозно розширені залози під слизовою оболонкою товстої кишки. Б – ендометріюїдні залози, що мають доброякісний вигляд, і строму без атипії

Поліпоїдний ендометріоз – рідкісний стан, який важко діагностувати на підставі лише ендоскопії і дослідження біопсійного матеріалу. Це захворювання асоціюється з різноманітними неспецифічними ендоскопічними знахідками, зокрема поліпоїдними утвореннями – від невеликих плоских поліпів до масивних поліпів на ніжці сіро-білого, рожево-червоного або жовто-коричневого забарвлення, іноді кістозних або геморагічних. Ці новоутворення часто піддаються хірургічній резекції через те, що їх важко відрізнити від злоякісного процесу.

Список літератури знаходиться в редакції.

Han K., Li X., Bhargava R. et al. Polypoid Endometriosis Presenting as a Colonic Mass. ACG Case Rep J 2017; 4: e39.

Переклав з англ. **Олексій Терещенко**

Лактулоза в сучасній медицині

Лікування закрепів, печінкової енцефалопатії, гіперхолестеринемії тощо

Лактулоза – синтетичний дисахарид, що складається з фруктози та галактози. У шлунково-кишковому тракті (ШКТ) людини немає ферментів, здатних гідролізувати лактулозу, тобто розкласти її на всмоктувані частини. У зв'язку з цим більша частина лактулози, що надходить перорально, досягає нижніх відділів ШКТ, де бактерії перетворюють її на коротколанцюгові органічні кислоти (молочну, оцтову тощо), таким чином знижуючи рН (Т. Gerber, Н. Schomerus, 2000). Закислення кишечника веде до зростання кількості кислотолюбних бактерій на тлі зменшення числа бактероїдів і кишкових паличок (Н. Huchzermeyer, С. Schumann, 1997). Показано, що лактулоза чинить пробіотичні ефекти та сприятливий вплив при запальних захворюваннях кишечника. Показання до призначення лактулози, зокрема й у складі комплексної терапії, включають закрепи, різноманітні ураження печінки, в тому числі медикаментозні, печінкову енцефалопатію, гіперхолестеринемію, профілактику формування холестеринових жовчних каменів тощо.

Закрепи різного генезу

Закреп – поширена проблема серед людей будь-якої статі та віку, хоча частота подібних станів нарастає з віком і під час вагітності. Більшість людей мають короткочасні епізоди затримки дефекації, наприклад, у післяопераційний період, тоді як в інших закреп може набувати форми хронічного захворювання, що істотно погіршує якість життя. Чинниками, що сприяють розвитку закрепу, є дієта, бідна на харчові волокна, сидячий спосіб життя, побічна дія деяких лікарських засобів, недостатнє вживання рідини (А. Bardsley, 2017). Лактулоза є одним з найбільш часто призначуваних ефективних і безпечних засобів для лікування закрепів будь-якого генезу.

Хронічний закреп – одна з найчастіших скарг з боку ШКТ у пацієнтів із цукровим діабетом. Для відновлення функцій кишечника у таких хворих переважно застосовується лактулоза, якій властивий додатковий сприятливий пробіотичний ефект і тривала проносна дія – впродовж 6-7 днів після припинення лікування (V.G. Prasad, Р. Abraham, 2017). Лактулоза також є ефективним засобом для лікування післяпологових закрепів. Призначення 15 мл лактулози 1 р/добу з подальшим введенням у підтримуючих дозах 5-15 мл одноразово залежно від частоти дефекації сприяє швидкому усуненню закрепу та не викликає небажаних побічних явищ (Р. Huang et al., 2016).

Ураження печінки різного походження

Метотрексат є відомим протизапальним, антипроліферативним та імуносупресивним агентом. Лікування метотрексатом призначають у разі злоякісних пухлин і деяких хронічних запальних захворювань, зокрема псоріазу та ревматоїдного артрити (А.С. Holliday et al., 2013; С.А. Bangert, М.І. Costner, 2007). Однак метотрексат спричиняє низку серйозних побічних ефектів, головним із яких є гепатотоксичність. Високі дози метотрексату здатні зумовити стеатоз, гіпертрофію зірчастих клітин, анізонуклеоз і фіброз печінки (L. Genestier et al., 2000). Зниження гепатотоксичності метотрексату значно покращує самопочуття пацієнта й успішність лікування (G. Sener et al., 2006). Дослідження в експериментах В. Taskin та співавт. (2017) показали, що призначення метотрексату супроводжується зростанням вмісту фактора некрозу пухлин – основного показника системної запальної відповіді, тоді як застосування лактулози знижує концентрацію цієї речовини. Крім того, лактулоза зменшує кількість малонового діальдегіду – маркера окисного стресу. Таким чином, антиоксидантний вплив і пригнічення запалення під дією лактулози забезпечують швидше відновлення печінки після хімічного ураження. Автори відзначили також антифібротичний ефект цього препарату. Лактулоза запобігає всмоктуванню ендотоксинів у кишечнику, знижуючи загальну інтоксикацію та зменшуючи ушкодження печінки (R. Hue, 1991).

Н. Fujimori та співавт. (2017) описали випадок ураження печінки внаслідок еритропоетичної протопорфірії. У хворого віком 21 рік вже протягом 3 років виникали напади болю у животі та періодична жовтяниця. Під час гістологічного дослідження печінки цього пацієнта виявлено аморфні відкладення коричневого кольору в синусоїдальному просторі та значний перипортальний фіброз без ознак гепатиту. Підвищений рівень протопорфірину в сироватці крові та фекаліях і наявність генетичної мутації гена ферохелатази дали змогу встановити правильний діагноз. Для лікування застосовували циметидин і лактулозу. Повторна біопсія через 1,5 року показала істотне зменшення перипортального фіброзу та протопорфіринових відкладень. Автори зробили висновок, що лактулоза пригнічує всмоктування протопорфірину та забезпечує клінічне і гістологічне покращення стану печінки.

Печінкова енцефалопатія

Цироз печінки тільки у США зумовлює більше 36 тис. смертей щорічно (J. Xu et al., 2016). Печінкова енцефалопатія (ПЕ) є одним з найтяжчих ускладнень цирозу, яке значно погіршує якість життя хворих (J.S. Bajaj et al., 2011; S. Elwir, R. Rahimi, 2017). Крім того, розвиток ПЕ

пов'язаний зі зростанням смертності (J. Bustamante et al., 1999). Головну роль у розвитку енцефалопатії при хворобах печінки відіграє аміак (NH_3) – найнебезпечніший азотомісний токсин кишкового пошкодження, що виробляється бактеріями у процесі метаболізму сечовини (Т. Gerber, Н. Schomerus, 2000; E.B. Tapper et al., 2015). Здорова печінка перетворює аміак на глютамін і запобігає потраплянню першого у системний кровообіг. За ушкодження печінки рівень аміаку в крові зростає, оскільки повноцінне перетворення не відбувається (Р. Ferenci, 2017). Крім того, портальна гіпертензія призводить до скидання насиченої аміаком крові з портальної системи прямо у системну циркуляцію без попередньої детоксикації (Т. Gerber, Н. Schomerus, 2000; E.B. Tapper et al., 2015; E.F. Wijdicks, 2016).

Поняття «печінкова енцефалопатія» включає широкий спектр зворотних нейропсихіатричних порушень: погіршення уваги, пам'яті та психомоторних функцій; зміни особистості (апатія, дратівливість); порушення сну; порушення свідомості (ступор, кома); астерикс (Р. Amodio et al., 2004; М. McCrea et al., 1996; J. Wiltfang et al., 1998; S. Montagnese et al., 2014; K. Weissenborn, 1998; J.S. Bajaj et al., 2011).

Лактулозу вперше було використано для лікування ПЕ у 1966 р., та вона і досі залишається базовим засобом для терапії подібних станів. Важливо, що лактулоза є не тільки осмотичним проносним препаратом, а й пребіотиком – засобом, що індукує ріст та активність мікроорганізмів-коменсалів (М.У. Morgan, 2016). У 2014 р. Європейська та Американська асоціації з вивчення печінки (EASL та AASLD) опублікували керівництво, у яких рекомендували застосовувати лактулозу як препарат вибору при ПЕ, а також для вторинної профілактики такого стану (Н. Vilstrup et al., 2014).

Сприятлива дія лактулози при ПЕ відображає здатність цієї речовини знижувати вироблення та всмоктування амонію, що реалізується чотирма шляхами (М.У. Morgan, 2016):

- проносна дія: метаболізм цього невсмоктуваного дисахариду у товстій кишці призводить до зростання інтралюмінального утворення газів, збільшення інтралюмінальної осмоляльності та зниження рН, що загалом зменшує час ороєкального транзиту. Крім того, безпосередня проносна дія лактулози забезпечує видалення азотомісних речовин із ШКТ (Т. Gerber, Н. Schomerus, 2000);
- сприятлива дія на кишкову мікробіоту: цироз асоціюється з дисбіозом і змінами мікробного складу товстої кишки (N. Qin et al., 2014), тоді як невсмоктувані дисахариди (лактюлоза) чинять сприятливий вплив на кишковий мікробний склад (O. Riggio et al., 1990; J.S. Bajaj et al., 2012). Введення лактулози закислює середовище кишечника та запобігає росту бактерій, що продукують NH_3 . Крім того, кисле середовище також зумовлює окиснення NH_3 до амонію (NH_4^+), який не всмоктується, відповідно, знижуючи аміачне навантаження;
- захоплення амонію бактеріями: зміни інтралюмінального рН призводять до потрапляння іонів амонію з кровотоку у товсту кишку. У її просвіті амоній захоплюють бактерії, що застосовують цю речовину як джерело азоту для синтезу білків (F.L. Weber et al., 1987);
- зниження продукування амонію в кишечнику: лактулоза пригнічує активність глютамінінази та перешкоджає захопленню глютаміну клітинами тонкої кишки, запобігаючи його подальшому перетворенню на амоній (P.A. van Leeuwen et al., 1988).

Згідно з оглядом Кокранівської бази даних (2016), призначення лактулози хворим з ПЕ забезпечує суттєві переваги порівняно з плацебо чи відсутністю втручання, зменшуючи кількість повторних госпіталізацій. Той самий огляд показав, що у хворих, які застосовували лактулозу, відзначалась нижча частота розвитку ускладнень хвороби печінки, в тому числі печінкової недостатності, гепаторенального синдрому, кровотеч із варикозно розширених вен (L.L. Gluud et al., 2016). Дозування лактулози при ПЕ слід розпочинати з 25 мл сиропу через кожні 1-2 год до досягнення щонайменше 2 дефекацій із виділенням

м'якого калу. Згодом дозування титрують до підтримки 2-3 випорожнень щодня (Н.О. Conn, 1993).

Крім лікування лактулозу призначають для підтримки ремісії після ПЕ та первинної профілактики енцефалопатії. У дослідженні Р. Sharma та співавт. (2012) спостереження за пацієнтами з цирозом печінки впродовж 12 міс показало, що ПЕ виникла в 11% хворих, яким призначали лактулозу, та 28% пацієнтів, які приймали плацебо. Застосування лактулози ефективне і для вторинної профілактики ПЕ (А. Liu et al., 2017). В.С. Sharma та співавт. (2009) продемонстрували, що після корекції ПЕ в групі хворих, які приймали лактулозу, повторний розвиток енцефалопатії відзначено у 19,6% пацієнтів, а в групі плацебо – у 46,8%. Виражені ефекти лактулози як засобу вторинної профілактики проявляються через 4 міс лікування. Примітно, що лікування лактулозою здатне усувати пов'язані з ПЕ порушення сну та значно покращувати якість життя (J. Singh et al., 2017).

Інші види патології (гіперхолестеринемія, жовчнокам'яна хвороба, пухлини ШКТ, хвороби нирок)

Лактулоза є не лише проносним препаратом, а й ефективним засобом для корекції гіперхолестеринемії, профілактики формування холестеринових жовчних каменів і запобігання розвитку колоректальних аденом і карцином. Механізми цих ефектів полягають у зміні обміну жирів і жовчних кислот. Крім того, є повідомлення про покращення толерантності до глюкози під впливом цієї речовини. Лактулоза зменшує кількість патогенних бактерій, стимулює розвиток біфідус-флори; знижує продукування та всмоктування ендотоксинів. Цей подвійний механізм дії – активація корисної флори та гальмування розвитку патогенної – є запорукою успішного застосування лактулози як при інфекційних, так і при ідіопатичних запальних захворюваннях кишечника (Н. Huchzermeyer, С. Schumann, 1997).

В експерименті на тваринах було показано, що вживання лактулози супроводжується меншою частотою формування холестеринових жовчних каменів, ніж у контрольній групі. Крім того, автори відзначили зниження сироваткової концентрації холестерину в групі лактулози (O.D. Rotstein et al., 1981). Патогенетичною основою утворення холестеринових жовчних каменів є надлишкова секреція холестерину печінкою та хронічна суперсатурація жовчі. На розвиток жовчнокам'яної хвороби впливають також інші несприятливі фактори: погіршення моторики та скоротливості жовчного міхура, розвиток стазу жовчі; біохімічні порушення у міхуровій жовчі (надлишкова кількість білка, дезоксихолевої кислоти, швидка кристалізація холестерину); повільний тонко- та товстокишковий транзит. Призначення лактулози прискорює цей транзит із відповідним зменшенням утворення дезоксихолатів і зниженням насичення жовчі холестерином (G.P. VanBerge-Henegouwen et al., 1997). Вищезазнані ефекти, в свою чергу, зменшують імовірність формування жовчних каменів холестеринового походження.

Хронічні хвороби нирок – важлива проблема громадського здоров'я, поширеність термінальних стадій цих хвороб постійно зростає (National Kidney Foundation, 2002). У 1971 р. для лікування уремії у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю вперше було застосовано лактулозу. Призначення лактулози забезпечує сталу детоксикацію на тлі хорошої переносності та відсутності значних побічних явищ (С.-J. Lin et al., 2016).

Нормолакт – нагійний і дієвий препарат лактулози

Препарат лактулози Нормолакт (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») призначають із метою регуляції фізіологічного ритму кишечника (у разі закрепів, у тому числі при цукровому діабеті та після пологів); при станах, що потребують полегшення дефекації (геморой, післяопераційні стани); для лікування та профілактики ПЕ. Хоча сьогодні це і не представлено у переліку показань, Нормолакт може чинити сприятливу дію при гострих кишкових інфекціях, жовчнокам'яній хворобі, гіперхолестеринемії.

Ефектами Нормолакту є нормалізація добового ритму випорожнень, регуляція їх кількості й об'єму, створення оптимальних умов для росту біфідобактерій, пригнічення розмноження патогенних мікроорганізмів, активація захоплення токсичних іонів амонію бактеріями товстої кишки. Така дія Нормолакту обґрунтовує його призначення при широкому спектрі патологічних станів ШКТ і нирок, а також у разі гіперхолестеринемії – провідного фактора ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



НОРМОЛАКТ

Відчуй легкість

Lactulose

- Нормалізація роботи кишечника
- Біфідогенна активність: сприяє зростанню біфідо- та лактобактерій, пригнічує протеолітичну мікрофлору
- М'який проносний ефект
- Детоксикуюча дія
- Не викликає звикання
- Безпечний з перших днів життя



Вікова група	Початкова добова доза, мл	Підтримуюча добова доза, мл
Діти віком до 1 року	5	5
Діти віком від 1 до 6 років	5-10	5-10
Діти віком від 7 до 14 років	15	10-15
Дорослі та діти старше 14 років	15-45	15-30

* Для дітей віком до 1 року препарат відмірюють відповідно до шкали, позначеної на мірній ложці. Всю добову дозу краще приймати в один прийом вранці під час їди. Можливо змішування із фруктовими та овочевими соками або харчовими сумішами.

НОРМОЛАКТ Сироп.

Фармакотерапевтична група: Код АТС А06А D11. Осмотичні проносні засоби. Лактулоза. **Склад:** 1 мл препарату містить 670 мг лактулози. Показання для застосування: запори; стани, що потребують полегшення дефекації: портосистемна печінкова енцефалопатія. **Протипоказання:** підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату; непереносимість галактози, недостатність лактази, синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції; гострий біль в абдомінальній ділянці невідомого походження; нудота, блювання; шлунково-кишкова непрохідність/стеноз кишечника; ректальні кровотечі; тяжке зневоднення. **Побічні ефекти.** Нормолакт зазвичай добре переноситься, але інколи під час лікування (переважно на початку) можуть виникнути: метеоризм; нудота; блювання; діарея (якщо дози надто високі).

Категорія відпуску. Без рецепта. Р/п. Моз. України № UA/6468/01/01 від 04.07.2017р.

Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.



Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»,
03134 Україна, м. Київ, вул. Миру, 17.
Тел.: (044) 205-41-23, (044) 497-71-40

Фасування із форми «in bulk»
фірми-виробника «Fresenius Kabi
Austria GmbH», Австрія

БХФЗ  bсpp
www.bcpp.com.ua

ХАРВОНІ / HARVONI®

ледіпасвір 90 мг + софосбувір 400 мг



ПЕРШИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕПАТИТУ С
(ГЕНОТИП 1) F0-F4 (КОМПЕНСОВАНИЙ) У ДОРΟΣЛИХ
У ДОЗУВАННІ ОДНА ТАБЛЕТКА ОДИН РАЗ НА ДОБУ¹⁻⁴

1 ДО 99% ВИЛІКОВУВАННЯ СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ З ВІРУСОМ ГЕПАТИТУ С (генотип 1)¹⁻³

Стабільно високі показники виліковування в 94–99% за результатами базових досліджень 3-ї фази^{1,5-7}

2 99% ЗАВЕРШЕНИХ КУРСІВ ЛІКУВАННЯ ТРИВАЛІСТЮ ДО 12 ТИЖНІВ^{1,5-7}

≤1% пацієнтів припинили лікування препаратом ХАРВОНІ через побічні реакції¹

3 ОДНА ТАБЛЕТКА НА ДОБУ^{1,4}

Спосіб застосування для більшості пацієнтів з гепатитом С (генотип 1) – 1 таблетку на добу¹

1. HARVONI® Summary of Product Characteristics, June 2015. 2. Рівень виліковування в 99% спостерігався в дослідженні ION-1 серед пацієнтів з вірусом гепатиту С (генотип 1), які раніше не отримували лікування та застосовували препарат ХАРВОНІ протягом 12 тижнів. У дослідженнях ION показники сталої вірусологічної відповіді в 94–99% спостерігали серед пацієнтів з вірусом гепатиту С (генотип 1), які застосовували препарат ХАРВОНІ протягом 8–24 тижнів. 3. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C. 2015. Available at <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>. Accessed July 2015. EASL (Європейська асоціація з вивчення печінки) визначає виліковування як досягнення сталої вірусологічної відповіді SRV12. 4. При застосуванні препарату ХАРВОНІ пропонується режим, що передбачає прийом 1 таблетки без застосування рибавіріну для більшості пацієнтів з вірусним гепатитом С (генотип 1), за виключенням пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки або до чи після трансплантації печінки. 5. *Afdhal N. et al. // N. Engl. J. Med.* – 2014. – V. 370 (20). – P. 1889–1898. 6. *Afdhal N. et al. // N. Engl. J. Med.* – 2014. – V. 370 (16). – P. 1483–1493. 7. *Kowdley K.V. et al. // N. Engl. J. Med.* – 2014. – V. 370 (20). – P. 1879–1888.

ХАРВОНІ • Склад: діючі речовини: ледіпасвір, софосбувір; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 90 мг ледіпасвіру та 400 мг софосбувіру; **допоміжні речовини.** **Фармакотерапевтична група.** Протівірусні засоби прямої дії. Код АТХ. J05A X65. **Фармакологічні властивості.** Ледіпасвір – інгібітор ВГС, мішенню якого є білок NS5A ВГС, необхідний для реплікації РНК та збирання віріону ВГС. Дослідження *in vitro* з вибіркової та перехресної резистентності показали, що ледіпасвір діє на NS5A, як на об'єкт свого впливу. Софосбувір – пангенотиповий інгібітор РНК-залежної РНК-полімерази NS5B ВГС, необхідної для реплікації вірусу. Софосбувір – це нуклеотидна депо-форма, яка в результаті внутрішньоклітинного метаболізму перетворюється у фармакологічно активний уридинаналоговий трифосфат (GS-461203), що може включатися до РНК ВГС полімеразою NS5B та відігравати роль термінатору синтезу. **Показання.** Лікування хронічного гепатиту С (ХГС) в дорослих пацієнтів. Стосовно генотип-специфічної активності вірусу гепатиту С (ВГС) див. розділи «Особливі заходи безпеки» та «Фармакодинаміка». **Протипоказання.** Гіперчутливість до активних компонентів або будь-якої допоміжної речовини. Сумісне застосування із розувастатином або препаратами звіробою (*Hypericum perforatum*). **Побічні реакції.** Втомлюваність та головний біль, зниження рівня гемоглобіну до <10 г/дл та <8,5 г/дл протягом лікування спостерігалося в 39% та 13% пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір з рибавірином, відповідно. Серцева аритмія – випадки важкої брадикардії та блокади серцевої провідності спостерігалися у випадку застосування препарату Харвоні разом з аміодароном та/або іншими препаратами, які знижують частоту серцевих скорочень (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливі заходи безпеки»). **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30°C. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. **Виробник.** Гілеад Сайєнсиз Айленд ІОС / Gilead Sciences Ireland UC. **Р.П. МОЗ України:** UA/15873/01/01 від 29.03.2017. **Представник:** Представництво «Дельта Медікел Промоушнз АГ» в Україні: 08132, м. Вишневе, вул. Чорновола, 43; тел. (044) 585-00-41.

Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація про лікарський засіб. Характеристики та лікувальні властивості лікарського засобу. Інформація призначена для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Дата оформлення: жовтень, 2016. Торгова марка «GILEAD», логотипи «GILEAD» і «HARVONI» є торговими марками корпорації «Gilead Sciences, Inc.» або пов'язаних з нею компаній. © 2016 Gilead Sciences, Inc. Усі права застережені. AO&EM 09/16.