



Гастроентерологія

Гепатологія

Колопроктологія



№ 2 (48)

травень 2018 р.

15 000 примірників*

Передплатний індекс 37635



Член-кореспондент
НАМН України
Наталія Харченко

Національна школа
гастроентерологів,
гепатологів України
відзначила 20-й ювілей

Читайте на сторінці **7**

Доктор медицинских наук,
профессор
Марина Щербина

Лионский консенсус:
оценка возможностей
современной диагностики
гастроэзофагеальной
рефлюксной болезни

Читайте на сторінці **18**

Доктор медицинских наук,
профессор
Сергей Ткач

Эпидемиология,
патогенез, диагностика
и лечение
медикаментозно-
индуцированных
поражений печени

Читайте на сторінці **31**

Доктор медицинских наук
Елена Колесникова

Саркопения при
заболеваниях печени:
от механизма развития
к диагностике и лечению

Читайте на сторінці **28**

Доктор медицинских наук
Алексей Гриднев

Неалкогольная жировая
болезнь поджелудочной
железы: современное
состояние вопроса

Читайте на сторінці **38****Пангрол® 25000**

Порошок з підшлункових залоз свиней

**БЕЗ ЖОВЧІ**

**Пангролу ферменти –
для травлення
вагомими аргументами**

- Сучасний поліферментний препарат
- Зручна лікарська форма
- Містить свинячий панкреатин
- Для пацієнтів із екзокринною недостатністю підшлункової залози

UA-Pangrol_01-2018-UK-реклам. Затверджено 26.04.2018.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Склад лікарського засобу: Пангрол® 25000 має ліполітичну активність 25000 ОД 6.Ф., амплілітичну активність 22500 ОД 6.Ф., протеолітичну активність 1250 ОД 6.Ф. Лікарська форма. Капсули тверді з кишковорозчинними міні-таблетками. Показання для застосування. Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, м'яса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та інші. Побічні ефекти. Біль у животі, нудота, діарея та інші. Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІАГ. Місцезнаходження. Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина. Представництво – «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ТіОХ». Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89. Реклама безрецептурного лікарського засобу. Перед використанням обов'язково ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування препарату від 08.11.2017 № 1389. Не UA/6763/01/02 Пангрол® 25000 та проконсультуйтеся з лікарем.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ
ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

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 дослідженні 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. 1879–1888. 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 (HARVONI®). Склад: діючі речовини: ледіпасвір, софосбувір; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 90 мг ледіпасвіру та 400 мг софосбувіру; допоміжні речовини: коповідон, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармеллоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат; оболонка таблетки: полівініловий спирт частково гідролізований, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Основні фізико-хімічні властивості: білі ромбовидні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рельєфним надписом «GS» з одного боку та «7985» з протилежного. Фармакотерапевтична група. Протівірусні засоби прямої дії. Код АТХ: J05A X65. Фармакодинаміка. Ледіпасвір – інгібітор ВГС, мішенню якого є білок NS5A ВГС, необхідний для реплікації РНК та збирання віріона ВГС. Фармакокінетика. Після перорального прийому ледіпасвіру/софосбувіру ВГС-інфікованими пацієнтами медіана максимальної концентрації ледіпасвіру в плазмі крові спостерігалася через 4,0 години після введення. Показання. Препарат Харвоні показаний для лікування хронічного гепатиту С (ХГС) у дорослих пацієнтів. Протипоказання. Печінкова недостатність до активних компонентів або будь-якої допоміжної речовини. Особливості застосування. Застосування у період вагітності або годування груддю. Жінки репродуктивного віку / контрацепція в чоловіків та жінок. Дозування. Рекомендована доза Харвоні складає одну таблетку 1 раз на добу, під час їди або незалежно від прийому їжі. Пацієнтам з декомпенсованим цирозом рибавірін слід приймати у початковій дозі 600 мг, наведений у розділеній добовій дозі. За достатньої переносимості препарату у початковій дозі допускається титрування дози до максимуму 1000–1200 мг на добу (1000 мг, якщо маса тіла пацієнта <75 кг; та 1200 мг, якщо маса тіла пацієнта ≥75 кг). За недостатньої переносимості препарату у початковій дозі її необхідно зменшити за клінічними показаннями, виходячи з рівня гемоглобіну. Діти. Безпечність препарату Харвоні для дітей та підлітків віком до 18 років не вивчена. Дані відсутні. Можлива побічна дія. Частка пацієнтів, які достроково припинили лікування через небажані явища, складала 0%, <1% та 1% серед пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір протягом 8, 12 та 24 тижнів відповідно; <1%, 0% та 2% серед пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір + рибавірін у складі комбінованої терапії протягом 8, 12 та 24 тижнів, відповідно. Небажані реакції, що спостерігалися при застосуванні Харвоні: дуже часто – головний біль, втомиваність, часто – висип на шкірі, набряк квінке. Термін придатності. Зроки. Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30°C. Зберігати в недоступному для дітей місці. Виробник. Гілеад Сайенсиз Айленд ЮС / Gilead Sciences Ireland UC. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності: ІДА Бізнес і Технологік Парк, Каррігтохілл, Ко. Корк, Ірландія / IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland. Заявник. Гілеад Сайенсиз, Інк./Gilead Sciences, Inc. Місцезнаходження заявника: 333 Лайксайд Драйв, Фостер Сіті, Каліфорнія, США / 333 Lakeside Drive, Foster City, California, USA. Дата останнього перегляду: 13.03.2018. 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.

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.





Новая эра в лечении вирусного гепатита С: рекомендации EASL-2018

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (HCV), в настоящее время является одной из основных причин развития хронических заболеваний печени. Согласно последним экспертным оценкам, HCV инфицированы около 71 млн человек в мире (Polaris Observatory HCV Collaborators, 2017; European Union HCV Collaborators, 2017). В последние годы в лечении HCV-инфекции был совершен впечатляющий прорыв – благодаря значительному расширению фундаментальных научных знаний о патофизиологии заболевания и биологии самого вируса были разработаны высокоэффективные инновационные противовирусные препараты прямого действия (ППД), и вирусный гепатит С (ВГС) из категории хронического заболевания перешел в разряд тех вирусных инфекций, которые можно полностью излечить. Начало 2018 г. ознаменовалось важным и долгожданным событием для всех клиницистов, занимающихся ведением пациентов с HCV-инфекцией: в авторитетном издании Journal of Hepatology были опубликованы новые рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) по лечению ВГС, внимательное ознакомление с которыми, безусловно, необходимо всем инфекционистам, гастроэнтерологам и гепатологам. В этом контексте нелишним будет напомнить, что в Украине, согласно приказу Министерства здравоохранения Украины от 29.12.2016 № 1422 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751», международные рекомендации теперь имеют равную юридическую силу с национальными протоколами. Предлагаем читателям краткий обзор основных положений этого фундаментального документа с акцентом на те предлагаемые режимы лечения и включенные в них лекарственные препараты, которые уже зарегистрированы и успешно применяются в Украине либо находятся на финальном этапе регистрации. Рекомендации приведены в соответствии с общеизвестной системой оценки, разработки и изучения рекомендаций GRADE – с указанием их силы (строгая рекомендация – 1, слабая рекомендация – 2) и качества доказательной базы (высокое – А, среднее – В, низкое – С).

Цели лечения ВГС и конечные критерии оценки его эффективности

Цель терапии ВГС – полное излечение пациентов с HCV-инфекцией, что позволяет решить следующие задачи:

- 1) предотвратить осложнения ВГС, включая некроз и воспаление печени, фиброз, цирроз, декомпенсацию цирроза, развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), тяжелые внепеченочные проявления и смертельный исход;
- 2) улучшить качество жизни пациента и устранить стигматизацию;
- 3) предотвратить дальнейшую передачу HCV (A1).

Конечной точкой терапии является достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), который определяется как отсутствие обнаружения РНК HCV в сыворотке или плазме крови через 12 недель (УВО12) или 24 недели (УВО24) после окончания лечения (при выполнении данного анализа с использованием чувствительного молекулярного метода с нижней границей определения ≤ 15 МЕ/мл; A1). Учитывая, что конкордантность УВО12 и УВО24 превышает 99%, оба этих показателя приняты регуляторными органами Европы и США в качестве конечных критериев оценки эффективности терапии при HCV-инфекции.

Долгосрочные исследования показали, что достижение УВО соответствует окончательному излечению HCV-инфекции в подавляющем большинстве случаев (M.G. Swain et al., 2010).

Невыявляемый ядерный антиген HCV через 24 недели после окончания терапии может использоваться в качестве альтернативного тестированию на РНК HCV конечного критерия оценки эффективности терапии у тех пациентов, у которых данный антиген определялся до начала лечения (A1). У пациентов с прогрессирующим фиброзом (стадия F3 по шкале METAVIR) и циррозом печени (стадия F4) достижение УВО снижает частоту декомпенсации и уменьшает (но не нивелирует) риск развития ГЦК, поэтому наблюдение за такими пациентами обязательно должно быть продолжено (A1).

Показания к лечению: кого следует лечить?

Следует лечить всех пациентов с HCV-инфекцией (ранее не получавших лечения и уже получавших его, но не достигших УВО), которые хотят лечиться и не имеют противопоказаний к терапии (A1). Лечение обычно не рекомендуется пациентам с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни ввиду сопутствующих заболеваний, не связанных с поражением печени (B2).

Назначение лечения необходимо безотлагательно рассмотреть у следующих категорий пациентов (A1):

- с выраженным фиброзом (стадии F2 или F3 по шкале METAVIR) или циррозом печени (стадия F4 по шкале METAVIR) – как компенсированным (класс А по классификации Чайлда – Пью),

так и декомпенсированным (класс В или С по классификации Чайлда – Пью);

- с клинически значимыми внепеченочными проявлениями ВГС (например, с симптомным васкулитом, ассоциированным со смешанной HCV-связанной криоглобулинемией, HCV-связанной иммунокомплексной нефропатией и неходжкинской В-клеточной лимфомой);
- с рецидивом ВГС после пересадки печени;
- с риском быстрого прогрессирования заболевания печени ввиду наличия сопутствующей патологии (реципиентов пересаженного солидного органа или стволовых клеток, лиц, коинфицированных вирусом гепатита В (HBV), пациентов с сахарным диабетом);
- с высоким риском передачи HCV другим лицам (потребители инъекционных наркотиков; мужчины, вступающие в половые контакты с мужчинами с высокорискованным сексуальным поведением; женщины репродуктивного возраста, планирующие беременность; пациенты, которым проводится гемодиализ; заключенные в тюрьмах).

Доступные лекарственные препараты

ППД, доступные в Европе и в Украине для лечения ВГС по состоянию на 2018 г. (отметим, что выведение на рынок комбинации софосбувир/велпатасвир ожидается уже в ближайшее время), перечислены в таблице.

Ниже описаны фармакокинетические профили данных препаратов.

Софосбувир

Приблизительно 80% софосбувира экскретируется почками, тогда как 15% выводится с калом. Большая часть дозы софосбувира, выделяемого с мочой, является полученным путем дефосфорилирования нуклеозидным метаболитом GS-331007 (78%), а 3,5% выводится в неизменном виде. Почечный клиренс является основным путем элиминации GS-331007, при этом значительная его часть активно секретируется. С учетом этого в настоящее время ни одна рекомендованная доза софосбувира не может быть назначена пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²) или с терминальной стадией болезни почек из-за значительного (до 20 раз) повышения содержания в плазме крови GS-331007. Однако накапливаются данные о возможно безопасном использовании схем на основе софосбувира у пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м², в том числе у пациентов, проходящих процедуру гемодиализа. Содержание софосбувира в плазме крови существенно не изменяется у пациентов с легкой печеночной недостаточностью, но оно увеличивается в 2,3 раза у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью.

Софосбувир хорошо переносится в течение 12-24 недель приема. Наиболее частыми нежелательными явлениями ($\geq 20\%$), наблюдаемыми при применении

препарата в комбинации с рибавирином, были утомляемость и головная боль.

Софосбувир/ледипасвир

Ледипасвир в неизменном виде выводится преимущественно с желчью (основной путь экскреции), в то время как с мочой выводится лишь около 1% препарата (второстепенный путь экскреции). После приема софосбувира/ледипасвира средние периоды полувыведения софосбувира и его основного метаболита GS-331007 составляли 0,5 и 27 ч соответственно. Ни софосбувир, ни ледипасвир не являются субстратами для транспортеров печеночного захвата; GS-331007 не является субстратом для почечных транспортеров.

Содержание ледипасвира в плазме крови (площадь под фармакокинетической кривой – AUC) было сходным у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью и у пациентов контрольной группы с нормальной функцией печени. Популяционный фармакокинетический анализ у пациентов, инфицированных HCV, показал, что цирроз печени (в том числе декомпенсированный) не оказывает клинически значимого влияния на содержание ледипасвира в плазме крови.

Хотя для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью не требуется коррекции дозы софосбувира и ледипасвира, безопасность комбинации софосбувир/ледипасвир не оценивалась у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) или терминальной стадией болезни почек, требующей гемодиализа. Однако сейчас появляется все больше доказательств о приемлемом соотношении пользы и риска у данной категории пациентов. По сравнению с пациентами с нормальной почечной функцией (рСКФ > 80 мл/мин/1,73 м²), AUC софосбувира была на 61, 107 и 171% выше у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточностью, тогда как AUC GS-331007 – на 55, 88 и 451% выше соответственно. Таким образом, у пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью не требуется какой-либо коррекции дозы, однако в настоящее время не могут быть даны какие-либо рекомендации в отношении дозирования у пациентов с тяжелым нарушением почечной функции (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) или с терминальной стадией болезни почек.

Наиболее распространенными нежелательными явлениями, о которых сообщалось при приеме этого комбинированного препарата, были утомляемость и головная боль.

Софосбувир/велпатасвир

Велпатасвир метаболизируется *in vitro* изоферментами CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4. Однако из-за медленного метаболизма большая часть лекарственного препарата в плазме крови остается в неизменном виде. Важно отметить, что велпатасвир транспортируется белками Р-гр и BCRP и в меньшей степени с участием транспортного полипептида органических анионов (OATP) 1B1. Экскреция неизмененного велпатасвира с желчью является основным путем его элиминации. Медиана периода полувыведения велпатасвира после приема комбинации софосбувир/велпатасвир составляет приблизительно 15 ч.

Содержание велпатасвира в плазме крови (AUC) у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью является аналогичным таковому у лиц с нормальной функцией печени. Цирроз печени (включая декомпенсированный) не оказывает клинически значимого влияния на содержание велпатасвира в плазме крови согласно данным популяционного фармакокинетического анализа с участием у HCV-инфицированных лиц.

Продолжение на стр. 10.

Таблица. Некоторые ППД для лечения ВГС, одобренные в Европе по состоянию на 2018 г. и рекомендованные в этом документе		
Продукт	Форма выпуска	Дозирование
Пангенотипические препараты или комбинации препаратов		
Софосбувир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира	Одна таблетка один раз в сутки
Софосбувир/велпатасвир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира и 100 мг велпатасвира	Одна таблетка один раз в сутки
Генотип-специфические препараты или комбинации препаратов		
Софосбувир/ледипасвир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира	Одна таблетка один раз в сутки
Паритапревир/омбитасвир/ритонавир	Таблетки, содержащие 75 мг паритапревира, 12,5 мг омбитасвира и 50 мг ритонавира	Две таблетки один раз в сутки
Дасабувир	Таблетки, содержащие 250 мг дасабувира	Одна таблетка два раза в сутки (утром и вечером)

URSODEOXYCHOLIC ACID

УРСОХОЛ®

50/100
КАПСУЛ

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця



ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА
КОМПАНІЯ РОКУ*

* За результатами конкурсу споживачів
«Вибір року» в Україні 2016, 2017
www.choice-of-the-year.com.ua

ВІЛЬНИЙ РУХ ЖОВЧІ!

ЗНИЖУЄ НАСИЧЕНІСТЬ
ЖОВЧІ ХОЛЕСТЕРИНОМ¹

ПОКРАЩУЄ СЕКРЕТОРНУ
ЗДАТНІСТЬ ГЕПАТОЦИТІВ¹

ЕФЕКТИВНИЙ ПРИ
ЗАХВОРЮВАННЯХ
ПЕЧІНКИ ТА ХОЛЕСТАЗІ¹

ЯКІСТЬ
ПІДТВЕРДЖЕНО
СЕРТИФІКАТОМ
GMP

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 А05А А02. Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. Код АТС А05В. **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 декомпенсованого цирозу печінки. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Гостре запалення жовчного міхура. Гостре запалення або непрохідність жовчних проток. Застосування хворим із жовчним міхуром, що не візуалізується рентгенологічними методами, з кальцифікованими каменями жовчного міхура, з порушенням скоротливості жовчного міхура, з частими жовчними коликами. Цироз печінки у стадії декомпенсації.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Незначну кількість урсодеооксихолієвої кислоти знайдено у жовчі людини. Після перорального застосування урсодеооксихолієва 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 урсодеооксихолієвою кислотою, покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами. **Побічні реакції:** пастоподібні випороження або діарея, при лікуванні первинного біліарного цирозу – можливий абдомінальний біль з локалізацією у правому підребер'ї, кальцифікація жовчних каменів, при терапії розвинених стадій первинного біліарного цирозу – декомпенсація печінкового цирозу, яка частково регресувала після припинення лікування, реакції гіперчутливості, у тому числі: висипання, свербіж, кропив'янка. **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 РОЗПОВСЮДЖУЄТЬСЯ ВИКЛЮЧНО НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

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



Е.Ю. Губская, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой терапии, инфекционных болезней и дерматовенерологии последипломного обучения Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

Хронический атрофический гастрит: современные представления и реальные возможности лечения больных

Хронический атрофический гастрит (ХАГ) – мультифакторное заболевание, которое характеризуется прогрессирующим развитием атрофических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) с уменьшением количества желез. ХАГ представляет собой предраковое состояние, наличие которого значительно повышает риск последующего развития у пациента рака желудка (РЖ). Согласно действующей Сиднейской системе классификации гастрита (Sydney System Classification, впервые предложена в 1990 г., обновлена в 1994 г.), ставшей первой с момента открытия в 1982 г. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) подробной классификационной системой данного заболевания, выделяют 2 основные формы ХАГ: мультифокальный атрофический гастрит и аутоиммунный атрофический гастрит.

Считается, что аутоиммунный атрофический гастрит обусловлен образованием аутоантител к париетальным клеткам и поражает преимущественно тело желудка, а развитие мультифокального атрофического гастрита ассоциировано с *H. pylori*, вредным воздействием различных экзогенных факторов и особенностями питания. Установлено, что ключевой и универсальной гистологической характеристикой обеих указанных форм ХАГ является метаплазия СОЖ. Поэтому в настоящее время для их обозначения рекомендуется использовать общий термин «метапластический»: аутоиммунный метапластический атрофический гастрит и экзогенный мультифокальный метапластический атрофический гастрит.

Именно метаплазия (преимущественно кишечная), выявляемая в биоптатах СОЖ, взятых у пациентов с ХАГ, высокорелевантна в плане как патогенеза этого заболевания, так и его осложнений (таких как пернициозная анемия, дисплазия и РЖ). Последовательность событий, с течением времени приводящих к развитию аденокарциномы желудка (нормальная слизистая оболочка → атрофический гастрит → кишечная метаплазия (КМ) → дисплазия → аденокарцинома кишечного типа), была описана Р. Correa еще в 1988 г. и хорошо известна как каскад Корреа. Учитывая значение ХАГ как предракового состояния, становится очевидным, почему с момента установления этого факта и до настоящего времени

не ослабевает интерес, проявляемый учеными и клиницистами к возможностям профилактики и лечения данного заболевания. Так, в ходе проведенного Y.S. Park и соавт. в 2008 г. многоцентрового проспективного клинического исследования с участием 389 человек была предпринята попытка установить факторы риска развития ХАГ и КМ. Анализ полученных результатов убедительно подтвердил, что наиболее важными общими факторами риска развития ХАГ и КМ выступают инфекция *H. pylori* и возраст (≥61 года). Важнейшими факторами риска развития ХАГ оказалась вирулентность *H. pylori* (положительный результат анализа на наличие антигенов CagA и VacA), а также локализация *H. pylori* в антруме и теле желудка. В развитии КМ, помимо инфицирования *H. pylori* и пожилого возраста, значимую роль играло употребление очень острой пищи, курение в анамнезе, а также повышение уровня провоспалительных факторов, в частности интерлейкина (IL)-10-592. Примечательно, что IL6-572 G, напротив, характеризовался протективными свойствами в плане развития КМ.

Особенности патогенеза ХАГ и прогнозирование канцерогенеза

С позиций патогенеза выделяют 2 основных пути формирования атрофии СОЖ:

1) непосредственная деструкция железистого аппарата желудка или деструкция на фоне хронического воспаления;

2) избирательная деструкция специализированных эпителиоцитов в условиях сохранения стволовых клеток, триггерами которой выступают инфекция *H. pylori*, аутоиммунные реакции, химические и медикаментозные воздействия (в том числе желчные кислоты – ЖК, нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП) и др.

В последнее время все большее значение придается синергичному воздействию различных факторов, способных повреждать СОЖ, и в первую очередь – сочетанному пагубному воздействию на нее *H. pylori* и ЖК. Так, под воздействием бактериальной фосфолипазы *H. pylori* ослабевают гидрофобные защитные свойства желудочной слизи и уменьшается толщина слизистого слоя, что облегчает реализацию прямого повреждающего действия на слизистую оболочку ЖК и других химических факторов. При этом повреждающий эффект ЖК зависит от их концентрации, конъюгации и значения интрагастрального pH: в кислой среде СОЖ активно повреждают тауриновые конъюгаты ЖК, в нейтральной и слабощелочной – неконъюгированные ЖК. Кроме того, при наличии в желудке желчи усиливается агрессивность таких «классических» повреждающих агентов, как НПВП, ацетилсалициловая кислота и факторы патогенности *H. pylori*.

Что же касается риска канцерогенеза, то к сожалению, Сиднейская система классификации гастритов и гастропатий, несмотря на широкое использование в клинической практике, не дает возможности его прогнозировать. В этом контексте существенным шагом вперед стало появление в 2008 г. классификационной шкалы OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment), учитывающей степень атрофических

изменений СОЖ (от отсутствия до тяжелой атрофии), их локализацию (анtrum, тело желудка) и на основании этого выделяющей гистологические фенотипы для прогнозирования низкого либо высокого риска канцерогенеза.

Профилактические и терапевтические стратегии

Ключевая цель профилактики и лечения ХАГ и КМ – снижение распространенности РЖ в популяции. Поскольку доказано, что ключевым этиопатогенетическим фактором развития данных предраковых состояний выступает инфекция *H. pylori*, ни у кого не вызывает сомнений, что основной стратегией профилактики РЖ должна быть ее эрадикация. Вместе с тем комплексный подход к ведению пациентов с ХАГ и КМ предусматривает также выявление и коррекцию других вышеупомянутых триггеров и факторов риска (C.A.Gonzales, A. Agudo et al., 2012).

Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что эрадикация *H. pylori* до формирования КМ может быть эффективна в снижении риска развития РЖ (J.G. Fox, T.C. Wang, 2001), однако вопрос о том, насколько она способна повлиять на естественное течение уже имеющейся КМ, остается открытым. Результаты длительного (6–7 лет) наблюдения за пациентами с ХАГ тела желудка и КМ (n=179/106 соответственно; E. Lahner et al., 2005) показали, что в течение этого периода атрофия слизистой оболочки тела желудка и КМ продолжали персистировать независимо от наличия инфекции *H. pylori*. При этом у 8% пациентов развились неопластические изменения (P<0,0001). В более поздних исследованиях (2010) было установлено, что через год после эрадикации *H. pylori* восстановление СОЖ было достигнуто лишь у 13,3% пролеченных пациентов, частичное регрессирование воспалительных изменений – у 58,6%. При этом у 28,2% пациентов сохранялось исходное воспаление – этот факт авторы связали с повышенной активностью ферментов циклооксигеназы (ЦОГ) и индуцируемой синтазы оксида азота.

В 2012 г. в журнале Endoscopy M. Dinis-Ribeiro и соавт. были опубликованы Рекомендации по ведению предраковых состояний и повреждений слизистой оболочки желудка (MAPS), разработанные экспертами Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE), Европейской группы по изучению *H. pylori* (EHSG), Европейского общества патологии (ESP) и Португальского общества эндоскопических исследований желудочно-кишечного тракта (SPED). В этом документе подчеркивается, что ХАГ, КМ и дисплазия желудочного эпителия (рис. 1) отмечаются достаточно часто и несомненно ассоциированы с повышенным риском РЖ. Поэтому в случае их выявления необходимо адекватное установление точной стадии патологического процесса, а также динамическое клинико-лабораторно-инструментальное наблюдение за пациентами в соответствии с предложенным экспертами алгоритмом (рис. 2).

Продолжение на стр. 6.



Е.Ю. Губская

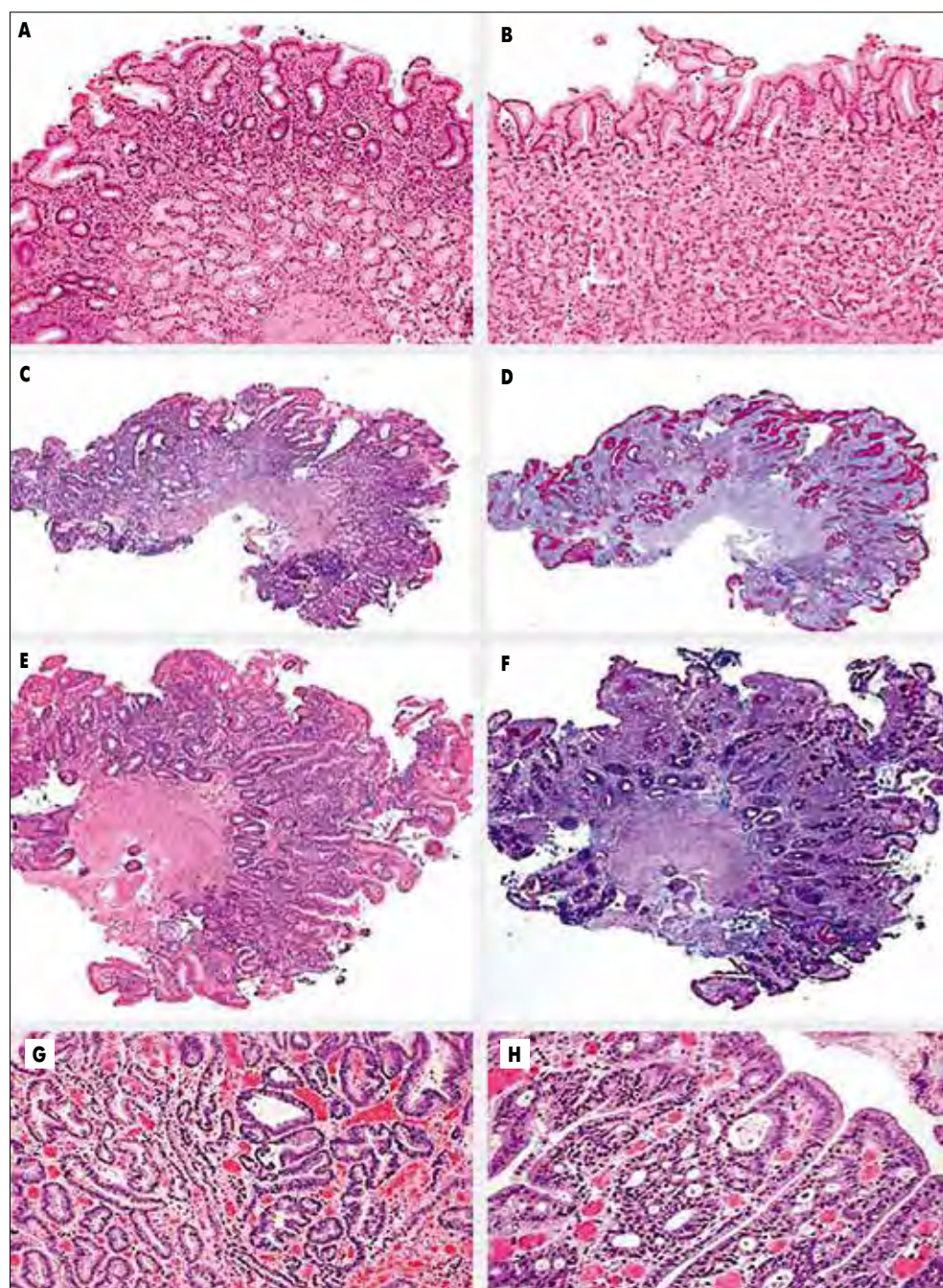


Рис. 1. Морфологические изменения СОЖ в процессе канцерогенеза (M. Dinis-Ribeiro et al., 2012)

А, В – неатрофический гастрит без атрофии желез и/или КМ: (А) антрального отдела (окрашивание гематоксилином и эозином, ×40); (В) тела желудка (окрашивание гематоксилином и эозином, ×100). С, D – умеренная атрофия глубоких антральных желез (уменьшение количества желез на 30–60%) без КМ: (С) окрашивание гематоксилином и эозином, ×40; (D) реактив Шиффа – окрашивание альциановым синим (×40), выявляющее утрату желез и наличие единичного фокуса КМ в поверхностной части СОЖ. Е, F – тяжелая атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка с утратой более чем 60% изначального количества секреторных желез, замещенных КМ: (Е) окрашивание гематоксилином и эозином, ×40; (F) реактив Шиффа – окрашивание альциановым синим, ×40. G, H – дисплазия и внутрислизистая карцинома: (G) низкая степень дисплазии слева и высокая – справа (окрашивание гематоксилином и эозином, ×100); (H) внутрислизистая карцинома (окрашивание гематоксилином и эозином, ×200).

Е.Ю. Губська, д. мед. н., професор, завідувача кафедри терапії, інфекційних захворювань і дерматовенерології післядипломного навчання Національного медичного університету ім. А.А. Богомольця, г. Київ

Хронічний атрофічний гастрит: сучасні уявлення і реальні можливості лікування хворих

Продовження. Початок на стр. 5.

В відповідності з даними рекомендаціями ерадикація *H. pylori* сприяє лікуванню хронічного неатрофічного гастриту і може призводити до часткового регресування ХАГ (рівень доказальності I+, клас рекомендації В). Як вказується в рекомендаціях, хоча ерадикація *H. pylori* у пацієнтів з КМ і не викликає її зворотного розвитку, вона може уповільнювати прогресування неоплазії і відповідно всі рівно настійно рекомендується (рівень доказальності I+, клас рекомендації В). Ерадикація *H. pylori* також показана пацієнтам з передіснуючою неоплазією після ендоскопічного або хірургічного лікування (рівень доказальності I++, клас рекомендації А).

В даних рекомендаціях також освітлені додаткові заходи, які можуть бути використані в веденні пацієнтів з передраковими станами шлунка. Так, за думкою експертів, в даний час поки не може бути затверджено застосування інгібіторів ЦОГ-2 з метою зменшення ризику прогресування передракових змін СОЖ (рівень доказальності I+, клас рекомендації В). На момент прийняття рекомендацій експертами також не підтримувалося використання дієтичних добавок на основі антиоксидантів (аскорбінова кислота і бета-каротин) в якості засобів для зменшення поширеності атрофії і КМ (рівень доказальності I+, клас рекомендації В). Разом з тим контроль інших факторів ризику, не пов'язаних з інфекцією *H. pylori*, розглядається в якості перспективного і активно

вивчається підходу, який в майбутньому може сприяти зменшенню частоти розвитку РЗ. З цією метою продовжуються дослідження потенціалу профілактичного ефекту адекватного вживання свіжих овочів і фруктів. Слід зазначити, що позитивний антиоксидантний вплив вітаміну С, фолієвої кислоти і бета-каротину вже було встановлено в деяких раніше проведених дослідженнях (Р. Correa, E.T. Fantham et al., 2000), хоча і не підтверджено в виконаних на даний час метааналізах. Висловлюється припущення, що додаткові переваги пацієнтам з ХАГ і КМ може принести підхід, що включає в себе ерадикацію *H. pylori* з дотриманням певних дієтичних рекомендацій і вживанням харчових добавок (G. Bjelakovic, D. Nikolova et al., 2004).

Особого уваги заслуговує можливість застосування у пацієнтів з ХАГ мукоцитопротекторів – препаратів, здатних зменшувати або усувати пошкодження слизової оболонки шлунка, викликані різними факторами. В якості оптимальних мукоцитопротекторів для пацієнтів з ХАГ в даний час можуть розглядатися висмута субцитрат коллоїдний і урсодезоксихолева кислота (УДХК, Урсохол®). Висмута субцитрат коллоїдний має антибактеріальний ефект, частково зв'язує ЖК, проявляє антиоксидантну дію, що сприяє зменшенню експресії онкогенів (А.В. Яковенко і соавт., 2006; А.В. Кононов і соавт., 2011; В.Т. Івашкин

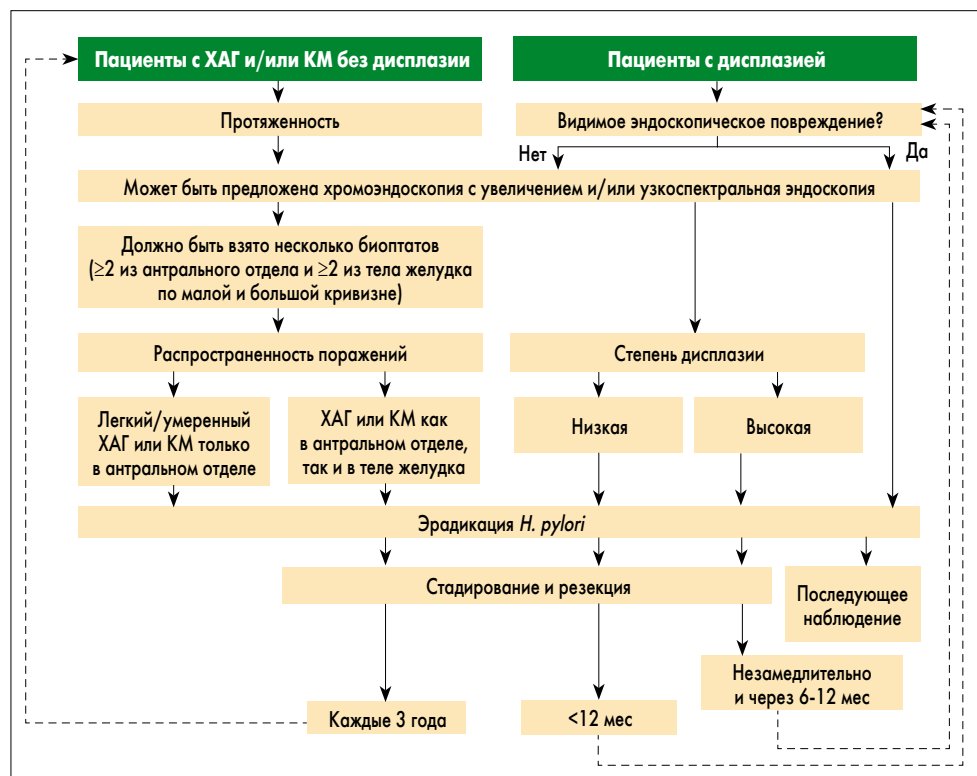


Рис. 2. Алгоритм ведення пацієнтів з передраковими станами і пошкодженнями слизової оболонки шлунка (MAPS)

і соавт., 2014). Назначення УДХК (Урсохол®) забезпечує вплив на одну з основних не пов'язаних з *H. pylori* причин, що підтримують хронічне запалення в СОЖ, – агресивне вплив ЖК, що особливо актуально у пацієнтів з дуоденогастральним рефлюксом і рефлюкс-гастритом. УДХК витісняє токсичні ЖК, роблячи рефлюктат менш агресивним, і встраюється в фосфоліпідний шар мембран, підвищуючи його стійкість до пошкоджуючих факторів. Терапія УДХК запобігає індукції гідрофобними ЖК апоптозу, знижує литогенність жовчі і забезпечує поліпшення її евакуації з жовчного міхура. Враховуючи тривалість курсів прийому УДХК, немаловажне значення для пацієнтів набуває вартість препарату, який, безумовно, не повинен стати перешкодою для ефективного

і сучасного лікування. В клінічній практиці добре зарекомендував себе вітчизняний препарат УДХК Урсохол® (ЧАО «Фармацевтична фірма «Дарниця»), випускається в формі капсул по 250 мг і має найбільш доступну (в порівнянні з зарубіжними препаратами УДХК) ціну. Застосування препарату Урсохол® в комплексній терапії пацієнтів з ХАГ/КМ після ерадикації *H. pylori* дає можливість на практиці реалізувати індивідуальний підхід до корекції ключових факторів ризику, що сприяють підтримці хронічного запалення в СОЖ і зменшенню ризику малигнізації, а саме – нівелювати агресивне вплив ЖК і забезпечити мукоцитопroteкцію.

Список літератури знаходиться в редакції.

37

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА
На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери



Національна школа гастроентерологів, гепатологів України відзначила 20-й ювілей

29-30 березня 2018 року в м. Києві за підтримки Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика, Української гастроентерологічної асоціації та Київського товариства гастроентерологів відбулася XX Національна школа гастроентерологів, гепатологів України «Шляхи підвищення якості профілактики, діагностики та лікування захворювань органів травлення», яка була приурочена до 100-річчя НМАПО імені П.Л. Шупика. Щороку ця науково-практична конференція збирає багато лікарів-практиків різних спеціальностей (гастроентерологів, сімейних лікарів, терапевтів, лікарів функціональної діагностики, клінічних фармакологів та інших), лікарів-інтернів та студентів медичних вишів. Національна школа гастроентерологів, гепатологів України – це знакова подія для вітчизняної медицини, під час якої щороку докладно розглядають найбільш актуальні питання сучасної гастроентерології та гепатології. Цього року у рамках заходу одночасно працювали кілька секцій, на яких провідні фахівці та відомі в Україні та за її межами спікери висвітлили проблеми діагностики, лікування та профілактики кислотозалежних захворювань, патології печінки та кишечника. Значний інтерес учасників викликали секції, присвячені лікарським помилкам та шляхам їх уникнення, а також основним аспектам здорового харчування. Про високий рівень та масштабність цього професійного форуму свідчить участь у ньому закордонних вчених-гастроентерологів, зокрема з Великої Британії та Японії. Про основні напрями роботи XX Національної школи гастроентерологів, гепатологів України та актуальні питання, які були розглянуті у рамках програмних секцій, в ексклюзивному інтерв'ю нашому виданню розповіла провідний вітчизняний експерт у галузі гастроентерології, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Наталія В'ячеславівна Харченко.



Н.В. Харченко

? Шановна Наталіє В'ячеславівно, Ви очолюєте організаційний комітет Національної школи гастроентерологів, гепатологів України. Розкажіть, будь ласка, яким основним питанням сучасної гастроентерології вона була присвячена цього року? Яким захворюванням органів травлення приділено особливу увагу в науковій програмі конференції?

— Національна школа гастроентерологів, гепатологів України цього року проводить 20-те засідання. Ця подія є своєрідним ювілеєм для кожного її учасника. Щороку ми збираємося, щоб обговорити питання підвищення якості діагностики та лікування всіх захворювань шлунково-кишкового тракту. Гастроентерологічна наука та практика поступово розвиваються, і накопичуються нові дані про особливості проявів хвороб, методи діагностики, використання нових молекул та їх комбінацій у лікуванні. Нашу конференцію щорічно відвідують лікарі різних спеціальностей: гастроентерологи, терапевти, сімейні лікарі та інші. Ми завжди намагаємося представити лікарям найактуальнішу інформацію про стан гастроентерологічної науки та практики у світі, яка ґрунтується на результатах великих багаточисельних досліджень та масштабних спостережень. Не потрібно винаходити «український велосипед», адже існує доказова медицина – фундамент сучасної медицини. Національна школа гастроентерологів, гепатологів України у ході засідань використовує консенсуси, прийняті Європейською об'єднаною гастроентерологічною асоціацією (UEG), Європейською асоціацією з вивчення захворювань печінки (EASL) та іншими відомими у світі організаціями.

? Наталіє В'ячеславівно, Ваші виступи завжди викликають величезну зацікавленість лікарської аудиторії. Яким актуальним проблемам цього року присвячені Ваші програмні виступи?

— Цього року одна з моїх доповідей була присвячена питанням старіння печінки, оксидативного стресу та шляхів сповільнення темпів старіння – звісно, наскільки це можливо. Ще нікому не вдалося обдурити природу. Кожна людина рано чи пізно зустрічається зі старістю, і це цілком нормально. Проте можна старіти, зберігаючи якість життя, здоров'я та красу. Яким чином захистити організм людини та вберегти органи, зокрема печінку, від фізіологічного процесу старіння? На це питання я надала відповідь в одній зі своїх доповідей.

У рамках науково-практичної конференції також було заплановано обговорення проблеми синдрому подразненого кишечника. Учасники заходу мали унікальну можливість отримати найбільш сучасну та актуальну інформацію за результатами конференції Gut microbiota, яка відбулася 10-11 березня 2018 року в м. Рим (Італія). У цьому масштабному науковому форумі взяли участь понад 300 експертів із 55 країн світу, які обмінялися власними спостереженнями

та ідеями стосовно впливу кишкової мікробіоти людини на розвиток різних захворювань, а також можливих точок впливу у процесі їх лікування. Лікарі мали змогу ознайомитись із основними аспектами проблем, розглянутих на європейській конференції, прослухавши майстер-клас «Актуальні питання мікробіому людини (за результатами конференції Gut microbiota, Рим, 2018)».

? У рамках усіх заходів, які Ви організовуєте, традиційно важливе значення мають питання здорового харчування, а також особливостей харчування пацієнтів із різними захворюваннями. Які наукові досягнення сучасної дієтології, на Вашу думку, заслуговують на особливу увагу лікарів-практиків?

— Профілактика та лікування будь-якого захворювання передбачає дотримання правил здорового харчування. На превеликий жаль, українські лікарі та пацієнти недостатньо обізнані з ними і не замислюються над тим, чи принесе спожита їжа користь їхньому організму. Важливо, щоб раціон був різноманітним та повноцінним і містив тільки якісні продукти. Людина має свідомо ставитися до свого харчування і перед кожним прийомом їжі чітко розуміти, чи потрібен їй цей продукт і чи принесе він користь організму. Свідоме харчування – це невід'ємна частина здорового способу життя.

У рамках цьогорічної Національної школи гастроентерологів, гепатологів України працювала окрема секція «Академія здорового харчування», на якій були представлені інформативні лекції стосовно правил профілактичного харчування, сучасних уявлень щодо дієти, впливу раціону людини на перебіг та ефективність лікування різних захворювань (патології серцево-судинної та центральної нервової систем, функціональних розладів та органічних захворювань органів шлунково-кишкового тракту), а також перспективних напрямів здорового харчування та «їжі майбутнього». Як свідчить досвід проведення конференцій, секції цієї тематики викликають у лікарів найбільший інтерес.

? Розкажіть, будь ласка, докладніше про склад спікерів цьогорічної Національної школи гастроентерологів, гепатологів України. Чи були запрошені до участі у конференції іноземні гості?

— Національну школу гастроентерологів, гепатологів України щорічно відвідують провідні вітчизняні фахівці: професори І.М. Скрипник, Ю.М. Степанов, С.М. Ткач, А.Є. Дорофеев, В.П. Шипулін, Т.Д. Звягінцева та інші. Цікаві доповіді також представляють лікарі-практики, молоді вчені та фахівці суміжних спеціальностей. Зокрема, у рамках сателітного симпозиуму «Відповіді на основні питання діагностики та лікування хворих із синдромом подразненого кишечника» психологічні аспекти захворювання розглянула завідувач кафедри психіатрії НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Галина Яківна

Пилягіна. Цього року до участі у науково-практичній конференції були запрошені два відомі іноземні спікери: професор Університету Ньюкасла Девід Джонс (David Jones, Велика Британія), який є членом міжнародної клінічної групи з розроблення протоколів у царині холестатичних захворювань печінки та первинного біліарного цирозу, а також віце-директор Центру патології та цитології Інституту наук про життя, доктор медицини, професор Масаюкі Ітабаші (Masayuki Itabashi, Японія). Для нас є великою честю, що лектор із Японії відвідав Україну для того, щоб розповісти нашим лікарям про принципи ранньої діагностики передпухлинних захворювань та раку стравоходу і шлунка. Виступи іноземних спікерів завжди викликають надзвичайний інтерес серед українських лікарів.

? Національну школу гастроентерологів, гепатологів України завжди відвідують багато лікарів-початківців, інтернів та студентів медичних вишів. Як Ви вважаєте, які напрями післядипломного навчання майбутніх гастроентерологів мають бути пріоритетними?

— Сьогодні в Україні проводиться велика кількість різноманітних науково-практичних конференцій, симпозиумів, семінарів. На мою думку, потрібно більш ретельно підходити до надання дозволу на проведення наукових заходів, адже їх рівень має бути дуже високим. Я завжди виступаю проти використання наукових форумів як майданчиків для реклами лікарських засобів. Безумовно, лектори нашої конференції є певною мірою педагогами, які навчають аудиторію чомусь новому. Доречно і потрібно говорити про нові молекули, які застосовують в Україні та у світі, консенсуси з лікування тих чи інших захворювань. Проте, на моє переконання, не можна допускати суто «рекламні» доповіді, адже вони не відповідають рівню та самій ідеї науково-практичної конференції.

На засіданні делегатів VII позачергового з'їзду ГО «Українська гастроентерологічна асоціація» ми порушимо питання про етичність виступів. У рамках цього засідання я маю намір висунути пропозицію щодо розроблення спеціального документа про відсутність реклами у доповіді (у вигляді декларації чи угоди), яку лектор підписуватиме перед своїм виступом. Я впевнена, що будь-який лікарський засіб, який є предметом реклами у такій доповіді, програє. Адже лікарі відразу розуміють, який виступ «проплачений» і є звичайною рекламою лікарського засобу.

Науково-практичні конференції насамперед мають нести знання. Звичайно, у доповідях спікерів неможливо уникнути зазначення найменувань лікарських засобів. Проте цю інформацію слід подавати у вигляді схем лікування, які включені у міжнародні консенсуси та рекомендовані до застосування у світі. Тому, на моє переконання, потрібно зменшити кількість науково-практичних конференцій та підвищити їх рівень.

? Коли заплановано проведення наступної Національної школи гастроентерологів, гепатологів України?

— Національна школа гастроентерологів, гепатологів України вже традиційно проводиться навесні. Тож наступна школа відбудеться на початку квітня наступного року. Оргкомітет також обговорює питання щодо проведення виїзних шкіл гастроентерологів, гепатологів України.

Підготувала Ілона Цюпа

Мохамед О. Отман, відділення гастроентерології, відділ медицини, Бейлорський медичний коледж, м. Х'юстон; Дайала Харб, підрозділ міжнародної медичної діяльності AbbVie Inc., м. Меттава; Джоді А. Баркін, відділення гастроентерології, відділ медицини, Школа медицини Леонарда М. Міллера, Університет м. Маямі, США

Екзокринна недостатність підшлункової залози: практичний підхід

Мальдигестію та мальабсорбцію поживних речовин можуть спричиняти низка захворювань травного тракту, зокрема целиакія [1], запальні захворювання кишечника [2], синдром надлишкового бактеріального росту (СНБР) у тонкій кишці [4] та анатомічні аномалії травного тракту [5]. Окрім цього, ще однією основною причиною розвитку синдромів мальдигестії та мальабсорбції є екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) – зменшення кількості та/або активності панкреатичних ферментів до рівня, який є недостатнім для підтримання нормального процесу травлення [5, 6]. Етіологічні фактори ЕНПЗ численні і не обмежуються зниженням рівня продукції панкреатичних ферментів. Цей патологічний стан може бути пов'язаний з відносним зниженням кількості функціонуючих ферментів, які досягають хімусу у тонкій кишці під час травлення. ЕНПЗ також можуть зумовлювати інгібування секреції ферментів підшлункової залози, їх інактивація внаслідок вкрай низького (кислого) значення рН та незадовільного змішування з їжею [6, 7].

ЕНПЗ спочатку може проявлятися неспецифічними симптомами, такими як здуття живота, абдомінальний дискомфорт, стеаторея, діарея, надмірне газоутворення у кишечнику та зниження маси тіла. Ці симптоми також характерні й для іншої патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ), включаючи синдром подразненого кишечника (СПК), целиакію, запальні захворювання кишечника (ЗЗК) та СНБР (табл. 1) [3, 6, 8-15].

Ця публікація має на меті підвищити обізнаність лікарів-практиків первинної ланки охорони здоров'я щодо ЕНПЗ та її наслідків, а також висвітлити практичний підхід до диференційної діагностики ЕНПЗ із іншими патологічними станами, які супроводжуються мальабсорбцією.

Поширеність ЕНПЗ

Дані щодо поширеності ЕНПЗ у загальній популяції невідомі. Однак цей показник може бути досить високим у певних підгрупах пацієнтів (табл. 2) – із хронічним панкреатитом (ХП) [9], муковісцидозом (МВ) [19], раком підшлункової залози [20] та хворих, яким було виконано резекцію підшлункової залози [21]. ЕНПЗ також може поєднуватися з такими захворюваннями ШКТ, як ЗЗК, целиакія або СПК (табл. 2), що підвищують ризик її розвитку [22-24].

ЕНПЗ особливо часто (30% випадків) зустрічається у пацієнтів із діареєю, зокрема, при СПК (6%) [22] або целиакії (незважаючи на дотримання ними безглютенової дієти) [25]. Поширеність цього патологічного стану зростає з віком [26, 27]. ЕНПЗ також може спостерігатися в осіб із рідкісними генетичними захворюваннями, такими як синдром Швахмана – Даймонда [28] та синдром Йохансона – Білзарда [29].

Етіологія та патофізіологія ЕНПЗ

Найчастіше ЕНПЗ виникає внаслідок часткової або повної втрати паренхіми підшлункової залози через ХП, МВ або резекцію органа [6, 7]. Її розвиток також можуть спричинити низка інших захворювань (рис. 1; за B. Lindkvist // *World J Gastroenterol*, 2013; 19: 7258-7266).

Таблиця 1. Типові симптоми, характерні для ЕНПЗ та інших гастроінтестинальних розладів					
Симптом	ЕНПЗ	Целиакія	ЗЗК ^а	СНБР	СПК
Здуття живота	+	+	+	+	+
Абдомінальний дискомфорт/біль	+	+	+	+	+
Великі за об'ємом або смердючі калові маси	+	–	–	–	–
Стеаторея	+	+	–	+	–
Діарея	+	+	+	+	+
Запор	–	–	–	–	+
Відхилення від норми частоти дефекацій	+	+	+	+	+
Надмірне газоутворення у кишечнику	+	–	–	+	+
Зниження маси тіла	+	+	+	+	–
Примітка: ^а – хвороба Крона та виразковий коліт.					

Механічна обструкція панкреатичної протоки, спричинена пухлиною підшлункової залози, також може призводити до розвитку ЕНПЗ [20]. Порушення секреції панкреатичних ферментів може бути наслідком зниженої нейрогормональної стимуляції з тонкої кишки (наприклад, при целиакії) [14, 30, 31]. Панкреатичні ферменти можуть інактивуватися через гіперпродукцію кислоти шлункового соку при синдромі Золлінгера – Еллісона [6] або при неадекватній нейтралізації кислого шлункового хімусу в ситуації, коли підшлункова залоза не здатна належним чином продукувати або вивільняти бікарбонати [7]. Змішування шлункового хімусу з панкреатичними ферментами у дванадцятипалій кишці може виявитися неефективним при анатомічних порушеннях (наприклад, після перенесеної операції з шунтування шлунка) [7] або при дискоординації процесу травлення, що призводить до постпрандіальної дискінезії. Такі менш очевидні стани, як езофагектомія [32], СПК [22], цукровий діабет 1 типу [33, 34] та «панкреатогенний» діабет 3с типу (вторинний відносно ХП або раку підшлункової залози), також асоціюються з розвитком екзокринної дисфункції [35, 36]. Цукровий діабет може у кінцевому підсумку призвести до дисфункції підшлункової залози, оскільки при цьому захворюванні орган уражається внаслідок мікроциркуляторної патології [37, 38].

Важливість діагностики ЕНПЗ

Симптоми та ступінь тяжкості ЕНПЗ істотно варіюють у різних пацієнтів [9]. Типові симптоми ЕНПЗ (наприклад, здуття живота, абдомінальний дискомфорт, стеаторея, діарея, надмірне газоутворення у кишечнику, зниження маси тіла) часто спостерігаються при інших захворюваннях ШКТ (табл. 1). А отже, лікар може випустити ЕНПЗ із переліку диференційної діагностики, за винятком пацієнтів із відомими патологічними станами, які підвищують ризик розвитку ЕНПЗ, такими як ХП [39], МВ [40], резекція підшлункової залози [21] або рак підшлункової залози [20]. На жаль,

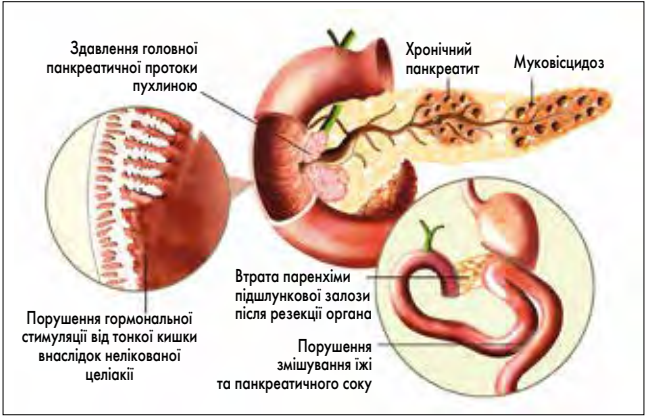


Рис. 1. Патогенез ЕНПЗ (за B. Lindkvist)

це може призвести до затримки у встановленні діагнозу ЕНПЗ, що може мати потенційно небезпечні наслідки (табл. 3).

Більш того, фоновий патологічний стан, такий як ХП або злоякісне новоутворення підшлункової залози, може перебігати нерозпізнаним, із потенційно значимими довготривалими наслідками. В осіб із ЕНПЗ клінічно значима мальдигестія може розвиватися раніше, ніж явні симптоми (табл. 3) [9, 41, 42]. Особливо це стосується всмоктування жиророзчинних вітамінів [5], оскільки вони втрачаються з жиром у фекаліях. У пацієнтів з ЕНПЗ низькі рівні вітаміну D можуть призводити до розвитку остеопорозу. У пацієнтів із ХП ступінь тяжкості ЕНПЗ була достовірно асоційована з нижчою мінеральною щільністю кісткової тканини, виміряною за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії або за даними звичайної рентгенографії. Це явище визначає високий ризик переломів кісток у пацієнтів із ХП [43]. Низькі рівні вітаміну А можуть призводити до порушень зору, особливо у темряві [5]. Знижені концентрації вітаміну Е можуть спричинити неврологічні порушення, такі як атаксія та периферична нейропатія [5]. Дефіцит вітаміну К підвищує ризик кровотеч, який клінічно може проявлятися у вигляді екхімозів [5]. У дітей із МВ мальабсорбція білків та жирів, спричинена нелікованою ЕНПЗ, асоціюється з затримкою росту [44]. У дорослих із захворюваннями підшлункової залози ЕНПЗ чітко асоціюється з м'язовою атрофією ($p < 0,001$) [45].

Наслідки мальнутриції, пов'язаної з ЕНПЗ, у подальшому можуть погіршитися, якщо пацієнти свідомо уникають споживання певних продуктів харчування, які можуть спричинити симптоми дискомфорту [46]. ЕНПЗ є одним із факторів, що сприяють розвитку мальнутриції, яка часто спостерігається у пацієнтів із раком підшлункової залози (табл. 3) [47]. В одному

Таблиця 2. Поширеність ЕНПЗ в осіб із різними патологічними станами	
Патологія	Розрахункова поширеність
ХП [9]	30% – при легкому перебігу хвороби; 85% – при тяжкому перебігу
МВ [19]	Приблизно у 85% новонароджених
Цукровий діабет [68] • 1 тип • 2 тип	26-44% 12-20%
ВІЛ/СНІД [14, 69]	26-45%
Захворювання кишечника [14, 23] СПК Целиакія ЗЗК	4-6% 12-30% 19-30%
Неоперабельний рак підшлункової залози [20]	50-100%
Оперативне втручання [21] Дистальна панкреатектомія Операція Уїппла	19-80% 56-98%
Синдром Швахмана – Даймонда [28]	82%
Синдром Йохансона – Білзарда [29]	Висока

Таблиця 3. Потенційно небезпечні наслідки несвоєчасної діагностики ЕНПЗ
Персистенція симптомів: – здуття живота; – спастичний абдомінальний біль; – діарея; – зниження маси тіла
Погіршення якості життя: – пацієнта; – осіб, котрі доглядають за ним
Мальабсорбція, що призводить до дефіциту вітамінів та мікронутрієнтів: – вітамін D (знижена мінеральна щільність кісткової тканини); – вітамін А (порушення зору); – вітамін Е (неврологічні порушення); – вітамін К (ризик кровотеч); – загальна мальнутриція (у дітей – затримка росту; саркопенія)
Мальнутриція та її вплив на наслідки різних захворювань: – Хронічний панкреатит: • остеопороз; • вища смертність – Рак підшлункової залози: • зниження виживаності – Панкреатектомія: • вища частота інфекцій; • більша тривалість перебування у стаціонарі; • вища захворюваність

Новая эра в лечении вирусного гепатита С: рекомендации EASL-2018

Продолжение. Начало на стр. 3.

Фармакокинетика велпатасвира была изучена у HCV-отрицательных пациентов с тяжелым нарушением почечной функции (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²). По сравнению с лицами с нормальной функцией почек AUC велпатасвира была на 50% выше, что не считалось клинически значимым.

Оценка безопасности комбинации софосбувир/велпатасвир была основана на объединенных данных исследований III фазы. При применении данной комбинации наиболее часто сообщалось о таких нежелательных явлениях, как головная боль, утомляемость и тошнота. При этом они возникали с той же частотой, что и у пациентов, получавших плацебо.

Усиленная ритонавиром комбинация паритапревира, омбитасвира и дасабувира

Паритапревир выводится из организма преимущественно с калом. Омбитасвир демонстрирует линейную кинетику и также преимущественно элиминируется с калом. Дасабувир метаболизируется в печени, и его основной метаболит выводится преимущественно с желчью и калом, в то время как почечный клиренс является минимальным.

Результаты фармакокинетических исследований при участии пациентов с нарушением функции печени показали, что у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд — Пью) AUC паритапревира увеличивалась в 9,5 раза, тогда как AUC омбитасвира уменьшилась на 54%, а AUC дасабувира увеличивалась в 3,3 раза. У пациентов с циррозом печени класса В по классификации Чайлда — Пью наблюдается увеличение содержания паритапревира в крови на 62% на фоне уменьшения содержания омбитасвира на 30%. Таким образом, у пациентов с легкой печеночной недостаточностью (класс А по классификации Чайлда — Пью) не требуется коррекция дозы этого комбинированного препарата, но он не должен использоваться у пациентов с умеренной (класс В по классификации Чайлда — Пью) или тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлда — Пью).

У пациентов с тяжелым нарушением почечной функции (клиренс креатинина — 15–29 мл/мин) AUC паритапревира увеличивалась на 45%, ритонавира — на 114%, а дасабувира — на 50%. В настоящее время не требуется какая-либо коррекция дозы препарата у пациентов с легким, умеренным или тяжелым нарушением почечной функции. Паритапревир, омбитасвир и дасабувир также могут использоваться в условиях проведения диализа.

Наиболее распространенными нежелательными явлениями, о которых сообщалось при приеме усиленной ритонавиром комбинации паритапревира, омбитасвира и дасабувира, являлись утомляемость и тошнота.

Лечение хронического ВГС, в том числе у пациентов без цирроза печени и у пациентов с компенсированным циррозом (класс А по классификации Чайлда — Пью)

В настоящее время ввиду высокой вирусологической эффективности, простоты использования, безопасности и хорошей переносимости не содержащие интерферона и рибавирина режимы на основе ППД являются наилучшими вариантами лечения HCV-инфицированных пациентов без цирроза печени и с циррозом печени (как компенсированным, так и декомпенсированным), включая ранее никогда не получавших лечения больных и уже получавших противовирусную терапию больных, в том числе пегилированным ИФН-α и рибавирином; пегилированным ИФН-α, рибавирином и софосбувиром; софосбувиром и рибавирином (A1).

Показания к назначению терапии зависят от генотипа и подтипа HCV, тяжести заболевания печени и/или предшествующей терапии. У пациентов с коинфекцией ВИЧ следует использовать те же схемы лечения на основе ППД (без ИФН и рибавирина), что и у пациентов без ВИЧ-инфекции, так как вирусологические результаты лечения идентичны. В случае межлекарственного взаимодействия ППД с антиретровирусными препаратами следует изменять схему лечения либо корректировать дозирование лекарственных средств (A1).

По возможности (одинаковая продолжительность лечения, эквивалентная частота достижения УВО) следует использовать комбинированные схемы лечения, содержащие два препарата, вместо схем с включением трех препаратов для того, чтобы минимизировать риск побочных эффектов и межлекарственных взаимодействий (B1).

Лечение инфекции, вызванной генотипом 1a HCV

В соответствии с рекомендациями пациентам, инфицированным генотипом 1a HCV, могут быть назначены следующие комбинированные ППД (A1):

- комбинированный препарат с фиксированной дозой софосбувира (400 мг) и велпатасвира (100 мг) в одной таблетке, принимаемой один раз в сутки;

- комбинированный препарат с фиксированной дозой софосбувира (400 мг) и ледипасвира (90 мг) в одной таблетке, принимаемой один раз в сутки.

Генотип 1a HCV, пангенотипический препарат: софосбувир/велпатасвир

Ранее не получавшим лечения пациентам и уже получавшим его больным, инфицированным генотипом 1a HCV без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А по классификации Чайлда — Пью), следует назначать комбинированный препарат с фиксированной дозой софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель (A1).

Данная рекомендация основана на результатах исследования III фазы ASTRAL-1 с участием пациентов с инфекцией HCV генотипа 1 (22% — с циррозом печени; 66% — ранее не получавшие лечение; 34% — уже получавшие лечение пациенты, из которых 44% ранее принимали ППД), в ходе которого они принимали комбинированный препарат с фиксированной дозой софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель. УВО12 был достигнут у 98% (206/210, один рецидив) пациентов, инфицированных генотипом 1a HCV. Данные результаты были подтверждены исследованиями в реальных условиях.

В исследовании ASTRAL-5 у ранее не получавших лечения пациентов и уже получавших его больных (с циррозом печени или без такового), инфицированных генотипом 1a HCV и с коинфекцией ВИЧ, частота достижения УВО12 при использовании такого же режима лечения составляла 95% (63/66, 2 рецидива).

Генотип 1a HCV, генотип-специфический препарат: софосбувир/ледипасвир

Ранее не получавшим лечения пациентам, инфицированным генотипом 1a HCV (без цирроза печени или с компенсированным циррозом), должна быть назначена терапия комбинированным препаратом с фиксированной дозой софосбувира и ледипасвира на протяжении 12 недель (A1).

Ранее не получавшие лечения пациенты без цирроза печени, инфицированные генотипом 1a HCV, могут принимать комбинированный препарат с фиксированной дозой софосбувира и ледипасвира в течение 8 недель (B2).

Комбинация софосбувира и ледипасвира не рекомендуется инфицированным генотипом 1a HCV пациентам, которые ранее уже получали лечение (B1).

Данная рекомендация основана на результатах трех исследований III фазы ION-1, ION-3 и ION-4, а также на ретроспективном анализе объединенных данных клинических исследований II и III фазы и на реальных данных, которые были опубликованы либо представлены на международных медицинских конференциях.

В исследовании ION-1 ранее не получавшие лечения пациенты с генотипом 1a HCV (в том числе около 15% пациентов с компенсированным циррозом печени) достигли УВО12 в 98% (141/144, один рецидив) случаев через 12 недель приема фиксированной дозой комбинации софосбувира/ледипасвира. Общий анализ данных ранее не получавших лечения пациентов с генотипом 1a HCV и компенсированным циррозом печени, которые принимали софосбувир/ледипасвир в течение 12 недель в различных исследованиях II и III фазы, продемонстрировал общую частоту достижения УВО12, равную 98% (84/86).

В открытом исследовании ION-4, в котором принимали участие ранее не получавшие лечения пациенты или уже получавшие его больные, одновременно инфицированные генотипом 1a HCV (с циррозом печени или без него) и ВИЧ, частота достижения УВО12 на фоне приема фиксированной дозой комбинации софосбувира/ледипасвира и антиретровирусной терапии (тенофовир и эмтрицитабин с эфавирензом, рилпивирин или ралтегравиром) составила 96% (240/250; 8 рецидивов).

В исследовании ION-3 у ранее не получавших лечения пациентов с генотипом 1a HCV без цирроза печени частота достижения УВО12 на фоне приема фиксированной дозой комбинации софосбувира/ледипасвира в течение 8 недель составляла 93% (159/171; 10 рецидивов), а в течение 12 недель — 95% (163/172; 2 рецидива). Эти данные были подтверждены исследованиями в реальных условиях в Европе и США в такой же подгруппе пациентов, результаты которых продемонстрировали аналогичные высокие показатели достижения УВО12. Одно исследование показало, что сокращенный курс лечения фиксированной дозой комбинацией софосбувира/ледипасвира может быть использован у пациентов с исходным уровнем РНК HCV <6000000 МЕ/мл (6,8 log₁₀ МЕ/мл). Метаанализ различных проведенных в реальных условиях исследований включал данные о 566 ранее не получавших лечения пациентах с генотипом 1a HCV без цирроза печени; 527 из них соответствовали критериям возможного назначения 8-недельного

курса терапии фиксированной дозой комбинацией софосбувира/ледипасвира согласно маркировке Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США. Частота достижения УВО12 составила 98% (518/527; 9 рецидивов). В ходе логистического регрессионного анализа установлено, что мужской пол, афроамериканское происхождение и стадия фиброза печени F3 выступали в качестве независимых предикторов развития рецидива после лечения. Однако в более поздних исследованиях не было подтверждено влияние стадии фиброза печени (F3) на риск рецидива.

Такая же частота УВО12, что и в клинических исследованиях, наблюдалась у пациентов с компенсированным циррозом печени или без него в исследованиях, проводившихся в реальных клинических условиях в различных географических регионах мира.

Лечение инфекции, вызванной генотипом 1b HCV

Согласно рекомендациям, пациентам, инфицированным генотипом 1b HCV, могут быть назначены следующие ППД (A1):

- комбинированный препарат с фиксированной дозой софосбувира (400 мг) и велпатасвира (100 мг) в одной таблетке, принимаемой один раз в сутки;
- комбинированный препарат с фиксированной дозой софосбувира (400 мг) и ледипасвира (90 мг) в одной таблетке, принимаемой один раз в сутки;
- комбинированный препарат с фиксированной дозой омбитасвира (12,5 мг), паритапревира (75 мг) и ритонавира (50 мг) в одной таблетке (принимать 2 таблетки один раз в сутки с пищей) и дасабувира (250 мг), принимать одну таблетку два раза в сутки.

Генотип 1b HCV, пангенотипический препарат: софосбувир/велпатасвир

Ранее не получавшим лечения пациентам и уже получавшим его больным, инфицированным генотипом 1b HCV (без цирроза или с компенсированным циррозом печени), следует принимать комбинированный препарат с фиксированной дозой софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель (A1). Данная рекомендация основана на результатах исследования III фазы ASTRAL-1, в ходе которого инфицированным генотипом 1b HCV пациентам (22% — с циррозом печени, 66% — ранее не получавшие лечения пациенты, 34% — уже получавшие лечение больные, из числа которых 44% ранее принимали ППД) назначался комбинированный препарат с фиксированной дозой софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель. УВО12 был достигнут у 99% (117/118, один рецидив) пациентов, инфицированных генотипом 1b HCV. В исследовании ASTRAL-5 у ранее не получавших лечения пациентов и уже получавших его больных, инфицированных генотипом 1b HCV (без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени) и ВИЧ, частота достижения УВО12 при использовании такого же режима лечения составила 92% (11/12, отсутствия вирусологического ответа не наблюдалось). Эти результаты были подтверждены в исследованиях в реальных клинических условиях.

Генотип 1b HCV, генотип-специфический препарат: софосбувир/ледипасвир

Ранее не получавшим лечения пациентам и уже получавшим его больным, инфицированным генотипом 1b HCV (без цирроза или с компенсированным циррозом печени), следует назначать комбинированный препарат с фиксированной дозой софосбувира и ледипасвира в течение 12 недель (A1). Ранее не получавшие лечения пациенты без цирроза печени, инфицированные генотипом 1b HCV, могут принимать комбинированный препарат с фиксированной дозой софосбувира и ледипасвира в течение 8 недель (B2).

Данная рекомендация основана на результатах четырех исследований III фазы ION-1, ION-2, ION-3 и ION-4, а также на ретроспективном анализе объединенных данных клинических исследований II и III фазы. В исследовании ION-1 ранее не получавшие лечения пациенты, инфицированные генотипом 1b HCV (в том числе около 15% — с компенсированным циррозом печени), достигли УВО12 в 100% (66/66) случаев через 12 недель приема комбинированного препарата с фиксированной дозой софосбувира и ледипасвира. Общий анализ данных пациентов с компенсированным циррозом печени, инфицированных с генотипом 1b HCV, которые принимали софосбувир/ледипасвир в течение 12 недель в ходе различных исследований II и III фазы, продемонстрировал, что общая частота достижения УВО12 составляла 97% (72/74) у ранее не получавших лечения пациентов и 96% (124/129) у пациентов, ранее уже получавших терапию.

В исследовании ION-2 у пациентов, ранее уже получавших лечение пегилированным ИФН-α и рибавирином или пегилированным ИФН-α и рибавирином в комбинации с телатапревиром либо боцепревиром (в том числе приблизительно 20% пациентов с циррозом печени), у инфицированных генотипом 1b HCV частота достижения УВО12 составляла 87% (20/23; 3 рецидива).

В открытом исследовании ION-4 были включены ранее не получавшие лечения пациенты и уже получавшие его больные (с циррозом печени или без него), инфицированные генотипом 1b HCV и ВИЧ, которые принимали

антиретровірусну терапію на основі тенофовіра і ем-трицитабіна з ефавірензом, рилпівірином або ралтегра-віром. Частота досягнення УВО12 у данної категорії пацієнтів становила 96% (74/77; 3 рецидива).

В дослідженні ION-3 у раніше не отримувалих лікування пацієнтів з циррозою печінки (стадія F3 була виявлена тільки у 13% пацієнтів з генотипом 1 HCV, яким була виконана біопсія печінки) при інфікуванні генотипом 1b HCV частота УВО12 становила 98% (42/43; 1 рецидив) на фоні приєму фіксованої дозової комбінації софосбувір/ледипасвір в течение 8 тижнів. Ці високі показники досягнення УВО12 були підтверджені дослідженнями в реальних умовах в Європі і США в такій же підгрупі пацієнтів. В метааналізі даних різних проведених в реальних умовах досліджень частота досягнення УВО12 становила 99% (235/237, 2 рецидива) у інфікованих генотипом 1b HCV пацієнтів, які приймали софосбувір/ледипасвір в течение 8 тижнів в відповідності з маркуванням FDA.

Така ж частота УВО12, як і в клінічних дослідженнях, спостерігалася у пацієнтів з компенсованим циррозою печінки або без нього в дослідженнях, проведених в реальних клінічних умовах в різних географічних регіонах світу.

Генотип 1b HCV, генотип-специфічні препарати: посиленна ритонавіром комбінація парітапревіра, омбітасвіра і дасабувіра

Раніше не отримувалих лікування пацієнтам і вже отримувалих його хворим, інфікованим генотипом 1b HCV (без циррозу або з компенсованим циррозою печінки), слід призначати комбінований препарат на основі омбітасвіра, парітапревіра і ритонавіра в поєднанні з дасабувіром в течение 12 тижнів (A1).

Раніше не отримувалих лікування пацієнти з фіброзом печінки в стадії F0-F2, інфіковані генотипом 1b HCV, можуть приймати комбінований препарат омбітасвіра, парітапревіра і ритонавіра в поєднанні з дасабувіром в течение 8 тижнів (B2).

Лікування інфекції, викликаній генотипом 2 HCV

Згідно рекомендацій EASL, інфікованим генотипом 2 HCV пацієнтам в якості терапії першої лінії може бути призначено комбінований препарат з фіксованої дозою софосбувіра (400 мг) і велпатасвіра (100 мг) в одній таблетці, приймаємою один раз в сутки (A1).

Генотип 2 HCV, пангенотипічний препарат: софосбувір/велпатасвір

Раніше не отримувалих лікування пацієнтам і вже отримувалих його хворим, інфікованим генотипом 2 HCV (без циррозу або з компенсованим циррозою печінки), слід приймати комбінований препарат з фіксованої дозою софосбувіра і велпатасвіра в течение 12 тижнів (A1).

Данна рекомендація ґрунтується на результатах дослідження III фази ASTRAL-2 з участю інфікованих генотипом 2 HCV пацієнтів (14% — з компенсованим циррозою, 86% — раніше не отримувалих лікування, 14% — вже отримувалих лікування), які приймали фіксовану дозову комбінацію софосбувіра і велпатасвіра без рибавіріну в течение 12 тижнів. УВО12 був досягнутий у 99% (133/134) учасників дослідження ASTRAL-2. В дослідженні ASTRAL-1 частота досягнення УВО12 становила 100% (104/104) у раніше не отримувалих лікування пацієнтів (дві треті учасників дослідження) і у раніше отримувалих терапію хворих (одна третя учасників дослідження), серед яких приблизно у 30% пацієнтів мав місце цирроз печінки. В дослідженні ASTRAL-5 у пацієнтів з коінфекцією HCV/ВІЧ частота досягнення УВО12 на фоні використання такої ж схеми лікування становила 100% (11/11) в підгрупі хворих з генотипом 2 HCV.

Лікування інфекції, викликаній генотипом 3 HCV

Згідно рекомендацій EASL у пацієнтів, інфікованих генотипом 3 HCV, в якості терапії першої лінії може бути використаний комбінований препарат з фіксованої дозою софосбувіра (400 мг) і велпатасвіра (100 мг) в одній таблетці, приймаємою один раз в сутки (A1).

Генотип 3 HCV, пангенотипічний препарат: софосбувір/велпатасвір

Раніше не отримувалих лікування пацієнтам і вже отримувалих його хворим, які інфіковані генотипом 3 HCV і не мають циррозу печінки, необхідно приймати комбінований препарат з фіксованої дозою софосбувіра і велпатасвіра в течение 12 тижнів (A1). Комбінований препарат на основі софосбувіра і велпатасвіра не рекомендується раніше не отримувалих лікування і вже отримувалих його хворим, інфікованим генотипом 3 HCV і маючим компенсований цирроз печінки (клас А по класифікації Чайлда — Пью), оскільки повідомлялося про субоптимальні результати його застосування (B2).

Данна рекомендація ґрунтується на результатах дослідження III фази ASTRAL-3 з участю інфікованих генотипом 3 HCV пацієнтів (29% — з компенсованим циррозою печінки, 74% — раніше не отримувалих лікування, 26% — вже отримувалих терапію), які приймали комбінований препарат з фіксованої дозою софосбувіра і велпатасвіра в течение 12 тижнів. Частота досягнення УВО12 у раніше не отримувалих лікування пацієнтів без циррозу печінки становила 98% (160/163). Більш низькі показники частоти досягнення УВО12 на фоні призначення даної схеми терапії спостерігалися у пацієнтів, які отримували лікування або мали цирроз печінки: загальна частота досягнення УВО12 становила 90% (104/116; 12 випадків відсутності вірусологічного відповіді); 93% (40/43) — у раніше не отримувалих лікування пацієнтів з компенсованим циррозою печінки; 91% (31/34) — у пацієнтів без циррозу печінки, які отримувалих лікування, і 89% (33/37) — у вже отримувалих лікування пацієнтів з компенсованим циррозою печінки. Таким чином, необхідно додати до даної схеми лікування третього препарату — по крайній мірі, у пацієнтів, інфікованих генотипом 3 HCV з компенсованим циррозою. Це обґрунтовує застосування у данної категорії хворих трьохкомпонентного комбінованого препарату на основі софосбувіра, велпатасвіра і вокслапревіра. При цьому в дослідженні ASTRAL-5 у пацієнтів з коінфекцією HCV/ВІЧ частота досягнення УВО12 при використанні такої ж схеми лікування становила 92% (11/12).

Лікування інфекції, викликаній генотипом 4 HCV

Згідно рекомендацій EASL у інфікованих генотипом 4 HCV пацієнтів можуть бути використані наступні режими лікування (A1):

- комбінований препарат з фіксованої дозою софосбувіра (400 мг) і велпатасвіра (100 мг) в одній таблетці, приймаємою один раз в сутки;
- комбінований препарат з фіксованої дозою софосбувіра (400 мг) і ледипасвіра (90 мг) в одній таблетці, приймаємою один раз в сутки.

Генотип 4 HCV, пангенотипічний препарат: софосбувір/велпатасвір

Раніше не отримувалих лікування пацієнтам і вже отримувалих його хворим, інфікованим генотипом 4 HCV (без циррозу або з компенсованим циррозою печінки) слід приймати комбінований препарат з фіксованої дозою софосбувіра і велпатасвіра в течение 12 тижнів (A1).

Данна рекомендація ґрунтується на результатах дослідження III фази ASTRAL-1 з участю інфікованих генотипом 4 HCV пацієнтів (23% — з циррозою печінки, 55% — раніше не отримувалих лікування, 54% — вже отримувалих терапію), які приймали фіксовану дозову комбінацію софосбувіра і велпатасвіра без рибавіріну в течение 12 тижнів. В цьому дослідженні УВО12 був досягнутий у 100% (116/116) пацієнтів. В дослідженні ASTRAL-5 у пацієнтів з коінфекцією HCV/ВІЧ, яких лічили за такою ж схемою, частота досягнення УВО12 становила 100% (4/4).

Генотип 4 HCV, генотип-специфічний препарат: софосбувір/ледипасвір

Раніше не отримувалих лікування пацієнти, інфіковані генотипом 4 HCV (без циррозу або з компенсованим циррозою печінки), повинні приймати комбінований препарат з фіксованої дозою софосбувіра і ледипасвіра в течение 12 тижнів (B1). Комбінований препарат на основі софосбувіра і ледипасвіра не рекомендується інфікованим генотипом 4 HCV пацієнтам, які отримувалих терапію (B1).

В дослідженні SYNERGY оцінювалися ефективність і безпеку застосування фіксованої дозової комбінації софосбувір/ледипасвір у пацієнтів, інфікованих генотипом 4 HCV. Після 12 тижнів лікування 95% (20/21, випадки відсутності вірусологічного відповіді не спостерігалися) з них досягли УВО. В іншому дослідженні II фази пацієнти приймали софосбувір/ледипасвір в течение 12 тижнів. Частота досягнення УВО12 становила 96% (21/22) у раніше не отримувалих лікування пацієнтів і 91% (20/22) у вже отримувалих його хворих.

Лікування інфекції, викликаній генотипом 5 HCV

Для лікування пацієнтів, інфікованих генотипом 5 HCV, рекомендується використовувати наступні схеми (A1):

- комбінований препарат з фіксованої дозою софосбувіра (400 мг) і велпатасвіра (100 мг) в одній таблетці, приймаємою один раз в сутки;
- комбінований препарат з фіксованої дозою софосбувіра (400 мг) і ледипасвіра (90 мг) в одній таблетці, приймаємою один раз в сутки.

Генотип 5 HCV, пангенотипічний препарат: софосбувір/велпатасвір

Раніше не отримувалих лікування пацієнтам і вже отримувалих його хворим, інфікованим генотипом 5 HCV (без циррозу або з компенсованим циррозою печінки), слід приймати комбінований препарат

з фіксованої дозою софосбувіра і велпатасвіра в течение 12 тижнів (B1).

Данна рекомендація ґрунтується на результатах дослідження III фази ASTRAL-1 з участю інфікованих генотипом 5 HCV пацієнтів (14% — з циррозою печінки, 69% — раніше не отримувалих лікування, 31% — вже отримувалих терапію хворих), які приймали комбінований препарат з фіксованої дозою софосбувіра і велпатасвіра в течение 12 тижнів, УВО12 був досягнутий у 97% (34/35) учасників цього дослідження.

Генотип 5 HCV, генотип-специфічний препарат: софосбувір/ледипасвір

Раніше не отримувалих лікування пацієнтам без циррозу або з компенсованим циррозою печінки, інфікованим генотипом 5 HCV, слід приймати комбінований препарат з фіксованої дозою софосбувіра і ледипасвіра в течение 12 тижнів (B1). Комбінований препарат на основі софосбувіра і ледипасвіра не рекомендується тем інфікованим генотипом 5 HCV пацієнтам, які раніше отримувалих лікування (B1).

В дослідженні II фази з участю раніше не отримувалих лікування пацієнтів і вже отримувалих його хворих (n=41, в тому числі 9 пацієнтів з циррозою печінки), інфікованих генотипом 5 HCV, частота досягнення УВО12 на фоні приєму фіксованої дозової комбінації софосбувір/ледипасвір без рибавіріну в течение 12 тижнів становила 95% (39/41).

Лікування інфекції, викликаній генотипом 6 HCV

Для лікування пацієнтів, інфікованих генотипом 6 HCV, рекомендується використовувати наступні схеми (A1):

- комбінований препарат з фіксованої дозою софосбувіра (400 мг) і велпатасвіра (100 мг) в одній таблетці, приймаємою один раз в сутки;
- комбінований препарат з фіксованої дозою софосбувіра (400 мг) і ледипасвіра (90 мг) в одній таблетці, приймаємою один раз в сутки.

Генотип 6 HCV, пангенотипічний препарат: софосбувір/велпатасвір

Раніше не отримувалих лікування пацієнтам і вже отримувалих його хворим, інфікованим генотипом 6 HCV (без циррозу або з компенсованим циррозою печінки), слід приймати комбінований препарат з фіксованої дозою софосбувіра і велпатасвіра в течение 12 тижнів (B1).

Данна рекомендація ґрунтується на результатах дослідження III фази ASTRAL-1 з участю інфікованих генотипом 6 HCV пацієнтів (15% — з циррозою печінки, 93% — раніше не отримувалих лікування пацієнтів, 17% — вже отримувалих терапію хворих), які приймали комбінований препарат з фіксованої дозою софосбувіра і велпатасвіра без рибавіріну в течение 12 тижнів. В цьому дослідженні 100% (41/41) учасників досягли УВО12. Ці результати були підтверджені в дослідженні III фази у інфікованих генотипом 6 HCV пацієнтів зі Сінгапуру, Малайзії, Таїланду і В'єтнаму, частота досягнення УВО в якому становила 97% (35/36, один рецидив).

Генотип 6 HCV, генотип-специфічний препарат: софосбувір/ледипасвір

Раніше не отримувалих лікування пацієнтам без циррозу або з компенсованим циррозою печінки, інфікованим генотипом 6 HCV, слід приймати комбінований препарат з фіксованої дозою софосбувіра і ледипасвіра в течение 12 тижнів (B1). Комбінований препарат на основі софосбувіра і ледипасвіра не рекомендується призначати інфікованим генотипом 6 HCV пацієнтам, які раніше отримувалих лікування (B1).

На фоні приєму фіксованої дозової комбінації софосбувір/ледипасвір без рибавіріну в течение 12 тижнів частота досягнення УВО у раніше не отримувалих лікування пацієнтів і у отримувалих його хворих становила 96% (24/25).

Таким чином, останні кілька років ознаменувалися появою принципіально нових специфічних ППД. І сьогодні повне одужання від HCV-інфекції, ще порівняно недавно казався призраком, стало реальністю для більшості пацієнтів. Разом з тим вибір схем терапії ВГС вимагає від інфекціоністів і гепатологів освоєння величезного обсягу сучасної наукової інформації і здатності постійно «тримати руку на пульсі» всіх інновацій, так швидко змінюються в цій області. Безумовно, такі фундаментальні документи, що створюються в повній відповідності з принципами доказової медицини, як останні рекомендації EASL по лікуванню ВГС, повинні виступати ключовим керівництвом до дії для кожного практикуючого лікаря, який займається веденням пацієнтів з ВГС. Слідуючи їх основним положенням при виборі схеми терапії, а також наявності в Україні найбільш сучасних інноваційних ППД дозволяє вибрати найбільш ефективне і безпечне лікування для кожного конкретного пацієнта.

Підготувала **Елена Терещенко**



**АНАЛІЗ —
НЕ ТІЛЬКИ В ШАХАХ
ЗРОБИ ХІД РАЗОМ
З «СІНЕВО»**



НСV, АНТИТІЛА СУМАРНІ (ГЕПАТИТ С)

**ВИКЛЮЧІТЬ ІНФІКУВАННЯ ВІРУСОМ ГЕПАТИТУ С
У СВОГО ПАЦІЄНТА! ПРИЗНАЧТЕ НСV, АНТИТІЛА СУМАРНІ!**

Дослідження доступне більше ніж у 200 центрах в Україні!

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Шляхи корекції харчової поведінки пацієнтів з ГЕРХ на фоні ожиріння: акцент на дієту й інгібітори протонної помпи
Г.А. Анохіна, В.В. Харченко 35

Підвищення ефективності лікування дерматозів, асоційованих із патологією ШКТ, шляхом перорального застосування *Escherichia coli* Nissle 1917
Е.Г. Манжалій 44-45

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Хронический атрофический гастрит: современные представления и реальные возможности лечения больных
Е.Ю. Губская 5-6

Національна школа гастроентерологів, гепатологів України відзначила 20-й ювілей
Н.В. Харченко 7

Лионский консенсус: оценка возможностей современной диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
М.Б. Щербинина, М.В. Патратий 18-19

Роль декслансопрозола с модифицированным высвобождением в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
Ронни Фасс, Розита Фрейзер 21-23

ЕССО-2018: что нового в изучении воспалительных заболеваний кишечника?
..... 24-25

Запальні захворювання кишечника: експертна думка та практичні аспекти
І.Я. Лопух, М.М. Жайворонок, Т.Г. Кравченко 26-27

Значение эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* в первичной профилактике рака желудка
Т.А. Соломенцева 36-37

Аденоматозні та гіперпластичні поліпи шлунка: тактика ведення пацієнтів
В.М. Чернова 40-42

Гастропарез: причины, клиника и тактика лечения
И.Э. Кушнир 49-51

ПАНКРЕАТОЛОГІЯ

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: практический подход
Мохамед О. Отман, Дайала Харб, Джоді А. Баркін 8-9

Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: современное состояние вопроса
А.Е. Гриднев 38-39

ГЕПАТОЛОГІЯ

Новая эра в лечении вирусного гепатита С: рекомендации EASL-2018 3, 10-11

Глутатион как универсальный гепатопротектор с плейотропными эффектами
С.М. Ткач 16-17

Саркопения при заболеваниях печени: от механизма развития к диагностике и лечению
Е.В. Колесникова 28-30

Эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение медикаментозно-индуцированных поражений печени
С.М. Ткач 31-33

Сучасні погляди на діагностику та лікування аутоімунного гепатиту
К.О. Просолєнко, К.А. Лапшина, А.М. Черняк 46-48

Можливості есенціальних фосфоліпідів у лікуванні хронічних дифузних захворювань печінки 52

КОЛОПРОКТОЛОГІЯ

Чи все ми знаємо про кишкову паличку? 43

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Поздравляем победителя конкурса на получение гранта BIOCODEX на исследование микробиоты! 15

АНОНС



Науково-практична конференція з міжнародною участю
VI наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології
14-15 червня 2018 р., м. Дніпро

Наукова програма заходу охоплює питання:

- епідеміології захворювань органів травлення;
- етіології та патогенезу (у тому числі експериментальні дослідження), профілактики, діагностики та лікування захворювань органів травлення;
- новітніх технологій хірургічного лікування (у тому числі міні-інвазивного) патології органів травлення;
- дитячої гастроентерології;
- нутриціології та лікувального харчування.

Планується участь провідних учених України та світу.

Участь у конференції безкоштовна.

Конференція працюватиме в режимі пленарних і секційних засідань, сателітних симпозіумів, у тому числі у формі дискусійної панелі.

Місце проведення: діловий центр «Менора», вул. Шолом-Алейхема, 4/26.

Початок реєстрації учасників конференції **14 червня о 8:00.**

Науковий керівник: д. мед. н., професор, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології **Ю.М. Степанов.**

З усіх питань звертатися до оргкомітету конференції

Заступник директора з наукової роботи,
к. мед. н. **В.І. Діденко**
E-mail: vladdidenko23@gmail.com
Тел.: (050)056-78-42; (096)727-90-60

Провідний науковий співробітник,
к. мед. н. **Н.Г. Гравіровська**
E-mail: gastro.grav@gmail.com
Тел.: (050)134-92-54; (098)828-45-47

АНОНС



Науково-практична конференція з міжнародною участю
X Український гастроентерологічний тиждень
27-28 вересня 2018 р., м. Дніпро

Наукова програма заходу охоплює питання:

- епідеміології захворювань органів травлення;
- етіології та патогенезу (у тому числі експериментальні дослідження), профілактики, діагностики та лікування захворювань органів травлення;
- новітніх технологій хірургічного лікування (у тому числі міні-інвазивного) патології органів травлення;
- дитячої гастроентерології;
- нутриціології та лікувального харчування;
- поліморбідної гастроентерологічної патології.

Планується участь провідних учених України та світу.

Участь у конференції безкоштовна.

Конференція працюватиме в режимі пленарних і секційних засідань, сателітних симпозіумів, телемосту, а також у формі дискусійної панелі. Відбудеться симпозіум, присвячений поліморбідній патології органів травлення у практиці сімейного лікаря.

Місце проведення: діловий центр «Менора», вул. Шолом-Алейхема, 4/26.

Початок реєстрації учасників конференції **27 вересня о 8:00.**

Науковий керівник: д. мед. н., професор, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології **Ю.М. Степанов.**

З усіх питань звертатися до оргкомітету конференції

Заступник директора з наукової роботи,
к. мед. н. **В.І. Діденко**
E-mail: vladdidenko23@gmail.com
Тел.: (050)056-78-42; (096)727-90-60

Провідний науковий співробітник,
к. мед. н. **Н.Г. Гравіровська**
E-mail: gastro.grav@gmail.com
Тел.: (050)134-92-54; (098)828-45-47





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 (IA-II-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 III 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 сольового 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 акомодатії, затуманення 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

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
- 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
- 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
- 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 МОЗ України
- 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 фтизіатрії 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
- М.Б. Щербініна**, 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 проєкт «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: **(044) 521-86-98**
Відділ маркетингу **(044) 521-86-91 (92, 93)**
Відділ передплати та розповсюдження **(044) 364-40-28**

Газету віддруковано у типографії «Юнівест-Принт», м. Київ, вул. Дмитрівська, 44-б.

Підписано до друку 5.06.2018 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.

ПОСТРЕЛІЗ

Поздравляем победителя конкурса на получение гранта BIOCODEX на исследование микробиоты!

Мы десятилетиями стремимся к высококачественным исследованиям и продуктам, и эти новые инициативы укрепляют наше взаимодействие со специалистами здравоохранения и потребителями.

Президент BIOCODEX Жан-Мари Лефевр

Во всем мире растет заинтересованность в информации о микробиоте и понимание ее важности для здоровья людей. На протяжении более 60 лет французская независимая фармацевтическая компания BIOCODEX сохраняет репутацию лидера среди производителей пробиотиков благодаря международному продвижению и коммерциализации своего основного продукта – пробиотика *Saccharomyces boulardii*.

27 июля 2017 года компания BIOCODEX объявила о старте двух новых международных программ, направленных на изучение микробиоты кишечника и поддержку исследований в этой области:

1) Институт микробиоты BIOCODEX – международная платформа для повышения знаний о микробиоте, направленная на предоставление достоверной информации о микробиоте как специалистам здравоохранения, так и населению: <https://www.biocodexmicrobiota.institute.com/en>

2) Фонд исследования микробиоты BIOCODEX – финансовая поддержка некоммерческих проектов – исследований в области микробиоты как на международном, так и на национальном уровне: <http://www.biocodexmicrobiota.foundation.com>

Украинский научный комитет Фонда исследования микробиоты BIOCODEX выбрал победителя-2018 в Украине. Это проект «Исследование связи нарушений кишечного микробиоценоза и функциональных нарушений билиарного тракта у детей с избыточным весом и ожирением», представленный ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», руководитель проекта – доктор медицинских наук, профессор, директор Института гастроэнтерологии НАМН Украины Юрий Миронович Степанов.

Поздравляем победителя украинского конкурса на получение гранта BIOCODEX и желаем успеха!



Національний інститут раку
ГО «Українська спілка
онкохірургів»



Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Нове в хірургії раку шлунково-кишкового тракту»

20-21 вересня 2018 року, м. Київ

Конференція об'єднає провідних експертів з онкології зі США, Польщі, Франції, Німеччини, Великобританії, країн Азії та України для обміну знаннями про новаторські дослідження, нововведення та найкращим практичним досвідом у лікуванні пацієнтів із злоякісними пухлинами шлунково-кишкового тракту.

У рамках заходу будуть представлені оперативні втручання на шлунку, печінці та прямій кишці із застосуванням лапароскопії та роботохірургії за допомогою найсучаснішого робота Da Vinci Surgical System Xi останнього покоління (компанії Intuitive Surgery). Трансляцію здійснюватимуть з операційних Національного інституту раку та Університетської клініки Йонсей (Корея).

Місце проведення: конгрес-хол «Президент Готель», вул. Госпітальна, 12

Контакти оргкомітету:
E-mail: oncosurgery.ua@gmail.com;
www.surgical-oncology.com.ua;
www.facebook.com/oncosurgery.ua/

Тел.: +380 (44) 259 02 73

Лукашенко
Андрій Володимирович –
завідувач відділення малоінвазивної
та ендоскопічної хірургії, інтервенційної радіології
Національного інституту раку



Глутатион как универсальный гепатопротектор с плейотропными эффектами

С 2000 г. распространенность хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) резко повысилась. Так, в мире ежегодно фиксируется около 170 млн пациентов с одной из форм ХДЗП, причем 25-30% из них уже имеют выраженный фиброз или цирроз печени. Среди гастроэнтерологических заболеваний в Европе и США цирроз является одной из наиболее частых «неопухолевых» причин смерти, а также основной патологией, предрасполагающей к развитию гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) – злокачественного новообразования, занимающего пятое место по частоте выявления и третье в структуре смертности онкологических пациентов. В течение ближайших 10-15 лет ожидается пик заболеваемости и распространенности ХДЗП, при этом большей части таких пациентов потребуются ортотопическая трансплантация печени. Прогнозируется, что количество пациентов с прогрессирующими заболеваниями печени за это время возрастет на 160%, увеличившись к 2030 г. примерно с 3,3 до 7,9 млн. При этом заболеваемость декомпенсированным циррозом печени увеличится на 168% (до 105 430 случаев), в то время как частота ГЦК – на 137% (до 12 240 случаев). Общий рост смертности от заболеваний печени в 2030 г. составит 178% (примерно 78 300 смертей). До 2030 г. предполагается около 800 000 дополнительных случаев смерти от болезней печени.

Резкому увеличению количества пациентов с ХДЗП способствуют повышение заболеваемости вирусными и токсическими (алкогольными и медикаментозными) гепатитами, а также существенный рост числа больных с ожирением и сахарным диабетом. Эти заболевания являются основной причиной развития сравнительно новой нозологической формы – неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), частота которой возросла не менее чем в 2 раза. Так, согласно официальной статистике США, если с 1988 по 1994 г. доля НАЖБП в структуре ХДЗП составляла 46,8%, то в 1994-2004 гг. – 62,84%, а в 2004-2008 гг. – уже 75,1%. Прогнозируется, что распространенность НАЖБП в США до 2030 г. повысится на 21% (с 83,1 до 100,9 млн случаев), а неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) – на 63% (с 16,52 до 27,00 млн случаев). Предполагается также, что общая распространенность НАЖБП среди взрослого населения (в возрасте ≥15 лет) до 2030 г. составит 33,5%.

Такой выраженный и стремительный рост частоты ХДЗП обуславливает необходимость поиска новых эффективных и безопасных методов их профилактики и лечения. Современная программа комплексного лечения и профилактики заболеваний печени включает два основных направления: этиотропную и патогенетическую терапию. Этиотропная терапия, как правило, применяется при вирусных гепатитах с парентеральным механизмом передачи и направлена на подавление репликации возбудителя заболевания и его элиминацию. Основу патогенетической терапии составляют гепатопротекторы – препараты, влияющие на структуру и функцию гепатоцитов. К ним относятся представители разных групп лекарственных средств (препараты растительного и животного происхождения, эссенциальные фосфолипиды, аминокислоты или их производные, витамины-антиоксиданты и др.), повышающие устойчивость гепатоцитов к патологическим воздействиям; усиливающие их обезвреживающую функцию и способствующие восстановлению печеночными клетками нарушенных функций. Действие гепатопротекторов направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение ее устойчивости к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию в органе процессов регенерации. В широком смысле показаниями к применению гепатопротекторов являются алкогольные и неалкогольные стеатогепатиты и циррозы печени, лекарственные, токсические, холестатические и вирусные поражения печени (в дополнение к этиотропной терапии). Однако на практике назначение того или иного гепатопротектора во многом зависит от наличия и выраженности определенного клинко-биохимического

синдрома/синдромов повреждения печени, таких как цитоллиз, холестаз, гиперазотемия, снижение белково-синтетической функции печени, портальная гипертензия и др.

Поиски универсального гепатопротектора, способного воздействовать не на один, а сразу на несколько синдромов повреждения печени, продолжаются на протяжении многих лет. Основные требования к оптимальному гепатопротектору впервые были сформулированы R. Preisig еще в 1970 г. Согласно им, такой гепатопротектор должен быть нетоксичным, иметь естественный метаболизм, характеризоваться хорошей переносимостью, достаточно полной абсорбцией, эффектом первого прохождения через печень и экстенсивной энтерогепатической циркуляцией, проявлять противовоспалительную активность и выраженную способность связывать/предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений, подавлять фиброгенез и стимулировать регенерацию печени. Впоследствии были сформулированы дополнительные требования, а именно – воздействие на ключевые моменты патогенеза заболеваний печени, плейотропность гепатопротекторных эффектов и универсальность при любой патологии печени.

К сожалению, ни один из используемых в настоящее время в медицинской практике гепатопротекторов этим требованиям в полной мере не отвечает, хотя есть препараты, максимально приближающиеся к обозначенному стандарту. К ним, в частности, относится глутатион, который в Украине известен под торговой маркой Гепавал®.



С.М. Ткач

Этот гепатопротектор подвергается естественному метаболизму в печени, проявляет выраженную детоксикационную активность, характеризуется высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью, а также оказывает другие положительные эффекты, обнаруженные в последнее время.

Глутатион – трипептид, состоящий из аминокислот глутамина, цистеина, глицина, обладающих выраженной детоксикационной активностью. Глутатион содержится в каждой клетке организма, а глутатионзависимые ферменты обеспечивают детоксикацию в различных ее органеллах. Глутатион – единственный из антиоксидантов, участвующий в трех из четырех линий антиоксидантной защиты клеток. В настоящее время глутатион рассматривается как главный внутриклеточный антиоксидант с мощным детоксикационным действием. Система глутатиона в организме восстанавливает более 300 окисленных субстанций, в частности, связывает свободные радикалы, восстанавливает перекиси, а также продукты перекисного окисления липидов, фосфолипидов мембран, белков, нуклеиновых кислот и выводит их из организма в виде нетоксичных конъюгатов, восстанавливает другие антиоксиданты (витамины С и Е). Глутатион нейтрализует токсины в желудочно-кишечном тракте до их абсорбции, а также выводит токсины и химические вещества, которые уже абсорбировались и циркулируют в организме. Кроме того, глутатион обладает иммуномодулирующими свойствами, в частности активирует естественные киллеры (NK-клетки) и модулирует функциональную активность Т-лимфоцитов.

В клетках организма глутатион содержится преимущественно в восстановленной форме (GSH), причем отношение восстановленной (активной) формы к окисленной (неактивной) форме (GSSG) является маркером окислительного стресса в организме (в норме GSH/GSSG=10/1). Общеизвестно, что наличие достаточной концентрации восстановленного глутатиона является критическим фактором выживания клеток в условиях окислительного стресса (рис.).



Рис. Наличие восстановленного глутатиона – критический фактор выживания клеток

В мировой медицинской практике глутатион применяется уже более 40 лет. Изначально он был синтезирован в Японии в начале 1970-х гг., после чего началось его широкое клиническое применение в Японии, Китае, Италии, Испании, США и других странах. В настоящее время глутатион включен в европейскую, японскую и американскую фармакопеи.

Согласно многочисленным исследованиям, глутатион эффективен практически при любой неопухоловой патологии печени. Наиболее высокая терапевтическая эффективность глутатиона отмечена при токсических гепатитах – медикаментозно-индуцированном и алкогольном поражении печени. Так, по результатам мультицентрового (10 клинических госпиталей в г. Шанхае, Китай) исследования эффективности и безопасности инъекционной формы глутатиона у 245 пациентов с хроническими заболеваниями печени, которые в течение 3 недель получали глутатион в дозе 1200 мг в сутки (при этом в процессе лечения исключалось применение любых противовирусных, иммуномодулирующих препаратов, а также препаратов, которые могли бы снижать уровень печеночных ферментов), у 100% пациентов с медикаментозно-индуцированным гепатитом и у 86% пациентов с алкогольным гепатитом определялся отличный и хороший терапевтический эффект. В частности, у 57% пациентов с медикаментозно-индуцированным гепатитом исчезали субъективные симптомы, уменьшалась выраженность гепатоспленомегалии, нормализовались уровни аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и/или билирубина, а у 43% пациентов отмечалось уменьшение или отсутствие прогрессирования субъективных симптомов, отсутствие прогрессирования гепатоспленомегалии и снижение уровней АлАТ, АсАТ и/или билирубина более чем на 50%.

В другом исследовании установлено, что у пациентов с алкогольной болезнью печени глутатион (600 мг внутривенно капельно в течение 1 мес) через 30 дней терапии эффективно снижал показатели цитолитического и холестатического синдромов. Еще одно

исследование, проведенное в 2017 г., показало, что повышение дозы глутатиона до 1200 мг позволяет уменьшить продолжительность лечения и достичь хороших и отличных результатов у пациентов с алкогольной болезнью печени уже через 15 дней.

В нескольких исследованиях оценивали возможность и целесообразность применения глутатиона при хроническом вирусном гепатите С. Так, изучение концентрации глутатиона у лиц с хроническим вирусным гепатитом С показало, что у таких пациентов, особенно в случае ассоциации гепатита С с ВИЧ-инфекцией, отмечается системное истощение глутатиона. Было также выявлено, что активность заболевания коррелирует со степенью снижения уровня глутатиона в плазме крови. Был сделан вывод, что это истощение может быть фактором, лежащим в основе устойчивости к терапии интерферонами и антиретровирусными препаратами. Полученные данные представляют собой биологическую основу для заместительной терапии глутатионом у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С.

В фундаментальном исследовании была проведена оценка зависимости концентрации восстановленного глутатиона в биоптатах печени 52 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от генотипа. Было установлено, что у больных со всеми исследуемыми генотипами отмечалось снижение уровня восстановленного глутатиона по сравнению с таковым в контрольной группе. Особенно оно выражено у пациентов с генотипом 1b, что может обуславливать устойчивость к базисной терапии интерферонами. Кроме того, у пациентов с генотипом 1b было выявлено значительное снижение концентрации глутатиона в ткани печени, лимфоцитах и плазме крови, а также цитотоксической активности моноклеаров (снижение экспрессии CD4+, CD16+, CD25+-антигенов) периферической крови по сравнению с пациентами с генотипами 2a/2c, 3a и контрольной группы. Был сделан вывод, что увеличение продукции свободных радикалов наряду с выявленными изменениями системы глутатиона при генотипе 1b может лежать в основе резистентности

к интерферонотерапии и прогрессирования поражения печени, вызванного цитопатическим действием вируса гепатита С.

В исследованиях последних лет была продемонстрирована эффективность глутатиона и при НАСГ. В частности, в одном из исследований в 2016 г. было установлено, что у больных НАСГ после 3 мес терапии пероральной формой глутатиона уровень АлАТ снизился на 52%, а уровень гамма-глутамилтрансферазы на 35%. В этом же исследовании также определяли уровень маркеров оксидативного стресса, которые у пациентов с НАСГ всегда повышены: продуктов перекисного окисления клеточных структур и наиболее показательного маркера – 8-OHdG (8-гидрокси-2-дезоксигуанозин), являющегося продуктом окисления ДНК. В результате было выявлено, что пероральное применение глутатиона в суточной дозе 300 мг в течение 3 мес снижает уровень 8-OHdG в крови пациентов с НАСГ на 45%. Еще в одном исследовании у пациентов с НАЖБП изучали как уровни ферментов, так и маркеры фиброза печени: коллагена III типа (PC III) и гиалуроновой кислоты. Было установлено, что в группе глутатиона общая терапевтическая эффективность лечения по совокупности всех показателей составила 94,7%, а уровни маркеров фиброза снизились более чем в 2 раза. В связи с этим был сделан вывод, что глутатион потенциально может подавлять развитие фиброза печени у пациентов с НАЖБП.

Таким образом, известные и новые исследовательские данные свидетельствуют о том, что глутатион обеспечивает многогранные плейотропные эффекты, которые находят свое широкое клиническое применение. Благодаря плейотропности эффектов глутатион (Гепавал®) эффективен почти при всех ХДЗП, что позволяет рассматривать его как один из универсальных гепатопротекторов-детоксикантов. Имеющиеся на сегодняшний день доказательные данные позволяют рекомендовать глутатион (Гепавал®) к широкому применению практически при любой патологии печени.



НОВИНИ

Гиперурикемия ассоциирована со степенью гистологической активности неалкогольной жировой болезни печени

Как известно, гиперурикемия является значимым фактором риска развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и может оказывать потенциальное влияние на гистологическую степень ее тяжести. Для углубления понимания взаимосвязи между уровнем мочевой кислоты в крови и гистологической тяжестью заболевания ученые из США выполнили метаанализ 5 обсервационных исследований с участием в целом 777 пациентов с НАЖБП, сведения о которых содержали базы данных MEDLINE и EMBASE по состоянию на август 2016 г. Как показали полученные результаты, у пациентов с гиперурикемией и НАЖБП достоверно чаще имела место более высокая гистологическая активность заболевания, чем у пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты – объединенный относительный риск (ОР) составил 2,17 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,51-3,12). Как отмечают авторы метаанализа, следующей задачей, которую предстоит решить в ходе дальнейших исследований, должна стать оценка влияния терапии урикозурическими препаратами на гистологическое течение НАЖБП у пациентов с гиперурикемией.

V. Jaruvongvanich et al., Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017 Sep; 29(9): 1031-1035

НСV-инфекция и риск развития болезни Паркинсона: данные метаанализа

Вирусный гепатит С (ВГС) в настоящее время является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний. Недавние эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что инфицированные вирусом гепатита С (НСV) пациенты могут быть подвержены повышенному риску развития болезни Паркинсона. Ученые из США выполнили метаанализ исследований, которые были доступны в базах данных MEDLINE и EMBASE по состоянию на май 2017 г. и содержали информацию о показателях относительного риска (ОР) развития болезни Паркинсона у пациентов с НCV-инфекцией в сравнении с таковыми у участников без нее. Из 468 найденных исследований лишь 5 (общее количество участников – 323 974) удовлетворяли критериям

включения в данный метаанализ. Его результаты продемонстрировали, что пациенты с хроническим ВГС имеют более высокий риск развития болезни Паркинсона в сравнении с участниками без НCV-инфекции – объединенный ОР составил 1,35 (95% ДИ 1,19-1,52).

K. Wijampreecha et al., Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018 Jan; 30(1): 9-13.

Инсулиноterapia и риск развития рака печени у пациентов с сахарным диабетом: метаанализ эпидемиологических исследований

Поскольку в выполненных к настоящему времени эпидемиологических исследованиях по оценке связи между инсулинотерапией и риском развития рака печени у пациентов с сахарным диабетом (СД) были получены противоречивые результаты, исследователи из Китая предприняли попытку обобщить данные их с помощью метаанализа. С этой целью был проведен поиск всех релевантных эпидемиологических исследований, статьи о результатах которых были размещены в базах данных PubMed, Web of Science и Embase до 29 июня 2017 г. В результате в метаанализ было включено 5 когортных исследований и 9 исследований типа «случай-контроль», участие в которых в общей сложности приняли 285 008 пациентов с СД и в ходе которых было зарегистрировано 4329 случаев развития рака печени. При дальнейшем сравнении группы пациентов с СД, получавших инсулинотерапию, с группой больных, которым она не назначалась, была выявлена статистически значимая взаимосвязь между использованием этого метода лечения и повышением риска возникновения рака печени, при этом общий показатель ОР составил 1,90 (95% ДИ 1,44-2,50; I=76,1%). Исследователи не обнаружили гетерогенности между подгруппами, стратифицированными в зависимости от характеристик исследования и скорректированных потенциальных искажающих факторов, за исключением подгрупп, выделенных в соответствии с количеством лет последующего наблюдения в когортных исследованиях. Комбинированная оценка была надежной с позиции анализа чувствительности; также не было выявлено систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования. На основании установленной ассоциации инсулинотерапии с повышенным риском

развития рака печени у лиц с СД и с учетом высокой распространенности этого заболевания, авторы метаанализа высказали мнение, что следует избегать необоснованного назначения инсулина с целью контроля уровня гликемии. Дальнейшие масштабные когортные исследования с большой выборкой могут пролить свет на связь между конкретными характеристиками инсулинотерапии (типы инсулина, дозы и длительность применения) и степенью повышения риска развития рака печени.

X.L. Liu et al., Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018 Jan; 30(1): 1-8.

Сывороточный ферритин и неалкогольная жировая болезнь печени: существует ли связь?

В последние годы появляется все больше данных исследований, свидетельствующих о возможной взаимосвязи между уровнем сывороточного ферритина (СФ) и НАЖБП. Метаанализ 14 исследований, в которых была проведена оценка возможного наличия данной ассоциации, продемонстрировал, что более высокий уровень СФ обнаруживался в следующих категориях участников:

- у пациентов с НАЖБП в сравнении с контрольной группой (стандартизированное различие средних значений (СРСЗ) 1,01; 95% ДИ 0,89-1,13);
- у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) в сравнении с контрольной группой (СРСЗ 1,21; 95% ДИ 1,00-1,42);
- у пациентов с простым стеатозом печени в сравнении с контрольной группой (СРСЗ 0,51; 95% ДИ 0,24-0,79);
- у пациентов с НАСГ в сравнении с пациентами с простым стеатозом печени (СРСЗ 0,63; 95% ДИ 0,52-0,75).

Данные результаты остались без изменений после исключения из анализа тех исследований, в которых участвовали дети и подростки. Более высокий уровень СФ отмечался у взрослых пациентов с НАЖБП в сравнении с контрольной группой (СРСЗ 1,08; 95% ДИ 0,95-1,20) и у взрослых пациентов с НАСГ в сравнении с лицами с простым стеатозом печени (СРСЗ 0,74; 95% ДИ 0,62-0,87).

S.X. Du et al., Lipids Health Dis. 2017 Dec 2; 16(1): 228.

Подготовила Елена Терещенко

М.Б. Щербинина, д. мед. н., профессор, Дніпровський національний університет ім. Олеса Гончара;
М.В. Патратий, к. мед. н., доцент, Буковинський державний медичний університет, г. Чернівці

Лионский консенсус: оценка возможностей современной диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Сегодня гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) находится в центре внимания гастроэнтерологов всего мира. Согласно данным статистики, распространенность ГЭРБ в мире колеблется от 8 до 33%, охватывая все возрастные группы обоих полов. Расходы на диагностику и лечение заболевания (в основном за счет применения ингибиторов протонной помпы – ИПП) в США оцениваются в 9–10 млрд долларов в год. Современная парадигма диагностики ГЭРБ зависит от идентификации диспептических симптомов врачом или повреждений слизистой оболочки пищевода, вызванных гастроэзофагеальным рефлюксом. В клинической практике ГЭРБ диагностируется, как правило, на основании оценки врачом симптомов (изжога и/или отрыжка), беспокоящих пациента. Предполагаемый диагноз подтверждается позитивным ответом на терапию ИПП. Выбор варианта ведения пациента с ГЭРБ, будь то ИПП, антирефлюксная хирургия или когнитивная психотерапия, может также базироваться на данных различных инструментальных тестов. Показания к проведению дополнительных исследований включают неудовлетворительные результаты лечения, диагностическую неопределенность, оптимизацию лечения и/или профилактику осложнений ГЭРБ.

Основным фактором повреждения пищевода долгие годы считали чрезмерное воздействие соляной кислоты, попадающей в него в результате анатомо-физиологических нарушений в области эзофагогастрального перехода (ЭГП) и изменений перистальтики. Однако на клинические проявления ГЭРБ влияют множество других составляющих, связанных с дисмоторикой, включая количество эпизодов рефлюкса, высоту заброса в пищевод рефлюксата, показатели его pH, а также индивидуальные характеристики пациента – гиперчувствительность пищевода или особенности восприятия. Следовательно, клинические проявления ГЭРБ зависят от особенностей функционального статуса или патологических изменений, имеющих место у пациента.

Инструментальная диагностика ГЭРБ была сосредоточена на обнаружении рефлюкса кислого содержимого желудка. Традиционно изменения показателей суточной pH-метрии в сторону закисления пытались связать с наличием рефлюкс-эзофагита. Тем не менее, оказалось, что связь кислотного воздействия и проявления симптомов у пациентов слабая. Расширение в современных условиях спектра исследований с включением импеданса слизистой оболочки пищевода, манометрии, гистопатологических методов и психометрии дает возможность идентифицировать отдельные фенотипы ГЭРБ с выбором адекватного направления лечения.

Итак, быстрое развитие клинической медицины влечет за собой изменения наших представлений о механизмах формирования и прогрессирования ГЭРБ. И в этой связи возникает ряд вопросов. Какова же достоверность диагноза ГЭРБ, основанного на симптомах? Какими показателями следует руководствоваться при назначении инструментальных исследований для подтверждения этого заболевания? Какие из этих тестов целесообразнее выбирать? Насколько активно можно использовать различные методы диагностики ГЭРБ в повседневной практике?

Обсуждению этой темы на основе принципов доказательной медицины посвящен Лионский консенсус. Дело в том, что дополнительное исследование не всегда может подтвердить первоначальный диагноз, поскольку критерии определения ГЭРБ являются специфическими для каждого метода ее диагностики. Лионский консенсус представляет результаты работы, начатой в 2014 г. международной группой экспертов в области гастроэнтерологии. В этом документе все исследования для диагностики ГЭРБ классифицированы либо как адекватные для установления/опровержения диагноза, либо как требующие подтверждающих доказательств их пользы в диагностике заболевания. Основные положения консенсуса были сформулированы в ноябре 2017 г. на совещании в Лионе и впервые опубликованы в начале этого года на сайте журнала Gut в рубрике Recent advances in clinical practice (<http://gut.bmj.com/content/early/2018/02/09/gutjnl-2017-314722.long>).

Давайте же пройдем с экспертами консенсуса этот путь.

Клиническая картина и анкетирование

Эксперты подчеркивают значение клинических проявлений для диагностики ГЭРБ. Так, по их мнению, для ГЭРБ более характерны диспептические явления в виде изжоги и/или отрыжки кислым, изменяющиеся на фоне лечения, чем атипичные симптомы (боль в грудной клетке, хронический кашель, ларингит и т.д.), также «реагирующие» на терапию. В то же время показано, что диагностическая ценность учета симптомов даже у опытных гастроэнтерологов имеет чувствительность 70% и специфичность 67% по сравнению с объективными

доказательствами ГЭРБ по результатам pH-метрии или эндоскопии пищевода. Аналогичную оценку получили и опросники, касающиеся диагностики ГЭРБ, среди которых – анкеты RDQ и GERDQ.

Хотя, как мы видим, клиническая картина не имеет высокой чувствительности и специфичности для объективизации ГЭРБ, на практике диагностика и лечение ГЭРБ, основанные на ее типичных симптомах, являются прагматичными и одобрены с социальных позиций.

Тест с ИПП

Необходимо заметить, что позитивный тест с ИПП не приравнивается к диагнозу ГЭРБ. В среднем 69% пациентов с эзофагитом, 49% пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью и 35% пациентов с нормальной эндоскопической картиной отмечают облегчение симптомов на фоне применения ИПП, что связано с изменением кислотообразования. У пациентов с изжогой в качестве диагностического ИПП-тест имеет чувствительность 71% и специфичность только 44% по сравнению с данными pH-метрии или эндоскопии пищевода. При атипичных симптомах (боль в грудной клетке, хронический кашель, ларингит и т.д.) показатели ответа на прием ИПП намного ниже, чем при изжоге, что уменьшает возможности этого подхода к диагностике. Основным ограничением теста с ИПП является значительная вариативность симптомов при гиперчувствительности пищевода. Существует также зависимость результатов ответа на терапию от дозировки препарата и продолжительности теста. Тем не менее, несмотря на низкую специфичность и высокий плацебо-ответ, эмпирический подход к лечению ИПП является менее дорогостоящим, чем диагностическое тестирование, и одобрен с социальных позиций. Однако эксперты подчеркивают, что этот подход, несомненно, ведет к гипердиагностике ГЭРБ и злоупотреблению ИПП.

Эндоскопия пищевода с биопсией слизистой оболочки

В случае отсутствия ответа на эмпирическую терапию ИПП при предполагаемой ГЭРБ показана верхняя эндоскопия. Это исследование рекомендуется с целью подтверждения ГЭРБ и ее осложнений, а также для выявления возможных альтернативных диагнозов, которые могут потребовать изменений в терапии. Наличие эзофагита класса С или D (здесь и далее приведена градация эзофагитов согласно Лос-Анджелесской классификации), пищевода Барретта или стриктур пищевода относятся к доказательствам, подтверждающим ГЭРБ. В то же время эрозивный эзофагит выявляется у 30% пациентов с изжогой при отсутствии эффекта от лечения и у 10% на фоне постоянного приема ИПП. У большинства таких пациентов имеет место слабая степень эзофагита, в частности класс А, что в настоящее время рассматривают как неспецифические изменения слизистой оболочки пищевода, которые обнаруживают у 5,0–7,5% лиц из группы контроля, не имеющих никаких симптомов. Выявление при эндоскопии эзофагита класса В дает достаточные основания для начала медикаментозного лечения ГЭРБ. Однако при планировании любого варианта антирефлюксного хирургического вмешательства необходимо получение дополнительных доказательств наличия ГЭРБ с помощью pH-метрии. Что касается пищевода Барретта, этот феномен наблюдается у 5–15% пациентов с хроническим течением ГЭРБ, при этом гистологическое подтверждение зафиксировано только в 50% случаев.

Таким образом, результаты эндоскопического исследования пищевода могут быть клинически важными

и специфичными для ГЭРБ, и все же имеют низкую чувствительность для безупречной диагностики.

В IV Римском консенсусе для исключения эозинофильного поражения при проведении эндоскопии пищевода рекомендовано взятие биоптатов его слизистой оболочки. При положительной pH-метрии биопсия может также иметь значение в дифференциальной диагностике ГЭРБ от гиперчувствительности пищевода, функциональной изжоги и в протокольном морфологическом контроле с регистрацией особенностей изменений гистоструктуры слизистой оболочки пищевода в виде удлинения сосочков, гиперплазии базальных клеток, расширения межклеточных пространств, межэпителиальной инфильтрации воспалительными клетками, наличия зон некроза и эрозий. Морфологический контроль важен для регистрации восстановления гистоструктуры слизистой оболочки пищевода после адекватной терапии ГЭРБ. Тем не менее, гистологические данные характеризуются значительной вариабельностью и поэтому тоже не могут быть приняты как критерий окончательного диагноза ГЭРБ. Наиболее характерным повреждением слизистой оболочки пищевода при рефлюксе считают расширение межклеточных пространств, которое идентифицируют с помощью электронной микроскопии, но клиническое применение этого метода ограничено. Даже обычное гистологическое исследование биоптатов из пищевода трудоемко из-за необходимости описания объемного протокола. Кроме того, в клиниках, как правило, нет нужного количества высококвалифицированных специалистов, которые смогли бы выполнить этот протокол.

Мониторинг рефлюксов в амбулаторных условиях

Амбулаторный мониторинг рефлюксов может быть полезным в подтверждении ГЭРБ у пациентов, у которых не выявлены отклонения от нормы при эндоскопии пищевода, с атипичными симптомами или в случае необходимости выбора метода антирефлюксной хирургии. Основным методом мониторинга рефлюксов является суточная pH-метрия. В ходе мониторинга регистрируют частоту рефлюксных эпизодов и время воздействия желудочного рефлюксата на слизистую оболочку пищевода. При этом используют простые соотношения и статистические тесты для определения ассоциации эпизодов рефлюкса с симптомами, имеющимися у пациента. Увеличение времени записи изменений pH на поверхности слизистой оболочки пищевода до 48 или 96 ч с помощью беспроводной системы pH-мониторинга показывает воспроизводимость рефлюкса и повышает достоверность диагноза. Системы беспроводного pH-мониторинга особенно полезны, если пациент не переносит трансназальный катетер или при его постановке получен отрицательный результат, несмотря на высокую вероятность наличия ГЭРБ. Однако применение беспроводного pH-мониторинга ограничивает высокая стоимость этой процедуры.

Другим вариантом контроля рефлюксов является мониторинг pH-импеданса, который, кроме pH-электрода, характеризует события рефлюкса с помощью нескольких импедансных электродов. Поскольку pH-импеданс обнаруживает весь спектр рефлюксов (жидкостные, газовые или их сочетание) независимо от кислотности с определением направления рефлюксата, метод признается золотым стандартом. Однако опять-таки по ряду причин тест не является широко доступным.

Мониторинг рефлюкса может проводиться без или на фоне применения ИПП. Эксперты рекомендуют выполнять исследование до начала терапии при недоказанной ГЭРБ или планировании антирефлюксной



М.Б. Щербинина



М.В. Патратий

коррекции хирургическим методом. Напротив, пациенты с доказанной ГЭРБ (эзофагиты классов С или D, длинный сегмент пищевода Барретта или исходная аномальная рН-метрия) должны проходить исследование на фоне терапии удвоенной дозой ИПП для установления корреляции между симптомами и эпизодами рефлюксов с целью исключения недостаточного подавления продукции соляной кислоты как механизма сохраняющихся симптомов. Такой анализ требует регистрации рН-импеданса, а не рН-мониторинга, поскольку в большинстве эпизодов на фоне ИПП-терапии рефлюкс является слабокислым (рН 4-7).

В последние годы были сделаны несколько попыток дать оценку проксимального пищеводного или глоточно-го рефлюкса, однако пока ни методология, ни интерпретация таких исследований не стандартизованы, что делает обсуждение каких-либо результатов невозможным. Создатели зонда для мониторинга рН глотки столкнулись с серьезной проблемой при регистрации заявленных показателей. Так, зонд, предназначенный для оценки как газового, так и жидкого кислотного рефлюкса, фиксирует изменения рН в глотке в отсутствие сопутствующих изменений рН-импеданса в пищеводе, что вызывает вопросы о точности получаемых данных.

Среди показателей рН-мониторинга наиболее воспроизводимой и значимой является продолжительность времени воздействия кислого рефлюксата на слизистую оболочку пищевода. Этот показатель легко поддается анализу, что используется для оценки эффективности результата при проведении медикаментозной и хирургической антирефлюксной терапии. По мнению экспертов, закисление слизистой оболочки пищевода продолжительностью менее 4% времени суток является физиологическим; продолжительность более 6% необходимо расценивать как патологическую; промежуточные значения между этими границами считаются неубедительными. Уточняющим для этого показателя является такой параметр суточного мониторинга рН-импеданса, как количество эпизодов рефлюкса (кислотного, слабокислого или слабощелочного). Это количество может быть завышено при автоматическом анализе, что требует просмотра записи регистрации вручную. При обсуждении показателей физиологической нормы количества рефлюксов в пищевод в течение суток эксперты пришли к следующим выводам: в норме оно составляет менее 40, более 80 эпизодов рефлюкса является патологией, промежуточные значения приняты как неубедительные. Мониторинг рН-импеданса помогает различить отрыжку и руминацию, которые могут имитировать ГЭРБ у пациентов с измененным психическим статусом. Определенный потенциал в качестве показателей рефлюкса имеют также дополнительные параметры мониторинга рН-импеданса: болюсная экспозиция, базовый рН-импеданс и пострефлюксная перистальтическая волна, но в настоящее время данные о возможностях их трактовки ограничены.

Ассоциация рефлюкса с клиническими симптомами

рН-мониторинг и мониторинг рН-импеданса позволяют определить временную связь между эпизодами рефлюкса и клиническими симптомами ГЭРБ (изжогой, отрыжкой, болью в груди, кашлем). Временное окно, применяемое для анализа ассоциации рефлюкс – симптом, составляет 2 мин. Под индексом симптома (ИС) понимают процент симптомов, возникших после эпизодов рефлюкса. ИС для изжоги составляет 50%.

Недостатком ИС является то, что при его расчете не учитывается количество эпизодов рефлюкса, это оставляет возможность для случайной ассоциации. Чтобы выразить вероятность связи эпизодов рефлюкса и клинических проявлений, используют более сложные статистические расчеты, в частности определение вероятности ассоциации симптомов и оценки вероятности Гильберта. Результаты считаются положительными, если вероятность (значение р) наблюдаемой ассоциации, возникающей случайно, составляет не менее 5%. Эти два приведенные параметра дополняют друг друга, их положительные комбинации являются наилучшим доказательством клинически значимой ассоциации между эпизодами рефлюкса и симптомами, а также прогностическим критерием влияния медикаментозной терапии и/или антирефлюксного хирургического вмешательства.

Надежность анализа ассоциации рефлюкс – симптом во многом зависит от точности регистрации рефлюкса и симптома, представляющего интерес. Здесь важно участие пациента, который должен правильно фиксировать появление симптома на переносном приборе и точно заполнять дневник симптомов. Выводы анализа более надежны, когда во время теста отмечаются по меньшей мере три эпизода симптомов. Для некоторых симптомов используют специальные мониторы, например, акустический или манометрический монитор кашля. Результативность повышается с увеличением времени и точности исследования, что достигается с помощью беспроводного рН-мониторинга или мониторинга рН-импеданса с обнаружением эпизодов слабокислого рефлюкса.



Рис. Интерпретация результатов исследования пищевода для диагностики ГЭРБ (Лионский консенсус)

*Факторы, повышающие уверенность в наличии рефлюкса, когда доказательства его наличия или отсутствия ненадежны.
**Лос-Анджелесская классификация.
ВЭКР – время экспозиции кислого рефлюксата; ППВ – пострефлюксная перистальтическая волна.

Новые показатели, которые планируется использовать в диагностике ГЭРБ

Для применения с целью диагностики фенотипов ГЭРБ привлекают внимание два показателя мониторинга рН-импеданса – пострефлюксная перистальтическая волна и базовый рН-импеданс. Эти показатели могут повышать диагностическое значение тестирования импеданса и рН, особенно при распознавании ГЭРБ и функциональной изжоги.

В норме рефлюксные эпизоды активируют выработку слюны и первичную перистальтику пищевода для нейтрализации его подкисленной слизистой оболочки. Пострефлюксная перистальтическая волна отражает первичную перистальтику пищевода, стимулированную рефлюксными эпизодами, обладая отличными характеристиками для разграничения патологической кислотности и эрозивного эзофагита, функциональной изжоги и контроля (чувствительность 99-100%, специфичность 92%).

Базовые значения рН-импеданса у здоровых добровольцев отражают проницаемость слизистой оболочки пищевода, при этом более низкие показатели наблюдаются при эрозивной и неэрозивной ГЭРБ. Низкое базовое сопротивление слизистой оболочки пищевода связано с изменением межклеточного пространства и плотных соединений и ассоциируется с клиническими проявлениями рефлюкса. Базовый рН-импеданс лучше всего измеряется во время сна, поэтому его называют средним ночным базовым импедансом при усреднении от трех 10-минутных периодов, фиксируемых через 1 ч. При ряде патологических состояний пищевода этот показатель ниже, чем в контроле, что позволяет составить определенный прогноз.

Исходные значения сопротивления слизистой оболочки пищевода коррелируют с выраженностью воспалительного процесса, позволяют с лучшей специфичностью (95% против 64%) дифференцировать эрозивную и неэрозивную ГЭРБ от эозинофильного эзофагита. Кроме того, изменения показателей сопротивления имеют положительную прогностическую ценность (96% против 40%) по сравнению с рН-мониторингом. Значения базового рН-импеданса нормализуются после ИПП-терапии. Однако на сегодняшний день нормативные значения показателя еще не доступны, в этом направлении проводятся уточняющие исследования.

Манометрия пищевода высокого разрешения

Манометрия пищевода высокого разрешения (МПВР) используется для оценки перистальтики и выявления основных двигательных расстройств до антирефлюксного хирургического вмешательства или в случае отсутствия ослабления симптомов на фоне ИПП-терапии. Недавно на основании этого метода была описана патофизиологическая классификация дисмоторных нарушений при ГЭРБ.

В основе ГЭРБ лежат нарушения функции ЭГП как антирефлюксного барьера, что делает количественную оценку его состояния привлекательным биомаркером. Однако ЭГП представляет собой сложный сфинктер, состоящий из ножек диафрагмы (НД) и нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Давление в этой области зависит от фазы дыхания и фазы глотания. Морфологическая структура ЭГП со временем может меняться, что связано с возрастом и разнообразными патологическими процессами. Кроме того, некоторая степень некомпетентности ЭГП рассматривается как физиологическая.

Это преходящие транзиторные расслабления НПС, облегчающие удаление воздуха из желудка.

Ни один показатель МПВР адекватно не отражает состояние ЭГП. В этой связи эксперты предлагают выделить 2 аспекта измерений: первый – выражающий анатомическую морфологию ЭГП, второй – суммирующий его сократительную силу. Морфологические особенности ЭГП определяются соотношением между НД и НПС. Принята их характеристика в виде трех подтипов: подтип 1 – с наложением сигналов давления НД и НПС; подтипы 2 и 3 – с аксиально разделенными сигналами каждой из структур, разделенными соответственно менее чем на 3 см и более чем на 3 см. Морфология 3-го подтипа ЭГП связана с уменьшением давления НПС, что коррелирует с тяжестью рефлюкса. Однако это соотношение не является линейным.

Еще один показатель МПВР для количественной оценки барьерной функции ЭГП представляет собой интеграл сокращения. Полагают, что этот параметр помогает найти большое количество пациентов с тяжелой дисфункцией ЭГП, ведущей к эндоскопическому эзофагиту. Методика представляется многообещающей, но пока нуждается в дальнейшей стандартизации.

Кроме того, эксперты оговаривают необходимость обязательного использования при проведении МПВР одного из провокационных тестов, например, приема 200 мл воды в течение 30 с.

МПВР, выполненная в течение постпрандиального периода, может представлять интерес для идентификации патофизиологических механизмов ГЭРБ, особенно эпизодов рефлюкса, которые, как правило, являются постпрандиальными. Эпизод рефлюкса может возникать во время преходящего транзиторного расслабления НПС (или в результате низкого давления НПС) в сочетании с руминацией или отрыжкой при измененном психическом статусе (глотание воздуха для инициации отрыжки). Постпрандиальная МПВР также может использоваться для оценки эффективности приема лекарственных препаратов. Однако существует несколько ограничений, в том числе отсутствие нормативных данных постпрандиальной МПВР, трудности со стандартизацией пищи для тестов и определением времени продолжительности периода записи.

Таким образом, в Лионском консенсусе определены современные показания к исследованиям пищевода разного типа и клинические критерии ГЭРБ. Общая схема интерпретации результатов исследования пищевода для диагностики ГЭРБ представлена на рисунке.

Сегодня ГЭРБ рассматривается как сложное заболевание с гетерогенными симптомами и многофакторным патогенезом. Эксперты признают, что ни один подход к диагностике заболевания не является совершенным. Надежды возлагаются на новые методы, оценивающие устойчивость и клиренс слизистой оболочки пищевода, характеристики антирефлюксного барьера, периферическую и центральную нервную интеграцию, в частности психометрию. Все это должно найти выражение в формировании терапевтических направлений, включая фармакологическое лечение, хирургические/эндоскопические вмешательства и стратегии поведения, направленные на предотвращение патологических рефлюксов в пищевод и устранение их последствий. Предполагают, что выделение отдельных фенотипов ГЭРБ облегчит подбор индивидуального лечения для пациентов.

Схвалено
FDA

ДЕКСІЛАНТ

декслансопразол

24 години

ЄДИНИЙ ІПП
із ДВОФАЗНИМ
ВИВІЛЬНЕННЯМ^{1, 2}



Розширюючи можливості контролю кислотності^{1, 2, *}

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕКСІЛАНТ

Діюча речовина: dexlansoprazole; 1 капсула містить 30 мг декслансопразолу або 60 мг декслансопразолу. **Лікарська форма.** Капсули з модифікованим вивільненням тверді. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори протонної помпи. Код АТХ A02B C06.

Показання. Лікування всіх стадій ерозивного езофагіту. Підтримуюче лікування ерозивного езофагіту та полегшення печії. Лікування печії, асоційованої з симптоматичною неерозивною гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини та будь-якого компонента препарату. **Фармакологічні властивості.** Декслансопразол належить до класу антисекреторних сполук, які є заміщеними бензimidazoleми, що пригнічують секрецію кислоти шлункового соку за рахунок специфічного пригнічення активності (H⁺, K⁺)-АТФази на секреторній поверхні парієтальних клітин шлунка. **Побічні реакції.** Частота >2%: діарея, біль у животі, нудота, інфекції верхніх дихальних шляхів, блювання, метеоризм. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Такеда Фармасьютікал Компані Лімітед, Осака Планта, Японія. **Р. п. МОЗ України:** №UA/13660/01/01, №UA/13660/01/02. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях, для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

1. Hershcovici T., Jha L., Fass R. Dexlansoprazole MR — A review. Ann Med 2011;1–9. 2. Vakily M., Zhang W., Wu J. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. Curr Med Res Opin 2009;25(3):627–638.

ІПП — інгібітор протонної помпи, FDA (Food and Drug Administration) — Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США. * Кислотність шлункового соку.



ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, будинок 11,
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

Ронни Фасс, профессор, директор Университета Кейс Вестерн Резерв, руководитель Отдела гастроэнтерологии и гепатологии, **Розита Фрейзер**, Центр лечения заболеваний пищевода и нарушений глотания, Медицинский центр MetroHealth, Университет Кейс Вестерн Резерв, г. Кливленд, США

Роль декслансопразола с модифицированным высвобождением в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – часто выявляемое заболевание, распространенность которого в странах Запада достигает 10-20%, а ежегодная заболеваемость – 0,38-0,45% [1]. Диапазон распространенности ГЭРБ составляет 18,1-27,8% в Северной Америке и 8,8-25,9% – в Европе [2]. В США 20% населения отмечают возникновение симптомов ГЭРБ еженедельно, а 7% – ежедневно [1-3]. Согласно результатам исследований, у пациентов с ГЭРБ наблюдается снижение связанных со здоровьем качества жизни и работоспособности. При этом ГЭРБ является наиболее распространенным диагнозом в амбулаторной гастроэнтерологической практике в США, что закономерно приводит к значимым экономическим затратам. Выделяют три фенотипа ГЭРБ, наиболее распространенным из которых является неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ, 60-70%), за ней следуют эрозивный эзофагит (30%) и пищевод Барретта (6-12%) [4, 5].

В течение последних трех десятилетий основой лечения ГЭРБ остается подавление кислотопродукции. В многочисленных исследованиях было показано, что ингибиторы протонной помпы (ИПП) обладают наиболее высокой терапевтической эффективностью при ГЭРБ в сравнении с другими лекарственными средствами, такими как блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов [6].

ИПП обеспечивают не имеющие себе равных частоту облегчения симптомов и заживления слизистой оболочки пищевода, а также значимое улучшение связанного со здоровьем качества жизни у пациентов с эрозивным эзофагитом [7, 8]. Однако, несмотря на данные преимущества, в ведении пациентов с ГЭРБ все еще остается достаточно много нерешенных вопросов. Так, примерно у 10-15% взрослых пациентов с эзофагитом через 8 недель лечения сохраняется незначительное воспаление слизистой оболочки пищевода. У этих пациентов (примерно 25-30% от всех больных эрозивным эзофагитом [8]) обычно исходно наблюдается умеренное либо тяжелое воспаление слизистой оболочки пищевода (степени C и D по Лос-Анджелесской классификации). Из всех пациентов, у которых было достигнуто заживление эрозий слизистой оболочки пищевода через 8 недель лечения и которые впоследствии получали поддерживающую терапию, у 15-23% больных эзофагитом степени A или B и у 24-41% пациентов с эзофагитом степени C или D через 6 мес отмечался рецидив [9]. Более того, почти у 40% взрослых пациентов с НЭРБ симптомы сохранялись при приеме ИПП 1 раз в сутки [8]. Как следствие, до 35,4% пациентов и 34,8% лечащих врачей не были полностью удовлетворены результатом лечения ИПП [9].

Кроме того, ИПП демонстрируют ограниченную терапевтическую эффективность в отношении атипичных или внепищеводных проявлений ГЭРБ, постпрандиальной, ночной изжоги и пищевода Барретта [10]. Важно также отметить, что большинство доступных в настоящее время ИПП необходимо принимать до еды, что не позволяет режиму лечения быть гибким.

Декслансопразол MR (с модифицированным высвобождением действующего вещества) является седьмым по счету ИПП, выведенным на фармацевтический рынок США. В отличие от остальных шести ИПП, которые имеют лекарственные формы с замедленным высвобождением, декслансопразол выпускается с использованием технологии двухфазного высвобождения действующего вещества (dual delayed release, DDR). Она была разработана с целью удлинения временного профиля плазменной концентрации препарата и как следствие – улучшения контроля симптомов и заживления слизистой оболочки пищевода при приеме суточной дозы 1 раз в сутки [11]. 30 января 2009 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США одобрило декслансопразол MR (применение 1 раз в сутки) для лечения больных эрозивным эзофагитом, поддержания достигнутого заживления слизистой оболочки пищевода при эрозивном эзофагите и контроля симптомов при НЭРБ.

В данном обзоре освещены все опубликованные до настоящего времени исследования, посвященные клинической эффективности декслансопразола MR, и обобщены современные сведения о значении его применения в клинической практике.

Фармакологические характеристики

Декслансопразол представляет собой R-энантиомер лансопразола, на долю которого приходится более 80% препарата, циркулирующего в крови после его перорального приема [12]. Время выведения у декслансопразола меньше, а системное воздействие – в 5 раз больше, чем у S-энантиомера лансопразола [12]. Декслансопразол MR (Дексилант TAK-390MR, Takeda Global Research & Development Center Inc., г. Дирфилд, США) представляет собой лекарственный препарат с замедленным высвобождением действующего вещества. Он выпускается с использованием уникальной технологии, обеспечивающей высвобождение действующего вещества в две фазы. Капсула декслансопразола MR содержит два типа гранул, которые покрыты оболочкой, растворяющейся при различных уровнях pH. Оболочка гранул первого типа чувствительна к pH 5,5 и, следовательно, эти гранулы высвобождаются в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки. Оболочка гранул второго типа чувствительна к pH 6,8 и, значит, эти гранулы высвобождаются в дистальном отделе подвздошной кишки. В целом 25% препарата высвобождается в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки, а 75% – в дистальном отделе подвздошной кишки. Как следствие, применение декслансопразола MR характеризуется формированием двухпикового профиля «концентрация – время» в отличие от единственного пика, наблюдающегося при приеме обычных ИПП с замедленным высвобождением. При введении препарата всего лишь 1 раз в сутки время поддержания его терапевтического уровня в плазме крови значительно продлено, что позволяет ингибировать вновь синтезированные после первоначального эффекта ИПП активные протонные помпы. Крайне важно, что применение декслансопразола MR не зависит от приема пищи. Препарат можно принимать до, после либо во время еды без значимого изменения его воздействия на интрагастральное pH [13].

В целом декслансопразол MR демонстрирует уникальный фармакодинамический профиль, следствием чего является его улучшенная клиническая эффективность у пациентов с ГЭРБ [14, 15].

Эрозивный эзофагит

Выполнены два базовых рандомизированных контролируемых клинических исследования, в которых оценивали эффективность и безопасность декслансопразола MR в заживлении эрозий слизистой оболочки пищевода [15, 16]. Во время их проведения 4092 пациента с эрозивным эзофагитом были рандомизированы для получения декслансопразола MR 60 мг, декслансопразола MR 90 мг или лансопразола 30 мг 1 раз в сутки. Заживление эрозий слизистой оболочки пищевода оценивали на 8-й неделе лечения. Вторичные клинические конечные точки включали заживление на 4 и 8-й неделе у пациентов с умеренным и тяжелым

эрозивным эзофагитом (степени C и D), которые составили 30% участников исследования. Кроме того, были оценены эффективность контроля симптомов и переносимость декслансопразола. В одном из этих исследований декслансопразол MR в дозе 60 мг превосходил лансопразол 30 мг (показатели частоты заживления – 85% в сравнении с 79% соответственно, $p < 0,05$). Кроме того в обоих исследованиях декслансопразол MR в дозе 90 мг превосходил лансопразол 30 мг в частоте заживления через 8 недель лечения (86% в сравнении с 79% и 90% в сравнении с 85% соответственно, $p < 0,05$).

Объединенные результаты этих двух исследований продемонстрировали, что у пациентов со среднетяжелым и тяжелым эрозивным эзофагитом декслансопразол MR 90 мг был достоверно более эффективен, чем лансопразол 30 мг (терапевтическое преимущество составило 8%). Это терапевтическое преимущество свидетельствует о том, что 25-30% пациентов со среднетяжелым или тяжелым эрозивным эзофагитом, у которых не достигнуто заживления повреждений слизистой оболочки пищевода через 8 недель лечения лансопразолом, могут достичь его на фоне приема декслансопразола MR 90 мг. Количество пациентов, которых необходимо пролечить для того, чтобы предотвратить один случай терапевтической неудачи, составило 13 для пациентов со среднетяжелым либо тяжелым эрозивным эзофагитом и 17 – для пациентов со всеми степенями эрозивного эзофагита. Более чем 80% участников во всех трех группах лечения сообщили о стойком купировании изжоги (критерием которого являлись 7 последовательных дней без изжоги). Обе дозы декслансопразола MR хорошо переносились; при этом не отмечались дозозависимые нежелательные явления, а профиль побочных эффектов был аналогичен таковому у лансопразола в дозе 30 мг 1 раз в сутки.

При апостериорном (*post hoc*) анализе результатов вышеупомянутого исследования III фазы ответ на лечение лансопразолом 30 мг или декслансопразолом 60 мг увеличивался по мере повышения индекса массы тела (ИМТ) [17]. В каждой группе лечения у пациентов с наивысшим ИМТ (≥ 30 кг/м²) отмечена более высокая частота ответа со стороны симптоматики ГЭРБ в сравнении с пациентами с самым низким ИМТ (< 25 кг/м²).

При сравнении медианы количества суток без изжоги у пациентов с различным ИМТ лечение декслансопразолом MR в дозе 60 мг приводило к достижению достоверно более высоких показателей по сравнению с лансопразолом 30 мг (84,8% в сравнении с 81,81%, $p = 0,022$) у лиц с максимальным ИМТ.

При непрямом сравнении результатов рандомизированных контролируемых исследований эффективности декслансопразола MR и эзомепразола не было выявлено какого-либо статистического различия между ними в частоте заживления эрозий слизистой оболочки пищевода [18].

Поддерживающая терапия при эрозивном эзофагите

Приблизительно у 90% пациентов с зажившими эрозиями слизистой оболочки пищевода в течение 6 мес после прекращения лечения повреждения возникают

Продолжение на стр. 22.

Ронни Фасс, профессор, директор Университета Кейс Вестерн Резерв, руководитель Отдела гастроэнтерологии и гепатологии, Розита Фрейзер, Центр лечения заболеваний пищевода и нарушений глотания, Медицинский центр MetroHealth, Университет Кейс Вестерн Резерв, г. Кливленд, США

Роль декслансопразола с модифицированным высвобождением в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Продолжение. Начало на стр. 21.

вновь [9]. Кроме того, у 85% пациентов с эрозивным эзофагитом в течение 12 мес после прекращения приема препаратов рецидивируют симптомы ГЭРБ [19]. Вышеуказанные исследования подчеркивают важность долгосрочного поддерживающего лечения у пациентов с эрозивным эзофагитом.

Пациентам из двух ранее указанных исследований по оценке частоты заживления эрозий слизистой оболочки пищевода было предложено принять участие еще в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, в которых изучали поддержание заживления эрозий в течение 6 мес.

В первом исследовании 445 пациентов с достигнутым заживлением эрозий пищевода были рандомизированы для получения декслансопразола MR в дозе 30, 60 мг или плацебо 1 раз в сутки на протяжении 6 мес [15]. Декслансопразол MR 30 и 60 мг превосходили плацебо в поддержании заживления эрозий ($p < 0,0025$). Частота поддержания ремиссии составляла 75, 83 и 27% для декслансопразола MR 30, 60 мг и плацебо соответственно. Применение декслансопразола MR способствовало контролю изжоги (медиана — 91-96% для суток без изжоги и 96-99% — для ночей без изжоги). Во второе исследование были включены пациенты с зажившими эрозиями слизистой оболочки пищевода ($n=451$), рандомизированные для получения декслансопразола MR в дозе 60, 90 мг или плацебо [20]. Декслансопразол MR в обеих дозах (60 и 90 мг) превосходил плацебо в поддержании состояния заживления слизистой оболочки пищевода ($p < 0,0025$), частота поддержания ремиссии составила 87, 82 и 26% соответственно. Кроме того, обе дозы декслансопразола MR превосходили плацебо в отношении процента суток без изжоги (96, 94 и 19% соответственно) и ночей без изжоги (98, 97 и 50% соответственно). Обе дозы декслансопразола MR характеризовались хорошей переносимостью. При применении декслансопразола MR чаще, чем при приеме плацебо, возникали диарея, флатуленция, гастрит, абдоминальная боль и инфекции верхних дыхательных путей, однако эти нежелательные явления не были дозозависимыми.

В еще одном исследовании проводилось не прямое сравнение эффективности декслансопразола MR (30, 60 и 90 мг) и эзомепразола (20 и 40 мг). В нем не были выявлены значимые различия эффективности любых доз декслансопразола MR и любой дозы эзомепразола в поддержании заживления слизистой оболочки пищевода через 6 мес лечения [18].

НЭРБ

НЭРБ представляет собой наиболее частую манифестацию ГЭРБ. В ходе 4-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования оценивали эффективность и безопасность декслансопразола MR относительно контроля симптомов у пациентов с НЭРБ [21]. 947 пациентов с НЭРБ были рандомизированы для получения декслансопразола MR в дозе 30, 60 мг или плацебо 1 раз в сутки. Все включенные в исследование пациенты страдали от изжоги на протяжении как минимум 6 мес, у всех по данным эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта также было верифицировано нормальное состояние слизистой оболочки пищевода. В 7-дневный вводный период исследования у пациентов было зафиксировано как минимум 4 дня с наличием изжоги. Декслансопразол MR в дозах 30 и 60 мг обеспечивал достоверно лучшие процентные показатели медианы количества суток без изжоги по сравнению с плацебо (54,9 и 50% в сравнении с 17% соответственно; $p < 0,00001$). Доля ночей без изжоги также была достоверно больше

у пациентов, получавших декслансопразол MR в дозе 60 и 30 мг, по сравнению с плацебо (80,8 и 76,9% в сравнении с 51,7% соответственно, $p > 0,00001$). Облегчение изжоги было достигнуто уже на 3-й день лечения декслансопразолом MR и поддерживалось в течение всего 4-недельного периода лечения.

Прием декслансопразола MR также снижал степень тяжести симптомов и улучшал качество жизни пациентов. Не было выявлено каких-либо статистически значимых различий между декслансопразолом MR в дозах 30 и 60 мг в любой из клинических конечных точек. Доля пациентов, у которых во время лечения возникали нежелательные явления, была сопоставима в разных группах. При не прямом сравнении результатов рандомизированных контролируемых исследований по оценке декслансопразола MR и эзомепразола [18] у пациентов с НЭРБ декслансопразол MR в дозе 30 мг был эффективнее, чем эзомепразол 20 или 40 мг (относительный риск — ОР 2,01; 95% доверительный интервал — ДИ 1,15-33,51; ОР 2,17; 95% ДИ 1,39-3,38 соответственно) в контроле изжоги через 4 недели лечения.

Рефрактерная ГЭРБ

В исследовании Fass и соавт. оценили пользу применения декслансопразола MR у пациентов с ГЭРБ, у которых прием ИПП 1 раз в сутки оказался неэффективным [22]. В окончательный анализ в этом двойном слепо-многоцентровом исследовании были включены данные 142 пациентов с ГЭРБ. Всем пациентам, которые были включены в исследование, требовалась двойная доза ИПП для полного контроля имеющихся симптомов. После 6-недельного скринингового периода пациенты были переведены на прием декслансопразола MR в дозе 30 мг + плацебо. Авторы продемонстрировали, что после перехода на прием декслансопразола MR изжога хорошо контролировалась у 88% больных, у пациентов не ухудшилась тяжесть ГЭРБ-ассоциированных симптомов и достигнутое улучшение качества жизни. В таблице представлены данные о доле пациентов в каждой группе ИПП, у которых при переходе на прием декслансопразола MR в дозе 30 мг сохранился полный контроль над симптомами ГЭРБ.

Ночная изжога и нарушения сна

Ночные симптомы и нарушения сна очень часто встречаются у пациентов с ГЭРБ. В исследованиях сообщается, что вплоть до 50% пациентов с ГЭРБ страдают от ночных симптомов [23, 24]. Кроме того, многие пациенты с ночными симптомами ГЭРБ сообщают о связанных с этим заболеванием нарушениях сна, приводящих к его неудовлетворительному качеству [23]. В проспективном рандомизированном двойном слепо-м плацебо-контролируемом исследовании, включившем 305 пациентов, у которых количество ночей с умеренной либо тяжелой изжогой составляло 3 в неделю или более, оценивали влияние декслансопразола MR в дозе 30 мг на ночные симптомы ГЭРБ

Таблица. Доля пациентов, у которых сохранялся достигнутый контроль симптомов после перехода на прием декслансопразола MR в дозе 30 мг 1 раз в сутки с предшествующего лечения ИПП 2 раза в сутки	
Предыдущий ИПП	Доля пациентов, у которых сохранялся хороший контроль симптоматики (%)
Эзомепразол	84
Лансопразол	85,7
Омепразол	88,1
Пантопразол	100
Рабепразол	87,5

в течение 4 недель [25]. Пациенты были рандомизированы в 2 группы лечения для получения декслансопразола MR в дозе 30 мг или плацебо. У пациентов, рандомизированных в группу декслансопразола MR, отмечался достоверно лучший в сравнении с плацебо контроль ночных симптомов ГЭРБ. В целом у пациентов, получавших декслансопразол MR в дозе 30 мг, отмечалось 73,1% ночей без изжоги в сравнении с 35,7% у тех, кто получал плацебо ($p < 0,0001$). Кроме того, большее количество пациентов в группе декслансопразола MR (47,5%) отметило облегчение ночной изжоги в течение последней недели исследуемого периода в сравнении с группой плацебо (19,6%; $p < 0,001$). Более того, декслансопразол MR значительно превосходил плацебо в контроле связанных с ГЭРБ нарушений сна (69,7% в сравнении с 47,9% соответственно; $p < 0,001$), что привело к достоверно более выраженному улучшению качества сна, работоспособности и уменьшению степени тяжести ночных симптомов.

Регургитация

В ходе апостериорного (*post hoc*) анализа авторы оценили влияние декслансопразола на выраженность изжоги и регургитации у пациентов с НЭРБ либо эрозивным эзофагитом [26]. В него были включены пациенты с НЭРБ ($n=661$), которые получали декслансопразол MR в дозе 30, 60 мг или плацебо в ходе рандомизированного двойного слепого 4-недельного исследования, а также 1909 пациентов с эрозивным эзофагитом, которые принимали декслансопразол MR в дозе 60 мг или лансопразол 30 мг в двух 8-недельных рандомизированных слепых исследованиях. Степень тяжести симптомов оценивали на 2 и 4-й неделе исследования при НЭРБ и на 4 и 8-й неделе в исследованиях при эрозивном эзофагите при помощи Опросника по самостоятельной оценке пациентами степени выраженности симптомов со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (PAGI-SYM). Пациенты с НЭРБ, получавшие декслансопразол MR в дозе 30 и 60 мг, отмечали достоверно более выраженное по сравнению с плацебо ослабление тяжести симптомов — как изжоги, так и регургитации. Это было отмечено на 2 и 4-й неделе в оценке по подшкалам изжоги и регургитации опросника PAGI-SYM. Авторы заключили, что декслансопразол MR оказался эффективен в уменьшении как изжоги, так и регургитации у пациентов с эрозивным эзофагитом и НЭРБ.

Побочные эффекты

В целом декслансопразол MR хорошо переносится. В одном из исследований лечение из-за побочных эффектов в группе декслансопразола MR прекратило меньшее количество пациентов, чем в группе плацебо ($p < 0,05$) [30]. Исследования также показали, что декслансопразол MR обладает профилем побочных эффектов, сопоставимым с таковым у лансопразола. Профиль безопасности декслансопразола был оценен в ходе 6 контролируемых исследований, включавших данные о 4270 пациентах. В целом декслансопразол MR характеризовался меньшим количеством нежелательных явлений на 100 пациенто-месяцев в сравнении с лансопразолом и плацебо (15,64-18,75 в сравнении с 21,06 и 24,49 соответственно; $p=ND$) [30]. Наиболее частыми (с частотой $>2\%$) нежелательными явлениями на фоне применения декслансопразола были тошнота, диарея, абдоминальная боль, флатуленция, рвота и инфекции верхних дыхательных путей [30]. Диарея была наиболее частым нежелательным явлением, приводившим к прекращению терапии декслансопразолом MR (у 0,7% пациентов). Не было выявлено изменений сердечного ритма или интервала QT у здоровых добровольцев, которые получали однократную дозу декслансопразола MR 90 мг или 300 мг [31]. У пациентов, принимавших декслансопразол MR, не было выявлено вызывающих беспокойство находок при выполнении биопсии слизистой оболочки желудка.

Длительное постоянное применение ИПП ассоциируется с рядом осложнений, включающих гастроэнтерит, остеопороз с переломами костей, *Clostridium difficile*-ассоциированный колит, пневмонию, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, гипомagneмию, хроническую болезнь почек, ишемическую болезнь сердца, деменцию и др. Считается, что эти осложнения являются классовым эффектом ИПП, и поэтому ожидается, что декслансопразол может

характеризоваться рисками, аналогичными таковым у других ИПП. Однако виду того, что этот препарат находится на рынке в течение относительно ограниченного времени, декслансопразол MR не упоминается во многих исследованиях, посвященных осложнениям долгосрочного лечения ИПП.

Лекарственные взаимодействия

Декслансопразол MR активно метаболизируется в печени в ходе процессов окисления и восстановления, за которыми следует конъюгация с сульфатами, глюкуронатом и глутатионом с образованием неактивных метаболитов (с участием ферментативной системы цитохрома P450). Исследования по оценке лекарственного взаимодействия продемонстрировали, что декслансопразол MR и лансопразол обладают способностью ингибировать активность CYP3A, CYP2C19, кроме того декслансопразол MR также способен индуцировать CYP1A в печени человека.

Сопутствующее применение декслансопразола MR и лекарственных средств, которые ингибируют изофермент CYP2C19, потенциально могут увеличивать системное действие декслансопразола. Напротив, индукторы CYP2C19 и CYP3A4 (такие как рифампицин) потенциально способны снижать плазменную концентрацию декслансопразола. Однако в настоящее время нет доказательств того, что сопутствующее применение декслансопразола MR с диазепамом, фенитоином, варфарином или теофилином влияет на фармакокинетику этих препаратов [31]. Декслансопразол MR, как и любой другой препарат, изменяющий интрагастральное значение pH, может влиять на абсорбцию лекарственных средств, биодоступность которых зависит от кислотности желудочного содержимого.

Декслансопразол MR не следует назначать вместе с атазанавиром (ингибитором протеазы вируса иммунодефицита человека) ввиду снижения его биодоступности. Другие лекарственные средства, одновременного назначения которых следует избегать, включают кетоконазол, итраконазол, эрлотиниб, эфиры ампициллина, соли железа и мофетила миклофенат (в основном по причине сниженной абсорбции в желудке из-за повышения интрагастрального pH). Напротив, абсорбция дигоксина может увеличиваться при сопутствующем применении с декслансопразолом MR, поэтому в данной ситуации рекомендуется проводить регулярный мониторинг сыровоточного уровня дигоксина. Сочетанное применение декслансопразола MR и такролимуса также может приводить к повышению концентрации последнего в крови. У пациентов, которым помимо терапии декслансопразолом MR требуется назначение варфарина, необходимо тщательно следить за такими показателями, как международное нормализованное отношение (МНО) и протромбиновое время (ПВ). Данная рекомендация в большей степени является предупредительной, поскольку сообщения о значимом изменении МНО/ПВ при сопутствующем применении декслансопразола MR редки.

Имеются противоречивые данные в отношении потенциальной способности ИПП снижать эффективность клопидогреля. Последний представляет собой пролекарство, которому требуется метаболизм с помощью ферментов CYP в печени (в том числе — CYP2C19) для превращения в активный метаболит, блокирующий тромбоцитарные аденозиновые рецепторы P2Y12.

Учитывая тот факт, что ИПП ингибируют CYP2C19, есть опасения, что сочетанное применение ИПП будет прерывать конверсию клопидогреля в его активный метаболит. Еще одно опасение заключается в том, что повышение интрагастрального pH, вызванное приемом ИПП, может снижать абсорбцию клопидогреля.

В рандомизированном открытом перекрестном исследовании с двумя периодами было оценено влияние ИПП (включая декслансопразол MR) на фармакокинетику и фармакодинамику клопидогреля, а также ингибирование функции тромбоцитов (с использованием 3 различных анализов). В исследовании также была выполнена оценка количества пациентов, которые будут включены в группу риска развития ишемических и тромботических событий после чрескожного коронарного вмешательства. Его результаты продемонстрировали, что все ИПП снижали пиковые плазменные концентрации клопидогреля, но эзомепразол и омепразол — в большей степени, чем лансопразол и декслансопразол MR. Площадь под кривой «концентрация — время» для активного метаболита клопидогреля значимо уменьшалась на фоне применения эзомепразола, но не декслансопразола MR или лансопразола, значимо снижая влияние клопидогреля на индекс реакционной способности стимулированного вазодилататорами фосфопротеина тромбоцитов. Авторы заключили, что потенциальная способность ИПП ослаблять эффективность клопидогреля может быть минимизирована за счет использования декслансопразола MR или лансопразола, а не эзомепразола или омепразола. Однако, невзирая на вышеупомянутые результаты, важно помнить об отсутствии надежной корреляции между данными о фармакокинетических/фармакодинамических взаимодействиях, основанных исключительно на оценке функции тромбоцитов *ex vivo*, и клиническими исходами. Таким образом, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном лечении пациентов ИПП и клопидогрелем.

Выводы

Уникальная лекарственная форма и профиль фармакокинетики декслансопразола MR могут обуславливать улучшенную клиническую эффективность этого препарата у пациентов с ГЭРБ. Хотя исследования по его сравнению со многими из доступных в настоящее время ИПП не выполнены и вряд ли будут выполнены в ближайшем будущем, декслансопразол обладает определенными фармакологическими

характеристиками, которые могут значимо улучшать приверженность пациентов к лечению. В настоящее время декслансопразол MR показан к применению с целью заживления эрозий слизистой оболочки пищевода (60 мг 1 раз в сутки) до 8 недель, поддержания ремиссии после достигнутого заживления эрозий (30 мг 1 раз в сутки) на протяжении вплоть до 6 мес и облегчения симптомов у пациентов с НЭРБ (30 мг 1 раз в сутки) в течение вплоть до 4 недель. Было также показано, что декслансопразол MR оказывает благоприятное влияние на состояние пациентов с ночными симптомами ГЭРБ, нарушениями сна вследствие ГЭРБ, кислой отрыжкой и при облегчении изжоги у пациентов с ожирением. Препарат хорошо переносится и имеет профиль безопасности, аналогичный таковому у лансопразола. Однако распространенность осложнений, связанных с его долгосрочным приемом, пока неизвестна ввиду незначительного времени, прошедшего с момента выведения препарата на фармацевтический рынок. Кроме того, некоторые исследования свидетельствуют о меньшем количестве лекарственных взаимодействий декслансопразола MR с другими препаратами по сравнению с остальными ИПП.

Литература

1. Locke G.R. III, Talley N.J., Fett S.L. et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-1456.
2. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C. et al. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63: 871-880.
3. Nebel O.T., Fornes M.F. and Castell D.O. Symptomatic gastro-esophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976; 21: 953-956.
4. Fass R., Ofman J.J. Gastroesophageal reflux disease — should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1901-1909.
5. Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *TCP in Gastroenterol* 2007; 41: 131-137.
6. Chiba N., De Gara C.J., Wilkinson J.M. et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1798-1810.
7. Herscovici T., Fass R. Pharmacological management of GERD: where does it stand now? *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 258-264.
8. Fass R., Shapiro M., Dekel R. et al. Systematic review: proton pump inhibitor failure in gastroesophageal reflux disease—where next? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 79-94.
9. Dickman R., Maradey-Romero C., Gingold-Belfer R. et al. Unmet needs in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 309-319.
10. Moore J.M., Vaezi M.F. Extraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux disease: real or imagined? *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 389-394.

Полный список литературы, включающий 31 источник, находится в редакции.

Печатается в сокращении.

Fass R., Frazier R. The role of dexlansoprazole modified-release in the management of gastroesophageal reflux disease. *Ther Adv Gastroenterol* 2017; 10(2): 243-251.

Перевела с англ. Елена Терещенко

При поддержке ООО «Такеда Украина».
UA/ (PPIF)/0518/0015



КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА

Сергей Валерьевич Музыка, хирург-эндоскопист, член Европейского и Американского обществ гастроинтестинальной эндоскопии, ассистент кафедры гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев



— Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — актуальная проблема не только для врачей-гастроэнтерологов, но и для эндоскопистов, хирургов, онкологов. Симптомы рефлюкса не просто снижают качество жизни или повышают частоту обращений к врачу. Неконтролируемый постоянный рефлюкс приводит к трансформации многослойного плоского неороговевающего эпителия пищевода в эпителий кишечного типа, т.е. к развитию пищевода Барретта (ПБ). И пусть не из каждого сегмента ПБ развивается аденокарцинома, но точно известно, что почти каждая аденокарцинома пищевода развивается из участка ПБ. Лечение пациентов с ГЭРБ, контроль даже рефрактерных форм и при необходимости поддерживающая терапия призваны повлиять не только на самочувствие, но и на риск развития аденокарциномы пищевода.

Результаты нескольких метаанализов легли в основу международных рекомендаций относительно поддерживающей терапии ИПП при уже известном ПБ с целью снижения риска развития дисплазии/аденокарциномы.

ПБ нельзя почувствовать либо заподозрить клинически, не разработаны также серологические либо достоверные лучевые методы его диагностики. Диагностика интраэпителиальной карциномы или предшествующего ей состояния — дисплазии — основана на данных эндоскопии с биопсией и представляет собой сложную задачу при использовании любого современного эндоскопа, поэтому часто мультимодальна, сопровождается хромокопией и оптическим увеличением. Проведенные исследования показывают, что чем менее выражены воспалительные изменения слизистой оболочки на момент диагностики, тем выше шансы у эндоскописта «поймать» дисплазию эпителия. Иными словами, чем эффективнее медикаментозная терапия, тем лучше результаты эндоскопической диагностики.

Представленный выше обзор содержит анализ данных, полученных в исследованиях, построенных по принципам доказательной медицины.

Декслансопразол действительно является высокоэффективным препаратом, а его уникальная фармакокинетика может обусловить более высокую приверженность пациента к лечению, в особенности при рефрактерной ГЭРБ. Вероятность нежелательных последствий терапии соответствует уже известной для группы ИПП. Корреляцию более эффективного контроля рефлюкса с риском развития аденокарциномы еще предстоит изучить, а перечень преимуществ декслансопразола может оказаться не полным.



European
Crohn's and Colitis
Organisation

ЕССО-2018: что нового в изучении воспалительных заболеваний кишечника?

14-17 февраля 2018 года в г. Вена (Австрия) состоялся 13-й Конгресс Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (ЕССО). В научной программе мероприятия особое внимание было уделено новым концепциям патогенеза воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), современным стратегиям их лечения на ранних стадиях, возможностям диагностики и прогнозирования течения заболевания, своевременному выявлению диспластических изменений слизистой оболочки кишечника, а также периоперационному ведению больных. Предлагаем вниманию читателей обзор избранных докладов, представленных в рамках Конгресса ЕССО в этом году.

Индивидуальные вариации состава кишечной микробиоты во время ремиссии предшествуют обострениям болезни Крона

Т. Braun и соавт.
У пациентов с болезнью Крона (БК) имеют место определенные изменения состава микробиоты кишечника. Однако до настоящего времени не установлено, представляют ли они в данном случае вторичное относительно ВЗК патологическое явление или выступают в роли первичного процесса, провоцирующего обострения заболевания. Ранее проведенные экспериментальные исследования у мышей продемонстрировали, что смоделированный с помощью взятой у пациентов с БК микробиоты дисбиоз кишечника усиливает провоспалительные реакции в организме-хозяине, указывая на участие этого клинко-лабораторного синдрома в патогенезе заболевания.

В ходе данного клинко-микробиологического исследования методом секвенирования были охарактеризованы 220 образцов кала, взятых у 42 пациентов с БК во время ремиссии. С целью сравнения были также исследованы образцы кала, взятые в период активного воспаления у 17 пациентов с БК, а также образцы кала здоровых лиц контрольной группы (n=22). В ходе последующего наблюдения в фазе ремиссии каждые 3 мес оценивали состояние пациентов по Шкале глобальной врачебной оценки (Physician's Global Assessment, PGA), индекс активности болезни Крона (CAI) и уровень биомаркеров (фекальный кальпротектин и С-реактивный белок). Фиксировали также случаи развития обострения заболевания.

Анализ полученных результатов продемонстрировал, что у пациентов с БК в состоянии клинической и серологической ремиссии отмечалось достоверное снижение альфа-разнообразия (разнообразие микробиоты в пределах образца) и увеличение индекса дисбиоза по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы (p < 0,001). Это свидетельствует о том, что дисбиоз кишечника не представляет собой всего лишь вторичное по отношению к воспалению явление. Индекс дисбиоза отрицательно коррелировал с альфа-разнообразием (коэффициент ранговой корреляции Спирмена r = -0,49; p < 0,0001) и положительно — с уровнями фекального кальпротектина (r = 0,42; p < 0,0001).

У пациентов с БК в фазе ремиссии было отмечено значимое уменьшение численности бактерий родов *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae*, а также увеличение численности бактерий рода *Fusobacteriaceae*. Затем были охарактеризованы индивидуальные вариации микробиоты в образцах кала, взятых перед обострением, в сравнении с вариациями у пациентов, оставшихся в состоянии ремиссии. Примечательно, что в образцах, взятых перед развитием обострения БК, были выявлены более значительные индивидуальные изменения микрофлоры (p = 0,02; ROC AUC = 0,75).

Таким образом, в фазе ремиссии у пациентов с БК сохраняются изменения микробных сообществ, а индивидуальные вариации микробиоты предшествуют обострениям

БК. Эти факты подтверждают представления о том, что дисбиоз кишечника играет отдельную важную роль в патогенезе заболевания, а не является просто вторичным по отношению к нему явлением. Описанная авторами исследования модель обследования может быть использована в качестве образца для интенсификации стратегий профилактической терапии во время ремиссии. Полученные данные указывают на необходимость изучения того, можно ли изменить течение БК путем предотвращения дальнейших нарушений кишечной микробиоты во время ремиссии или активного терапевтического воздействия на них.

Корреляция биомаркеров с эндоскопическими исходами у пациентов с БК: данные исследования CALM

W. Reinisch и соавт.
Ключевой терапевтической целью ведения пациентов с БК является заживление слизистой оболочки пищеварительного тракта. При этом для оптимизации проводимого лечения используется оценка таких биомаркеров воспаления, как фекальный кальпротектин (ФК) и С-реактивный белок (СРБ). Исследование CALM продемонстрировало, что лучшие исходы, подтвержденные эндоскопически, достигаются у пациентов, лечение которых было интенсифицировано в ответ на изменения симптомов и/или биомаркеров, использованных для систематического контроля активности болезни, по сравнению с пациентами, которых лечили согласно традиционному подходу (J.-F. Colombel et al., 2017). Однако оптимальные пороговые значения этих биомаркеров для прогнозирования заживления слизистой оболочки первоначально не были установлены.

Для изучения связи между эндоскопическими результатами и пороговыми значениями ФК и СРБ авторы оценили у взрослых пациентов с БК (n=244) корреляцию заживления слизистой оболочки (эндоскопический индекс тяжести БК — CDEIS <4), отсутствия глубоких язв (первичная конечная точка в исследовании CALM) и эндоскопического ответа (снижение CDEIS >5 от исходного значения) с уровнями ФК и СРБ через 48 недель лечения с использованием критерия χ^2 . Пороговые значения ФК (<250 или ≥ 250 мкг/г) и СРБ (<5 или ≥ 5 мг/л) на 48-й неделе основывались на критериях интенсификации лечения в группе систематического контроля. Ассоциация между двумя эндоскопическими конечными точками и пороговыми значениями СРБ и ФК через 48 недель представлена в таблице 1.

Было показано, что в исследовании CALM достоверно большее количество пациентов с концентрацией СРБ <5 мг/л достигло эндоскопических конечных точек. Аналогичные результаты были ассоциированы с уровнем ФК <250 мкг/г. При одновременном учете как СРБ, так и ФК двух эндоскопических конечных точек достигало даже большее количество пациентов.

Таким образом, выявленная корреляция пороговых значений биомаркеров с эндоскопическими результатами является важным фактором для определения тактики

дальнейшего ведения пациентов с БК. Необходимы дополнительные исследования пороговых значений биомаркеров.

Эффективность и безопасность ведолизумаба у пациентов с ВЗК, ранее не получавших ингибиторы фактора некроза опухоли: многоцентровое ретроспективное исследование

U. Kopylov и соавт.
В исследованиях GEMINI было показано, что у ранее не получавших ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) пациентов с БК и язвенным колитом (ЯК) отмечается лучший ответ на терапию ведолизумабом по сравнению с больными, уже получавшими ингибиторы ФНО. В исследовательских центрах Европы нами было проведено ретроспективное многоцентровое объединенное когортное исследование, в которое для терапии ведолизумабом были включены ранее не получавшие ингибиторы ФНО пациенты с активным течением ВЗК. В качестве первичного исхода был выбран клинический ответ на 14-й неделе. В конечный анализ были включены как пациенты, находившиеся под наблюдением спустя 14 недель лечения, так и лица, прекратившие применение ведолизумаба в любой момент времени. Протокол данного исследования был рассмотрен и одобрен Клиническим комитетом ЕССО.

С января 2015 г. терапию ведолизумабом назначили 184 ранее не получавшим ингибиторы ФНО пациентам из 23 клинических центров (50 пациентов с БК, 134 — с ЯК). У 42 (82%) пациентов с БК зафиксирован ответ на лечение к 14-й неделе, у 32 (64%) — наступление клинической ремиссии, у 26 (52%) — достижение бесстероидной ремиссии (БСР; рис. 1). В последний период наблюдения (на 44-й неделе (медиана клинической ремиссии — МКР — 30-52 недели) из 35 пациентов с доступными для анализа данными у 27 (77,1%) выявлен ответ на лечение, у 24 (68,6%) — достигнута клиническая ремиссия, у 21 (60%) — БСР (рис. 2).

Что же касается ЯК, то у 116 (79,1%) из 134 пациентов зафиксирован ответ на лечение, а 53 (39,5%) уже находились в состоянии ремиссии к 14-й неделе, 49 (36,6%) достигли БСР (рис. 1). На момент последнего периода наблюдения (42,5 недели; МКР — 30-52 недели) из 103 пациентов с доступными для анализа данными у 79 (76,7%) отмечен ответ на лечение, 69 (67,0%) находились в состоянии ремиссии и 61 (59,2%) — достигли БСР (рис. 2).

Эндоскопическое улучшение было достигнуто у 8 (63,7%) из 11 пациентов с БК, у которых были доступны как исходные данные, так и данные, полученные в период последующего наблюдения, а заживление слизистой оболочки — у 5 (45,5%) пациентов. При ЯК заживление слизистой оболочки было достигнуто у 31 (58,5%) из 55 пациентов. Вторичная потеря ответа на лечение препаратом сформировалась у 9 (10%) из 90 пациентов, которые продолжали лечение через 39 (32-42) недель последующего наблюдения (рис. 3).

О возникновении нежелательных эффектов было сообщено у 20 (11%) пациентов; это привело к прекращению лечения 6 (3,3%) пациентами.

Таким образом, ведолизумаб был эффективен для индукции клинической ремиссии и достижения ответа у пациентов, ранее не получавших ингибиторы ФНО. Частота достижения ответа была аналогичной при ЯК и БК. В данной популяции пациентов эффективность ведолизумаба является более высокой, чем у пациентов, ранее получавших ингибиторы ФНО, и сравнима с эффективностью ингибиторов ФНО для данной популяции.

Экспертный консенсус ЕССО и обзор стратегий прекращения лечения при ВЗК

G. Doherty и соавт.

При применении каждого класса лекарственных средств для лечения ВЗК (5-аминосалицилаты, иммуномодуляторы

Таблица 1. Количество пациентов, достигших эндоскопических конечных точек в зависимости от биомаркерного статуса через 48 недель						
Пороговое значение биомаркера	Заживление слизистой оболочки и отсутствие глубоких язв, n (%)		p	Эндоскопический ответ, n (%)		p
	Да	Нет		Да	Нет	
СРБ						
<5 мг/л, n=98	65 (66,3)	33 (33,7)	<0,001	73 (74,5)	25 (25,5)	<0,001
≥5 мг/л, n=69	21 (30,4)	48 (69,6)		30 (43,5)	39 (56,5)	
ФК						
<250 мкг/г, n=97	72 (74,2)	25 (25,8)	<0,001	75 (77,3)	22 (22,7)	<0,001
≥250 мкг/г, n=59	8 (13,6)	51 (86,4)		21 (35,6)	38 (64,4)	
СРБ и ФК						
<5 мг/л <250 мкг/г, n=70	55 (78,6)	15 (21,4)	<0,001	56 (80)	14 (20)	<0,001
<5 мг/л ≥250 мкг/г, n=18	3 (16,7)	15 (83,3)		9 (50)	9 (50)	
≥5 мг/л <250 мкг/г, n=25	16 (64)	9 (36)		17 (68)	8 (32)	
≥5 мг/л ≥250 мкг/г, n=41	5 (12,2)	36 (87,8)		12 (29,3)	29 (70,7)	

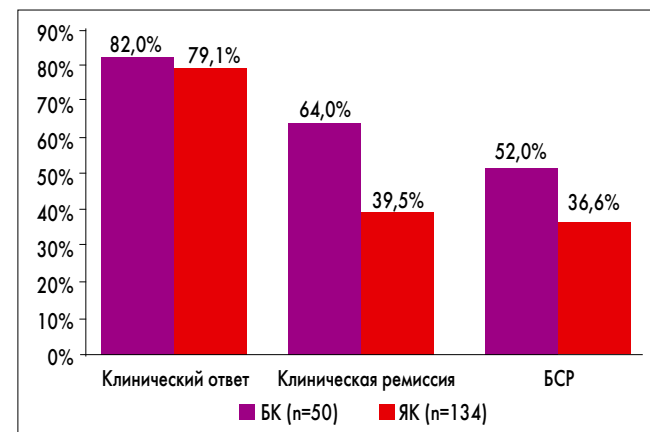


Рис. 1. Эффективность ведолизумаба при БК и ЯК на 14-й неделе лечения

и препараты для биологической терапии) существует риск развития рецидива после снижения дозы либо отмены (независимо от того, используются ли они в качестве монотерапии либо в комбинации). Клиницистам зачастую трудно решить, когда целесообразно рассмотреть возможность прекращения либо отмены лечения. Экспертная группа ECCO проанализировала данные опубликованной литературы и сформулировала ряд положений, которые легли в основу тематического обзора ECCO по стратегии прекращения лечения ВЗК (G. Doherty, K.H. Katsanos, J. Burisch et al., 2017). Цель этого экспертного консенсуса заключалась в предоставлении основанного на данных доказательной медицины руководства, которое помогло бы лечащим врачам в партнерстве со своими пациентами принимать решения о прекращении терапии.

Экспертами ECCO были оценены вероятность возникновения рецидива после прекращения применения каждого класса препаратов для лечения ВЗК и факторы, ассоциированные с изменением риска развития рецидива после прекращения лечения, а также рассмотрена стратегия мониторинга и раннего выявления рецидива. В целом было подтверждено, что пациенты в состоянии клинической, биохимической и эндоскопической ремиссии имеют большую вероятность сохранить ее после прекращения лечения. При рецидиве заболевания после отмены лечения повторное назначение ранее получаемой терапии обычно (но не всегда) оказывается успешным. Важной темой консенсуса является то, что решение о прекращении лечения должно быть индивидуализированным и его обязательно необходимо принимать совместно с пациентом. Рабочая группа также идентифицировала приоритетные сферы и ключевые вопросы, которые должны стать предметом будущих исследований в этой области клинической практики ведения пациентов с ВЗК.

Риск развития рака у пациентов с ВЗК ассоциирован с возрастом и недавним применением иммуномодуляторов, в то время как препараты для биологической терапии и аминосалицилаты обладают онкопротективными свойствами: анализ данных швейцарского когортного исследования T. Greuther и соавт.

Рак относится к числу осложнений у пациентов с длительным течением ВЗК. Прием иммуномодуляторов может способствовать повышению риска развития злокачественных новообразований, несмотря на контроль связанного с болезнью хронического воспаления. Однако существующие данные остаются неполными. Для оценки заболеваемости и распространенности злокачественных новообразований у пациентов с ВЗК, факторов риска их развития, а также протективных факторов мы провели перекрестный лонгитудинальный анализ общенационального когортного исследования SIBDCS. Анализ охватил данные всех пациентов с ВЗК, включенных в SIBDCS

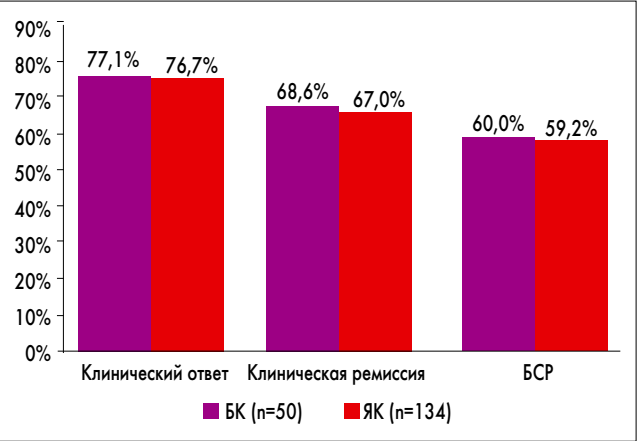


Рис. 2. Эффективность ведолизумаба при БК и ЯК в последнем наблюдении

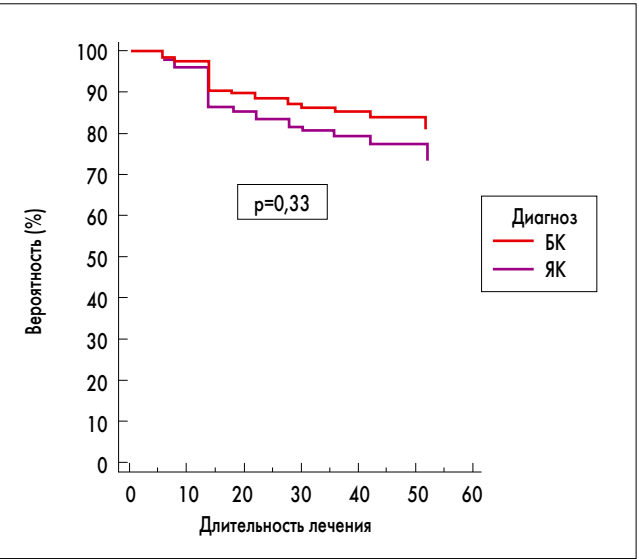


Рис. 3. Анализ по методу Каплана – Мейера в отношении прекращения применения ведолизумаба в зависимости от длительности лечения

с 2007 по 2013 г. Данные пациентов со злокачественными новообразованиями (рак, дисплазия или лимфома) сравнивали с таковыми в контрольной группе. На втором этапе для расчета риска развития рака в анализ включали только пациентов, не имевших злокачественного новообразования на момент и в течение года после включения в исследование.

Злокачественные новообразования были идентифицированы у 122 (3,9%) из 3119 пациентов. Среди этих пациентов у 23% был диагностирован рак органов желудочно-кишечного тракта, у 22,1% – дисплазия и у 9,0% – рак кожи. Злокачественные новообразования чаще развивались у мужчин, а также у пациентов старшего возраста и с большей длительностью течения ВЗК. Среди них также было больше пациентов с фистулами, хирургическими вмешательствами на кишечнике или связанными с фистулами. Больные раком чаще принимали антибиотики и кортикостероиды и в то же время реже получали препараты для биологической терапии (табл. 2). В модели множественной логистической регрессии возраст (относительный риск – ОР 1,04; p < 0,001), ЯК (ОР 1,68; p=0,03), оперативное вмешательство на кишечнике (ОР 4,51; p < 0,001), фистула (ОР 1,74; p=0,015) и лечение кортикостероидами (ОР 2,13; p=0,001) являлись независимыми предикторами наличия рака, в то время как использование 5-аминосалицилатов (5-АСК; ОР 0,61; p=0,036) и препаратов для биологической терапии (ОР 0,38; p < 0,001) были определены как протективные факторы.

Из 2580 пациентов, у которых при включении в исследование не был диагностирован рак, у 67 (2,6%) впоследствии были зафиксированы злокачественные новообразования. На основании медианы длительности периода последующего наблюдения 4,9 года (межквартильный размах 2,7 года – 7 лет) и общего последующего наблюдения продолжительностью 12420,8 пациенто-лет был рассчитан показатель заболеваемости, составивший 539/100000. Чаще всего сообщалось о развитии колоректального рака (17,9%), дисплазии (14,9%), злокачественных новообразований

Таблица 2. Факторы риска развития рака у пациентов с ВЗК			
Предиктор	Отсутствие рака, n=2997 (%)	Рак, n=122 (%)	P
Пол			
Мужской	1501 (50,1%)	73 (59,8%)	0,035
Женский	1496 (49,9%)	49 (40,2%)	
Возраст на момент установления диагноза			
Медиана МКР	27,5	32,8	<0,0001
	20,4-37,6	24,1-48,6	
Диагноз			
БК	1710 (57,1%)	67 (54,9%)	0,640
ЯК или ишемический колит	1287 (42,9%)	55 (45,1%)	
Фистула или абсцесс			
Нет	2127 (71%)	74 (60,7%)	0,014
Да	870 (29%)	48 (39,3%)	
Операция на тонкой кишке			
Нет	2198 (73,3%)	56 (45,9%)	<0,0001
Да	799 (26,7%)	66 (54,1%)	
Операция по поводу фистулы			
Нет	2551 (85,1%)	95 (77,9%)	0,029
Да	446 (14,9%)	27 (22,1%)	
Курение в анамнезе			
Нет	1474 (49,2%)	51 (41,8%)	0,110
Да	1523 (50,8%)	71 (58,2%)	
Терапия в настоящее время			
5-АСК	1006 (33,6%)	33 (27,1%)	0,134
Антибиотики	55 (1,8%)	7 (5,7%)	0,002
Иммуномодуляторы	940 (31,4%)	35 (28,7%)	0,532
Препараты для биологической терапии	921 (30,7%)	17 (13,9%)	<0,0001
Кортикостероиды	594 (19,8%)	35 (28,7%)	0,017

Таблица 3. Факторы риска развития рака и онкопротективные факторы согласно результатам многофакторного регрессионного анализа Кокса	
Многофакторная регрессия Кокса (явление: рак, дисплазия или лимфома, n=2580)	ОР (95% доверительный интервал; p)
Возраст, лет	1,046 (1,029-1,064; <0,001)
Операция на кишечнике	1,805 (1,083-3,008; 0,023)
Проводимая в настоящее время терапия 5-АСК	0,485 (0,257-0,917; 0,026)
Проводимая в настоящее время терапия антибиотиками	3,377 (1,210-9,425; 0,020)
Прекращенная терапия 5-АСК	0,299 (0,073-1,231; 0,094)
Прекращенная терапия иммуномодуляторами	2,813 (1,578-5,016; <0,001)
Как минимум 1 курс терапии препаратами для биологической терапии	0,535 (0,316-0,905; 0,020)

кожи (13,4%) и лимфомы (9,0%). В однофакторной регрессионной модели Кокса возраст, оперативное вмешательство на кишечнике, лечение антибиотиками и недавнее использование иммуномодуляторов выступали предикторами развития рака, в то время как лечение 5-АСК и препаратами для биологической терапии были определены как протективные факторы. Их влияние оставалось значимым и в многофакторном регрессионном анализе (табл. 3).

Таким образом, в масштабной общенациональной когорте пациентов с ВЗК онкологическая патология была выявлена у 3,9% больных, при этом у 2,6% пациентов рак развивался в течение 5 лет наблюдения. Возраст и недавнее использование иммуномодуляторов выступали в качестве основных факторов риска развития рака, тогда как лечение 5-АСК и препаратами для биологической терапии оказались протективными факторами.

Перевела с англ. Елена Терещенко

При поддержке ООО «Такеда Украина».
UA/IBDD/0518/0016



КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА

Андрей Эдуардович Дорофеев,
д. мед. н., профессор,
Национальная медицинская академия
последипломного образования
имени П.Л. Шупика, г. Киев

В настоящее время ВЗК, к которым относится ЯК и БК, являются серьезной медико-социальной проблемой в Украине и во всем мире. Это связано с тем, что данными заболеваниями страдают люди молодого, трудоспособного возраста, отмечается рост не только заболеваемости ВЗК, но и частоты более тяжелых и распространенных форм болезни, которые нередко сопровождаются внекишечными проявлениями. Недостаточные знания о патогенезе ВЗК и сложная диагностика приводят к тому, что постановка правильного диагноза зачастую затягивается, это в свою очередь обуславливает несвоевременное назначение терапии и развитие осложнений. Одним из звеньев патогенеза ВЗК является нарушение кишечного микробиома, который изменяется не только при обострении, но и в период ремиссии. Особенно важной является оценка необходимости коррекции нарушений микробиома у пациентов с БК в стадии ремиссии, поскольку эти нарушения могут служить патогенетическим базисом для возникновения последующих обострений заболевания, поддерживая воспаление и изменения местного иммунитета в кишечнике. Это убедительно показано в работе Т. Braun и соавт.

Одной из актуальных проблем диагностики и контроля эффективности терапии при ВЗК является выявление неинвазивных биомаркеров, определяющих степень и выраженность воспалительных изменений в кишечнике у пациентов с ВЗК. Такими биомаркерами, наиболее успешно используемыми в современной гастроэнтерологической практике, являются фекальный кальпротектин и С-реактивный белок. Т. Reinisch и соавт. показали их высокую информативность в сравнении с колоноскопией – главным методом диагностики и дифференциальной диагностики ВЗК.

При ВЗК назначают базисную терапию, в которую входят месалазин, кортикостероиды, иммуносупрессоры и препараты для биологической терапии. В настоящее время доказано, что задачей лечения пациентов с ВЗК является достижение глубокой ремиссии, которая включает не только уменьшение выраженности клинической симптоматики и улучшение эндоскопической картины, но и полный контроль над кишечным воспалением. В работе G. Doherty и соавт. обсуждается концепция выбора стратегии лечения пациентов с ВЗК, а в ретроспективном исследовании У. Корюлов и соавт. подчеркивается, что использование иммунобиологических препаратов является одним из самых эффективных методов лечения пациентов с ВЗК на сегодняшний день. Исследователи приходят к выводу, что ведолизумаб обладает высокой эффективностью у пациентов с ЯК и БК, как получавших, так и не получавших ингибиторы ФНО.

При ВЗК в слизистой и подслизистой слое кишечника развивается хроническое воспаление, поэтому пациенты с ВЗК входят в группу риска возникновения рака толстой кишки. Это особенно важно учитывать при выборе терапии с использованием иммуносупрессоров, что изучено в работе Т. Greuther и соавт. Исследователи подчеркивают, что при длительном применении иммуносупрессивной терапии у лиц с ВЗК возрастает риск развития колоректального рака. Перспективным методом терапии может быть применение месалазина и иммунобиологических препаратов.



Запальні захворювання кишечника: експертна думка та практичні аспекти

Щороку 19 травня у світі вже традиційно відзначається Міжнародний день боротьби з запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК), на які, згідно з експертними оцінками, лише в Європі хворіє не менше ніж 3 млн осіб. Символом підтримки людей, котрі живуть із ЗЗК, стала фіолетова стрічка. 18 травня в м. Києві відбулася науково-практична конференція «Запальні захворювання кишечника: сучасні підходи до діагностики та лікування», у рамках якої вітчизняні експерти у сфері лікування ЗЗК поділилися своїм досвідом ведення таких хворих та обговорили останні досягнення в діагностиці та лікуванні цієї патології.



Роботу конференції розпочав доцент кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Ігор Ярославович Лопух.

Спираючись на сучасні рекомендації Європейської організації з вивчення хвороби Крона та виразкового коліту (ЕССО) й інших профільних товариств, він розповів про шляхи подолання труднощів у діагностиці ЗЗК.

— Основними документами, що сьогодні регламентують ведення пацієнтів із ЗЗК в Україні, є Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт)», затверджений наказом МОЗ України від 11.02.2016 № 90, а також видані у 2017 р. рекомендації ЕССО.

Симптоми виразкового коліту (ВК) залежать від протяжності й тяжкості ураження і, як правило, включають криваву діарею, ректальні кровотечі, невідкладні позиви до дефекації, тенезми, нетримання калу. Часто наявні нічні симптоми, що особливо важливо в осіб молодого віку при проведенні диференційної діагностики з синдромом подразненого кишечника. Натомість симптоми хвороби Крона (ХК) є дуже гетерогенними і часто включають абдомінальний біль, немотивовану втрату маси тіла та хронічну діарею. Такі симптоми повинні викликати підозру щодо ХК, особливо в молодих осіб. Частими проявами ХК є слабкість, анорексія, лихоманка. Складним клінічним завданням є диференційна діагностика ВК і ХК, що перебігає з ураженням товстої кишки, проте можна виділити низку ознак, які допомагають правильно спрямувати подальший процес верифікації діагнозу (табл.).

Також усім клініцистам обов'язково слід пам'ятати про цілу низку позакишкових проявів та ускладнень, які можуть виявлятися у пацієнтів із ЗЗК одночасно з ознаками ураження кишечника, а в деяких випадках навіть домінувати у клінічній картині, змушуючи пацієнта спочатку звертатися не до гастроентеролога, а до лікарів інших спеціальностей (алергологів, дерматологів, неврологів, ревматологів, офтальмологів та ін.). До них, зокрема, належать:

- ураження шкіри: вузлувата еритема, гангренозна піодермія, васкуліт;
- ураження суглобів: артрит, сакроілеїт, анкілозуючий спондиліт;

- ураження очей: склерит, епісклерит, іридоцикліт, увеїт;
- захворювання печінки (первинний склерозуючий холангіт).

Крім того, для перебігу ЗЗК характерний розвиток таких небезпечних кишкових ускладнень, як гостра токсична дилатація товстої кишки, перфорація кишки, кишкова кровотеча, нориці, абсцеси, стриктури та стеноз, а також колоректальний рак.

При підозрі на ЗЗК вкрай важливим є ретельний збір анамнезу, особливо відомостей щодо частоти дефекацій, консистенції калу та наявності в ньому патологічних домішок. Згідно з рекомендаціями ЕССО (2017) повний медичний анамнез у пацієнта з підозрою на ВК має включати детальні дані щодо симптомів, обставин їх появи, вираженості кровотечі, консистенції калу й частоти дефекацій, невідкладних позивів, тенезмів, абдомінального болю, нетримання калу, нічної діареї, а також позакишкових проявів. Слід з'ясувати інформацію про нещодавні подорожі, можливі контакти з інфекційними хворими, прийом медикаментів (антибіотиків, нестероїдних протизапальних засобів — НПЗЗ), куріння, сексуальні контакти, сімейний анамнез і відомості про перенесену апендектомію. При підозрі на ХК, окрім вищезазначеної інформації, доцільно розпитати пацієнта про наявність харчової непереносимості та приділити особливу увагу виявленню доведених факторів ризику (куріння, сімейний анамнез ХК, перенесений інфекційний гастроентерит).

Об'єктивна діагностика ЗЗК включає проведення низки лабораторних та інструментальних досліджень. Обов'язково виконується загальний аналіз крові з формулою та визначається швидкість осідання еритроцитів і рівень С-реактивного білка (СРБ). Останні 2 показники в подальшому також можна застосовувати для оцінки в динаміці відповіді на лікування, а при ХК, крім того, СРБ є маркером активності захворювання. У біохімічному аналізі крові визначають рівень сечовини, креатиніну, електролітів, печінкових ферментів, загального білка й альбуміну тощо. Згідно з рекомендаціями ЕССО (2017) при підозрі на ЗЗК також слід визначати у сироватці крові рівень заліза, вітамінів С, В₁₂ та фолатів, а також виключати можливість інфекційної діареї (у тому числі викликаной *Clostridium difficile*), при цьому враховуючи, що в деяких випадках вона може перебігати одночасно з ВК. У пацієнтів із підозрою на ХК слід додатково оцінити ознаки гострого/хронічного запалення, анемії, втрати рідини, а також синдромів мальнутриції та мальабсорбції. Також доцільно визначати рівень фекального кальпротектину (ФК), що є маркером органічного ураження кишечника.

Серед методів інструментальної діагностики ЗЗК, безперечно, пріоритетним є виконання ілеоколоноскопії з подальшим морфологічним дослідженням біоптатів, взятих з усіх відділів товстої кишки та термінального відділу здухвинної кишки. Також додатково за показаннями можуть бути використані відеокапсульна ендоскопія, іригософія, магнітно-резонансна томографія (МРТ), ультразвукове дослідження (УЗД) кишечника, а також комп'ютерна томографія (КТ) з контрастуванням (у разі підозри на ХК). Проте саме ендоскопічне дослідження кишечника відіграє ключову роль у встановленні діагнозу ЗЗК, веденні хворих, прогнозуванні перебігу захворювання та в динамічному спостереженні за пацієнтами. Відповідно до Європейського доказового консенсусу з ендоскопії при ЗЗК (2013) для належної морфологічної оцінки (встановлення ініціального діагнозу ХК і ВК) слід брати щонайменше по 2 біоптати з усіх 5 відділів товстої кишки і з термінального відділу здухвинної кишки. Для ВК найбільш характерними є такі ендоскопічні дані, як неперервне ураження з чіткою лінією припинення запалення з ураженням прямої кишки, а для ХК — фокальні, переривчасті ділянки уражень, наявність стриктур, фістул і періанальних уражень. Також існують основні ендоскопічні показники ВК і ХК, які лікар-ендоскопіст оцінює під час дослідження та вказує у висновку. При ВК до них належать стан судинного малюнку (при цьому захворюванні він згладжений або відсутній), грануляції, гіперемія, рихлість, кровоточивість (контактна, спонтанна), ерозії та виразки слизової оболонки товстої кишки. При ХК важливого значення набуває виявлення виразок різного розміру та форми (за типом «слідів равлика») на фоні незміненої слизової оболонки навколо них, оцінка площі поверхні з виразками, тип звування кишечника (інфільтративно-запальне, рубцеве) у всіх відділах товстої кишки та в термінальному відділі здухвинної кишки.

Що ж стосується морфологічної діагностики взятих під час ілеоколоноскопії біоптатів, то при ВК найбільш ранньою діагностичною ознакою з найвищим прогностичним значенням є базальний плазмодітоз. Гістологічна оцінка ВК ґрунтується на поєднанні поширеного спотворення архітекτονіки крипти, атрофії слизової оболонки, зменшення кількості слизу та дифузної трансмукозної запальної інфільтрації з базальним плазмодітозом при активному запаленні, що викликає розвиток криптитів та крипт-абсцесів. До числа мікроскопічних ознак ХК відноситься фокальне, неоднорідне хронічне лімфоцитарне запалення; неоднорідна, переривчаста дерегуляція, спотворення крипти, а також не пов'язані з ураженнями крипти гранульоми. Згідно з чинними клінічними протоколами у діагностиці ЗЗК також використовують візуалізаційні методи, такі як КТ, МРТ та УЗД. Вони є додатковими до ендоскопії методами діагностики, що допомагають виявити та визначити ступінь і протяжність запалення, а також наявність кишкової непрохідності та нориць при ХК. Капсульна ендоскопія тонкої кишки (КЕТК) повинна розглядатися як метод обстеження лише в тому випадку, якщо отримані негативні результати ілеоколоноскопії та візуалізаційних досліджень, проте залишаються підозри на наявність ХК (за відсутності обструктивних синдромів або відомих стенозів). Водночас є дані про те, що

під час КЕТК майже у 10% здорових осіб виявляють незначні ураження слизової оболонки кишечника та невеликі ерозії, поява яких найчастіше спричинена прийомом НПЗЗ. МРТ, КТ-ентерографія та трансабдомінальне УЗД кишечника також розглядаються як додаткові до ендоскопії методи інструментального обстеження, які дають можливість виявляти та стадіювати запальну, обструктивну та фістулізуючу ХК. МРТ, КТ та УЗД мають високу інформативність щодо виявлення тонкокишкових стенозів, пенетруючих ускладнень, а також допомагають у диференційній діагностиці запальних і фібротичних стриктур.

Таким чином, правильне встановлення діагнозу ЗЗК на сьогодні є результатом тісної взаємодії клініциста-аналітика з лікарями суміжних спеціальностей, фахівцями з інструментальної діагностики (ендоскопістом, рентгенологом, лікарем УЗ-діагностики) та патоморфологами.



Основні положення європейських рекомендацій щодо УЗД кишечника та його інформативності в діагностиці ЗЗК проаналізував у своєму виступі завідувач відділення рентгенологічної діагностики лікарні «Медбуд» (м. Київ)

Максим Миколайович Жайворонко.

— У реальній клінічній практиці при оглядовому УЗД органів черевної порожнини кишечник доволі часто залишається без уваги фахівців. Проте в жовтні 2014 р. Європейська федерація товариств фахівців з УЗД в медицині та біології (EFSUMB) сформувала рекомендації щодо УЗД кишечника з метою стандартизації та сприяння використанню цієї методики в клінічній практиці лікарями УЗ-діагностики та гастроентерологами. У цьому документі висвітлюються технічні особливості виконання дослідження та УЗ-ознаки нормальної анатомічної будови кишечника. Згодом, у 2017 р., були надруковані рекомендації стосовно виконання УЗД шлунково-кишкового тракту (ШКТ) саме при ЗЗК. Згідно з ними для комплексного УЗД кишечника необхідно використовувати як високо-, так і низькочастотні датчики. При цьому для вимірювання товщини стінки кишки слід застосовувати лінійний датчик із частотою не менше 5 МГц. З метою оцінки патологічної васкуляризації кишкової стінки має застосовуватися кольорове доплерівське картування, а для диференційної діагностики васкулярних і аваскулярних уражень (у тому числі абсцесів) має застосовуватися УЗД із контрастним підсиленням. Для оцінки жорсткості патологічно потовщеної стінки кишки може використовуватися ультразвукова еластографія.

Стандартне УЗД кишечника не потребує спеціальної підготовки пацієнта. Проте слід пам'ятати, що дослідження судин черевної порожнини слід проводити не раніше ніж через 6 год після їди, а оцінку перистальтики кишечника — натщесерце (прийом їжі більше ніж 8 год тому). Вкрай важливим є системний підхід до проведення трансабдомінального УЗД товстої кишки. На першому етапі виконується оглядове сканування (доцільно за принципом «косіння газону»), на другому — поперечне сканування, на третьому — поздовжнє сканування.

Що ж стосується УЗД тонкої кишки, то для його проведення рекомендується використовувати розчини поліетиленгліколю (які зазвичай застосовуються для підготовки кишечника перед ендоскопічними дослідженнями), що «розправляють» тонку кишку та дають можливість добре вивчити

Таблиця. Диференційна діагностика ВК і ХК із локалізацією в товстій кишці

Клінічні симптоми	ВК	ХК
Домішки крові в калових масах	Часто (до 90%)	Нечасто, при проктиті
Діарея	При загостренні майже завжди	Необов'язкового, у тому числі при загостренні
Біль у животі	Нечасто	Часто
Ураження термінального відділу тонкої кишки (ілеїт)	Нечасто (20% — ретроградний ілеїт)	Майже завжди, обов'язково
Ураження прямої кишки	Майже завжди, обов'язкове	Нечасто (20%)
Періанальні ураження	Нечасто, скоріше ні	Часто, рецидивуючі
Нориці	Нечасто, скоріше ні	Часто, рецидивуючі

її просвіт і стан стінки. У нормі товщина кишкової стінки не перевищує 2 мм (за винятком дванадцятипалої та прямої кишки). Товщину стінки кишечника слід вимірювати перпендикулярно від точки між серозною оболонкою та власним м'язовим шаром до точки між слизовою оболонкою та просвітом. Потовщення стінки кишечника, виміряне при УЗД, може бути ознакою ХК, зокрема при локалізації уражень у тонкій кишці. Згідно з даними нещодавно проведеного метааналізу проспективних досліджень потовщення стінки кишечника >3 мм слід розглядати як порогове значення для виявлення ХК (у цій ситуації чутливість складає 89%), тимчасом як потовщення стінки >4 мм характеризується високою специфічністю – 96% (J. Dong et al., 2014). Клінічна активність при ХК також корелює з товщиною стінки кишечника і може бути оцінена за допомогою УЗД. Крім того, УЗД може продемонструвати збережену чи зруйновану пошарову будову потовщеної стінки кишечника при ХК. Локальне чи поширене руйнування шарів стінки кишечника свідчить про наявність значних деструктивних змін.

Під час проведення УЗД може бути виявлена інфільтрація вісцеральної жирової клітковини у вигляді підвищення ехогенності, що відображає клінічні та біохімічні показники захворювання. За допомогою УЗД може бути виявлена вільна рідина у черевній порожнині, проте її наявність являє собою неспецифічний критерій, який не має чіткого діагностичного значення при ХК. Може спостерігатися залучення апендиксу до патологічного процесу при ХК, зазвичай у поєднанні з термінальним ураженням здухвинної та сліпої кишки.

Стенози можуть візуалізуватися при УЗД у вигляді сегментів кишечника з потовщенням стінки, звуженням просвіту й передстенотичним розширенням. Порушення пошарової будови, підсилені кровотіки вказують на запальний характер процесу. Порушення пошарової будови та гіповаскуляризація стінки кишечника на рівні стриктури вказує на більш високий ступінь фіброзу. Для оцінки жорсткості стенозу при ХК може використовуватися еластографія. Фістули при ХК можуть візуалізовуватися як гіпоехогенні ділянки з пухирцями газу чи без них.

Слід зазначити, що застосування УЗД із метою виявлення нориць при ХК може характеризуватися високими показниками чутливості (67-87%) та специфічності (90-100%), зіставними з такими у КТ і МРТ. Абсцеси можуть бути виявлені у вигляді скупчення рідини, що може містити пухирці газу. Для їх виявлення при ХК УЗД може використовуватися з високою чутливістю (81-100%) та специфічністю (92-94%).

УЗД кишечника можна використовувати для оцінки потовщення стінки товстої кишки, котре зазвичай визначається при активному ВК. Пошарова структура стінки кишки за активного ВК, як правило, збережена (за винятком тяжких випадків), тимчасом як при ХК вона часто порушена. Посилені доплерівські сигнали в потовщеній стінці кишечника при ВК, котрі можна спостерігати при УЗД, слід інтерпретувати як ознаку активного запалення. УЗД можна

використовувати для діагностики ВК і ХК, спираючись на локалізацію ушкодження, ступінь потовщення стінки, збереженість пошарової будови, ураження вісцеральної жирової клітковини та наявність ускладнень. УЗД може виявити специфічні зміни кишечника (переважно ділянку ураження та параколітичні зміни), які можуть бути використані для диференціації ХК і ВК та інших патологічних змін кишечника.

Отже, при кваліфікованому проведенні УЗД кишечника можна оцінити його анатомію, васкуляризацію та ширину просвіту кишки, а також перистальтику та вміст кишечника. Крім того, за допомогою УЗД можна оцінити стан лімфатичних вузлів і брижі, виявити патологічні зміни, у тому числі й при ЗЗК. Висновок фахівця з УЗД має ґрунтуватися на ступені візуалізації кишечника, певних технічних аспектах і результатах дослідження, пов'язаних із його клінічним контекстом.



Практичні алгоритми лікування ЗЗК з урахуванням можливих індивідуальних нюансів докладно розглянула у своїй доповіді з наведенням клінічних прикладів **доцент кафедри хірургії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Тетяна Георгіївна Кравченко.**

— Як відомо, перебіг ВК і ХК є прогресуючим і характеризується чергуванням рецидивів та ремісій. При цьому відсутність клінічних симптомів не виключає наявності запальних змін у кишечнику, а персистуюче запалення закономірно призводить до анатомічних змін у кишечнику та до порушення його функцій. Мета сучасного лікування ЗЗК, яке має проводитися мультидисциплінарною командою фахівців, полягає у модифікації перебігу хвороби. Для цього потрібно «взяти під контроль» запалення на максимально ранній стадії, коли ще не сформувалися незворотні структурні зміни кишечника та не виникли небезпечні ускладнення. При ЗЗК слід намагатися досягти поєднання ендоскопічної та клінічної ремісії. При цьому також дуже бажано досягти й нормалізації біомаркерів запалення – СРБ та ФК. Сучасна таргетна терапія ЗЗК базується на оцінці тяжкості перебігу хвороби й обов'язковому врахуванні наявних у конкретного пацієнта факторів ризику, а не лише власне активності патологічного процесу. Обов'язковим має бути регулярний моніторинг стану пацієнта після досягнення ремісії зі своєчасним коригуванням лікування.

Важливо розуміти різницю між поняттями «активність» і «тяжкість перебігу» захворювання. Якщо активність захворювання відображає стан пацієнта на момент поточного загострення (симптоми, біологічні маркери запалення, ендоскопічна та гістологічна картина), то при оцінюванні ступеня тяжкості захворювання враховується перебіг хвороби з моменту встановлення діагнозу та фактори ризику, тобто картина захворювання в цілому та прогностичні фактори (госпіталізація, хірургічні втручання, позакишкові прояви,

рефрактерність до терапії, вплив на якість життя тощо).

До несприятливих прогностичних факторів ХК відносять вік молодше 30 років на момент дебюту захворювання, наявність фістул, абсцесів і стриктур, ураження термінального відділу здухвинної кишки, тонкої кишки, верхніх відділів ШКТ, періанальні/ректальні ураження, симптоми, підвищені рівні СРБ і ФК, зниження концентрації гемоглобіну й альбуміну, глибокі виразки, трансмуральне запалення, необхідність лікування (особливо ініціального) кортикостероїдами (КС), хірургічні втручання, великий обсяг ураження, зниження індексу маси тіла (ІМТ), куріння.

Ризик несприятливого перебігу ВК підвищують такі фактори, як вік молодше 30 років, великий обсяг ураження кишечника, високі рівні СРБ і ФК, анемія, гіпоальбумінемія, виражені клінічні симптоми, глибокі виразки слизової оболонки, госпіталізація, зниження ІМТ та необхідність використання КС.

Дуже цікавою є історія медикаментозного лікування ЗЗК. Вона розпочалася у 50-х роках минулого століття з застосування сульфасалазину та КС, у 1980 р. почали застосовувати препарати 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК), через 10 років – будесонід. У 1998 р. з появою інфліксимабу розпочалася ера біологічної терапії ЗЗК: у 2007 р. стали призначати наталіумаб та адаліумаб, у 2008 р. – цертоліумаб, у 2014 р. – голіумаб і ведоліумаб, у 2016 р. – устекінумаб. У 2018 р. з'явився потужний селективний інгібітор родини янус-кіназ – тофацитиніб.

Сьогодні в лікуванні ВК легкого/середнього ступеня тяжкості (низький ризик) застосовують 5-АСК і будесонід. При цьому, незважаючи на майже 40-річний «стаж», 5-АСК залишається стандартом у лікуванні ВК легкого та середнього ступеня тяжкості (а це близько 60% пацієнтів). Лікування пацієнтів із ВК 5-АСК забезпечує швидку й ефективну індукцію ремісії та її підтримання, досягнення ендоскопічної ремісії, профілактику розвитку ускладнень, дисплазії та колоректального раку, підвищує якість життя пацієнтів та не асоціюється з ризиком виникнення інфекцій або малігнізації. Терапія 5-АСК характеризується високим профілем безпеки, дозволена до застосування у дітей та може призначатися навіть у період вагітності та грудного годування. Проте в реальній клінічній практиці терапія 5-АСК може бути недостатньо ефективною при ВК. Передусім це зумовлено призначенням її в субоптимальних дозах, недостатньою тривалістю прийому 5-АСК у фазі загострення (лише до зменшення вираженості симптомів, але не до досягнення ендоскопічної ремісії), відмовою від застосування препарату у ректальних формах, а також нерегулярним прийомом препарату.

Середній ступінь тяжкості ВК за умови високого ризику або тяжкий його перебіг вимагають призначення системних КС. Можлива терапія імуносупресорами (азатіоприном та 6-меркаптопурином). З засобів біологічної терапії можуть бути обрані інфліксимаб, адаліумаб, голіумаб, ведоліумаб, тофацитиніб. Можливості застосування у пацієнтів із ВК устекінумабу сьогодні вивчаються у клінічних дослідженнях третьої фази.

При легкій та середній формі перебігу ХК (за умови низького ризику) препаратами вибору є будесонід, а за його неефективності – системні КС. Дані досліджень щодо ефективності 5-АСК при цій патології є суперечливими. Середньої тяжкості (високий ризик) і тяжкий перебіг ХК вимагають терапії системними КС, імуносупресорами (азатіоприн, 6-меркаптопурин) і препаратами для біологічної терапії (інфліксимаб, адаліумаб, цертоліумаб, ведоліумаб, устекінумаб тощо).

Якщо розглянути ієрархію потреб пацієнтів із ЗЗК і лікарів, які займаються їх веденням, то можна констатувати певну розбіжність: для лікаря найбільш важливим є досягнення клінічної та ендоскопічної ремісії, а пацієнти оцінюють успіх лікування

передусім як можливість жити звичним життям (ходити на роботу, вчитися, самостійно харчуватися, зберігати масу тіла), уникати госпіталізацій та хірургічних втручань.

На жаль, терапія КС не є панацеєю при ЗЗК, незважаючи на їх достатню високу ініціальну терапевтичну ефективність. Дійсно, КС забезпечують досягнення повної симптоматичної відповіді через 30 діб лікування у 58 і 54% пацієнтів із ХК і ВК відповідно і часткової відповіді у 26 і 30% відповідно. Проте через 1 рік лікування КС тривала відповідь зберігається лише у 28% пацієнтів із ХК і в 49% хворих на ВК, тимчасом як у 32 і 22% пацієнтів відповідно формується стероїдозалежний перебіг хвороби. Крім того, через 1 рік терапії КС оперативне втручання доводиться виконувати в 38% пацієнтів з ХК і в 29% з ВК (W.A. Faubios, E.J. Sandborn, 2001). Токсичні ефекти системних КС, серед яких формування місяцеподібного обличчя, акне, екзіми, гіпертензія, гірсутизм, петехіальні крововиливи, стрії на шкірі, стероїдні васкуліти, цукровий діабет, остеопороз, остеонекроз, міопатія, катаракта, глаукома, психоз, інфекції тощо, також обмежують їх тривале використання.

Що ж стосується застосування при ЗЗК азатіоприну в режимі монотерапії, то, на жаль, воно характеризується мінімальною ефективністю порівняно з плацебо. До того ж імуносупресори (азатіоприн, 6-меркаптопурин) також мають несприятливий профіль токсичності, який включає підвищення ризику розвитку опортуністичних інфекцій, 4-кратне підвищення ризику розвитку лімфоми, асоційованої з інфікуванням вірусом Епштейна–Барр, та немеланомного раку шкіри, а також супресії кісткового мозку (лейкопенія, що розвивається у 2-5% хворих).

За умови неефективності стандартної терапії необхідно приєднувати до лікування препарати для біологічної терапії. Першою групою таких препаратів стали інгібітори фактора некрозу пухлини. У дослідженнях інфліксимабу, адаліумабу, голіумабу та цертоліумабу було встановлено, що вони забезпечують швидке досягнення та тривале підтримання клінічної ремісії, проте їх застосування обмежується можливістю розвитку таких небажаних явищ, як:

- імуногенність;
- інфузійні реакції;
- реакції сповільненої гіперчутливості;
- запальні реакції у місці введення;
- формування аутоантитіл;
- медикаментозно-індукований вовчак;
- неходжкінська лімфома;
- опортуністичні інфекції (у тому числі туберкульоз, гістоплазмоз).

Високу ефективність при ВК і ХК продемонстрував ведоліумаб (B.G. Feagan et al., 2013; W.J. Sandborn et al., 2013), який відноситься до нової групи препаратів для біологічної терапії – антиінтегринів. У пацієнтів із ВК терапія ведоліумабом забезпечує високі показники частоти досягнення клінічної відповіді, клінічної ремісії (у тому числі стійкої), загоєння слизової оболонки та, що вкрай важливо, безстероїдної ремісії. При ХК терапія ведоліумабом також забезпечує високу частоту досягнення клінічної ремісії (у тому числі стійкої та безстероїдної) та клінічної відповіді. Ведоліумаб має сприятливий профіль безпеки. У пацієнтів, які застосовували ведоліумаб, кількість серйозних чи опортуністичних інфекцій, онкологічної патології не відрізняється від такої серед загальної популяції хворих на ЗЗК, хоча, безумовно, слід пам'ятати про те, що токсичність нових препаратів часто виявляється вже на етапі постреєстраційних досліджень.

Таким чином, хоча ЗЗК залишається невиліковною патологією, тим не менш лікарі мають інструменти, використання яких може попередити прогресування ЗЗК і розвиток пов'язаних із хворобою ускладнень. І ці інструменти можна використовувати в Україні вже сьогодні.

Підготувала **Олена Терещенко**

За підтримки ТОВ «Такеда Україна».
UA/IBDD/0518/0018

Е.В. Колесникова, д. мед. н., заместитель директора по научной работе
ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Саркопения при заболеваниях печени: от механизма развития к диагностике и лечению

Саркопения (от греч. *sarx* – тело, плоть + *penia* – снижение) представляет собой атрофическое дегенеративное изменение скелетных мышц, ассоциированное с возрастом и приводящее к постепенному уменьшению мышечной массы и ее силы. Саркопению длительное время рассматривали в качестве основного компонента недостаточного питания, который является частым осложнением цирроза печени (ЦП), оказывающим неблагоприятное влияние на клиническое течение заболевания и его исходы, включая выживаемость, качество жизни и развитие других осложнений.

В настоящее время для диагностики саркопении при ЦП используют рентгенологический анализ изображений. Коррекция пищевого рациона и физическая активность с целью профилактики изменений скелетных мышц у пациентов с ЦП, к сожалению, не являются постоянно эффективными. Это связано с тем, что лежащие в ее основе молекулярные и метаболические нарушения персистируют или не подвергаются влиянию этих способов коррекции. Однако изменения в пищевых привычках, усиленный метаболизм, изменения в профиле аминокислот, эндотоксинемия, усиленное голодание и сниженная физическая активность могут вносить свой самостоятельный вклад в развитие саркопении при ЦП.

Гипераммониемию с недавнего времени стали рассматривать в качестве возможного медиатора в оси печень – мышцы. Повышенный уровень аммиака в мышцах приводит к катаплексии α -кетоглутарата, усиленному транспорту лейцина в обмен на глутамин, нарушению передачи сигналов лейцином, усиленной экспрессии миостатина (относящегося к надсемейству трансформирующего фактора роста- β – TGF- β) и усиленному фосфорилированию эукариотического фактора инициации 2- α . Особая роль принадлежит митохондриальной дисфункции, увеличению количества активных форм кислорода, которые уменьшают синтез белка и увеличивают протеолиз, опосредованный аутофагией. Эти молекулярные и метаболические изменения могут вносить свой вклад в развитие анаболической устойчивости и неадекватного ответа на изменения пищевого рациона при ЦП. Слабость скелетных мышц способствует нарушению выносливости к нагрузкам и ответных реакций.

В связи с этим пришло время переоценить значение эндотоксинемии и микробиома кишечника у пациентов с ЦП [1]. На протяжении десятилетий недостаточное питание при заболеваниях печени использовали для описания фенотипа уменьшения массы скелетных мышц с потерей жировой массы или без нее.

Большинство пациентов с ЦП имеют атрофию скелетных мышц, или саркопению, которая является главным предиктором неблагоприятных клинических исходов (событий). Результаты последних исследований свидетельствуют о высокой распространенности саркопении у пациентов с ЦП: от 30 до 70% [2-4].

Клиническая значимость саркопении при заболеваниях печени, преимущественно ЦП, обусловлена этиологией, тяжестью и длительностью заболевания, возрастом и коморбидностью, каждый из этих факторов вносит свой вклад в развитие саркопении. Несмотря на широкое признание саркопении в качестве одного из осложнений ЦП, большинство подходов к терапии основываются на принципе замещения дефицита вместо целенаправленного лечения и, в основном, оказываются неэффективными. Пищевые добавки

в последние годы находились в центре терапевтического вмешательства, так как уменьшенное употребление пищи считалось основной причиной недостаточного питания и саркопении при ЦП. Однако эти подходы часто были неэффективными и не влияли на выживаемость пациентов [5, 6].

Интегрированный молекулярно-метаболический подход показал, что гипераммониемия является медиатором в цепи печень – мышцы. Предполагалось, что физическая активность улучшает функциональную выносливость, но все еще остается не ясным ее влияние на массу скелетных мышц. В последние годы все больший интерес в аспекте изучения саркопении и ожирения проявляется к неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и ее исходам после трансплантации печени. Главной проблемой является недостаток понимания механизмов, вовлеченных в формирование саркопении при ЦП [7-9].

Диагностика саркопении при ЦП

Для идентификации уменьшения мышечной массы, прежде всего скелетных мышц, в большинстве исследований ранее использовали термин «недостаточное питание». Он был основан на одном или более критериях, которые не всегда являются однородными и точными, и изменениях в энергетическом метаболизме и потенциальном истощении жировой массы. Диагностика уменьшения мышечной массы требует анализа состава тела с использованием доступных методов – абдоминальной компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) – и применения оценочных контрольных значений для определения границ показателей, отражающих наличие саркопении. Эти методы оценки мышечной массы в настоящее время экономически неоправданы из-за их стоимости и радиационной нагрузки [4, 10, 11].

Ввиду того, что мышечная масса зависит от пола (меньше у женщин) и возраста (уменьшается с возрастом), были изучены границы показателей для пола и возраста. У больных ЦП в рутинной практике в качестве оценочного теста можно использовать силу рукопожатия (мера мышечной функции), но этот показатель может быть неточным при нормировании его относительно индекса массы тела при ЦП за счет содержания в организме флюктуирующей жидкости [12].

Подтверждение уменьшения мышечной массы у пациентов с ЦП требует анализа состава тела с использованием одного или нескольких доступных методов (табл.).

Клиническое влияние саркопении при ЦП

Учитывая, что средняя выживаемость и вероятность выживаемости ниже у пациентов с ЦП в комбинации с саркопенией, чем без нее, предполагают,

что саркопения должна входить в оценочную систему прогностических показателей для терминальной стадии заболевания печени. Это обусловлено тем, что наличие саркопении повышает риск развития инфекции и энцефалопатии у пациентов с ЦП. Саркопения может вызывать нарушения функции диафрагмы, а это в свою очередь – способствовать развитию легочных осложнений [3, 4, 11].

Показано, что смертность, связанная с сепсисом, выше у больных с саркопенией, чем без нее [4, 13]. Для соответствующего ответа со стороны антител и цитокинов необходимо адекватное потребление аминокислот, чего не наблюдается при уменьшении массы скелетных мышц. Предполагается, что факторы, вызывающие саркопению, в частности гормональные и биохимические расстройства, а также циркулирующие эндотоксины, могут способствовать нарушению иммунной функции и повышению риска инфекции. Могут также играть роль снижение физической активности и эмоциональная неустойчивость при саркопении у пациентов с ЦП. Примечательно, что больные ЦП с рефрактерным асцитом оказываются особенно склонными к недостаточному питанию и саркопении [14, 15]. Известно, что асцит увеличивает расход энергии покоя, тогда как потребление пищи снижено из-за повышенного абдоминального давления и раннего насыщения. Показано, что лечение рефрактерного асцита при помощи трансъюглярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования улучшает качественный состав тела у хронических больных с недостаточным питанием [16, 17].

Качество жизни пациентов с ЦП и саркопений существенно ниже, чем без нее. Первопричина этого продолжает обсуждаться. Ряд исследователей ссылаются на уменьшение мышечной массы, другие утверждают, что в основе снижения качества жизни таких пациентов является нарушение контрактной функции и последующее ограничение подвижности в сочетании с повышенным риском развития других осложнений. Эта проблема все еще требует проведения хорошо организованных исследований. Все аспекты качества жизни у больных с недостаточным питанием хуже, если используются показатели для первоначальной количественной оценки массы скелетных мышц [2, 5].

Гепатоцеллюлярная карцинома является частым осложнением обычного течения хронических заболеваний печени, и в недавних исследованиях было показано, что саркопения является независимым прогностическим фактором, снижающим выживаемость и повышающим смертность больных с гепатоцеллюлярной карциномой [15, 18, 19].

В настоящее время трансплантация печени является методом выбора в лечении заболеваний печени в терминальной стадии, и саркопения неблагоприятно влияет на исходы у больных в предтрансплантационный, трансплантационный и посттрансплантационный период. У пациентов с ЦП и наличием саркопении перед трансплантацией выживаемость ниже; после трансплантации отмечается увеличение времени госпитализации, пребывания в палате интенсивной терапии и затяжной период интубации по сравнению с таковыми у пациентов без саркопении [20].

Важно подчеркнуть, что клинические исходы у пациентов с ЦП также зависят от множества факторов, но саркопения признана главным «виновником» неблагоприятных исходов после трансплантации печени у таких больных.



Е.В. Колесникова

Таблица. Методы количественной оценки скелетных мышц при ЦП

Характеристика	Метод верификации
Отдельные мышцы или группы мышц	Антропометрия, DEXA, анализ биоэлектрического импеданса, импедансной плетизмографии, ультразвукового исследования, КТ или МРТ
Качество мышц	Затухание сигнала при КТ
Функция мышц	Сила рукопожатия
Тип волокна	Биопсия мышц
Сократительная функция	Измерение максимальной прочности, поддержание прочности, утомляемости

Механизмы уменьшения скелетных мышц при ЦП Нарушения метаболизма белка, утилизации энергии и другие метаболические нарушения вызывают истощение у больных ЦП

Скелетные мышцы — основное хранилище белка в человеческом организме. Масса скелетных мышц поддерживается за счет баланса между синтезом белка, его распадом и регенеративными процессами, которые регулируются функцией мышечных клеток-сателлитов [2-4, 21]. Два направления в исследованиях внесли свой вклад в понимание патогенеза саркопении при ЦП: кинетика исследования метаболизма и изучение молекулярного сигнального пути. Интегрированный подход, основанный на обеих стратегиях, объясняющих, как метаболические расстройства изменяют молекулярные сигналы и наоборот, позволил идентифицировать новые потенциальные терапевтические цели [22].

Противоречивые сведения о процессах распада и синтеза белка у пациентов с ЦП объясняются гетерогенностью методов определения белкового метаболизма, различиями в этиологии и длительности заболевания, а также в возрасте пациентов с ЦП, включенных в исследования по количественной оценке синтеза и распада белка в скелетных мышцах.

Очевидно одно: согласно результатам непрямой калориметрии, ЦП является состоянием повышенного голодания из-за того, что окисление жирных кислот и глюконеогенез рано повышаются в постабсорбционном состоянии и натошак, так как глюкоза является предпочтительным субстратом для многих тканей и углерод жирных кислот не может использоваться для глюконеогенеза, для его осуществления используются аминокислоты [23-26].

Первичным источником аминокислот для глюконеогенеза является протеолиз в скелетных мышцах, в процессе которого образуются ароматические аминокислоты с разветвленными цепями (ААРЦ). Только такие аминокислоты подвергаются катаболизму в скелетных мышцах благодаря расположению разветвленной кетодегидрогеназы и окислению углерода скелета в качестве источника энергии. Как следствие, концентрация ароматических аминокислот с разветвленными цепями в плазме крови ниже у больных ЦП. В противовес этому ароматические аминокислоты с разветвленными цепями первично метаболизируются в печени, но вследствие портосистемного шунтирования и гепатоцеллюлярной дисфункции их концентрация в плазме крови при хронических заболеваниях печени возрастает. Таким образом, повышенное голодание и усиление глюконеогенеза являются биоэнергетическими нарушениями у пациентов с ЦП и явлениями саркопении, что поддерживается низким дыхательным коэффициентом [22, 24, 27]. Заметим, что в настоящее время большинство подходов к терапии фокусируется на устранении дисбаланса аминокислот, а не на прицельном влиянии на механизмы, которые способствуют таким нарушениям, что в результате может приводить к развитию саркопении [26].

Потенциальные медиаторы в цепи печень — мышцы при ЦП

Одной из основных причин ограниченного понимания саркопении при ЦП остается сложность определения медиаторов оси печень — мышцы. Был предложен ряд потенциальных медиаторов, включающий повышенный уровень аммиака, сниженный уровень тестостерона, гормона роста и эндотоксемия [29-33]. Несмотря на существование доказательств в пользу каждого из потенциальных медиаторов, гипераммониемия изучалась наиболее широко.

Одной из важных метаболических функций печени является преобразование аммиака в мочевину. Гепатоцеллюлярная дисфункция и портосистемное шунтирование как компоненты патофизиологических изменений при ЦП способствуют нарушению образования мочевины [34]. Аммиак образуется при помощи ряда механизмов, включающих метаболизм аминокислот, пуринов, активацию глутаминазы энтероцитов и уреагелиза в кишечнике. Наиболее хорошо изученным цитотоксическим эффектом аммиака является нейротоксичность [29]. Независимые исследователи сообщают о повышенном поглощении аммиака скелетными мышцами и преобразовании его в глутамат и глутамин у пациентов с заболеваниями печени. Несмотря на признанное цитотоксическое влияние аммиака на нейроны и астроциты, эффекты, производимые на скелетные мышцы, только недавно попали в фокус заинтересованности исследователей. Исследования на человеческих скелетных мышцах, гипераммониемических

портокавалных анастомозах у крыс, мышей, имеющих гипераммониемию, и исследования на культуре мышечных трубочек *in vitro* дают возможность предположить, что аммиак накапливается в скелетных мышцах и активирует программу молекулярных изменений, способствующих развитию саркопении. Несмотря на недостаточную изученность механизмов входа аммиака в скелетные мышцы, на лабораторных моделях показано, что в мышцах экспрессируются переносчики аммиака — белки Rh B и C. Их посредством происходит проникновение аммиака в мышечную ткань, где он активирует ряд сигнальных реакций, точные механизмы которых до конца не изучены [28, 32].

Гипераммониемия — фактор истощения мышечной ткани: внутриклеточные сигналы

Показано, что реакцией на опосредованную гипераммониемией активацию p65-NF- κ B в мышечных трубочках лабораторных животных и культурах клеток является экспрессия миостатина, входящего в надсемейство TGF- β [28, 35, 36]. Сообщается о повышенной экспрессии миостатина в скелетных мышцах и плазме крови у больных ЦП.

Миостатин — известный ингибитор синтеза белка и потенциальный активатор протеасом убикитина и протеолиза, опосредованного аутофагией. Убикитин-опосредованный протеолиз не активируется, но аутофагия усиливается в мышцах экспериментальных моделей и при гипераммониемии. Другие потенциальные механизмы активации аутофагии включают аммиак-опосредованную митохондриальную дисфункцию и образование активных форм кислорода. Хотя подобные молекулярные сигнальные реакции отмечались только в нервной ткани, похожие нарушения могут иметь место и в скелетных мышцах [28, 34, 36].

Примечательно, что в предварительных данных все больше признают метаболический ответ скелетных мышц на гипераммониемию. Физиологически глутамин и глутамат служат в качестве субстратов при образовании α -кетоглутарата (α -КГ) и аммиака в большинстве тканей для поддержания достаточных концентраций промежуточных соединений в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК). Эта реакция катализируется двунаправленным ферментом глутаматдегидрогеназой и преимущественно протекает в направлении образования α -КГ [31].

Однако при ЦП в связи с нарушением образования мочевины и снижением выделения аммиака печенью скелетные мышцы функционируют в качестве метаболического партнера печени, и концентрация аммиака в скелетных мышцах намного выше, что потенциально способствует катаплерозу или потере промежуточного соединения ЦТК α -КГ. Это обуславливает ряд потенциальных последствий, включающих замедленное течение ЦТК, нарушение митохондриальной функции и снижение синтеза аденозинтрифосфата (АТФ). Так как синтез белка, особенно трансляция и инициация, является энергоемким процессом, низкие концентрации АТФ также могут вызвать замедление синтеза белка [28].

Другое последствие гипераммониемии, которое может объяснить ряд клинических наблюдений, включает подавление аммиаком в тканях оксидегидрогеназ (пируватдегидрогеназы, которая катализирует превращение пирувата в ацетил-КоА (CoA), и α -КГ дегидрогеназы, катализирующей превращение α -КГ в сукцинил-КоА [22]).

В ряде клинических исследований и метаанализов не удалось показать значительную пользу коррекции пищевого рациона пациентов с ЦП и саркопенией посредством использования пищевых добавок. Возможно, это обусловлено нарушением образования ацетил-КоА, которое делает необходимым образование ацетил-КоА из непируватных источников, включающих аминокислоты и жирные кислоты. Продолжительная митохондриальная дисфункция, образование активных форм кислорода и нарушенная биоэнергетика в скелетных мышцах способствуют нарушению синтеза белка и активируют адаптивный метаболический ответ и аутофагию [37-39].

Снижение уровня АТФ в мышцах, нарушенная митохондриальная функция, низкие концентрации промежуточных соединений ЦТК, усиление глюконеогенеза и окисления жирных кислот в скелетных мышцах при гипераммониемии создают условия для биоэнергетического кризиса с последующим истощением реакций. Уменьшение количества клеточной АТФ ассоциируется с активацией 5-аденозинмонофосфат-активированной белковой киназы и нарушением сигнализирования mTORC1 [22].

Усиление катаплероза и мышечного катаболизма аминокислот с разветвленной цепью в качестве источника энергии может быть ответственным за уменьшение циркулирующих аминокислот с разветвленной цепью при сниженных концентрациях ААРЦ в мышцах больных ЦП из-за усиленного их использования. Снижение концентрации клеточных аминокислот активирует адаптивные реакции, которые включают усиление аутофагии скелетных мышц, наблюдающейся в мышечных трубочках при ЦП и гипераммониемии. Еще одной реакцией на недостаток внутриклеточных аминокислот является интегрированный стрессовый ответ, опосредованный активацией дефицита аминокислот. Удивительно, что в большинстве исследований сообщалось о том, что концентрации ААРЦ в скелетных мышцах не изменяются, кроме одного исследования, в котором отмечались сниженные концентрации ААРЦ в мышцах [40, 41].

Предполагается, что L-цитруллин, который является предшественником L-аргинина, стимулирует mTORC1 и синтез белка. Полезные эффекты цитруллина, как полагают, обусловлены его потенциальной возможностью снижать образование мочевины. Однако не известно, насколько нарушение образования мочевины может влиять на гипераммониемию у пациентов с ЦП и саркопенией [6, 28].

Предполагают, что гипераммониемия является медиатором в оси печень — мышцы, и скелетные мышцы не функционируют только как метаболический резервуар для аммиака [28]. При ЦП с явлениями саркопении поглощение и удаление аммиака происходит при помощи синтеза глутамина в мышцах и его транспорта в циркулирующую кровь. В то же время если масса мышц низка, нарушается внепеченочное удаление аммиака, что может привести к дальнейшим неблагоприятным эффектам/событиям. Все больше исследований сообщают о том, что энцефалопатия у больных ЦП с саркопенией встречается чаще, чем при ее отсутствии [6].

Другие потенциальные медиаторы оси печень — мышцы при ЦП: тестостерон, гормон роста

Другие медиаторы оси печень — мышцы включают низкий уровень тестостерона из-за повышения активности ароматазы при заболеваниях печени, в том числе ЦП. Вероятно, факторами, способствующими возникновению саркопении при ЦП, также являются снижение концентрации гормона роста и нарушение реакции гормона роста на мышечный ответ [33]. Известно, что оба гормона — гормон роста и тестостерон — подавляют экспрессию миостатина и сигнальные реакции, но продолжается изучение их вклада в нарушение синтеза белка и снижение экспрессии миостатина при ЦП [36]. В одном из рандомизированных контролируемых исследований было показано, что применение тестостерона у мужчин с ЦП привело к увеличению массы тела, но не к увеличению выживаемости [33].

Гепатоцеллюлярная и иммунная дисфункция, так же как и портосистемное шунтирование, усугубляют эндотоксемию за счет нарушения функции кишечного барьера и потенциально изменяют микробиом кишечника при ЦП. Эндотоксемия также может нарушать синтез белка через пути метаболизма, связанные и потенциально не зависящие от фактора некроза опухоли, и активировать аутофагию.

Интересные факты получены в одном из исследований о так называемом саркопеническом ожирении у пациентов с НАЖБП и после трансплантации печени. Возможно, что сочетание уменьшения скелетной мышечной ткани и увеличения жировой массы может способствовать развитию метаболических нарушений, включающих инсулинорезистентность, сахарный диабет, гиперлипидемию и вероятную НАЖБП. Но существуют ли общие механизмы, лежащие в основе саркопении и ожирения, пока не известно [42-44].

Стратегии лечения

Накоплено достаточно доказательств о том, что саркопения связана с неблагоприятными исходами ЦП. При этом остается ограниченное количество данных в пользу того, что увеличение массы скелетных мышц улучшает выживаемость у пациентов с ЦП после трансплантации и у тех, которые не подвергались трансплантации. В связи с этим приоритетной целью терапевтических вмешательств у больных ЦП является возвращение первоначальной мышечной массы [45-47].

Продолжение на стр. 30.

Е.В. Колесникова, д. мед. н., заместитель директора по научной работе
ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Саркопения при заболеваниях печени: от механизма развития к диагностике и лечению

Продолжение. Начало на стр. 28.

Вмешательства, которые фокусировались только на возмещении дефицита, в общем оказались неэффективными, тогда как целенаправленные методы терапии имели потенциал восстановления мышечной массы. Основные стратегии, которые используются для увеличения мышечной массы, включают употребление дополнительных калорий и белка, усиление физической активности, дополнительную гормонотерапию и таргетные методы лечения [2, 21, 37, 38].

Используя совокупные эффекты терапии, направленные на возвратное развитие саркопии, важно понимать физиологию скелетных мышц, которая включает максимальную контрактильную (сократительную) силу, поддержание сокращения и мышечную слабость в ответ на длительное и повторяющееся сокращение. Поэтому разработка таргетной терапии может существенно повлиять на конечные точки оценки такого осложнения, как саркопения, у пациентов с ЦП [27].

Дополнительное питание

Так как потребление калорий и белка при ЦП часто снижено, имеющиеся руководства и консенсусы рекомендуют обеспечивать достаточное количество калорий и белка за счет частого приема пищи, соответствия потребления белка с пищей потребностям в нем или, при необходимости, энтерального и парентерального питания. Широко изучались режимы, обеспечивающие поступление дополнительных калорий за счет высококалорийного и/или энтерального питания. К сожалению, пока не получены достоверные данные о влиянии адекватного пищевого обеспечения на клинические исходы пациентов с ЦП и саркопией [48-51].

Еще одной точкой приложения в терапии данной категории пациентов явилось влияние на сокращение длительности постабсорбционного периода или состояния голода при ЦП из-за усиленного голодания, в результате чего возникает протеолиз (после приема пищи восстановление мышечной массы происходит не полностью) [52]. Были оценены эффекты приема пищи в течение дня и в ночное время. Оказалось, что поздний вечерний прием пищи обеспечивает наиболее полезные эффекты, и в настоящее время считается, что употребление белка поздно вечером и рано утром наиболее эффективно в предотвращении уменьшения мышечной ткани у пациентов с ЦП. К сожалению, недавно проведенные метаанализы не демонстрируют улучшение выживаемости пациентов с ЦП и саркопией, у которых анализировали влияние пищевых добавок в качестве дополнительного источника питания. Объяснением этому может служить тот факт, что на этапе формирования ЦП организм приобретает свойства анаболической резистентности, и употребление только лишь калорий оказывается недостаточным. Несмотря на обеспечение калориями, потенциальными причинами недостаточного эффекта пищевых добавок становятся нарушенная митохондриальная функция и биоэнергетика в сочетании с нарушением молекулярных реакций на введение нутриентов в мышцы [26, 53, 54].

Обеспечение белком является еще одной альтернативой для улучшения доступности эссенциальных аминокислот. Однако ЦП и гипераммониемия могут увеличивать катаболизм аминокислот с последующим образованием аммиака в скелетных мышцах. Последний может нарушать синтез белка и увеличивать аутофагию при слабом эффекте в отношении обратного развития саркопии либо вообще при отсутствии такового.

Животные белки употреблять не рекомендуется из-за того, что они богаты ароматическими аминокислотами, которые не метаболизируются скелетными мышцами и могут усугубить энцефалопатию. Растительные белки богаты ААРЦ и могут оказывать полезный эффект: удаление 1 моля аммиака на 1 моль ААРЦ посредством метаболизма α -KG глутамат глутамин. В недавнем обзоре Кокрановской базы данных высказывается предположение о пользе ААРЦ в профилактике печеночной энцефалопатии, но не в отношении выживаемости, качества жизни и состава тела [23-25].

Еще один механизм, посредством которого могут действовать ААРЦ, — это подавление дефицита аминокислот, GCN2 и обратного фосфорилирования eIF2- α , нарушения синтеза белка и увеличение мышечной массы. При этом лейцин непосредственно активирует mTORC1, который стимулирует синтез белка и снижает аутофагию; оба последних фактора имеют потенциал в восстановлении мышечной массы [22].

В недавних исследованиях, посвященных ЦП, сообщается, что комбинация ААРЦ, обогащенная лейцином, способна обратно влиять на молекулярные расстройства потока миостатина в скелетных мышцах у больных ЦП. Кинетические исследования с прямым количественным подсчетом синтеза белка в мышцах показали, что схожие коэффициенты синтеза белка в ответ на введение одной дозы комбинации ААРЦ, обогащенной лейцином, обратимо влияют на нарушенный синтез белка, опосредованный GCN2-eIF2- α , и увеличивает активацию сигнальных путей mTORC1. Эти данные подтверждают молекулярные расстройства в скелетных мышцах при ЦП и совместно с данными, полученными у лабораторных животных и культурах клеток *in vitro*, демонстрируют роль гипераммониемии в качестве медиатора оси печень — мышцы.

Упражнения и физическая активность

Тип упражнений определяет ответ со стороны скелетных мышц [54]. Упражнения на сопротивление увеличивают массу скелетных мышц путем стимуляции их повреждения и регенерации, а также синтеза белка. Упражнения на выносливость улучшают функциональную способность, но не обязательно влияют на саркопению [52]. Комбинация упражнений на выносливость и сопротивление имеет потенциал в отношении увеличения мышечной массы и ее функциональной способности (имеются немногочисленные данные о краткосрочном улучшении в ответ на применение упражнений), но необходимо проведение посвященных этому вопросу масштабных рандомизированных контролируемых исследований. Учитывая отсутствие сравнительных исследований по эффективности физической нагрузки у здоровых лиц и у больных ЦП, невозможно определить, наблюдается ли анаболическая резистентность к пищевым продуктам при выполнении физических упражнений. Существует доказательство того, что протеинкиназа Cf-фосфатидиновой кислоты опосредует преобразование сигнала механической активности в сигнальный ответ путем активации сигнализации mTORC1 и синтеза белка. Однако не известно, угнетаются ли эти физиологические реакции при ЦП и является ли аммиак медиатором «сниженных ответов» [27].

Анаболические гормоны

Тестостерон и гормон роста ранее использовали для улучшения нутритивного статуса и увеличения мышечной массы при ЦП, но они не были эффективными в течение длительного времени. Повышение активности ароматазы вносит свой вклад в превращение тестостерона в эстрадиол, что снижает его эффект. Следовательно, андрогены, устойчивые к ароматазе, такие как оксандролон, могут быть полезными, но в клинической практике это пока не нашло подтверждения. Недостаточность терапевтического эффекта при гормональном замещении, вероятно, обуславливается нарушением сигнальных реакций, включающих поток андрогенов в ответ на mTORC1. Могут вносить свой вклад в недостаточную эффективность такой терапии и рецепторы гормона роста [33]. Понимание молекулярных и метаболических нарушений в скелетных мышцах не только помогает объяснить недостаточную эффективность возможных методов терапии, но также, вероятно, может помочь определить новые специфические терапевтические цели для предотвращения развития саркопии.

Стратегии, направленные на снижение уровня аммиака

Существующие методы снижения уровня аммиака включают введение неабсорбируемых дисахаридов и антибиотиков для предотвращения образования

аммиака в кишечнике [55]. Приоритетная цель этих видов терапии — это устранение энцефалопатии и снижение уровня аммиака в крови. Однако хорошо известно, что концентрация аммиака в крови не всегда коррелирует с тяжестью энцефалопатии, наиболее изученной реакции на гипераммониемию [56]. Временное снижение уровня аммиака необязательно быстро снизит уровень аммиака в мышцах или будет способствовать обратному развитию метаболических и молекулярных нарушений. Необходимы исследования стратегий долгосрочного снижения уровня аммиака, определения концентрации аммиака в мышцах и сигнальных реакций на эти вмешательства, прежде чем такой подход будет использован для обратимого влияния на уменьшение мышечной ткани и нарушение сократительной функции. Новые потенциально полезные методы снижения уровня аммиака в мышцах включают использование проникающих в клетку сложных эфиров α -KG, которые способствуют удалению аммиака в виде глутамината. Однако удаление глутамината в таком случае будет ограниченным, и необходима разработка способов терапии, направленных на долгосрочное удаление аммиака для защиты скелетных мышц [30, 31].

К новым таргетным стратегиям лечения саркопии при ЦП следует отнести применение антагонистов миостатина, прямых активаторов mTORC1, антиоксидантов, молекул, защищающих митохондрии, которые имеют большой потенциал, влияющий на функциональную активность в скелетных мышцах [22, 26].

В заключение следует отметить: существуют неоспоримые доказательства того, что саркопения является основным осложнением ЦП и неблагоприятно влияет на исход этого заболевания. Подтверждения того, что саркопения может быть обратимой, очень ограничены, и не ясно, действительно ли обратное развитие саркопии улучшает исход и прогноз. Пищевые добавки не обеспечивают стойкий эффект в улучшении выживаемости пациентов, но длительное применение ААРЦ с лейцином является многообещающим видом терапии для профилактики и лечения саркопии при ЦП. Долгосрочное снижение уровня аммиака в мышцах, новые подходы к повышению эффективности нейтрализации аммиака мышцами, стратегии, направленные на блокаду миостатина, имеют хороший потенциал. Идентификация молекулярных и метаболических расстройств в скелетных мышцах при ЦП позволит развивать таргетные виды терапии, которые, несомненно, позволят противостоять анаболической резистентности у этих пациентов.

Литература

1. Bajaj J.S., Heuman D.M., Hylemon P.B., Sanyal A.J., White M.B., Monteith P. et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its Complications // J Hepatol. — 2014. — Vol. 60. — P. 940-947.
2. Periyalwar P., Dasarathy S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses // Clin Liver Dis. — 2012. — Vol. 16. — P. 95-131.
3. Tandon P., Ney M., Irwin I. et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value // Liver Transpl. — 2012. — Vol. 18. — P. 1209-1216.
4. Montano-Loza A.J., Meza-Junco J., Prado C.M. et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis // Clin Gastroenterol Hepatol. — 2012. — Vol. 10. — P. 166-173.
5. Shiraki M., Nishiguchi S., Saito M. et al. Nutritional status and quality of life in current patients with liver cirrhosis as assessed in 2007-2011 // Hepatol Res. — 2013. — Vol. 43. — P. 106-112.
6. Merli M., Giusto M., Lucidi C. et al. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study // Metab Brain Dis. — 2013. — Vol. 28. — P. 281-284.
7. Jones J.C., Coombes J.S., Macdonald G.A. Exercise capacity and muscle strength in patients with cirrhosis // Liver Transpl. — 2012. — Vol. 18. — P. 146-151.
8. Hong H.C., Hwang S.Y., Choi H.Y. et al. Relationship between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: the Korean Sarcopenic Obesity Study // Hepatology. — 2014. — Vol. 59. — P. 1772-1778.
9. Choudhary N.S., Saigal S., Saraf N. et al. Sarcopenic obesity with metabolic syndrome: a newly recognized entity following living donor liver transplantation // Clin Transplant. — 2015. — Vol. 29. — P. 211-215.
10. Giusto M., Lattanzi B., Albanese C. et al. Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry // Eur J Gastroenterol Hepatol. — 2015. — Vol. 27. — P. 328-334.
11. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People // Age Ageing. — 2010. — Vol. 39. — P. 412-423.
12. Schiaffino S., Reggiani C. Fiber types in mammalian skeletal muscles // Physiol Rev. — 2011. — Vol. 91. — P. 1447-1531.
13. Dasarathy S. Consilience in sarcopenia of cirrhosis // J Cachexia Sarcopenia Muscle. — 2012. — Vol. 3. P. 225-237.
14. Yende S., Iwashyna T.J., Angus D.C. Interplay between sepsis and chronic Health // Trends Mol Med. — 2014. — Vol. 20. — P. 234-238.
15. Meza-Junco J., Montano-Loza A.J., Baracos V.E. et al. Sarcopenia as a prognostic index of nutritional status in concurrent cirrhosis and hepatocellular carcinoma // J Clin Gastroenterol. — 2013. — Vol. 47. — P. 861-870.
16. Okuda H., Shiratori K. Long-term nutritional assessment and quality of life in patients with cirrhosis taking a late evening snack // J Gastroenterol. — 2007. — Vol. 42. — P. 186-187.

Полный список литературы находится в редакции.



С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение медикаментозно-индуцированных поражений печени

В спектре острых и хронических диффузных заболеваний печени важное место занимают ее лекарственные поражения, так называемые медикаментозно-индуцированные поражения печени (МИПП). Данная патология является достаточно широко распространенной: частота МИПП составляет от 0,7 до 20% (в среднем – 5-7%) от общего количества заболеваний печени. Актуальность проблемы обусловлена также тем, что МИПП являются основной причиной острой печеночной недостаточности (13-25% случаев), требующей ортотопической трансплантации печени, острых гепатитов у пациентов старше 40 лет (40%), а при наличии гепатоцеллюлярной желтухи могут привести к смерти (10%).

В настоящее время известно не менее 1000 медикаментов, вызывающих гепатотоксические реакции, причем эта цифра не уменьшается, несмотря на то что многие препараты из-за своей токсичности изымаются из употребления или их применение существенно ограничивается. Более того, частота МИПП постоянно растет, что связано с увеличением как количества производимых новых лекарств, так и случаев необоснованной полипрагмазии, которая приводит к нежелательным межлекарственным взаимодействиям, а также с широким распространением растительных препаратов и многочисленных пищевых добавок, многие из которых не проходят клиническую апробацию, обладают потенциальной гепатотоксичностью и принимаются пациентами самостоятельно без назначения врача. Более 40% случаев МИПП приходится на антимикробные, противотуберкулезные и противогрибковые средства, анестетики, противосудорожные, нейротропные и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

МИПП классифицируют по морфологическим изменениям и установленным медикаментам, вызывающим поражения. При этом выделяют облигатные (или истинные) гепатотоксичные средства, которые непосредственно вызывают некроз уже в средних дозах, а их токсичность возрастает с увеличением дозы, и факультативные средства, индуцирующие так называемые идиосинкразийные МИПП.

Облигатные средства вызывают дозозависимую гепатотоксичность, которая наступает в течение нескольких дней их приема, а поражение печени в большинстве случаев заканчивается с отменой препарата (хотя выздоровление не гарантировано). Типичным представителем облигатных средств является широко применяемый парацетамол, который в дозе более 10 г/сутки вызывает гепатоцеллюлярное поражение печени у всех пациентов, хотя у лиц, злоупотребляющих алкоголем, токсическое воздействие оказывают и существенно меньшие дозы. Кроме того, типичными облигатными гепатотоксинами являются тетрациклины (в дозе более 4 г/сут), анаболики (и поэтому их следует применять только по назначению врача), средства ингаляционного наркоза, например фторотан (желательно, чтобы перерывы между его применением были не менее 6 недель), метотрексат, вызывающий дозозависимый цирроз, никотиновая кислота.

Дозозависимая (или предсказуемая) гепатотоксичность встречается значительно реже, чем идиосинкразийная (непредсказуемая), которая не зависит от дозы и возникает вследствие аллергических реакций или токсического действия метаболитов. К сожалению, идиосинкразийные (или непредсказуемые) реакции составляют большую часть случаев МИПП, в связи с чем имеют существенно большее клиническое значение. Они связаны с индивидуальными особенностями организма, поражение печени является дозозависимым, может развиваться

с различными периодами запаздывания или латентности и прогрессировать независимо от отмены препарата. Идиосинкразийная природа большинства МИПП определяется тремя механизмами: нарушениями врожденного и адаптивного иммунитета, генетическим полиморфизмом ферментов, участвующих в метаболизме лекарственного препарата, либо обоими механизмами одновременно. В качестве примера лекарственных средств, вызывающих идиосинкразийную гепатотоксичность, можно привести такие препараты, как неселективные НПВП, амоксициллин/клавулановая кислота, фенитоин и многие другие.

Эпидемиология МИПП

В 2004 г. для углубления понимания причин, механизмов и исходов идиосинкразийных МИПП у взрослых и детей на базе Национального института здоровья США было создано Объединение по изучению лекарственно-индуцированных поражений печени (Drug Induced Liver Injury Network (DILIN)), в котором пациенты наблюдаются не менее 6 мес после включения. Подобные многоцентровые объединения были созданы в Великобритании, Испании, Исландии и других странах Европы, Японии, а также в Китае и Корее. Они являются основной движущей силой в разработке стандартизированной номенклатуры, системы оценки степени тяжести и причин МИПП.

Кроме того, Национальный институт здоровья США совместно с Национальной медицинской библиотекой разработали обширную, многоуровневую и интерактивную базу данных публикаций по лекарственной гепатотоксичности. На веб-сайте LiverTox (<http://www.livertox.nih.gov>) размещен краткий обзор фенотипов МИПП, степеней их тяжести и шкал вероятности. Кроме того, на сайте доступны резюме по клиническим и лабораторным особенностям МИПП для более чем 650 лекарственных средств, с иллюстрирующими клиническими случаями, аннотациями литературных источников и гиперссылками на полные источники PubMed. За время своего существования веб-сайт LiverTox поспособствовал увеличению настороженности в отношении МИПП и, по всей видимости, в ближайшие годы будет играть важную роль для фундаментальных, междисциплинарных и клинических исследований патогенеза данной патологии.

За последние годы были опубликованы результаты нескольких исследований, посвященных изучению этиологии и исходов МИПП. В масштабном исследовании DILIN, проведенном в США в 2008 г., были проанализированы факторы риска и исходы МИПП. Анализ первых 300 случаев показал, что чаще всего МИПП развивались вследствие приема антибиотиков (амоксициллин/клавулановая кислота) и нейротропных препаратов. Средний возраст пациентов составил 48 лет, 60% из них были женщины, у 56% больных был гепатоцеллюлярный профиль поражения, у 217 пациентов МИПП возникали

вследствие приема одного лекарства. В ходе наблюдения пациентов 75% из них выздоровели, у 14% персистировало хроническое поражение печени более 6 мес, 8% умерли (только половина больных вследствие заболеваний печени), у 3% была выполнена трансплантация печени. На исходы МИПП не влияли возраст, пол пациента и характер поражения, однако исходы заболевания были хуже у больных с сахарным диабетом. Кроме того, согласно данным DILIN, возросло количество случаев, связанных с травмами и диетическими добавками, — с 7% в 2004-2005 гг. до 20% в 2010-2011 гг. Наиболее часто идиосинкразийную гепатотоксичность вызывают травы, диетические добавки для бодибилдеров, а также средства для похудения с экстрактом зеленого чая. Результаты исследований DILIN также подтвердили связь между высоким уровнем аминотрансфераз в сыворотке крови пациентов с МИПП в момент появления желтухи (уровень АЛТ больше нормы в 5 раз с повышением уровня общего билирубина) и более высокой вероятностью ранней смерти или трансплантации печени. При этом, согласно наблюдениям, причиной смерти приблизительно половины пациентов, входивших в DILIN, была нераспознанная внепеченочная патология, такая как опухоли или сердечная недостаточность. Кроме того, DILIN и другие группы по данным последующего наблюдения подтвердили высокий риск развития хронического поражения печени у пациентов с тяжелым холестатическим заболеванием печени. Эти результаты свидетельствуют о необходимости тщательного клинического и лабораторного мониторинга пациентов с МИПП, а также дают основания для проведения клинических исследований по улучшению исходов.

Хотя исследование DILIN не было популяционным, в ходе его проведения также было выявлено, что амоксициллина клавуланат является наиболее частым агентом, вызывающим МИПП (>120 случаев по данным DILIN), поскольку его назначают очень большому количеству людей (в частности, более 70 млн американцев ежегодно). Что касается изониазида (>50 случаев в DILIN и <200000 рецептов в год) и нитрофурантоина (>50 случаев в DILIN и <500000 рецептов в год), то их роль в развитии МИПП, по данным DILIN и исследовательской группы по изучению острой печеночной недостаточности, по-видимому, чрезмерно преувеличена. Похожая ситуация наблюдается и в отношении статинов, β-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов, которые в качестве причинных факторов включены в реестр МИПП, однако, ввиду их широкого применения, можно предположить, что эти классы лекарственных средств, вероятно, имеют более низкую гепатотоксичность, как и предполагалось ранее.

Веб-сайт LiverTox разработал категоризацию вероятности развития МИПП в зависимости от агента, которая основана на частоте описанных в литературе случаев, которые варьируют от категории А («При описании >50 случаев»,



С.М. Ткач

например, при приеме амоксициллина клавуланата и фенитоина) до категории Е («Ввиду широкого использования, нет никаких доказательств индуцирования поражений печени, например, при приеме фелодипина или пропранолола»).

Популяционное исследование, проведенное в Исландии, предоставило лучшую оценку заболеваемости МИПП в западных странах. В нем были изучены все эпизоды МИПП, независимо от тяжести заболевания, среди 250 тыс. жителей Исландии за период более чем 2 года. Общая ежегодная заболеваемость идиосинкразийными МИПП в этой стране составила 19,1 случай на 100 тыс. населения, которая сравнима с таковой во Франции (13,9 случаев на 100 тыс. населения). Эти цифры выше, чем предыдущие, в силу проспективного характера этих исследований, включения субклинических случаев и возможности систематического анализа на популяционном уровне. По результатам исследования связь между частотой заболевания и половой принадлежностью пациента не выявлена, однако была установлена сильная связь между риском развития МИПП и возрастом пациента: от 9 лиц на 100 тыс. (возраст 15-29 лет) до 41 лица на 100 тыс. (возраст >70 лет). Хотя риск развития МИПП был значительно выше при приеме азатиоприна (1 на 133 пользователей) и инфликсимаба (1 на 148 пользователей), наиболее частой причиной МИПП является амоксициллина клавуланат (1 на 2350 пользователей), поскольку его назначали несравнимо большему числу пациентов.

Патогенез

Проведенные недавно исследования показали, что прием лекарств с большей липофильностью в дозе от >50 до 100 мг/сут с большей вероятностью вызывает МИПП в сравнении с приемом меньших доз или лекарств с меньшей липофильностью. Возможное объяснение этого простого, но интригующего наблюдения, — то, что более высокие дозы могут привести к более высокому внутрипеченочному уровню лекарства или его метаболитов, вовлеченных в патогенез МИПП. Кроме того, липофильные лекарства требуют большей метаболизации для элиминации из организма, что может повышать риск поражения печени. Также возможно, что более интенсивно метаболизируемые препараты могут индуцировать ковалентно-связанные гаптены, которые могут активировать механизмы приобретенного иммунитета у генетически предрасположенных лиц. Тем не менее дневная доза медикаментов, их липофильность и степень печеночного метаболизма не являются надежными предикторами риска развития МИПП вследствие приема конкретных медицинских препаратов. Кроме того, специальные исследования не выявили химические составляющие лекарств, с наибольшей вероятностью обуславливающих идиосинкразийную гепатотоксичность.

Продолжение на стр. 32.

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение медикаментозно-индуцированных поражений печени

Продолжение. Начало на стр. 31.

Основная гипотеза патогенеза идиосинкразийного МИПП — образование реактивных метаболитов или комплексов из белка и лекарства, которые могут прямо или опосредованно повреждать внутриклеточные протеины и/или органеллы, что приводит к появлению так называемых тревожных сигналов. Пациенты с МИПП могут обладать уникальной чувствительностью к развитию поражения печени из-за повреждения патофизиологических путей детоксикации, адаптации или толерантности, которые в норме предотвращают повреждение гепатоцитов. В настоящее время предложено новое объяснение механизма патологической иммунной реакции при МИПП: согласно гипотезе гапенов вещества, состоящие из лекарств и белков или метаболитов и белков, приводят к активации приобретенного иммунитета. Лекарства — маленькие молекулы, способные связываться с белками плазмы в физиологических условиях для транспортировки, метаболизма и элиминации. В большинстве случаев конъюгаты лекарство-белок не вызывают иммунный ответ. Однако у некоторых лиц со специфическим классом II HLA-аллелей, которые экспрессированы повсеместно, антиген-представляющие клетки (например, дендритные клетки и макрофаги) могут активироваться под влиянием лекарственно-белковых или метаболит-белковых конъюгатов. У них последующая презентация антигена может патологически активировать

Т-клеточные рецепторы, что может приводить к повреждению органов-мишеней.

Схожим образом задействованы и неиммунные механизмы. В частности, белки, ассоциированные с молекулярными патофизиологическими путями, такие как высокомолекулярный групповой белок 1 (HMGGB-1), белки теплового шока или высвобождение клеточной ДНК при некрозе клеток, могут приводить к местному повреждению. Цитокины, хемокины и ко-стимулирующие молекулы могут играть интегральную роль в активации макрофагов и усилении ответа, связанного с молекулами, ассоциированными с повреждением, посредством активации ферментов, метаболизирующих лекарство. Большое значение также имеет плотность молекул HLA на антиген-представляющих клетках, способность представленных антигенов активировать Т-клетки и способность активированных Т-клеток вызывать смерть гепатоцитов.

Недавно перенесенная или активная инфекция могут повышать чувствительность к МИПП вследствие изменения микробиома кишечника у чувствительных пациентов. До настоящего времени нет ясного объяснения тому, почему МИПП не развивается у большинства пациентов с хроническими и острыми заболеваниями, которые длительно принимают множество лекарств.

Особенностью МИПП является то, что они могут вызывать практически все известные типы морфологических изменений —

от относительно «безобидного» транзитного повышения уровня трансаминаз до холестазы, стеатоза/стеатогепатита, васкулярных нарушений, некровоспаления (острый и хронический гепатит) и острой печеночной недостаточности, фиброза, гранулематоза, цирроза и развития опухолей (таблица 1). Необходимо учитывать то, что один препарат способен инициировать несколько вариантов лекарственного поражения печени (например, изониазид вызывает фульминантную печеночную недостаточность, острый гепатит, фиброз/цирроз). Однако для большинства лекарств характерен определенный тип поражения печени. Наиболее распространенные гепатотоксические эффекты медикаментов приведены в таблице 2.

Диагностика

В зависимости от преобладающего поражения выделяют 3 типа МИПП – гепатоцеллюлярный, при котором преобладает некровоспаление и цитоллиз, холестатический и смешанный. Гепатоцеллюлярный тип МИПП характеризуется преимущественным повышением уровня АЛТ (>2 норм) при нормальном уровне щелочной фосфатазы (ЩФ) и повышении соотношения АЛТ/ЩФ >5 . Холестатический тип МИПП, наоборот, характеризуется преимущественным повышением уровня ЩФ (>2 норм) и снижением соотношения АЛТ/ЩФ <2 . При смешанном типе МИПП повышается уровень как АЛТ, так и ЩФ (>2 норм) при соотношении АЛТ/ЩФ от 2 до 5.

Гепатоцеллюлярный тип МИПП часто возникает при воздействии парацетамола, наркотических препаратов, средств для ингаляционного наркоза, противотуберкулезных и противогрибковых, а также некоторых антигипертензивных средств, статинов. Холестатический тип МИПП встречается часто (по некоторым данным, может составлять до 70-80% всех случаев МИПП), при этом может развиваться как канальцевый холестаз, например, под действием анаболических или эстрогенсодержащих препаратов, так и канальцево-паренхиматозный холестаз, например, в результате действия сульфаниламидов, антибиотиков, противоопухолевых препаратов, некоторых антигистаминных и сахароснижающих средств.

Согласно рекомендациям ВОЗ, в зависимости от выраженности гипербилирубинемии, гиперферментемии, гипоальбуминемии, гепатомегалии и печеночной энцефалопатии выделяют 5 степеней гепатотоксичности. Если при нулевой степени (отсутствии гепатотоксичности) все показатели в норме, а при 1-2-й степени уровень билирубина не превышает 3 норм, уровень трансаминаз – 5 норм, то при 3-4-й степени гипербилирубинемия превышает 3-10 норм, гипертрансаминаземия – 5-10 норм, уровень альбумина снижается менее 10-20 г/л. Клинически гепатотоксичность 3-4-й степени проявляется выраженной энцефалопатией, вплоть до развития прекомы и печеночной комы.

Для диагностики МИПП чрезвычайно важное значение имеют данные анамнеза, а именно о приеме потенциально вредных для печени лекарств, которые используются на протяжении последних 3 мес, и анализ «латентного периода». Верификация МИПП основана на биохимическом и гистологическом (по возможности) подтверждении гепатоцеллюлярного, холестатического или смешанного поражения печени. Во всех случаях обязательно исключение других причин поражения печени (алкогольных, вирусных и аутоиммунных

поражений). Однако следует помнить, что МИПП могут накладываться на предшествующие заболевания печени, лекарственные препараты могут инициировать их клиническую манифестацию, а также то, что один лекарственный препарат может вызвать два или более типа поражения. Важным диагностическим критерием является то, что прекращение приема облигатного гепатотоксина обычно сопровождается быстрым клинико-биохимическим улучшением.

В 2007 г. V.J. Navarro был предложен практический алгоритм распознавания и предотвращения развития МИПП, который состоит из 4 последовательных шагов. Шаг 1 заключается в том, что никогда нельзя игнорировать даже незначительные симптомы, которые позволяют заподозрить гепатотоксичность, такие как тошнота, анорексия, усталость, недомогание и дискомфорт в правом квадранте живота, а также зуд и желтуху. Второй шаг заключается в тщательном изучении анамнеза, при этом необходимо установить детальный анамнез использования назначенных и неназначенных (продаваемых без рецепта) лекарственных препаратов, включая фитопрепараты и пищевые добавки, с указанием времени начала приема и количества. Шаг 3 заключается в отмене препарата, который предположительно является причиной гепатотоксичности. Четвертый шаг – это клиническое прогнозирование тяжести течения МИПП. В частности, желтуха как проявление МИПП свидетельствует о серьезном и потенциально фатальном поражении печени, что обуславливает необходимость консультации специалиста в этой области. Интенсивная желтушная окраска кожи и слизистых оболочек является симптомом, требующим срочной госпитализации больного для выяснения причины желтухи.

К сожалению, сразу поставить диагноз МИПП достаточно сложно, тем более что они часто протекают с неспецифическими клиническими проявлениями, такими как дискомфорт в правом подреберье, астения, желтуха, гепатомегалия, изолированные биохимические изменения и др. В подавляющем большинстве таких случаев практический врач не имеет возможности верифицировать диагноз путем проведения пункционной биопсии и морфологического исследования печени. В связи с этим диагноз, как правило, формулируется в первую очередь на эмпирическом уровне, что неизбежно может повлечь за собой и неадекватное лечение. Поэтому в таких случаях более логично отходить от практики постановки предполагаемого, но не верифицированного

Таблица 1. Клинико-морфологические проявления МРПП
Преходящее повышение уровня трансаминаз
Некровоспаление • Острый коагуляционный некроз • Острый гепатит • Хронический гепатит • Гранулематоз
Острая печеночная недостаточность
Холестаз • Острый внутрипеченочный холестаз • Гепатоканаликулярный холестаз • Хронический внутрипеченочный холестаз • Склероз желчных путей
Сладж-синдром
Стеатоз • Микроваскулярный • Макроваскулярный • Статогепатитоподобный • Фосфолипидоз
Васкулярные поражения • Расширение синусоидальных капилляров • Печеночная пурпура • Веноокклюзионный синдром • Тромбоз печеночной вены • Гепатопортальный склероз • Узелковая регенераторная гиперплазия
Фиброз/цирроз
Новообразования • Аденома • Карцинома • Холангиокарцинома • Ангиосаркома

Урсофальк

Оригінальний препарат УДХК
з доведеною ефективністю та безпекою

Дозування та тривалість терапії Урсофальком

При захворюваннях жовчного тракту^{1,2}

Дискінезія жовчного міхура
• 5–7 мг/кг маси тіла на добу
• курсами по 1–3 місяці

Хронічний безкальційний холестаз
• 5–7 мг/кг маси тіла на добу
• курсами по 1–3 місяці

Білярний сладж
• 6–10 мг/кг маси тіла на добу
• курсами по 3–6 місяців

Холестероз жовчного міхура
• 10–15 мг/кг маси тіла на добу
• 6–12 місяців та більше

ЖЖХ (жовчнокам'яна хвороба)
• 10–15 мг/кг маси тіла на добу
• 6–18 місяців

Постхолецистектомний синдром
• 5–7 мг/кг маси тіла на добу
• курсами по 1–3 місяці

Білярний рефлюкс
• по 1 капсулі 250 мг на ніч
• від 10–14 днів до 2 місяців

Профілактика колоректального раку
• 8–15 мг/кг на день
• безперервно на довгий час

При захворюваннях печінки^{1,2}

Перинаний білярний цироз
• 13–15 мг/кг маси тіла на добу
• постійно

Перинаний склерозуючий холангіт
• 15–25 мг/кг маси тіла на добу
• постійно

Алкогольна хвороба печінки
• 13–15 мг/кг маси тіла на добу
• 6 місяців

Вірусний гепатит
• 10 мг/кг маси тіла на добу
• 6–12 місяців та більше

Неалкогольний стеатогепатит
• 13–15 мг/кг маси тіла на добу
• 12 місяців та більше

Ураження печінки при мускулоцидозі
• 20–40 мг/кг маси тіла на добу
• постійно

Внутрішньочечінковий холестаз вагітних
• 5–20 мг/кг маси тіла на добу, на 1–3 прийоми
• три тижні

Профілактика гепатоцелюлярної карциноми
• 250–750 мг на день
• безперервно на довгий час

Покращує симптоматику^{1,3}
Сповільнює прогресування¹
Захищає від ускладнень²
Збільшує тривалість життя³

Інформація для фахівців з медичною та фармацевтичною відповідальністю в професійній діяльності.
Перед застосуванням ознайомитися з інструкцією. Зберігати в недоступному для дітей місці.

1. Gallelli M, et al. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2005; 61: 1005–1012.
2. Gallelli M, et al. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2005; 61: 1005–1012.
3. Gallelli M, et al. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2005; 61: 1005–1012.

Представительство «Альпенфарма АГ»
04073 Київ, Україна. Вулиця Київська, 10/10, 3-й поверх.
Тел.: (044) 407 87 40, 407 87 04, 407 84 01.
Факс: (044) 407 87 01

Alpen Pharma Group

Таблиця 2. Наиболее частые гепатотоксические эффекты медикаментов	
Эффект	Примеры медикаментов
Холестаз	• Анаболические стероиды (метилтестостерон)
	• Антибактериальные препараты (эритромицин, нитрофурантоин, рифампицин)
	• Эстрогены в высоких дозах
	• Пероральные сахароснижающие средства (хлорпропамид)
	• Нейролептики (хлорпромазин)
Холестатический гепатит	• Антигипертензивные (нифедипин, верапамил, каптоприл)
	• НПВП (сулиндак)
	• Гиполипидемические средства (статины, никотиновая кислота)
	• Амоксициллин + клавулановая кислота
	• Азатиоприн
Острый гепатит	• Противотуберкулезные средства (рифампицин, изониазид)
	• Противогрибковые средства (кетоканазол, флуконазол)
	• Антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин)
	• НПВП (диклофенак, индометацин, ибупрофен)
	• Диуретики (хлортиазид)
	• Антигипертензивные (метилдофа, каптоприл, эналаприл)
	• Общие анестетики (фторотан)
Неалкогольный стеатогепатит	• Амiodарон
	• Тетрациклины
Обструкция венозного оттока	• Азатиоприн
	• Бусульфан
Фиброз	• Метотрексат

диагноза, а при диагностике и назначении лечения применять не нозологический, а синдромный подход. Тем более что, как уже было отмечено выше, при МИПП могут встречаться большинство как клинико-биохимических, так и морфологических признаков поражения печени, в частности цитоллиз, холестаз, снижение синтетической функции печени (гепатопривный синдром), гиперазотемия, иммуновоспалительный синдром, портальная гипертензия, синдром патологической регенерации и опухолевого роста. Поэтому при МИПП, кроме обязательной отмены предполагаемого гепатотоксина, тактика лечения в значительной степени будет зависеть от превалирующего у больного синдрома или синдромов. По мнению многих специалистов, синдромный подход позволяет с более высокой вероятностью достичь позитивных результатов лечения и в значительно меньшей мере может навредить больному.

Лечение и ведение пациентов

Основным принципом лечения больных МИПП является немедленная отмена лекарств, прием которых привел к развитию медикаментозного поражения печени. При наличии признаков прогрессирующего поражения печени в некоторых случаях возможно применение специфических антидотов (например, N-ацетилцистеина при передозировке парацетамола). Рекомендуются полноценное диетическое питание с исключением продуктов и блюд, которые являются нагрузочными для печени (жареное, жирное, копченое). Ограничение животного белка рекомендуется в случае развития печеночной энцефалопатии. Среди медикаментов используются кортикостероиды, в частности метилпреднизолон в дозе 24-28 мг/сут в зависимости от тяжести течения заболевания, который применяют от 2-3 недель до нескольких месяцев (дозу каждую неделю снижают

на 4 мг). Кроме того, с осторожностью могут применяться гепатопротекторы, такие как адеметионин, препараты урсоедоксихолевой кислоты (10-15 мг/1 кг массы тела), эссенциальные фосфолипиды и другие. До конца не установлена эффективность детоксикационной терапии и применения лактулозы. Одним из наиболее часто применяемых на практике гепатопротекторов при МИПП является урсоедоксихолевая кислота (УДХК), представленная на фармацевтическом рынке Украины многими препаратами, среди которых наиболее известным является Урсофальк, который стал первым препаратом УДХК, выпускаемым в Европе. УДХК – нетоксичная гидрофильная третичная желчная кислота, которая заслуженно считается одним из самых эффективных и безопасных гепатопротекторов. Вытеснение пула токсичных гидрофобных желчных кислот (ЖК), обеспечиваемое УДХК за счет конкурентного захвата рецептора в подвздошной кишке, сопровождается реализацией разнообразных клинических эффектов: цитопротекторного, антифибротического, антиапоптотического, холеретического, литолитического, иммуномодулирующего, гипохолестеринемического. Среди этого многообразия фармакологических свойств особо выделяется способность УДХК нивелировать клинико-лабораторные проявления синдромов холестаза и цитолиза, а также мезенхимально-воспалительного синдрома. Обширная доказательная база, подтверждающая выраженные гепатопротекторные свойства препарата, позволила экспертам Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG) и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) рекомендовать УДХК для лечения различных заболеваний печени, включая МИПП. УДХК как гепатопротектор успешно применяется

в лечении холестатических заболеваний печени, алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени, циррозов. Целесообразность использования УДХК при МИПП обусловлена тем, что в большинстве случаев при данной патологии доминирует синдром холестаза. Кроме того, эффективность включения этого препарата в схемы лечения МИПП была доказана на моделях острых и хронических медикаментозных гепатитов у лабораторных животных. Доказательные исследования на людях до настоящего времени не проведены, в основном из-за этических проблем. Тем не менее практический опыт свидетельствует о высокой клинической эффективности препаратов УДХК при МИПП, особенно при холестатическом и смешанном типе поражения печени. Таким образом, ввиду высокой распространенности и тяжести течения, МИПП по-прежнему остаются актуальной проблемой медицины. МИПП могут проявляться различными морфологическими изменениями в печени, а их большую часть составляют непредсказуемые дозозависимые реакции с гепатоцеллюлярным, холестатическим или смешанным типом поражения, которые часто зависят от генетического полиморфизма и активности ферментов, участвующих в метаболизме лекарств. В диагностике МИПП решающее значение имеют тщательный анамнез, исключение другой патологии печени, быстрый эффект при отмене потенциального гепатотоксического средства. Основным методом лечения пациентов с данной патологией является немедленная отмена потенциального гепатотоксического средства, вспомогательное значение имеет использование кортикостероидов и гепатопротекторов. УДХК (Урсофальк) можно рассматривать как один из универсальных гепатопротекторов, характеризующийся высокой клинико-лабораторной эффективностью в большинстве случаев МИПП.



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:

Код ЄДРПОУ:

38419785

Призначення та період платежу:

Платник:

Дата здійснення операції

Сума:

Платник:

Місце проживання:

Отримувач:

Код ЄДРПОУ:

38419785

Призначення та період платежу:

Платник:

Повідомлення

Квитанція

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

ПАТ «УкрСиббанк»

Розрахунковий рахунок:

МФО банку:

26007628853200351005

Контролер:

Касир:

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

ПАТ «УкрСиббанк»

Розрахунковий рахунок:

МФО банку:

26007628853200351005

Контролер:

Касир:

ПанГастро

ПАНТОПРАЗОЛ

Європейський пантопразол за українською ціною!¹

Для лікування

- рефлюксної хвороби²
- рефлюкс-езофагіту^{2, 3, 4}
- виразки дванадцятипалої кишки та шлунку^{3, 4}
- ерадикації *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)³
- профілактики пептичних виразок, ускладнених шлунково-кишковими кровотечами²
- профілактики НПЗЗ гастропатій²



Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

Р.П. № UA/13512/01/01, UA/13512/01/02, UA/14142/01/01

1. Середньозважена роздрібна вартість лікарських засобів в Україні станом на лютий 2018, <http://compendium.com.ua/prices>

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПАНГАСТРО, таблетки гастрорезистентні, 20 мг.

3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПАНГАСТРО, таблетки гастрорезистентні, 40 мг.

4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПАНГАСТРО, порошок для розчину для ін'єкцій по 40мг.

З-01-ПАН-РЕЦ-0318

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

Шляхи корекції харчової поведінки пацієнтів з ГЕРХ на фоні ожиріння: акцент на дієту й інгібітори протонної помпи

Надлишкова маса тіла й ожиріння є однією з ключових проблем ХХІ століття та належать до неінфекційних захворювань, які призводять до зростання рівня захворюваності, смертності, втрати працездатності та інвалідизації. Ожиріння сьогодні є настільки поширеним явищем, що набуло характеру епідемії. Серед дорослого населення України ожиріння виявляють у 30%, а надлишкову масу тіла має кожен четвертий мешканець. Ожиріння є основним фактором розвитку цілої низки захворювань, таких як метаболічний синдром, гіпертонічна хвороба, неалкогольна жирова хвороба печінки тощо. Вказані захворювання зумовлені порушеннями енергетичного, ліпідного та вуглеводного обміну і тією чи іншою мірою спостерігаються у більшості хворих на ожиріння.

Серед добре відомих патологічних станів, які реєструються у хворих із надлишковою масою тіла, особливе місце посідає гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). Останніми роками зростання рівня захворюваності на ГЕРХ пов'язують зі збільшенням кількості осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням. Значна поширеність ГЕРХ спостерігається у країнах із високою частотою ожиріння. У проведених дослідженнях виявлено позитивну кореляційну залежність між індексом маси тіла та частотою розвитку ГЕРХ. Поширеність ГЕРХ в Україні в різних регіонах становить більше 40%, водночас спостерігається тенденція до подальшого зростання цього показника.

Медико-соціальне значення ГЕРХ у хворих на ожиріння зумовлюється не лише його поширеністю, але й прогресуючим атиповим перебігом із високою частотою розвитку стравоходу Барретта. Ризик розвитку раку стравоходу у пацієнтів із ГЕРХ на фоні ожиріння порівняно з хворими без ожиріння збільшується на 52%. Такий високий ризик розвитку раку стравоходу у хворих цієї групи зумовлений більш тяжкими змінами слизової стравоходу та метаболічними порушеннями, наявними при ожирінні. Доведено, що при ожирінні збільшується частота постпрандіальних спонтанних релаксацій нижнього стравохідного сфінктера навіть у хворих, які не мають клінічних проявів ГЕРХ.

Підвищена маса жирової тканини, особливо абдомінального жиру, збільшує ризик розвитку діафрагмальної грижі, призводить до механічного пошкодження гастроєзофагеального з'єднання, підвищення внутрішньошлункового тиску та збільшення градієнта тиску між шлунком і стравоходом. Ожиріння викликає сповільнення евакуаторно-моторної функції верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Поєднання помірно вираженого гастро- і дуоденостазу, що розвиваються внаслідок дискоординації антродуоденальної пропульсії та високої частоти дуоденогастроєзофагеального рефлюксу, поглиблює патологічні зміни стравоходу, викликає супутні ураження бронхолегеневої системи, що значно ускладнює лікування хворих. Особливостями ГЕРХ у пацієнтів з ожирінням є атиповий перебіг, висока частота диспепсичних розладів, нічний кашель, епізодична печія або її відсутність. Відповідно до сучасних уявлень причини розвитку раку багато в чому пов'язані з мітохондріальною дисфункцією, яка є наслідком інсулінорезистентності та зниження чутливості лептинових рецепторів у пацієнтів з ожирінням.

Лікування пацієнтів із ГЕРХ на фоні ожиріння найчастіше не є успішним, оскільки основна причина ГЕРХ – надлишкова маса тіла – не усувається медикаментозно. Крім того, з віком маса тіла у багатьох хворих з ожирінням збільшується, додаються та поглиблюються ураження серцево-судинної системи, суглобів, прогресує неалкогольна жирова хвороба печінки. Чим більше коморбідних захворювань розвивається в пацієнта, тим більше є кількість ліків, які він щоденно змушений приймати. Більшість лікарських препаратів, які застосовуються для лікування хвороб серцево-судинної системи, суглобів, чинять негативний вплив на стан шлунково-кишкового тракту. До ГЕРХ приєднуються медикаментозні гастродуоденопатії, що ще більше поглиблює ураження стравоходу.

Для лікування хворих з ожирінням запропонована велика кількість дієт, проте в довготривалій перспективі ефективність їх є низькою. Досягнутий результат зберігається у близько 3% пацієнтів, а у більшості з них спостерігається не тільки відновлення попередньої маси тіла, але й її збільшення.

Чому в боротьбі з ожирінням медицина та суспільство зазнають фіаско, хоча і лікар, і пацієнт знають: для того, щоб знизити масу тіла, треба менше їсти та більше рухатися? Дієти не працюють, тому що їх не дотримуються. Значення мають два основні фактори: харчова залежність і висока шлункова секреція.

Основним фактором, що впливає на шлункову секрецію, є їжа та режим харчування. На шлункову секрецію може впливати безліч умовних подразників: приємний запах і вигляд їжі, приваблива сервіровка столу збуджують нюхові, зорові рецептори, впливають на підвищення синтезу серотоніну, допаміну, підвищують шлункову секрецію. Коли харчова грудка потрапляє до шлунка, то вона діє як безумовний подразник, збуджує рецептори його стінок і викликає вироблення шлункового соку. Секреція шлункового соку триває протягом декількох годин, поки їжа залишається у шлунку. Шлункова фаза секреції становить близько 70% загальної шлункової секреції. Виділення шлункового соку регулюють і біологічно активні речовини (гастрин, серотонін тощо), які виробляються залозами шлунка. Вони, всмоктуючись у кров, посилюють або послаблюють роботу шлункових залоз безпосередньо чи опосередковано. Функціональний стан шлунка також впливає на харчову поведінку. Відомо, що у людей із підвищеною шлунковою секрецією апетит вищий порівняно з особами, у яких наявна гіпо- або анацидність.

Значний вплив на апетит чинить гормон грелін, який є гормоном голоду. Грелін виробляється переважно клітинами слизової оболонки фундальної частини шлунка й епсилон-клітинами підшлункової залози. Рівень греліну в крові підвищується перед прийомом їжі і знижується після. Зниження рівня греліну приводить до зменшення об'єму споживаної їжі, при цьому відчуття ситості настає раніше. Збільшення синтезу греліну навпаки, пов'язане зі збільшенням споживання їжі і маси жирової тканини. Діючи на рівні гіпоталамуса, він активує клітини в дугоподібному ядрі, що містять орексигенний нейропептид Y у нейронах. Грелін також підсилює задоволення від вживання їжі й алкоголю. Існують докази на користь того, що грелін чинить периферичний ефект на зміну апетиту й відчуття ситості, впливаючи на механічну чутливість шлункових гілок блукаючого нерва та роблячи їх менш чутливими до розтягнення шлунка, що призводить до переїдання. Секреція греліну залежить від добових ритмів: коротка тривалість сну пов'язана з високими рівнями греліну і надлишковою вагою. Існує зворотна залежність між кількістю годин сну і концентрацією греліну в плазмі крові: зі збільшенням годин сну концентрація греліну зменшується, що знижує апетит.

У лікуванні хворих на ГЕРХ основне місце належить інгібіторам протонної помпи. До цієї групи препаратів належать омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, езомепразол. Інгібітори протонної помпи (ІПП) виражено пригнічують базальну, нічну і стимульовану секрецію кислоти. Необхідно відзначити, що препарати цієї групи порушують роботу H⁺, K⁺-АТФази і у *Helicobacter pylori*, виявляючи бактеріостатичний ефект. Усі ІПП мають однаковий механізм дії, що забезпечує схожість їх клінічних ефектів, при цьому кожен ІПП має особливості фармакокінетики, вони істотно відрізняються за своєю біодоступністю. Метаболізм ІПП відбувається переважно в печінці за участю цитохрому Р450. Ключовими ізоферментами в деактивації ІПП є CYP2C19 і CYP3A4. Утворені метаболіти є неактивними та виводяться з організму з сечею (на 80%). Винятком є пантопразол, оскільки його метаболізм відбувається без участі зазначених ізоферментів шляхом кон'югації



Г.А. Анохіна



В.В. Харченко

(насамперед сульфатування), що зумовлює його незначний вплив на метаболізм інших лікарських препаратів. Указані властивості пантопразолу дозволяють використовувати цей ІПП у пацієнтів із ГЕРХ на фоні ожиріння, метаболічного синдрому, цукрового діабету й інших коморбідних захворювань, які вимагають призначення інших лікарських засобів.

Ожиріння сьогодні відносять до залежних захворювань. Ми провели оцінку клінічних ознак харчової залежності у трьох групах хворих з ожирінням. До першої групи увійшли хворі з ожирінням без ознак ГЕРХ, яким призначалася дієта; другу групу склали пацієнти з ожирінням без ГЕРХ, яким призначалася дієта і пантопразол у дозі 40 мг на добу для зменшення апетиту; третя група – пацієнти з ГЕРХ на фоні ожиріння, яким призначали дієту та пантопразол у дозі 40 мг на добу. У дослідження були включені хворі з ожирінням І-ІІ ступеня. Усім хворим призначалась ізокалорійна дієта з помірним зменшенням енергетичної цінності раціону на 300 ккал при ожирінні І ступеня і на 400 ккал при ожирінні ІІ ступеня від потреб раціонального харчування. Обмеження енергетичної цінності раціону проводилося за рахунок зменшення споживання вуглеводів і жирів. Курс лікування становив 2 міс. Дані щодо клінічних ознак порушення харчової поведінки й індексу маси тіла (ІМТ) наведені в таблиці.

Для харчової поведінки пацієнтів з ожирінням без ГЕРХ і пацієнтів із ГЕРХ на фоні ожиріння характерними є клінічні ознаки харчової залежності. Швидке поглинання їжі є властивим хворим з ожирінням і спостерігалось у 87,5% хворих першої групи, 93,8% другої групи і 81,3% третьої групи; втрата контролю за кількістю з'їденого спостерігалася у 93,8% хворих першої групи, 87,5% другої та третьої груп. Синдром нічного апетиту (нічної їди) є найбільш несприятливим для пацієнтів із ГЕРХ на фоні ожиріння, оскільки енерговитрати вночі нижчі, ніж удень, що сприяє збільшенню маси тіла. Переповнення шлунка їжею в нічний час, коли людина перебуває у горизонтальному положенні, збільшує рефлюкс вмісту шлунка у стравохід. Крім цього, у пацієнтів з ожирінням спостерігається порушення сну, що призводить до збільшення синтезу греліну, який стимулює синдром нічної їди. Порушення харчової поведінки в обстежених хворих проявлялося також надмірним споживанням їжі під час стресу та у вихідні дні, коли пацієнти не були зайняті на роботі. У більшості пацієнтів з ожирінням без та в поєднанні з ГЕРХ була наявна харчова залежність від солодощів. Істотної різниці в частоті клінічних проявів порушень харчової поведінки в обстежених групах до лікування не виявлено.

Оцінка проявів харчової залежності у пацієнтів з ожирінням, яким рекомендовалось тільки дієтичне харчування, у групі пацієнтів з ожирінням без ГЕРХ, яким призначали пантопразол з метою зменшення апетиту та профілактики ГЕРХ, та у пацієнтів з ожирінням на фоні ГЕРХ показала, що результати лікування кращі при застосуванні пантопразолу. Через 2 міс від початку лікування у другій і третій групах хворих статистично вірогідно зменшилися клінічні прояви харчової залежності, що дозволяло пацієнтам повною мірою виконувати дієтичні рекомендації та досягнути більш суттєвого зниження ІМТ. Так, якщо ІМТ у пацієнтів з ожирінням, яким не призначався пантопразол (перша група), зменшився в 1,1 раза (p>0,05), то у хворих з другої та третьої груп – в 1,2 раза (p<0,05).

Пантопразол рекомендований для лікування та профілактики ГЕРХ, розвиток і тяжкість якої зростає пропорційно до збільшення маси тіла, що дозволяє допустити доцільність його використання у пацієнтів з ожирінням, а також з метою корекції порушень харчової поведінки, зменшення синдрому нічної їди, підвищення комплаєнтності хворих до дієтичного лікування. Усім вищенаведеним перевагам пантопразолу відповідає створений компанією Sandoz лікарський засіб ПанГастро, що поєднує європейську якість і доступну ціну. ПанГастро випускається у формі гастрорезистентних таблеток 20 та 40 мг № 14 і № 28, а також у формі порошку для приготування розчину для ін'єкцій 40 мг. Отже, ПанГастро – це клінічно доведені переваги пантопразолу, європейська якість і широкий спектр лікарських форм, що підвищує прихильність до лікування та дозволяє покращувати якість життя пацієнтів із ГЕРХ.

Список літератури знаходиться в редакції.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.
3-05-ПАН-РЕЦ-0518



Таблиця. Динаміка клінічних ознак порушень харчової поведінки та ІМТ обстежених хворих						
Симптоми	1 група (n=16)		2 група (n=16)		3 група (n=16)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Швидкий прийом їжі	14 (87,5%)	12 (75%)	15 (93,8%)	3 (18,8%)	13 (81,3%)	5 (31,3%)
Втрата контролю за кількістю з'їденого	15 (93,8%)	13 (81,3%)	14 (87,5%)	6 (37,5%)	14 (87,5%)	3 (18,8%)
Вживання їжі в нічний час	12 (75%)	10 (62,5%)	11 (68,8%)	2 (12,5%)	15 (93,8%)	4 (25%)
Надмірна їда під час стресу	15 (93,8%)	13 (81,3%)	15 (93,8%)	3 (18,8%)	14 (87,5%)	2 (12,5%)
Надмірна їда при надлишку вільного часу	13 (81,3%)	11 (68,8%)	13 (81,3%)	4 (25%)	12 (75%)	3 (18,8%)
Залежність від солодощів	15 (93,8%)	10 (62,5%)	15 (93,8%)	6 (37,5%)	14 (87,5%)	5 (31,3%)
ІМТ, кг/м ²	35,5±1,31	32,5±1,15	36,9±1,06	31,1±1,01*	36,9±1,15	32,1±1,05*

*Вірогідно порівняно з даними до лікування.

Значение эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* в первичной профилактике рака желудка

Рак желудка остается существенной угрозой для здоровья всего человечества. По данным Всемирной организации здравоохранения за 2014 г., аденокарцинома желудка занимает пятое место среди всех злокачественных опухолей и является третьей по частоте причиной смерти от рака во всем мире. Распространенность рака желудка и смертность от него растут, несмотря на все усилия по раннему выявлению и лечению этого заболевания. Из-за неадекватной ранней диагностики и недостаточно изученного патогенеза рак желудка считается заболеванием, обуславливающим высокую смертность, а 5-летняя выживаемость при нем составляет менее 10%.

Механизм патогенеза рака желудка пока не ясен и зависит от множества факторов, включая экологические и генетические характеристики. Многие исследователи, изучавшие различные факторы риска, пришли к заключению, что курение и чрезмерное употребление алкоголя, поваренной соли, ожирение, недостаточное употребление овощей, фруктов были ассоциированы с повышенной заболеваемостью раком желудка. Важным фактором риска является наличие рака желудка в семейном анамнезе.

Онкогенез 20% раковых заболеваний человека обусловлен инфекционными агентами как возбудителями индукции канцероматоза. Одним из наиболее важных и доказанных на сегодняшний день факторов окружающей среды, вызывающих развитие рака желудка, является инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). С ней ассоциировано более 80% случаев рака желудка. Всемирная организация здравоохранения классифицировала *H. pylori* как канцероген, вызывающий рак желудка, что приводит к высокой смертности во всем мире.

Инфекция *H. pylori* является важным, но недостаточным для развития аденокарциномы желудка фактором. Безусловно, существуют и другие причины, по которым рак желудка развивается у того или иного пациента. Эти факторы интенсивно изучаются с целью приблизить разгадку механизмов канцерогенеза и проводить адекватную профилактику рака желудка.

Вследствие инфекции *H. pylori* в организме человека (практически у всех инфицированных) развивается хронический активный гастрит разной степени тяжести. Взаимодействие бактерии *H. pylori* и организма-хозяина приводит к различным патологическим процессам в результате воспаления в желудке: нарушению секреции соляной кислоты, структурным нарушениям слизистой оболочки и др., которые изменяют ее физиологическое состояние и определяют исход заболевания. Выраженность структурного повреждения слизистой оболочки желудка имеет существенные различия и влияет на течение заболевания. Хронический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, долгие годы может не иметь клинических проявлений, но на фоне воспаления возможно развитие тяжелых осложнений. Хроническое воспаление, вызванное *H. pylori*, тесно связано с канцерогенезом и представляет собой многостадийный процесс — от хронического гастрита до кишечной метаплазии и дисплазии/неоплазии желудка.

Скорость прогрессирования патологических изменений непредсказуема, и трудно определить исход хронического гастрита у конкретного пациента. Наиболее серьезным осложнением хронического воспаления в желудке является рак, проявления которого могут стать первыми клиническими симптомами и который на момент установления диагноза уже бывает неизлечим.

Патогены, сосуществующие с клетками организма-хозяина, могут действовать как эффекторы регуляции генов посредством эпигенетических модификаций. Это влияет на общую этиологию и патогенез заболевания. Было показано, что инфекция *H. pylori* влияет на эпигенетические модификации клеток организма-хозяина. Эта взаимосвязь, которая существует в микробной среде и модулирует экспрессию генов макроорганизма, может непосредственно влиять на течение болезни. Эпигенетические модуляторы изменяют экспрессию клеточных генов, которая модифицирует микроокружение на способствующее онкогенезу.

Исследования показали, что *H. pylori* может модулировать экспрессию ряда клеточных генов, связанных с воспалением. *H. pylori* может усилить воспалительную реакцию, которая стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток желудка. В ряде исследований продемонстрировано, что *H. pylori* влияет на клеточную сигнализацию в эпителиальных клетках желудка и изменяет экспрессию некоторых белков, таких как провоспалительные цитокины. Бактериальные инфекции могут влиять на экспрессию генов *sirt1* и *sirt2* в воспаленных тканях

и раковых клетках. Была обнаружена статистически значимая ассоциация между экспрессией гена *sirt1* и раком желудка у инфицированных *H. pylori*. Деструкция нескольких генов и сигнальных путей играет существенную роль при канцерогенезе. При раке желудка обнаружена дисрегуляция сигнальных путей, таких как сигнализация Wnt/ β -catenin, ядерных факторов-kB, рецепторов эпидермального фактора роста и др. Предполагается, что эпителиально-мезенхимальный переход как важный процесс во время эмбриогенеза и опухолевого генеза играет существенную роль в инициации, инвазии, метастазировании и прогрессировании рака желудка. Кроме того, эпигенетическое «молчание» генов-супрессоров опухолей играет важную роль в генезе рака желудка.

Ряд видов рака имеют хорошо известные факторы риска, их устранение или защита от этих факторов могут предотвратить развитие злокачественного новообразования. Было показано, что вакцинация в популяции против вирусов, которые вызывают рак шейки матки или рак печени, эффективна в снижении риска развития рака. Для инфекции *H. pylori* такая стратегия не дала желаемых результатов, несмотря на признанную причинную роль этого патогена в развитии рака желудка. Было подсчитано, что если полностью удалить *H. pylori* из популяции, то примерно 75% случаев рака желудка можно предотвратить. Логично предположить, что если инфекция *H. pylori* играет важную роль в развитии предопухолевых изменений в слизистой оболочке желудка и повышает риск желудочной аденокарциномы, то устранение этой инфекции будет способствовать снижению риска развития рака желудка. И действительно массовое лечение хеликобактериоза в некоторых регионах, особенно с высокой распространенностью рака желудка, способствовало снижению заболеваемости раком желудка, но полностью не устранило эту проблему.

Однако профилактический эффект эрадикации *H. pylori* в отношении возникновения желудочной аденокарциномы не доказан и механизмы его точно не определены. По данным статистики, фактическое количество пациентов, заболевших раком желудка даже после успешной эрадикации *H. pylori*, растет, поэтому выяснение механизмов канцерогенеза после устранения инфекции *H. pylori* остается важной задачей.

Признанная роль *H. pylori* в качестве желудочного канцерогена делает ее ликвидацию предпочтительной стратегией профилактики рака желудка. Однако данные клинических исследований показывают противоречивые результаты. Они могут быть связаны не только с истинной природой развития рака, но и с отсутствием учета других факторов, участвующих в канцерогенезе, а также с ненадлежащей организацией исследований. Точность спланированных исследований обуславливает конечный результат, цели должны быть четко определены, а сбор данных и анализ выполнены своевременно. Результаты могут быть отнесены к кратковременным конечным точкам (например, суррогатный результат с предраковыми поражениями желудка), долгосрочным конечным точкам (например, заболеваемость и смертность от рака желудка).

На основании опубликованных данных Маастрихтского консенсуса V о том, что эрадикация *H. pylori* снижает риск развития рака желудка, эксперты сошлись во мнении, что уровень доказательности данного заявления низкий, класс рекомендации — умеренный.

Хотя когортные исследования последовательно показывают, что инфекция *H. pylori* является мощным фактором риска развития рака желудка, доказательства того, что этот риск снижается путем устранения *H. pylori*, основаны на данных двух рандомизированных интервенционных исследований и остаются спорными. В настоящее время продолжаются несколько исследований в Китае, Великобритании и Корее, которые охватывают 184786 участников. По окончании этих исследований

будут предоставлены более надежные данные, касающиеся профилактики рака желудка посредством эрадикации *H. pylori*.

И все-таки на сегодняшний день большинство клинических наблюдений в группах высокого риска развития рака желудка свидетельствуют о том, что устранение *H. pylori* снижает заболеваемость раком желудка и замедляет прогрессирование предраковых поражений органа, а также снижает риск развития рецидива рака желудка после резекции опухоли.

Эрадикация *H. pylori* уменьшает прогрессирование предраковых поражений желудка и может снизить заболеваемость раком желудка. Такое заключение принято авторами тихоокеанских региональных консенсусов (в этом регионе фиксируется высокая заболеваемость раком желудка). Это заявление имеет уровень доказательности Ia, с ним согласны 100% ведущих экспертов в области изучения инфекции *H. pylori*.

Метаанализы и рандомизированные клинические исследования содержат рекомендации об эрадикации *H. pylori* также у лиц, не имеющих симптомов инфицирования, так как у таких пациентов риск развития рака желудка в дальнейшем снижается на 34%. Другой обновленный метаанализ, в который были включены 8 рандомизированных клинических исследований и 16 когортных исследований, показал, что эрадикация *H. pylori* способствовала снижению риска развития рака желудка на 47%. Причем для пациентов после эндоскопической резекции раннего рака желудка снижение риска составило 54% (95% доверительный интервал (ДИ) 40-65%), тогда как для пациентов, не имеющих симптомов, — 38% (95% ДИ 21-51%). Эрадикация бактерии *H. pylori*, желательна как можно в более ранние сроки, может способствовать регрессированию предраковой патологии желудка, что существенно снизит последующую заболеваемость раком желудка. Более того, у пациентов с уже диагностированной желудочной аденокарциномой *in situ* эрадикация *H. pylori* снижает риск рецидива рака желудка после резекции опухоли. Метаанализ, проведенный в 2014 г., включивший 13 проспективных, наблюдательных и ретроспективных исследований, показал более низкую частоту рака желудка в группе больных после успешной эрадикации *H. pylori* (отношение шансов 0,39; 95% ДИ 0,20-0,75). Было сделано заключение о том, что эрадикация *H. pylori* снижает вероятность возникновения рака желудка у пациентов, перенесших эндоскопическую резекцию. В 2015 г. опубликованы данные 5-летнего исследования с участием тайваньских пациентов (n=4121), которые подтвердили, что массовая эрадикация инфекции *H. pylori* уменьшала прогрессирование предраковых изменений (атрофию слизистой оболочки желудка) и снижала риск возникновения опухолей желудка.

Стратегия скрининга и устранения инфекции *H. pylori* в общей популяции может быть многообещающим подходом к снижению распространенности рака желудка. Современные консенсусы рекомендуют проводить скрининг на наличие инфекции *H. pylori* и эндоскопическое наблюдение за пациентами группы высокого риска после эрадикации *H. pylori* в качестве экономически эффективного метода для улучшения контроля рака желудка.

Однако эрадикация *H. pylori* не может полностью защитить от рака желудка, а лица с повышенным риском нуждаются в долгосрочном наблюдении с использованием эндоскопии и других методов обследования. Общедоступность эндоскопии означает наличие надежного средства контроля предраковых изменений после эрадикации *H. pylori* и раннего выявления рака желудка. Эти меры улучшат выживаемость пациентов с раком желудка.

Подход, основанный на скрининге по выявлению групп риска и проведении эрадикации *H. pylori*, экономически обоснован для эффективного снижения заболеваемости



Т.А. Соломенцева

раком желудка в популяциях среднего и высокого риска.

Преимущество, обеспечиваемое массовым скринингом и устранением *H. pylori*, требует анализа затрат и результатов. В большом количестве публикаций, посвященных анализу экономической эффективности эрадикации *H. pylori* для профилактики рака желудка, был сделан вывод о том, что такая стратегия может быть экономически оправданной. Согласно первоначальному анализу экономической эффективности в западных странах, скрининг рекомендуется начинать у лиц старше 50 лет. Риск развития рака желудка и большинства злокачественных новообразований повышается с возрастом. Во многочисленных исследованиях доказано, что риск развития рака желудка повышается в возрасте от 50 до 70 лет. Напротив, недавние анализы эффективности затрат, ориентированные на население Восточной Азии, продемонстрировали, что лечение инфекции *H. pylori* было также экономически выгодным для групп более молодого возраста. В исследовании, проведенном на Тайване, доказано, что снижение ожидаемой продолжительности жизни вследствие рака желудка будет больше у 30-летних, чем у 50-летних. Экономически эффективным для предотвращения аденокарциномы желудка в регионе, где распространенность *H. pylori* составила >73,5%, является скрининг и лечение инфекции с 30-летнего возраста. Однако более логично для определения целевой популяции использовать фактор наличия атрофического гастрита, а не возраст. Следует еще раз подчеркнуть, что у пациентов с атрофическим гастритом сохраняется значительный риск развития рака желудка.

В пользу эрадикации *H. pylori* в более раннем возрасте свидетельствуют следующие факты. Инфицирование *H. pylori* обычно происходит в детском возрасте, поэтому устранение *H. pylori* у людей молодого возраста до вступления в брак в значительной степени предотвращает передачу инфекции их детям. Кроме того, в этой популяции имеется самая высокая доля лиц с неатрофическим гастритом, и есть предпосылки для того, что после проведения эрадикационной терапии у данной категории больных не произойдет атрофия слизистой оболочки желудка и эндоскопическое наблюдение не потребуются. Открытым также остается вопрос, нужно ли проводить эрадикацию *H. pylori* у детей с целью профилактики рака желудка, и если нужно, то с какого возраста. В то же время лечение как можно большего количества людей снизит популяционную нагрузку инфекцией и значительно уменьшит вероятность повторного заражения, поскольку инфекция почти исключительно распространена у людей.

После успешной эрадикации *H. pylori* у пациентов с предраковыми поражениями желудка все еще существует повышенный риск развития рака желудка. У данной группы больных возможна дисфункция слизистой оболочки желудка с изменениями профиля микроРНК, что может стимулировать развитие канцерогенеза. Высокому риску развития рака желудка подвержены больные с обширным атрофическим гастритом или кишечной метаплазией. Таким группам пациентов требуется эндоскопическое наблюдение через определенные интервалы, которые определяются тяжестью атрофии и кишечной метаплазии.

Исследования гистологических изменений слизистой оболочки желудка с использованием обновленной Сиднейской системы в течение более 10 лет показали, что после эрадикации *H. pylori* активное воспаление редко наблюдалось в течение 1 года, а хроническое воспаление, атрофия и кишечная метаплазия напротив сохранялись в течение длительного времени. В другом исследовании показано, что количество метилированных онкогенных генов в желудочной ткани с хроническим воспалением значительно увеличилось. Был сделан вывод о том, что хроническое воспаление, сохраняющееся даже после успешной эрадикации *H. pylori*, может сыграть важную роль в канцерогенезе. Тяжелая атрофия слизистой оболочки желудка после эрадикации может представлять высокий канцерогенный риск, но на сегодняшний день механизмы канцерогенеза в условиях атрофии и воспаления не изучены. Учитывая, что частота рецидивов рака желудка после эндоскопической резекции является достаточно высокой, можно предположить, что даже недиспластическая ткань слизистой оболочки желудка в условиях атрофии может поддерживать злокачественный потенциал.

От своевременности и точности диагностики данных изменений зависят тактика лечения пациентов и прогноз. Выявление данных предраковых изменений является достаточно сложной задачей и требует соблюдения четко определенного протокола взятия биоптатов с использованием обновленной Сиднейской системы. Тяжесть атрофического гастрита или кишечной метаплазии определяется на основании объема и топографии данных патологических изменений слизистой оболочки при помощи новой классификации атрофии и кишечной метаплазии OLGA и OLGIM. На основании полученных данных о тяжести атрофии и кишечной метаплазии может быть оценен риск развития рака желудка.

У пациентов с тяжелыми стадиями атрофии (III и IV по классификации OLGA) риск развития рака желудка существенно повышается, именно пациенты данной группы должны находиться под наблюдением с целью диагностики рака желудка на ранних стадиях. В группу риска также включают больных, имеющих родственников первой линии с раком желудка, инфекцией *H. pylori*, гастритом с преобладанием атрофии в теле желудка. В 12-летнем проспективном когортном исследовании показано, что все неоплазии желудка возникли из ткани с тяжелой атрофией и кишечной метаплазией согласно системе OLGA и OLGIM. Ежегодные показатели заболеваемости раком желудка составили от 0,08 до 0,30% для пациентов с атрофическим гастритом, от 0,13 до 0,54% — с кишечной метаплазией и от 0,39 до 0,56% — с низкодифференцированной дисплазией. Соответственно эндоскопию следует использовать для раннего обнаружения рака желудка у пациентов с предраковыми поражениями органа, определяемыми этими системами, после устранения *H. pylori*. Профилактическое эндоскопическое обследование с интервалом 1-3 года экономически эффективно для пациентов с обширным атрофическим гастритом или кишечной метаплазией. Таким образом, после эрадикации *H. pylori* можно установить предраковое поражение желудка, оценить его тяжесть при помощи системы OLGA/OLGIM, а затем определить интервалы для эндоскопического наблюдения с целью улучшения контроля рака желудка.

Кроме эндоскопического обследования, для диагностики атрофии можно использовать исследование уровня пепсиногенов сыворотки крови, антител к *H. pylori*, а также определенные демографические характеристики, которые могут помочь в выявлении пациентов с высоким риском развития рака желудка. Безусловно, гистологическая оценка предраковых изменений является предпочтительной для оценки риска развития рака желудка, но это инвазивный подход. Серологические тесты могут служить альтернативными методами массового скрининга и прогнозирования риска развития рака желудка. Согласно метаанализу, чувствительность метода определения пепсиногена I (≤ 70 нг/мл) и пепсиногена I/II (≤ 3 нг/мл) для прогнозирования рака желудка составила 77,3%, а специфичность — 73,2%. Тест на пепсиноген и антитела *H. pylori* были особенно значимыми предикторами для выявления рака желудка в когортах из Восточной Азии. Дальнейшие исследования дадут возможность установить биомаркеры для идентификации лиц с высоким риском развития рака желудка после успешной эрадикации *H. pylori*, что улучшит раннюю диагностику и выживаемость больных с данной патологией.

Оправдана ли первичная профилактика рака желудка путем эрадикации *H. pylori* у лиц, не имеющих симптомов? Поскольку хроническое воспаление является распространенным фактором канцерогенеза, было высказано предположение, что первичная профилактика рака желудка может быть достигнута посредством стратегии скрининга и лечения *H. pylori*. Впоследствии все больше исследований было направлено на изучение этой темы. В декабре 2013 г. Международным агентством по изучению рака в г. Лион (Франция) было проведено совещание рабочей группы для обсуждения накопленных данных, подтверждающих эффективность использования массовой эрадикации *H. pylori* в качестве стратегии профилактики рака желудка. На основании благоприятных результатов рандомизированных контролируемых испытаний и обсервационных исследований рабочая группа экспертов подтвердила, что эта стратегия эффективна. Была высказана рекомендация относительно включения учреждениями здравоохранения этой стратегии в национальные программы борьбы с раком. В январе 2014 г. в Киото (Япония) было проведено глобальное консенсусное совещание для оценки ведения пациентов со связанным с *H. pylori* хроническим гастритом — предшественником рака желудка. Был достигнут консенсус о том, что ликвидация *H. pylori* может предотвратить рак желудка; рекомендовано проводить эрадикацию данного патогена у всех носителей инфекции *H. pylori*.

В настоящее время усилия должны быть сосредоточены на том, как можно идентифицировать пациентов с инфекцией *H. pylori* среди «бессимптомной» популяции и устранить у них инфекцию *H. pylori* до развития рака желудка. Кроме того, было бы желательно выявлять больных раком желудка на доклинической стадии. Важными вопросами, которые необходимо решить для разработки стратегии профилактики рака желудка, являются следующие: как разработать и организовать программу скрининга, как отслеживать результаты и как использовать ресурсы наиболее эффективно. Программа скрининга рака может легко провалиться без четкого проведения всех процедур обследования, лечения, контроля результатов терапии. Приверженность к лечению пациентов из групп риска имеет первостепенное значение. Эффективность программы скрининга может быть выражена следующим образом: своевременность и точность диагностики,

эффективность антибиотикотерапии, приверженность к лечению, контроль качества эрадикации.

Оптимальный режим лечения хеликобактериоза в «бессимптомной» популяции также остается не ясным. Предыдущие исследования, оценивающие эффективность эрадикации *H. pylori*, включали главным образом пациентов с симптомами, которые активно обращались за медицинской помощью. В последние годы антихеликобактерное лечение имеет тенденцию к увеличению продолжительности и количества антибиотиков с целью повышения процента эрадикации. Однако такой подход может уменьшить приверженность к лечению у носителей инфекции *H. pylori* без соответствующих симптомов. Необходимо проведение контролируемых исследований с участием таких пациентов, чтобы определить для них оптимальные режимы терапии.

Возможность реинфекции *H. pylori*, которая может нивелировать эффективность стратегии профилактики рака желудка при помощи эрадикации хеликобактериоза, должна контролироваться путем периодического тестирования тех пациентов, у которых лечение было успешным. По данным большинства исследователей, коэффициент реинфекции составляет примерно от 0,6 до 1% на человека в год. Но у части пациентов реинфекция на самом деле является рецидивированием, так как у некоторых больных лечение приводит к длительному подавлению инфекции и ложноотрицательным результатам тестов на эрадикацию. Риск рецидива инфекции можно снизить за счет использования более эффективных схем лечения на начальном этапе.

Многочисленные исследования последних лет показали, что рак желудка является инфекционным заболеванием, связанным с *H. pylori*. На сегодняшний день достоверная ранняя диагностика рака желудка возможна только с помощью верхней эндоскопии. Метод следует использовать у пациентов из групп риска не реже 1 раза в 1,5-2 года, что, безусловно, является тяжелым экономическим бременем для системы здравоохранения. Однако в последние годы достигнут существенный прогресс в изучении канцерогенеза в слизистой оболочке желудка, и постепенно рак желудка становится заболеванием, которое можно предотвратить посредством краткосрочного курса лечения антибиотиками. За последние 30 лет достигнут убедительный прогресс в разработке неинвазивных тестов для выявления активной инфекции *H. pylori*, разработаны методы эффективной оценки чувствительности *H. pylori* к антибиотикам, повышается эффективность антимикробных методов лечения. Подтверждение роли *H. pylori* в развитии хронического гастрита, язвенной болезни, рака желудка и доказательство того, что эрадикация этого микроорганизма может устранить эти болезни, создали прочную основу для применения широко распространенных программ борьбы с инфекцией *H. pylori*.

Эффективным способом профилактики рака желудка в регионах с его высокой распространенностью должны стать специальные программы, целью которых будет выявление и массовая эрадикация инфекции *H. pylori* на ранних стадиях развития воспаления в желудке. Проведение скрининга и устранение *H. pylori* является рекомендованной стратегией снижения риска развития рака желудка в группах высокого риска. Профилактика и эрадикация *H. pylori* наиболее эффективны до развития атрофического гастрита. Это не исключает существующую практику наблюдения за пациентами группы высокого риска с целью профилактики рака желудка. В популяциях с низким риском развития рака желудка скрининг и устранение инфекции *H. pylori* с целью канцеропревенции не являются экономически оправданными. Первичная терапия при инфекции *H. pylori* должна соответствовать национальным рекомендациям по лечению. Стратегия скрининга и ликвидации *H. pylori* в группах высокого риска, вероятно, снизит заболеваемость раком желудка и, согласно имеющимся данным, может считаться целесообразной.

Литература

- Amieva M., Peek R.M. Jr. Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. Gastroenterology. 2016; 150: 64-78.
- Areia M., Carvalho R., Cadime A.T., Rocha Gonçalves F., Rocha Gonçalves M. Screening for gastric cancer and surveillance of premalignant lesions: a systematic review of costeffectiveness studies. Helicobacter. 2013; 18: 325-337.
- Areia M., Dinis-Ribeiro M., Gonçalves F.R. Costutility analysis of endoscopic surveillance of patients with gastric premalignant conditions. Helicobacter. 2014; 19: 425-436.
- Capelle L.G., de Vries A.C., Haringsma J. et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. Gastrointest Endosc. 2010; 71: 1150-1158.
- Chen P.Y., Wu M.S., Chen C.Y. et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of levofloxacin triple therapy as the first- or second-line treatments of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther. 2016; 44: 427-437.
- Yuan Y., Ford A.C., Khan K.J. et al. Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 12: CD008337.

Полный список литературы находится в редакции.

А.Е. Гриднев, д. мед. н., ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: современное состояние вопроса



А.Е. Гриднев

Научно-технический прогресс не только изменил условия и образ жизни человека, но и принес с собой специфические заболевания, число которых с каждым десятилетием возрастает. Казалось бы, совершенно недавно врачи узнали о коварстве метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), как появляется новая нозология – стеатоз поджелудочной железы (ПЖ). Поначалу ее постигла такая же участь, как и метаболический синдром и НАЖБП: в начале 2000-х гг. стеатоз ПЖ считали надуманной проблемой, мифом. Однако прошло всего 15-17 лет – и отношение к этой патологии существенно изменилось: доказана связь неалкогольной жировой болезни ПЖ (НАЖБПЖ) с другими заболеваниями, высказана гипотеза о прогрессирующем течении стеатоза с вероятным развитием аденокарциномы ПЖ, разрабатываются новые методы диагностики и эффективные способы лечения. В рамках данной статьи мы попытаемся осветить произошедшие перемены в области панкреатологии, посвященной этой «новой» нозологии.

Первое описание стеатоза ПЖ, сделанное Oligvie и соавт. в 1933 г., связывало избыточное отложение жира в ПЖ с морбидным ожирением: при анализе секционного материала жировая инфильтрация ПЖ выявлена у 17% больных ожирением, тогда как у нормостеников это состояние описывали только в 9% случаев (H. Tariq et al., 2016). Другое исследование жирового перерождения ПЖ, представленное Olsen в 1978 г., продемонстрировало корреляцию между распространенностью указанной патологии и увеличением возраста пациентов. Несколько позже эти данные подтвердил B. Stamm (1984), который, анализируя посмертные изменения ПЖ, установил, что распространенность липоматоза увеличивается с возрастом, а жировая инфильтрация >25% ткани ПЖ ассоциируется с высоким риском развития сахарного диабета (СД) 2-го типа и генерализованного атеросклеротического поражения сосудов. Впоследствии появилась теория о связи стеатоза ПЖ с инсулинорезистентностью. Van Geenen и соавт. (2010) предположили, что инсулинорезистентность, усиливая периферический липолиз, увеличивает приток свободных жирных кислот в ПЖ. Это способствует развитию стеатоза ПЖ, предшествующего возникновению стеатоза печени и НАЖБП. Именно эти авторы высказали мнение о целесообразности введения и повсеместного использования унифицированной дефиниции: они ввели и стали активно применять новый термин «НАЖБПЖ». До этого времени в литературе использовались самые разнообразные понятия: «жирная ПЖ», «псевдогипертрофический липоматоз», «жировое перерождение ПЖ», «жировая инфильтрация ПЖ», «неалкогольный жировой стеатопанкреатит».

В целом ряде фундаментальных и клинических исследований, проведенных на протяжении последних нескольких лет, зафиксирована сильная взаимосвязь между ожирением и развитием стеатоза ПЖ. Увеличение заболеваемости НАЖБПЖ связывают со значительным ростом распространенности ожирения в различных возрастных группах (дети, подростки, взрослое население). Учитывая неутешительные статистические данные, приведенные ВОЗ в 2017 г. (табл. 1), ведущие эксперты в области гастроэнтерологии прогнозируют возрастание распространенности стеатоза ПЖ.

Высказывается предположение, что недавно появившийся термин globesity, введенный ВОЗ и подчеркивающий глобальный, всемирный масштаб распространения ожирения, будет использоваться в отношении таких патологий, как НАЖБП и НАЖБПЖ (R. Catanzaro et al., 2016).

Среди других факторов, провоцирующих развитие стеатоза ПЖ (табл. 2), большое внимание уделяют возрасту пациента и наличию СД 2-го типа (T. Khoury et al., 2017; T. Alempijevic et al., 2017).

К другим возможным причинам относят наследственные заболевания, такие как муковисцидоз, синдромы Швахмана–Даймонда (врожденная гиперплазия экзокринной части ПЖ), Йохансона–Близзарда (врожденная недостаточность экзокринной функции ПЖ со множественными аномалиями развития), гетерозиготные мутации лизосомной кислой липазы. H. Tariq и соавт. (2016) дополняют перечень возможных этиологических факторов, предложенный V. Prachayakul, токсическим воздействием алкоголя (при условии употребления алкогольных напитков >14 г в неделю).

В настоящее время существует несколько теорий возникновения и развития НАЖБПЖ, в большинстве своем они подобны гипотезе формирования и прогрессирования НАЖБП. В отношении естественного течения стеатоза ПЖ проводится параллель с жировой инфильтрацией печени: считается, что континуум НАЖБПЖ начинается с отложения жира в ПЖ, прогрессирует вследствие активного воспалительного процесса

до развития фиброза и, вероятно, до аденокарциномы ПЖ (R. Carter et al., 2014; H. Tariq et al., 2016; T. Khoury et al., 2017; T. Alempijevic et al., 2017).

Многие из этих ученых полагают, что развитие рака ПЖ в исходе жировой инфильтрации вполне вероятно, учитывая общность эмбриологического происхождения ПЖ и печени, для которой доказано формирование гепатоцеллюлярной карциномы в конечной точке прогрессирования НАЖБП. Эта гипотеза подтверждается результатами исследований, согласно которым НАЖБПЖ является фактором риска возникновения аденокарциномы ПЖ (R. Carter et al., 2014).

Согласно теории, предложенной T. Yu и соавт. (2017, рис.), первоначально НАЖБП, формирующаяся на фоне ожирения и увеличения количества висцеральной жировой ткани, создает предпосылки для внутриклеточного накопления триглицеридов в паренхиме ПЖ, что приводит к гибели β-клеток, их замещению адипоцитами, вторичной гипергликемии и усугублению метаболических нарушений.

В ряде исследований в отношении особенностей возникновения стеатоза ПЖ показано, что накопление жира в ПЖ строго ассоциировано с увеличением индекса массы тела, инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом, НАЖБП. Зафиксирована сильная прямая взаимосвязь между наличием СД и развитием

Таблица 2. Этиологические факторы развития стеатоза ПЖ (по V. Prachayakul et al., 2015)

Наследственные	Метаболические	Токсическое воздействие	Другие (редкие)
- Гемохроматоз - Муковисцидоз - Синдром Швахмана–Даймонда - Синдром Йохансона–Близзарда - Гетерозиготные мутации лизосомной кислой липазы	- Ожирение - СД - Мальнотриция (квашиоркор)	- Кортикостероиды - Гемцитабин - Розиглитазон	- Реовирус - Хронический вирусный гепатит В, цирроз печени - ВИЧ/СПИД

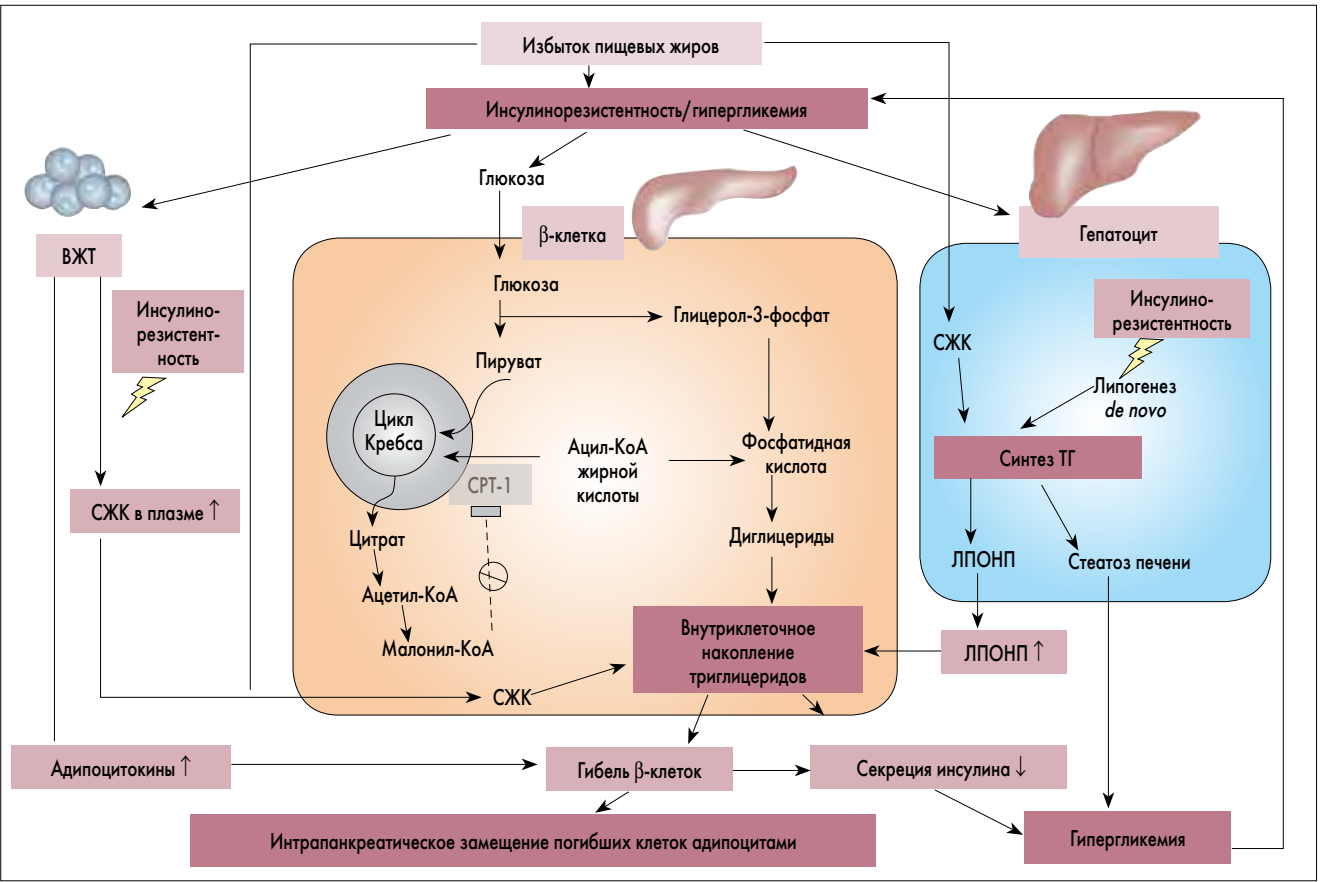


Рис. Возможные взаимосвязи между дисгликемией, НАЖБПЖ и дисфункцией β-клеток (по T. Yu et al., 2017)

Избыточная калорийность пищевого рациона, чрезмерное насыщение пищи жирами на протяжении длительного времени, а также гиперинсулинемия способствуют развитию стеатоза печени, что обуславливает усиление экспорта липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), которое, в свою очередь, приводит к избыточному поступлению жира в островки ПЖ. В β-клетках на фоне гипергликемии снижается активность карнитин-пальмитоилтрансферазы-1 (CPT-1) и увеличивается концентрация малонил-коэнзима А (CoA), снижается активность процессов β-окисления и происходит внутриклеточное накопление триглицеридов. Кроме этого, инсулинорезистентность обуславливает изменение липолиза триглицеридов (ТГ) и высвобождение свободных жирных кислот (СЖК) из висцеральной жировой ткани (ВЖТ), что приводит к увеличению концентрации циркулирующих СЖК. Хроническое воздействие избытка СЖК на β-клетки ассоциируется с увеличением внутриклеточного содержания ТГ, снижением экспрессии и уменьшением синтеза инсулина. Более того, адипоциты и СЖК могут усиливать повреждение β-клеток, что в итоге также приводит к ухудшению секреции инсулина и индуцирует замещение паренхимы ПЖ адипоцитами. Если накопление жира в ткани ПЖ превышает допустимый порог (так называемый порог толерантности), то развивается гипергликемия, замыкающая порочный круг нарушенного метаболизма глюкозы.

Таблица 1. Статистические данные ВОЗ в отношении ожирения

В 2016 г. на земном шаре:

- 1,9 млрд человек старше 18 лет имели избыточную массу тела, а 650 млн страдали ожирением;
- 39% взрослого населения старше 18 лет (39% мужчин и 40% женщин) имели избыточную массу тела;
- 13% взрослого населения земного шара (11% мужчин и 15% женщин) страдали ожирением;
- распространенность ожирения на протяжении 1975-2016 гг. утроилась

стеатоза ПЖ, и наоборот: доказано, что пациентам с жировой инфильтрацией ПЖ свойственен более высокий риск возникновения СД по сравнению лицами, не имеющими СД (R. Carter et al., 2014; H. Tariq et al., 2016; T. Alemprijevic et al., 2017). В вышеперечисленных работах доказывается, что стеатоз ПЖ протекает с последующей утратой некоторого количества β -клеток и значительным снижением их функции, это, вероятно, и обуславливает развитие СД. С другой стороны, на фоне уже имеющегося СД жировое замещение поврежденной ткани ПЖ может способствовать отложению избыточного количества жира в паренхиме органа. Кроме того, увеличение уровня малонового коэнзима А, вызванное гипергликемией, сопровождается ингибированием активности карнитин-пальмитоилтрансферазы-1, что обуславливает снижение активности процессов β -окисления в митохондриях и стимуляцию внутриклеточного накопления триглицеридов (H. Tariq et al., 2016; T. Yu et al., 2017).

Клинически НАЖБПЖ может характеризоваться бессимптомным или ярко выраженным, манифестным течением. При незначительном или умеренном накоплении жира в ПЖ субъективные и объективные проявления заболевания отсутствуют. Иногда у пациентов со стеатозом ПЖ обнаруживают симптом Тужилина – красные возвышающиеся пятнышки округлой формы (сосудистые аневризмы), не исчезающие при надавливании и расположенные на верхней половине туловища и животе. Как правило, этот симптом считается характерным для хронического панкреатита, но он не является специфическим. При значительной жировой инфильтрации паренхимы ПЖ появляются симптомы внешне-секреторной недостаточности и стеаторея. Однако, учитывая один общеизвестный факт (для удовлетворения потребностей процессов пищеварения в липазе и других ферментах панкреатического сока необходимо всего 10% нормально функционирующей паренхимы), можно утверждать, что подавляющее большинство случаев стеатоза ПЖ протекает бессимптомно, а заболевание чаще всего обнаруживают случайно в ходе инструментального обследования.

В недавнем прошлом инструментальная диагностика стеатоза ПЖ была возможна только *in vivo* при анализе образцов ткани, полученной в ходе аутопсии. С появлением современных и более сложных методов визуализации для диагностики НАЖБПЖ стали использовать ультразвуковое исследование (УЗИ), эндосонографию, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию – МРТ (табл. 3).

Безусловно, наиболее широко используемым методом диагностики НАЖБПЖ является УЗИ. Ультразвуковыми признаками стеатоза ПЖ являются диффузное увеличение эхогенности органа при сохранении однородной структуры, четкости контуров и возможном незначительном увеличении ПЖ в размерах. Обычно такие изменения обозначаются в ультразвуковом заключении как диффузные изменения ПЖ. В настоящее время эхогенность ПЖ оценивают косвенно, сравнивая ее с эхогенностью печени и почек. В норме эхогенность ПЖ такая же или несколько превосходит аналогичный показатель со стороны печени, тогда как при НАЖБП эхогенность печени выше, чем у почечной паренхимы. Данный факт отмечен еще в работе Lee и соавт. (2009), которые зафиксировали рост инсулинорезистентности, количества висцерального жира, триглицеридов, АЛТ в зависимости от степени инфильтрации адипоцитов паренхимы ПЖ. Эти авторы одними из первых установили факт одновременного существования НАЖБП и НАЖБПЖ и пришли к выводу, что стеатоз ПЖ может являться первоначальным маркером эктопического расположения жира, развивающейся инсулинорезистентности – ключевых элементов стеатоза печени и/или метаболического синдрома. К сожалению, фиброз ПЖ при УЗИ также проявляется повышением

эхогенности, что делает невозможным применение УЗИ в качестве высокоточного скринингового метода диагностики стеатоза ПЖ.

По мнению Al-Haddad и соавт. (2009), а также H. Tariq и соавт. (2016), эндосонография позволяет получить высокоточные изображения ПЖ и достоверно подтвердить стеатоз. Эти ученые утверждают, что разрешающая способность данного метода в диагностике жировой инфильтрации ПЖ может превосходить КТ и МРТ. Однако целый ряд недостатков (табл. 3), присущий эндосонографии, не позволяет использовать этот метод в качестве скринингового.

КТ с/без контрастирования также используется в диагностике стеатоза ПЖ. Плотность ПЖ, инфильтрированной большим количеством адипоцитов, выраженная в единицах Хаунсфилда (Hounsfield, HF), снижается и становится примерно равной таковой у селезенки. Пограничное значение HF для диагностики стеатоза ПЖ пока еще не определено (H. Tariq et al., 2016).

Наилучшим способом диагностики стеатоза ПЖ является МРТ. Современные технологии позволяют не только оценить размеры органа и изменения его структуры, но и определить содержание липидов, а при протонной магнитно-резонансной спектроскопии – количественно оценить содержание триглицеридов (I. Lingvay et al., 2009). Разработаны различные МРТ-методики для определения количества жира в ПЖ. Например, Wong и соавт. (2014), используя МРТ-технологии, установили, что распространенность стеатоза ПЖ у здоровых китайских волонтеров составляет 16,1% (95% доверительный интервал – ДИ – 13,3-18,8%). Вместе с тем до настоящего времени не разработаны унифицированные критерии МРТ-диагностики стеатоза ПЖ.

Учитывая тот факт, что каждый инструментальный метод диагностики имеет свои преимущества и недостатки, на протяжении последних нескольких лет активно исследовалась возможность диагностики стеатоза ПЖ по результатам лабораторных исследований. В одном из недавно опубликованных метаанализов 17 исследований (n=11967) установлена взаимосвязь между количеством жира в паренхиме ПЖ и уровнем триглицеридов ($r=0,38$; 95% ДИ 0,31-0,46), HbA1c ($r=0,39$; 95% ДИ 0,30-0,48), инсулина ($r=0,38$; 95% ДИ 0,33-0,43), значением индекса НОМА ($r=0,37$; 95% ДИ 0,30-0,44), а также снижением холестерина липопротеинов высокой плотности ($r= -0,33$; 95% ДИ от $-0,35$ до $-0,31$). Перечисленные показатели R. Singh и соавт. (2017) предложили использовать в качестве биологических маркеров накопления жира в ПЖ. Вполне возможно, что в скором будущем будет разработана специальная лабораторная панель диагностики стеатоза ПЖ.

В настоящее время убедительно доказано, что стеатоз ПЖ ассоциируется с развитием метаболического синдрома, ожирения, увеличением уровня гликемии натощак, HbA1c, появлением дислипидемии (Wu и соавт., 2013). Эти данные подтверждены в более новой работе: метаанализ 9 исследований с участием относительно здоровых лиц, которым было выполнено МРТ-исследование (n=1209), выявил зависимость между наличием НАЖБПЖ и возрастанием риска развития артериальной гипертензии (относительный риск – ОР – 1,67; 95% ДИ 1,32-2,10; $p<0,0001$), СД (ОР 2,08; 95% ДИ 1,44-3,00; $p=0,0001$), метаболическим синдромом (ОР 2,37; 95% ДИ 2,07-2,71; $p<0,0001$). Авторы этого метаанализа предлагают в дальнейшем при проведении проспективных исследований использовать новое пограничное МРТ-значение для количества жира в ПЖ – 6,2% (R. Singh et al., 2017).

Функциональные последствия стеатоза ПЖ пока окончательно не изучены. Несмотря на то что накопление жира в островках ПЖ сопровождается снижением секреции инсулина, экзокринная недостаточность ПЖ при НАЖБПЖ исследована недостаточно широко.

Подавляющее большинство литературных источников утверждает, что стеатоз ПЖ сопровождается снижением количества и функции β -клеток, которое обуславливает развитие СД 2-го типа. Установленная взаимосвязь между стеатозом ПЖ и метаболическим синдромом позволила некоторым авторам высказать мнение, что стеатоз ПЖ на самом деле является пятым компонентом метаболического синдрома (B. Romana et al., 2018).

Smits и van Geenen полагают, что стеатоз ПЖ, сформировавшийся на фоне ожирения, ассоциирован с высокой заболеваемостью и более тяжелым течением острого панкреатита за счет выраженного дисбаланса адипоцитокинов. Кроме того, в недавнем исследовании отмечено достоверное увеличение риска развития рака ПЖ при НАЖБПЖ: зафиксирована сильная прямая корреляционная взаимосвязь между панкреатической интраэпителиальной неоплазией и вне- ($p<0,01$), интралобулярным ($p<0,0001$) отложением жира в ПЖ (V. Rebours et al., 2015).

В настоящее время практические рекомендации по диагностике и лечению НАЖБПЖ еще не разработаны, поэтому единый подход к лечению данной патологии отсутствует. Некоторые авторы считают, что больным стеатозом ПЖ требуются такие же рекомендации, как и пациентам с НАЖБП: увеличить физическую активность, ограничить калорийность пищевого рациона, нормализовать массу тела (B. Romana et al., 2018). При этом V. Oskarsson и соавт. (2015) считают необходимым увеличить количество рыбы в рационе больных стеатозом ПЖ, поскольку в проспективном когортном исследовании (39 267 мужчин и 32 191 женщин), проведенном этими учеными, показано, что насыщение рациона питания рыбой (≤ 2 -3 порции рыбных блюд в неделю) ассоциировано со значительным снижением риска развития некалькулезного панкреатита ($p=0,017$). V. Oskarsson полагает, что данная модификация пищевого рациона будет целесообразна при стеатозе ПЖ.

Другие авторы настаивают на проведении заместительной терапии ферментными препаратами при появлении клинических симптомов и лабораторных признаков экзокринной недостаточности ПЖ.

В лабораторных исследованиях *in vitro* изучалась эффективность троглитазона, телмисартана и ситаглиптина, берберина и коричной кислоты в лечении стеатоза ПЖ. При проведении клинических исследований большие надежды связывались с эксенатидом (аналогом глюкагонподобного пептида-1), однако результаты недавно опубликованного проспективного рандомизированного исследования оказались неоднозначными. A. Dutour и соавт. (2016), наблюдавшие за больными ожирением и СД 2-го типа, течение которого не контролировалось приемом пероральных гипогликемических средств, дополнительно назначали пациентам 26-недельный прием эксенатида. После завершения курса терапии анализировали изменения размеров эпикардальной жировой ткани, содержания триглицеридов в миокарде, печени и ПЖ спустя 45 мин после приема стандартизованного завтрака посредством 3Т-МРТ и протонной магнитно-резонансной спектроскопии. Оказалось, что прием эксенатида способствовал достоверному снижению массы тела, а также значительному уменьшению размера эпикардальной жировой ткани ($-8,8\pm 2,1\%$), снижению содержания триглицеридов в печени ($-23,8\pm 9,5\%$) по сравнению с пациентами контрольной группы, не получавшими данный препарат (соответственно, $-1,2\pm 1,6\%$ и $+12,5\pm 9,6\%$; $p=0,007$). Однако терапия эксенатидом не повлияла на уровень триглицеридов в ткани ПЖ. Поэтому в настоящее время продолжается поиск фармацевтических препаратов, способных уменьшить выраженность и степень стеатоза ПЖ.

Стеатоз ПЖ, при котором происходит замещение паренхимы ПЖ адипоцитами и развивается жировая инфильтрация, представляет собой чрезвычайно распространенное заболевание, которое легко диагностируется, но в большинстве случаев не учитывается практикующими врачами. Основываясь на вышеприведенных литературных данных, стеатоз ПЖ можно считать ранним маркером эктопического накопления жировой ткани и инсулинорезистентности при метаболическом синдроме, а также прогностическим маркером острого панкреатита или рака ПЖ. При проведении дифференциальной диагностики фиброза ПЖ с применением УЗИ необходимо учитывать вероятность жировой инфильтрации печени. Стеатоз печени может являться причиной необъяснимой экзокринной недостаточности ПЖ. В таком случае для ее коррекции понадобится проведение заместительной терапии ферментными препаратами.

Список литературы находится в редакции.



Аденоматозні та гіперпластичні поліпи шлунка: тактика ведення пацієнтів

Останнім часом у світі спостерігається збільшення кількості пацієнтів із поліпами шлунково-кишкового тракту. Це пояснюється, з одного боку, абсолютним зростанням показника захворюваності у дорослих і дітей, з іншого – більш стрімким розвитком ендоскопії, яка є основним достовірним методом діагностики цього захворювання. Особливе місце посідають поліпи шлунка, оскільки вони часто малігнізуються. Проблема полягає у відсутності вірогідних клінічних критеріїв, характерних тільки для поліпів шлунка, що ставить у скрутне становище лікарів-практиків при постановці діагнозу і проведенні диференційної діагностики. Актуальність цієї проблеми зумовлена також складністю вибору лікувальної тактики, методу й обсягу оперативного втручання залежно від локалізації, розмірів, поширеності та морфологічної структури поліпів.

Поліпи шлунка – це доброякісні пухлиноподібні утворення залозистої структури, які формуються зі слизової оболонки шлунка. Як правило, їхній ріст спрямований у порожнину шлунка, вони або мають широку основу, так звані сидячі поліпи, або розташовуються на довгій ніжці – стрілочасті поліпи. Стрілочасті поліпи, ніби продовжуючи складки слизової оболонки шлунка, розташовуються на її верхівках. Форма поліпів є досить різноманітною: округла, овальна, грибоподібна, сосочкоподібна. Розміри поліпів шлунка варіюють від малих (3-4 мм) до великих (>40 мм). Консистенція поліпів залежить від кількості залозистих клітин: чим їх більше, тим поліпи будуть м'якшими. Середній розмір поліпів – 15 мм, хоча іноді зустрічаються великі пухлини, що досягають 60 мм.

Найчастіше поліпи шлунка ніяк клінічно себе не проявляють і часом виявляються при проведенні відеогастродуоденоскопії з приводу іншої патології. Вони більшою мірою характерні для пацієнтів середнього віку – від 40 до 50 років, однак останніми роками діагностуються і в пацієнтів молодшого віку, навіть у дітей. Найчастіше поліпи шлунка розвиваються у чоловіків. Переважна локалізація поліпів – ділянка воротаря шлунка, рідше вони візуалізуються в тілі шлунка. Однаково часто зустрічаються поодинокі та множинні поліпи, значно рідше діагностується дифузний поліпоз шлунка, який у деяких випадках має спадковий характер і з великим ступенем імовірності може малігнізуватися.

Причини, що призводять до розвитку та прогресування поліпів шлунка, є різноманітними. Утворення поліпів розглядається як реакція організму на різні фізіологічні порушення та запальні процеси в слизовій оболонці шлунка. Так, одним із чинників є інфікування *Helicobacter pylori* різних відділів шлунка та дванадцятипалої кишки. Бактерія, проникаючи у слизову оболонку антрального відділу шлунка, призводить до розвитку запального процесу та гастриту у подальшому. Як наслідок, утворюються ерозії, які прогресують у виразковий дефект. У подальшому можливе виникнення і зростання поліпа. Ступінь ризику малігнізації залежить від тривалості персистенції бактерій *Helicobacter pylori* у шлунку, а також від ступеня обсіменіння слизової оболонки шлунка цими мікроорганізмами.

Важливу роль у формуванні поліпів відіграє іонізуюче випромінювання, оскільки слизова оболонка, що вистилає шлунок, однією з перших реагує на радіаційні потоки фотонів та іонів. Цей фактор підтверджений тим, що в районах, де спостерігається підвищений рівень радіації, частота діагностування поліпів є вкрай високою. Групу ризику виникнення поліпозоподібних утворень у шлунку складають пацієнти старше 40 років.

Появу утворень у порожнині шлунка може зумовлювати споживання їжі, в якій вміст нітритів і нітратів значно перевищує нормальні значення. Це передусім овочі, для вирощування яких використовують різні стимулятори росту, хімічні речовини

для боротьби зі шкідниками, а також консерванти для тривалого зберігання врожаю. Також негативний вплив на слизову оболонку шлунка чинять копчені, в'ялені, солоні продукти, алкоголь, особливо фальсифікований.

Прийом багатьох лікарських засобів, особливо нестероїдних протизапальних препаратів, призводить до подразнення слизової оболонки шлунка, роблячи її більш чутливою та вразливою. Нікотин, який надходить разом із тютюновим димом, здатний подразнювати епітеліальні клітини органа, як наслідок, вони починають перероджуватися.

За морфологічними ознаками поліпи поділяють на залозисті поліпи фундального відділу шлунка, гіперпластичні й аденоматозні.

Фундальні залозисті поліпи поділяють на спорадичні фундальні поліпи та поліпи, що виникли на тлі сімейного аденоматозного поліпозу кишечника. Спорадичні поліпи становлять до 50% всіх доброякісних епітеліальних поліпів шлунка. Більшість із них візуалізуються в ділянці дна і тіла шлунка, вони мають широку основу діаметром до 5 мм. Дисплазія в таких випадках розвивається вкрай рідко і становить понад 1%. Ці поліпи не пов'язані з розвитком атрофічного гастриту, не асоціюються з *Helicobacter pylori*. Більше того, є дані про здатність цих мікроорганізмів призводити до регресії поліпів.

Окремо слід сказати про поліпи, які можуть виникати на тлі тривалого прийому інгібіторів протонної помпи (ІПП). Думки дослідників щодо цього є суперечливими. Як свідчать дані багатоцентрового дослідження, у середньому через 35 міс прийом ІПП може призводити до виникнення та прогресування поліпів шлунка. Відміна цих препаратів приводить до зменшення їхніх розмірів або навіть повного зникнення вже через 3 міс. Інші дослідження не виявили зв'язок між тривалим прийомом ІПП і виникненням поліпів шлунка.

На тлі сімейного аденоматозного поліпозу фундальні залозисті поліпи діагностуються найчастіше і виникають унаслідок мутації *APC*-гена. Вірогідних ендоскопічних і гістологічних критеріїв диференціації спорадичних фундальних поліпів і поліпів, що виникли на тлі сімейного аденоматозного поліпозу, на цей час не існує.

Тактика ведення хворих із фундальними залозистими поліпами зводиться до спостереження за пацієнтом, дослідження матеріалу біопсії для виявлення дисплазії, встановлення необхідності проведення поліпектомії. Поліпектомія при спорадичних фундальних залозистих поліпах не рекомендована. Молодим пацієнтам із множинним фундальним залозистим поліпозом і явищами дисплазії в біопсійному матеріалі показано проведення колоноскопії для виключення сімейного аденоматозного поліпозу.

Гіперпластичні поліпи – поліпозні розростання, що утворюються внаслідок гіперплазії епітеліальних клітин шлунка, яка має характер істинної пухлини,



В.М. Чернова

через що вони майже ніколи не малігнізуються. Гіперпластичні поліпи зустрічаються набагато частіше за інші доброякісні епітеліальні поліпи шлунка і складають до 70% усіх виявлених поліпозоподібних утворень. Гістологічно вони характеризуються проліферацією поверхневого епітелію за рахунок деформації та подовження ямок. Найбільш часта їх локалізація – антральний відділ при спорадичних поліпах, при множинному поліпозі – у всіх відділах шлунка. Найпоширенішою причиною розвитку гіперпластичних поліпів є персистенція *Helicobacter pylori*, тому в разі успішної ерадикації майже у 80% випадків спостерігається регресія поліпів.

Якою ж є лікувальна тактика ведення пацієнтів із гіперпластичними поліпами шлунка і які види адекватного лікування можна запропонувати пацієнтові? Оскільки такі поліпи малігнізуються вкрай рідко, лікування пацієнтів із дрібними та середніми гіперпластичними поліпами може бути успішним та на перших етапах мати наглядний характер. Такі пацієнти повинні бути під контролем у гастроентеролога, отримувати медикаментозну терапію з урахуванням виявлених змін при обстеженні, дотримуватися дієтичних рекомендацій. Спостереження хворих проводиться 1 раз на 3 міс, ендоскопічний контроль – 1-2 рази на рік. Гастроентеролог повинен оцінити динаміку розвитку поліпа, зміну його розмірів, дати поверхневу характеристику поліпа, а саме звернути увагу на нерівність країв поліпа, наявність ерозії або виразки поверхні поліпа, контрастну кровоточивість, утворення нових поліпів. Збільшення розмірів поліпа, зміна його поверхневих характеристик може свідчити про малігнізацію поліпозоподібного утворення.

Єдиної думки з приводу поліпектомії гіперпластичних поліпів не існує. Одні клініцисти рекомендують видаляти всі невеликі поліпи і проводити періодичну біопсію поліпів великих розмірів. Інші вважають, що поліпектомію слід проводити тільки за наявності поліпів великих розмірів, оскільки, на їхню думку, рак шлунка розвивається саме в таких поліпозоподібних утвореннях.

Залозисті клітини формують доброякісну пухлину (зокрема, аденоматозний поліп) із досить високим ризиком трансформації в рак шлунка. За гістологічною структурою аденоматозні поліпи поділяють на тубулярні, що складаються з залозистих клітин, папілярні (ворсинчасті), які складаються з шару слизової оболонки шлунка, і папілярно-тубулярні, що складаються з залозистих клітин і ворсинчастих структур. Найчастіше і швидше за всіх у злоякісну пухлину трансформуються тубулярні пухлини. Частота утворення таких поліпів становить до 30%. Такі поліпи розташовуються в усіх відділах шлунка, але переважно в антральному. Часто аденоматозні поліпи супроводжуються атрофічним гастритом та інтестинальними метабліазіями.

У виникненні та прогресуванні аденоматозних поліпів велику роль відіграє генетична схильність до формування передракової пухлини шлунка. З віком ризик трансформації аденоматозного поліпа в аденокарциному шлунка зростає.

Курація пацієнтів з аденоматозними поліпами зводиться до своєчасного невідкладного видалення поліпа. Після проведення поліпектомії контрольна ендоскопія здійснюється через рік. Якщо ж поліп був

видалений не в повному обсязі або було виявлено високий рівень дисплазії, то повторна ендоскопія має проводитися через 6 міс.

В окрему групу виділено множинні поліпи, які можуть успадковуватися: синдром Пейтца – Єгерса, синдром Гарднера, синдром Коудена та ювенільні поліпи. Ювенільні поліпи формуються зазвичай у перші 10 років життя дитини, як виходить з їхньої назви. Ювенільні поліпи – це поодинокі поліпи з наявністю гамартотної і запальної складових, вистелені незміненим шлунковим епітелієм. Виникнення таких поліпів зумовлюється численними генними мутаціями (BMPRIA, 10q22.3, SMAD4, 18q21.1). Поліпи ювенільного типу уражають не тільки шлунок (а частіше – його антральний відділ), а й товстий кишечник. Розміри ювенільних поліпів – від 5 мм до 20 мм. Структура їхня представлена звитими кістами, що містять слиз, які розростаються з запаленого набряку слизової оболонки шлунка. Якщо у хворого діагностується одна з цих форм поліпозу, то дрібними поліпами у нього буде вкрита вся поверхня слизової шлунка. Такі пухлини зустрічаються досить рідко, можуть бути виявлені в будь-якому віці. Ведення пацієнтів із ювенільними поліпами зводиться до видалення поліпів, розмір яких перевищує 1 см. Показані регулярні спостереження й ендоскопічні дослідження з огляду на високий ризик рецидиву. Спадкові поліпи зустрічаються досить рідко. Прикладом рідкісного аутосомно-домінантного синдрому є синдром Коудена. Для нього характерними є множинні поліпи, патологія щитоподібної та грудної залоз, сечовивідної системи. Гістологічно цей вид поліпів характеризується кістоподібними розширеннями залоз, папілярними складками, наявністю елементів сполучної тканини.

Клінічно малі та середні поліпи зазвичай себе ніяк не проявляють. Серед симптомів, за якими можна припустити наявність у пацієнта поліпозного ураження слизової оболонки шлунка, слід виділити надмірне слиновиділення, відсутність і зміну апетиту, відрижку, нудоту, неприємні відчуття у верхньому відділі живота, спотворений смак і неприємний запах із рота, загальну слабкість, швидку втомлюваність, втрату маси тіла.

Зі збільшенням розмірів поліпів клінічна симптоматика стає більш яскравою, оскільки великі поліпи можуть призводити до порушення прохідності шлунка аж до шлункової непрохідності, а поліпи на ніжці можуть, мігруючи через воротар у дванадцятипалу кишку, обмежуватися воротарем, викликаючи гострий переймоподібний біль у верхньому відділі живота, аденоматозні поліпи з великим ступенем імовірності можуть трансформуватися в рак шлунка. Крім того, великі поліпи можуть викликати ускладнення у вигляді шлунково-кишкової кровотечі, яка клінічно проявляється гематомезисом, меленою.

З диспепсичних скарг пацієнти частіше відзначають здуття і бурчання в животі, печію, нудоту, блювання, діарею, яка чергується з запорами. Тривалість існування поліпа впливає на інтенсивність цих ознак. У процесі прогресування та зростання пухлини спостерігається посилення інтенсивності диспепсичних скарг. Усі ці скарги зумовлені патологією шлунково-кишкового тракту, на тлі якої виникає і прогресує поліпоподібне утворення. Ці скарги змушують пацієнта звернутися по консультацію до гастроентеролога. Больові відчуття виникають після прийому їжі внаслідок подразнення слизової оболонки шлунка. При цьому виникає відчуття переповнення шлунка, важкості, дискомфорту в епігастральній ділянці через зменшення природного обсягу шлунка за рахунок пухлини. Чим більші розміри поліпоподібного утворення, тим більше їжа, що потрапила в порожнину шлунка, розтягує його. Розтягування шлунка і стає причиною больових відчуттів, які виникають на тлі подразнення нервових закінчень, у серозній оболонці шлунка. Час виникнення больового синдрому залежить від відділу шлунка, де утворився поліп. Якщо біль виникає одразу після їжі, то, як правило, поліп розташовується високо, в кардіальному відділі шлунка. Якщо поліпоподібне утворення виявлено в нижніх відділах шлунка, то біль з'являється

набагато пізніше – через годину або півтори після прийому їжі.

Поліпи можуть ускладнитися кровотечею, про що може свідчити мелена, гематомезис, зниження артеріального тиску, тахікардія, об'єктивні дані (бліді шкірні покриви, холодний піт, загальна слабкість). Причиною виникнення кровотечі найчастіше стають поліпи, які мають довгу ніжку грибоподібної форми. Саме внаслідок травми, перекуту ніжки і виникає кровотеча. Некроз поліпів на широкій ніжці також характеризується високою ймовірністю розвитку кровотечі. Небезпечність цієї ситуації полягає в тому, що кровотеча може бути прихованою. Спочатку стан пацієнта істотно не погіршується, однак тривала прихована кровотеча призводить до зниження рівня гемоглобіну і кількості еритроцитів, розвитку анемії. Така кровотеча спостерігається при постійному травмуванні поліпа їжею, агресивним секретом у шлунку.

Іншим серйозним ускладненням поліпів може бути порушення пасажу їжі шлунком унаслідок утворення поліпа в пілоричному відділі. Їжа, натрапляючи на перешкоду, затримується у шлунку, евакуація її в дванадцятипалу кишку при цьому утруднена. Це призводить до посилення гнильних процесів у шлунку з підвищенням газоутворення, що викликає розвиток больового синдрому, блювання гнильним вмістом, неприємний запах із рота. Швидко й істотно збільшення поліпа може призвести до непрохідності шлунка.

Основним інструментальним методом діагностики поліпів є відеоезофагогастроуденоскопія, яка дозволяє ретельно оглянути слизову оболонку шлунка, виявити поліпоподібні утворення, оцінити їх характер, розмір, локалізацію, зробити забір біопсійного матеріалу для подальшого гістологічного дослідження, визначення наявності *Helicobacter pylori*, а також ступеня обсіменіння цим мікроорганізмом слизової оболонки шлунка. Рентгенологічне дослідження шлунка з контрастною речовиною дозволяє візуалізувати контур стінок шлунка і виявити поліпи середніх і великих розмірів. Діагностика поліпів малих розмірів за допомогою цього дослідження дещо ускладнена.

Лабораторні методи діагностики поліпів шлунка відсутні, але при виразці поліпа доцільно проводити дослідження калу на приховану кров. Поліпи можуть бути причиною розвитку анемії, про що свідчить клінічний аналіз крові. Для виявлення *Helicobacter pylori* проводять дихальний тест, дослідження крові на наявність антитіл імуноферментним методом, методом полімеразно-ланцюгової реакції з використанням матеріалу слини, сироватки крові або калу.

Тактика ведення пацієнтів із поліпами шлунка може бути вичікувальною (динамічне спостереження і контроль) або активною хірургічною (видалення поліпів під час ендоскопії або порожнинної операції). Оскільки специфічної медикаментозної терапії поліпів шлунка немає, то призначаються медичні препарати відповідно до принципів лікування того захворювання, на фоні якого утворився поліп.

Так, лікування хронічного гастриту включає призначення препаратів, що знижують шлункову секрецію. Пріоритет слід віддавати ІПП, а саме препаратам пантопразолу з урахуванням відсутності міжлікарської взаємодії у дозі 40 мг 2 рази на добу за 30 хв до прийому їжі, тривалість лікування визначається індивідуально. При резистентності до ІПП призначаються блокатори H₂-гістамінових рецепторів (фамотидин). У разі виявлення хелікобактерної інфекції показано проведення потрійної антихелікобактерної терапії (пантопразол 40 мг 2 рази на день за 30 хв до прийому їжі, амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу після прийому їжі, кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу після прийому їжі). З метою корекції моторних порушень хворому призначають препарати прокінетичної дії (домперидон, мотилак, ітоприд).

Важливим доповненням до медикаментозної терапії пацієнтів із поліпами шлунка є дотримання дієти і режиму харчування. Слід повністю виключити прийом алкоголю і тютюнопаління. Алкоголь чинить безпосередню шкідливу дію на слизову оболонку шлунка, що призводить до утворення ерозій у ній,

виразки поліпа. Нікотин знижує захисні властивості слизової оболонки шлунка і сприяє підвищенню секреції соляної кислоти.

Пацієнти з поліпами шлунка повинні повністю виключити зі свого раціону кислу, гостру, солону їжу, яка подразнює слизову оболонку шлунка, обмежити вживання жирних страв, продуктів, що містять консерванти, у тому числі маринади домашнього приготування, що сприяють посиленню секреції соляної кислоти. Не рекомендується також вживати міцну каву і чай. При поліпах рекомендується дотримуватися оптимального режиму харчування, саме маєтися на увазі часте і дробове вживання їжі. Рекоменується вживати продукти у вареному, печеному, тушкованому вигляді. Молочні та кисломолочні продукти можна вживати в необмеженій кількості, якщо прийом цих продуктів не викликає у конкретного пацієнта дискомфорту у вигляді здуття і бурчання в животі, порушення випорожнень. Денний раціон пацієнта з поліпом шлунка має обов'язково включати супи або малоконцентровані бульйони. Овочі та фрукти рекомендується вживати після теплової обробки. Варто відмовитися від прийому редису, редьки, селери, цитрусових, ананасу, хурми. Білкову їжу можна вживати в будь-якій кількості, але бажано у вареному або тушкованому вигляді.

Якщо консервативне лікування не дає змоги досягти необхідного результату, спостерігається прогресивне збільшення в розмірах поліпоподібного утворення, утворення нових поліпів, існує високий ризик малигнізації поліпа, порушення прохідності шлунково-кишкового тракту або інші ускладнення, то хворому показано оперативне лікування – поліпектомія. Сьогодні існує декілька методів ендоскопічного видалення поліпів: механічна ендоскопічна поліпектомія, електроексцизія та електрокоагуляція. Ендоскопічним методом хірургічного лікування пацієнтів із поліпами шлунка віддають перевагу при поодиноких утвореннях, коли спостерігається мінімальне ураження слизової оболонки шлунка. При механічній ендоскопічній поліпектомії поліп видаляється за допомогою металевих петлі, а відсічене утворення видаляється за допомогою ендоскопа. Цей метод небезпечний тим, що існує високий ризик розвитку кровотечі.

Сутність ендоскопічного видалення поліпів методом електроексцизії полягає в стисненні спеціальною петлею ніжки поліпа біля самої основи і проведенні діатермокоагуляції. Після електроексцизії показано проведення контрольної ендоскопії через 10-12 тижнів для уточнення повноти очищення стінок шлунка від поліпів. Іноді проводять додаткове видалення залишків поліпа. Остаточне відновлення дефектів слизової оболонки, що утворилися в результаті ендоскопічного видалення поліпів, відбувається в термін від 2 до 8 тижнів. Хворі, які перенесли електроексцизію та електрокоагуляцію, мають перебувати під наглядом гастроентеролога, їм рекомендують регулярні обстеження для своєчасного виявлення можливого повторного утворення поліпа. Однак клініцистам варто пам'ятати, що при надмірно частому ендоскопічному контролі слизової оболонки шлунка з частими біопсіями поліпів їх зростання та прогресування може прискорюватися. Також часта ендоскопія може призводити до поширення злоякісного процесу, прискорення й інтенсифікації метастазування. Тому кожен гастроентеролог повинен щоразу ретельно зважувати необхідність проведення повторних досліджень у кожному конкретному випадку.

Слід враховувати, що всі вказані способи ендоскопічного видалення поліпів не дають стовідсотково впевненість, що патологічний процес у слизовій оболонці шлунка не рецидивує. Крім того, завжди існує дуже високий ризик перфорації стінки шлунка. Ці операції не показані пацієнтам із кардіостимулятором, а також за наявності порушень у системі згортання крові і за важкого соматичного стану пацієнта.

Якщо ж виявлено поліп великих розмірів (>30 мм), на широкій ніжці або множинні поліпи, що утворюють поліпоподібні зрощення, поліпи, які часто рецидивують, утворення, ускладнені

Продовження на стор. 42.

В.М. Чернова, к. мед. н., ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Аденоматозні та гіперпластичні поліпи шлунка: тактика ведення пацієнтів

Продовження. Початок на стор. 40.

масивною кровотечею, некрозом, защемленням, непрохідністю шлунка, малігнізацією, необхідне відкрите оперативне лікування або резекція шлунка.

Метод відкритого оперативного лікування поліпів є найбільш небезпечним через розвиток різних післяопераційних ускладнень, а саме: пневмоній, тромбозів, кишкової непрохідності. Резекція шлунка є найбільш травматичним способом видалення поліпів, тому для проведення цієї операції існують суворі показання: поліп дуже великих розмірів, множинні поліпозні розростання, поліпи, що неодноразово рецидивували, защемлення ніжки поліпа або його некроз, трансформація поліпа у злоякісне новоутворення, розвиток кишкової непрохідності. У результаті резекції шлунка у хворого в післяопераційний період можуть виникнути досить серйозні ускладнення, зокрема демпінг-синдром. При цьому пацієнт має виражену слабкість, від нудоти і блювання в нього посилюється серцебиття.

Потрібно пам'ятати, що навіть після успішного видалення поліпів імовірність рецидиву захворювання залишається досить великою, тому необхідне регулярне спостереження у лікаря і дотримання пацієнтом комплексу профілактичних заходів. Це дієта, здоровий спосіб життя, своєчасне лікування запальних захворювань шлунково-кишкового тракту і порожнини рота. Ризик виникнення поліпів зростає з віком пацієнта. Уважніше ставитися до стану свого здоров'я і дотримуватися профілактичних заходів слід всім пацієнтам старше 40 років. При виникненні будь-яких порушень у роботі травної системи

необхідно негайно пройти медичне обстеження, яке включатиме виконання ендоскопічного обстеження травного тракту з біопсією матеріалу з патологічних вогнищ.

Специфічних заходів профілактики поліпів шлунка на цей час не існує. Профілактичні заходи мають бути насамперед спрямовані на запобігання розвитку та прогресування гастриту, своєчасну діагностику, адекватну терапію, проведення антихелікобактерних заходів, оскільки саме хронічний гастрит є провідною причиною розвитку і прогресування поліпів шлунка.

Основними заходами профілактики запальних захворювань шлунка є збалансоване харчування, дотримання режиму харчування, обмеження куріння і прийому алкогольних напоїв, уникнення безконтрольного прийому лікарських препаратів, таких як анальгетики, нестероїдні протизапальні засоби, жарознижувальні препарати. Хворим, у яких вже діагностовано поліп шлунка, прийом препаратів групи нестероїдних протизапальних засобів категорично протипоказаний.

Після виконання процедури з видалення поліпа хворий потребує дієти, спрямованої на відновлення органа. Якщо була проведена ендоскопічна процедура, то, як правило, реабілітація не забирає багато часу. Повне відновлення слизової оболонки органа відбудеться протягом 20-30 днів. У першу добу після операції пацієнтові слід відмовитися від прийому їжі. Потім необхідно дотримуватися певної дієти, раціон не має містити продукти, які дають хімічне, термічне і механічне подразнення. Це дозволить швидше налагодити роботу травної системи. У період відновлення не рекомендується включати в раціон м'ясо

кашу, свіжу випічку, торти, тістечка, баранину, свинину, яловичину, жирні сорти птиці (качка і гуска). Не слід вживати такі овочі та фрукти, як капуста, редис, інжир, слива, виноград. Забороняється споживання ковбасних виробів, консервів, маринадів, соусів, харчових добавок. Рекомендується вживати розварені каші (гречану, вівсяну, рисову), галетне печиво, суп на слабкому м'ясному бульйоні, м'ясо курки, кролика, індички, телятину. Дозволено вживання бананів і печених яблук, кабачків, буряка, моркви, цвітної капусти, парового омлету, нежирного сиру, нежирної сметани, йогурту.

Своєчасне видалення поліпів робить прогноз перебігу захворювання у пацієнта сприятливим. Однак слід пам'ятати про високу ймовірність повторного виникнення поліпів. Регулярне диспансерне спостереження, своєчасне й адекватне лікування супутньої патології дозволяють швидко виявити рецидив та своєчасно провести видалення нових утворень на ранній стадії малоінвазивними методами. Після видалення поліпів відновлення працездатності хворого відбувається, як правило, у повному обсязі, що сприяє поліпшенню якості життя пацієнта і робить прогноз перебігу захворювання оптимістичним.

Література

1. Власов А.П., Курусин В.М., Полозова Э.И., Лещанкина Н.Ю., Землякова К.В. Полипы и гиперпластические состояния слизистой оболочки желудка, ассоциированные с применением ингибиторов протонной помпы // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — № 2 (часть 3).
2. Новикова А.С., Колесникова И.Ю. Клинико-морфологические особенности полипов желудка / Материалы XXIII Объединенной российской гастро недели // РЖГК. — 2017. — Т. XXVII. — № 5. Прил. 50. — С. 22.
3. Степанов Ю.М., Симонова Е.В. Повышение информативности эндоскопической диагностики предраковых изменений и рака желудка у больных с атрофическим гастритом // Гастроэнтерология. — 2013. — № 4 (50). — С. 23-33.
4. Фирсова Л.Д., Машарова А.А., Бордин Д.С., Янова О.Б. Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки. — М.: Планида, 2011. — 52 с.
5. Никишев В.И. и др. Ведение пациентов с предраковыми состояниями и повреждениями в желудке // Украинский журнал малоинвазивной та эндоскопической хирургии. — 2013. — Т. 17. — № 1. — С. 25-50.
6. Goddard A. Guidelines The management of gastric polyps / A.F. Goddard, R. Badreldin, D.M. Pritchard et al. // Gut. — 2010. — № 59. — P. 1270-1276.

Анкета читателя

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

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?

Чи все ми знаємо про кишкову паличку?

Можливості *Escherichia coli* Nissle 1917 у лікуванні патології кишечника

Кишечник – це унікальний орган людського організму зі своїм неповторним мікросвітом. Завдяки новітнім технологіям людству відкрилися нові знання щодо видового розмаїття мікробіоти шлунково-кишкового тракту, його впливу на розвиток захворювань кишечника. Водночас кишковий мікробіом є ще однією мішенню для лікування багатьох хвороб. Симптоми, які супроводжують патологію кишечника (включаючи як запальні захворювання, так і функціональні розлади), істотно знижують якість життя пацієнтів. Враховуючи сучасні тенденції світової медицини, важливим напрямком лікарської діяльності є підвищення якості життя пацієнта, а не тільки усунення патології. Сьогодні нормальна кишкова мікрофлора розглядається як важливий аспект забезпечення здоров'я всього макроорганізму, а окремі непатогенні компоненти мікробіоти можуть бути використані як ефективні та безпечні засоби лікування при запальних і функціональних захворюваннях кишечника.

Функціональні гастроінтестинальні розлади – це проблема, навколо якої досі тривають дискусії провідних гастроентерологів сучасності. Симптоми, які виникають при цих порушеннях, відомі людству уже давно, проте і сьогодні виникає безліч питань щодо термінології функціональних розладів, їх етіології, патогенезу, діагностики й ефективних методів лікування. Після заснування професорами А. Торсолі й Е. Корразіарі (Італія) та Б. Томпсоном (Канада) громадської організації «Римський фонд» активно вивчається патофізіологія цих порушень, розробляються та удосконалюються класифікації, діагностичні критерії й алгоритми ведення хворих, що стало підставою для створення так званих Римських критеріїв. Результатами роботи «Римського фонду» були 4 версії цих критеріїв (1994, 1999–2000, 2006 та 2016). При цьому найбільш довгоочікуваною подією для всієї медичної спільноти стала офіційна презентація Римських критеріїв IV, яка відбулася у рамках 52-го Американського тижня гастроентерології (м. Сан-Дієго, США). Приводом до оприлюднення нових Римських критеріїв стали результати останніх наукових досліджень, які змінюють уявлення про етіопатогенез функціональних розладів і відкривають нові можливості для їх ефективного лікування.

Найбільш значущим визначенням Римських критеріїв IV стало трактування патогенезу синдрому подразненого кишечника, функціонального запору та функціональної діареї як складного багатоконпонентного механізму, що включає генетичні фактори, порушення вісцеральної чутливості, розлади моторики кишечника, дисрегуляцію центральної нервової системи, порушення бар'єрної функції, постінфекційне запалення та імунну дисфункцію, зміни кишкового мікробіому. Всі ці ланки з'єднані між собою єдиною віссю «головний мозок – кишечник», яка є цілісною нервово-анатомічною та нейрофізіологічною системою. Проте цей ланцюг можна доповнити ще одним компонентом – мікробіомом. Багато вчених погоджуються з тим, що мікробіоту кишечника слід розглядати як самостійний орган травної системи. Знання, отримані за допомогою сучасних методів секвенування, генних досліджень, метаболічного профілювання, зробили доступними нові точки впливу в лікуванні функціональних розладів кишечника, хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту. Відомо, що мікрофлора кишечника має важливе значення у функціонуванні організму-хазіяїна, проте встановити, який саме мікроорганізм відіграє ключову роль, поки не вдалося.

Одним із найбільших відкриттів за останні 10 років стало підтвердження того факту, що при захворюваннях кишечника змінюється видовий склад його мікробіоти. Наприклад, одні штами *Escherichia coli* (*E. coli*) асоціюються із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК) та колоректальним раком, а інші можуть бути використані як пробіотики.

E. coli – це бактерія, яка сьогодні перебуває в центрі уваги багатьох досліджень. Зокрема, увагу вчених привертає особливий штам *E. coli* – Nissle 1917 (EcN). Історія вивчення цієї унікальної бактерії сягає часів Першої світової війни. Німецький вчений та лікар Alfred Nissle виділив EcN із фекалій єдиного у підрозділі здорового солдата, який не «підхопив» дизентерію. Це неабияк зацікавило лікаря та стало приводом для подальших досліджень щодо ролі цього штаму у розвитку кишкових захворювань. У 1916 р. Alfred Nissle помітив, що деякі штами *E. coli* інгібують ріст *Salmonella enterica*. Аналогічний ефект спостерігався і у відношенні інших бактерій (*Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri* та ін.). Цей феномен вчений назвав антагонізмом, а для кількісної оцінки ефекту використовував антагоністичний індекс – співвідношення колоній патогенних бактерій на 100 колоній *E. coli*. Згодом Alfred Nissle вивчав ефективність EcN у лікуванні кишкових захворювань, проводячи дослідження на добровольцях. У публікаціях Alfred Nissle за 1916 р. описано 11 результатів успішного застосування капсул із вмістом EcN.

Минуло 100 років після першої згадки про EcN, проте тільки у кінці XX – на початку XXI ст. вдалося відкрити нові можливості застосування цієї бактерії. Перше велике дослідження, у якому вивчали ефективність застосування препарату із вмістом EcN, було проведено у 1989 р. У ньому взяло участь 1074 пацієнти із функціональними розладами кишечника та ЗЗК. За результатами дослідження, 84% хворих із функціональними розладами та 78% із ЗЗК відмітили значне покращення самопочуття (E. Schütz, 1989). У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, у якому вивчали ефективність пробіотика з вмістом EcN у хворих із синдромом подразненого кишечника, було встановлено, що через 10–11 тижнів його застосування відбувається значне покращення стану пацієнтів порівняно із групою плацебо (W. Kruis et al., 2012).

Висока ефективність пробіотика EcN виявлена при лікуванні осіб із хронічним запором, що підтверджено результатами проведеного подвійного плацебо-контрольованого дослідження, у якому взяло участь 70 хворих із цією патологією. У кінці 4-го тижня лікування частота дефекації у пацієнтів, які отримували препарат EcN, була значно вища (4,9) порівняно із такою у групі плацебо (2,6; $p < 0,001$). Через 8 тижнів лікування препаратом EcN частота дефекації становила 6 разів на тиждень, у той час, як у групі плацебо цей показник зменшився до 1,9 (M. Möllenbrink, E. Bruckschen, 1994).

На українському фармацевтичному ринку та у світі штам EcN представлений пробіотиком Мутафлор (виробник «Ардейфарм ГмБХ», Німеччина). Мутафлор – оригінальний німецький пробіотик, зареєстрований як рецептурний лікарський засіб. Препарат випускається у формі капсул, які містять $2,5\text{--}25 \times 10^9$ живих бактеріальних клітин EcN. Ці споріднені з організмом людини бактерії володіють відмінними властивостями. Зокрема, за допомогою

спеціальних адгезивних органел і джгутиків вони прикріплюються до слизової оболонки товстої кишки та утворюють біоплівки. Протимікробний ефект досягається завдяки формуванню спеціальної протимікробної субстанції (мікроцинів), які відповідають за прямий антагонізм щодо патогенів. Пробіотик Мутафлор інгібує ріст ентероінвазивних та ентеротоксигенних *E. coli* у товстій кишці. На фоні застосування препарату стабілізується бар'єрна функція слизової оболонки. Пробіотик володіє вираженими імуномодулювальними та протизапальними властивостями, що відрізняє його від інших представників цієї фармакологічної групи. Тому окрім функціональних розладів кишечника, а саме хронічного запору, препарат можна використовувати при ЗЗК, зокрема з метою підтримання ремісії у хворих на виразковий коліт (ВК). ЗЗК характеризуються мультифакторною природою, що істотно ускладнює індивідуальний підхід у лікуванні таких пацієнтів. Проте модуляція мікробіоти кишечника спостерігається у всіх пацієнтів із ЗЗК, що доведено у багатьох клінічних дослідженнях і на сьогодні вважається одним із найбільших досягнень у вивченні ЗЗК. Зважаючи на антагоністичні властивості препарату Мутафлор щодо кишкових

патогенів, а також його протизапальну та імуномодулювальну активність, цей лікарський засіб може стати достойною альтернативою 5-аміносаліцилатам для лікування ВК у стадії ремісії.

З урахуванням патофізіологічного зв'язку ВК і мікробіоти кишечника було проведено дослідження, метою якого стало вивчення ефективності пробіотика EcN у підтриманні ремісії. У дослідженні взяли участь 120 пацієнтів із неактивним ВК, які були розділені на дві групи. Пацієнти першої групи отримували стандартну терапію месалазином у дозі 500 мг, пацієнти другої групи – препарат EcN. Через 12 тижнів терапії в обох групах були виявлені аналогічні показники частоти рецидивів (W. Kruis et al., 1997).

Отже, препарат Мутафлор – це пробіотичний засіб з унікальним складом, ефективність і безпечність якого неодноразово підтверджувалися результатами клінічних досліджень у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника як із діареєю, так із запорами, а також у пацієнтів із ВК для досягнення та підтримки ремісії. Водночас його терапевтичний потенціал до кінця ще не розкритий, і EcN має великі перспективи до розширення сфер застосування у сучасній клінічній практиці. Так, окрім обґрунтованого з позицій доказової медицини використання цього пробіотика для лікування функціональних розладів кишечника та ВК у стадії ремісії, сьогодні тривають дослідження щодо можливості застосування EcN як транспортерів хіміотерапевтичних препаратів безпосередньо до пухлини при злоякісних новоутвореннях кишечника.

Підготувала Ілона Цюпа



Мутафлор®

Escherichia coli stratum NISSLE 1917
гастрорезистентні капсули № 20 2,5-25 x 10⁹ КУО

Показаний при закрепах
Рекомендований при неспецифічному виразковому коліті у стадії ремісії

Мутафлор рекомендований:
для підтримання ремісії при ВК
• Австрійським товариством гастроентерологів та гепатологів¹
• Всесвітньою гастроентерологічною організацією

Мутафлор рекомендований:
Австрійським товариством гастроентерологів та гепатологів при закрепах під час вагітності²

1. H. Kuchelmeister, Nuti/Don and 180 Symposium of the Austrian Working Group of IBD (Inflammatory Bowel Disease) of the ÖGGH Z Gastroenterol 2014; 52(4): 376-388.
2. Haidl F/Haemmer, Wolfgang Mielke/Johns Pfeiffer für die Arbeitsgruppe für Funktionsdiagnostik und Psychosomatik am 20.03.2014 Chronische Obstipation im Erwachsenen-Alter

МУТАФЛОР (капсули) (інструкція наведено у скороченому варіанті)
Склад: 1 капс. - *E. coli* штам NISSLE 1917 - $2,5\text{--}25 \times 10^9$ КУО. Показання: хронічний запор; неспецифічний виразковий коліт у стадії ремісії.
Протипоказання: гіперчутливість до інгредієнтів препарату. Побічка дії: Препарат добре переноситься. Можливі подібні випадки алергічної реакції на ефекти. З боку ШКТ на початку терапії – здуття, що як правило проходить після звикання до препарату.
Уважне зберігання: при температурі 2-8°C. Категорія відпуску: за рецептом.

За додатковою інформацією звертайтеся: ТОВ «Бі-фарма» т/ф: (044) 501 69 79, e-mail: info@b-pharma.com.ua
Інформація для спеціалістів охорони здоров'я, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції з медичного застосування.

ARDEYPHARM

Підвищення ефективності лікування дерматозів, асоційованих із патологією ШКТ, шляхом перорального застосування *Escherichia coli* Nissle 1917

Захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) часто асоційовані з дерматозами, зокрема з акне, розацеа або себорейним дерматитом, які погіршують якість життя пацієнта. Спільна особливість цих проявів – еритематозний папульозно-пустульозний висип.

Формування поєднаної патології травного тракту і шкіри, взаємозв'язок, на перший погляд, не пов'язаних між собою захворювань можна пояснити ембріональним походженням, структурно-функціональними особливостями та спорідненістю нейрогуморальної та ендокринної регуляції, а також спільними етіологічними чинниками захворювань як шкіри, так і органів травлення. Захворювання ШКТ – одна з найбільш поширених причин індукування та хронізації дерматозів. Це пов'язано з порушенням всмоктувальної та перетравлювальної функцій кишечника, накопиченням недоокиснених, не повністю перероблених продуктів метаболізму, що не тільки істотно збільшують навантаження на органи виділення, до яких належить шкіра, а й порушують «екологію тіла» індивіда. ШКТ заселяє велика кількість непатогенних, умовно-патогенних, а іноді й патогенних мікроорганізмів. Кишкова мікробіота продукує біологічно активні речовини, продукти життєдіяльності, які за несприятливих умов порушують місцевий імунний захист слизового шару кишечника, що призводить до порушення біоценозів, зокрема балансу мікробних популяцій у кишечнику. А це, у свою чергу, активізує вироблення токсинів і ферментів, які, потрапляючи у кров, впливають на імунні клітини і макрофаги та модифікують імунологічну реактивність організму людини.

Такі дерматози часто асоційовані з кишковими інфекціями або порушенням кишкової мікробіоти. Деякі роди чи види бактерій, наприклад бактерії, фірмікути або біфідобактерії, переважають над іншими, такими як *Escherichia coli* (*E. coli*), лактобацили та ентерококи. Стафілококи, протей та кандиди належать до тимчасової мікрофлори. Склад кишкової мікробіоти визначається переважно характером харчування та видом дієти.

Функція мікробіоти останнім часом перебуває в центрі уваги науковців, оскільки вона відповідає не тільки за підтримання фізіологічної імунної відповіді, а й за метаболічні процеси, пов'язані з резистентністю до інсуліну, ожирінням і розвитком жирової хвороби печінки. Існує також припущення, що дисбаланс кишкової мікрофлори може спричинити дерматози, індуковані надмірною стимуляцією імунної системи.

Наведені дані можуть мати терапевтичне значення, оскільки свідчать про можливість впливу на кишкову мікробіоту з метою її зміни на менш агресивну бактеріальну колонізацію. Одним із прикладів такого впливу є пероральне застосування штаму *E. coli* Nissle 1917 (*EcN*). За допомогою спеціальних адгезивних органел (за типом F-1A, F-1C і фігурних фімбрій) цей штам має здатність приєднуватися до слизової оболонки товстої кишки й створювати мікроколонії, формуючи біоплівки. Вони також є мобільними через наявність джгутиків, що надає їм перевагу в колонізації товстої кишки. Таким чином, ці бактерії посилюють функції слизового бар'єра шляхом взаємодії з імуномодуючими та протизапальними механізмами. *E. coli* Nissle гальмує зростання кількості грам-негативних анаеробних бактерій за рахунок секреції антимікробних речовин (мікроцинів) і сидерофорів, які захоплюють залізо і таким чином запобігають росту певного штаму патогенних мікроорганізмів. Згадана надмірна стимуляція імунної системи через патогенну мікробіоту при дерматозах, асоційованих із захворюваннями кишечника, може проявлятися підвищенням рівнів цитокінів і хемокинів у крові.

При проникненні ендотоксинів із кишечника в мікроциркуляторне русло крізь пошкоджений епітеліальний бар'єр відбувається активація каскаду

запальних реакцій та модуляція імунокомпетентних клітин. Проявами порушення імунного захисту є:

- зміна загальної кількості Т-лімфоцитів;
- зниження активності Т-хелперів і лізоциму;
- підвищення активності Т-супресорів;
- порушення синтезу імуноглобуліну А (IgA), інтерферону- α (INF- α) та цитокінів;
- підвищення проникності судинного і тканинного бар'єрів для токсичних речовин, патогенної та умовно-патогенної мікрофлори (у подальшому);
- транслокація бактерій у системний кровообіг.

При хронічних дерматозах відзначається дисбаланс у системі лімфоцитів із фенотипом Т-хелпер/індуктор із переважанням субпопуляцій Т-хелперів 2 типу (Th2) і відносним зниженням активності Т-хелперів 1 типу (Th1). Зміщення функціональної активності системи лімфоцитів у бік Th2 супроводжується підвищенням рівня інтерлейкінів (IL-2, IL-4, IL-5, IL-8) та зниженням рівня інтерферону- γ (INF- γ) та IL-10 у сироватці крові. Детальне вивчення цитокінів дозволяє отримати дані про функціональну активність різних видів імунокомпетентних клітин, тяжкість запального процесу, його перехід на системний рівень, а також прогнозувати його перебіг.

Цитокіни IL-8 і INF- α притягують мононуклеарні клітини до місця запалення з метою знищення патогенів шляхом активації імунної системи. Для проникнення в організм патогенна мікробіота має пройти крізь слизовий бар'єр, який складається з кількох рівнів захисту. Слиз – це перша перешкода на її шляху: він містить IgA, який інактивує вторгнення бактерій, тому пацієнти з дефіцитом IgA схильні до кишкових інфекцій.

У дослідженні ми оцінили роль IL-8, INF- α та IgA у патогенезі дерматозів, асоційованих із захворюваннями кишечника, і терапевтичний ефект від перорального введення *E. coli* Nissle у таких випадках.

Матеріали та методи

У рандомізованому контрольованому несліпому проспективному клінічному дослідженні взяли участь 82 пацієнти, які мали виражену папульозно-пустульозну екзантему на обличчі. Вони були розділені на дві групи: експериментальну (ЕА) і контрольну (СА). У період між етапом відбору та першим візитом (інтервал – до 4 тижнів) 4 пацієнти та 21 пацієнт ЕА і СА груп відповідно були виключені з дослідження. Велику кількість виключених пацієнтів у контрольній групі можна пояснити тим, що вони не брали участь у протоколі активного лікування із застосуванням *E. coli* Nissle. У результаті відбору у дослідження було включено 37 пацієнтів групи ЕА і 20 – групи СА. Проведено загальний огляд усіх пацієнтів, у тому числі консультацію дерматолога для підтвердження діагнозу дерматозів.

Характеристика	Експериментальна група – ЕА (n=37)	Контрольна група – СА (n=20)
Стать (жіноча)	63%	61%
Стать (чоловіча)	37%	39%
Вік (років)	29 $\pm$ 3,1	28 $\pm$ 2,5
Курці	34%	36%
Оральні контрацептиви (жінки)	4%	5%



Е.Г. Манжалій

З метою основного лікування хронічного дерматозу дієти з переважанням овочів призначено усім учасникам дослідження. Пацієнтам групи СА дерматолог призначив тільки стандартну місцеву терапію, що включала мазі, які містять тетрациклін, стероїди та ретиноїди (Kremgen® і Lokoid®). Пацієнти групи ЕА отримували комбіноване лікування, яке включало стандартну місцеву терапію дерматозів у комбінації з пероральним введенням *E. coli* Nissle 1917 – 1 капсула на добу протягом 4 днів, потім 2 капсули на добу протягом наступного місяця. Одна капсула *E. coli* Nissle 1917 містить 2,5-25 $\times$ 10⁹ колонієутворюючих одиниць (КУО) живих бактерій. Капсули є стійкими до дії шлункового соку і не розчиняються, перш ніж досягнуть термінальних відділів тонкого кишечника. Пацієнтів поінформували про необхідність зберігати засіб у прохолодному місці. Наступний огляд пацієнтів із дерматозами було проведено через місяць лікування.

Терапевтичний ефект від застосування *E. coli* Nissle оцінювали за динамікою зменшення дерматологічних проявів захворювання. Ще одним критерієм була суб'єктивна оцінка хворого щодо переносимості та побічних явищ. Якість життя пацієнта визначали за шкалою, яка включала 4 індексні точки: «хороша», «прийнятна», «погіршена» і «неприйнятна». З метою оцінки імунологічної відповіді проводили диференціацію білих клітин крові (БКК), а також за допомогою імунологічного аналізу визначали рівні IL-8 та INF- α . Для кількісного визначення IgA використовували імунологічний метод. Випорожнення пацієнтів оцінювали за консистенцією, кольором, запахом, вмістом слизу і БКК, а також визначали наявність у них нейтрального жиру, жирних кислот, м'язових волокон і вміст крохмалю. Для кількісної оцінки штамів бактерій використовували стандартні методи.

Етичний дозвіл

Процес лікування був схвалений місцевим етичним комітетом. Усі учасники дослідження були поінформовані про природу дослідження та підписали письмову згоду. Протокол дослідження був затверджений обласним комітетом дослідницької етики.

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SPSS-20. Усі дані у цьому дослідженні були виражені як середнє $\pm$ SD або у відсотках. Тест Колмогорова – Смирнова використовували для аналізу розподілу даних. Усі значення мали параметричний розподіл. Аналіз варіації застосовували для кількох порівнянь; якщо результати були значущими, то проводився тест Тьюкі. Порівняння пов'язаних значень, а саме даних одного

пацієнта до та після лікування, проводилося за допомогою парного t-критерію Стьюдента. Відмінність між групами вважалася значущою при $p < 0,05$.

Результати

Із 123 учасників дослідження з дерматозами 82 пацієнтів мали папульозно-пустульозну екзантему на обличчі. З них 57 пацієнтів віком від 18 до 42 років надали згоду на участь і були включені у дослідження. Тривалість захворювання у них коливалася від 1 до 10 років, а гендерний розподіл був такий: 35 – жінки та 22 – чоловіки. Групу ЕА склали 37 і групу СА – 20 пацієнтів (табл. 1). У всіх пацієнтів спостерігалися характерні прояви еритеми у поєднанні з папульозно-пустульозними елементами. У 22% хворих діагностовано вугрі, у 36% – папулоподібні розацеа, у 57% – себореїний дерматит. У 10% пацієнтів була уражена вся шкіра обличчя. Що стосується первинної кінцевої точки дослідження, то поліпшення дерматологічних проявів було значно більш вираженим у групі ЕА порівняно з групою СА ($p < 0,01$). Через місяць у 32% пацієнтів групи ЕА відзначалося відновлення і у 57% – істотне поліпшення (11% – просте поліпшення), тоді як у групі СА лише у 17% пацієнтів виявлено відновлення та у 39% – істотне поліпшення: 32% – просте поліпшення та 12% – без змін (рис. 1).

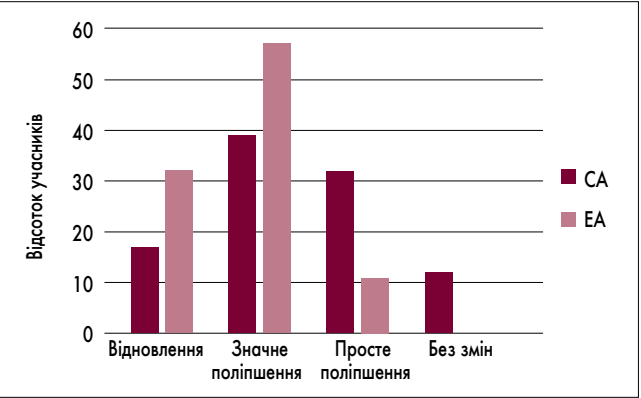


Рис. 1. Оцінка дерматологічних особливостей у пацієнтів обох груп через 1 місяць



Рис. 2. Пацієнтка групи ЕА до і через місяць після лікування. Клінічний приклад пацієнта, якого лікували *E. coli* Nissle: помітно зменшилась вираженість папульозно-пустульозної екзантеми (висипу)

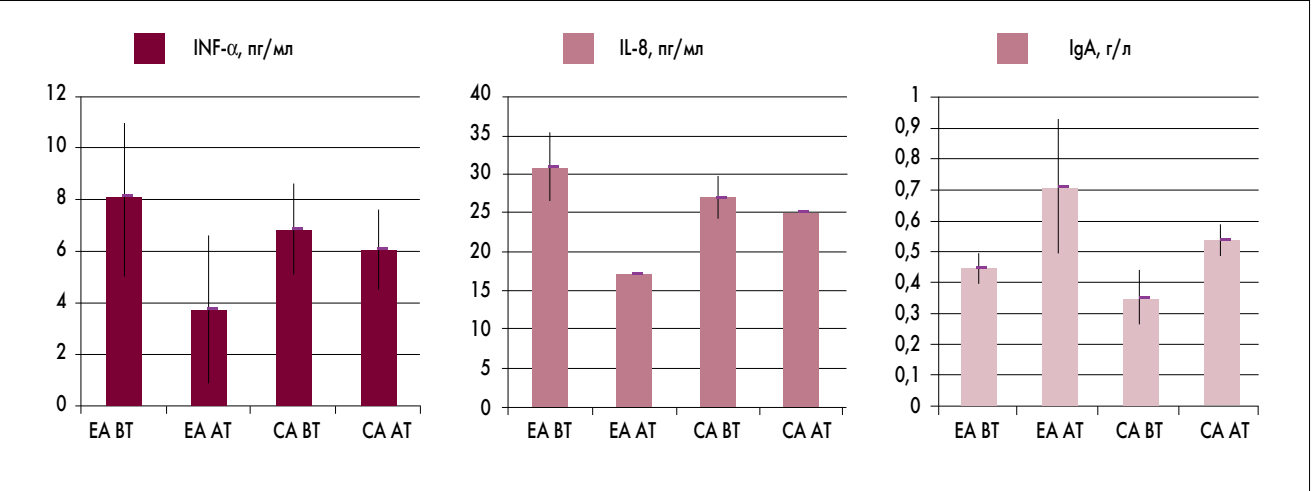


Рис. 3. Нормалізація рівнів INF-α, IL-8 та IgA у сироватці крові в експериментальній групі до (ЕА ВТ) та після лікування (ЕА АТ) та в контрольній групі до (СА ВТ) та після лікування (СА АТ)

Таблиця 2. Рівень INF-α, IL-8 та IgA у сироватці крові до та після лікування <i>E. coli</i> Nissle в експериментальній групі порівняно з контролем						
Групи пацієнтів	INF-α, пг/мл		IL-8, пг/мл		IgA, г/л	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Експериментальна група – ЕА (n=37)	8,07±2,97	3,73±2,88 ^{d, f}	30,8±4,42	17,1±0,65 ^{d, f}	0,45±0,05 ^b	0,71±0,22 ^{d, f}
Контрольна група – СА (n=20)	6,88±1,77	6,12 ±1,53	27,0±2,72	25,2±1,23 ^b	0,35±0,9	0,54±0,05 ^d

Примітки: b – $p < 0,01$; d – $p < 0,001$; f – $p < 0,01$.

Таблиця 3. Зміни флори після лікування *E. coli* Nissle, n (%)

Характеристика мікрофлори	Експериментальна група – ЕА (n=37)		Контрольна група – СА (n=20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
<i>Bifidobacteriaceae</i> >10 ⁷ КУО/г	5 (14%)	29 (79%)*	3 (15%)	3 (15%)
норма <10 ⁷ КУО/г	26 (70%)	7 (19%)*	15 (75%)	14 (70%)
нижче норми відсутня	6 (16%)	1 (2%)*	2 (10%)	3 (15%)
<i>Lactobacteriaceae</i> >10 ⁷ КУО/г	3 (8%)	23 (63%)*	3 (15%)	2 (10%)
норма <10 ⁷ КУО/г	27 (73%)	13 (35%)*	15 (75%)	15 (75%)
нижче норми відсутня	7 (19%)	1 (2%)*	2 (10%)	3 (15%)
Патогенна мікрофлора	27 (73%)	5 (14%)*	16 (80%)	14 (70%)

Примітка: * – $p < 0,01$

Вираженість проявів запального процесу шкіри обличчя зменшувалася у зворотному порядку їх розвитку. Спочатку зменшилися набряк і припухлість, згодом почали зникати папули та еритеми, формування нових пакул і пустул припинилося після зникнення кірок у ділянці ураження та поступового вирівнювання вузлових утворень (рис. 2).

Усі пацієнти обох груп переносили лікування дуже добре, несприятливих подій не зареєстровано. Усі пацієнти групи ЕА вказали на поліпшення якості життя: $1,7 \pm 0,6$ індексних точок ($p < 0,01$). Усі пацієнти групи ЕА оцінили її як «прийнятну» або «хорошу», на відміну від пацієнтів групи СА, які оцінили якість життя так само, як і до лікування, – як «погіршену» ($p > 0,05$). Отже, *E. coli* Nissle показав високу терапевтичну ефективність разом із хорошою переносимістю та відсутністю серйозних побічних реакцій.

У пацієнтів групи ЕА з підвищеним рівнем INF-α спостерігалася тенденція до його зниження, але різниці між цими показниками не була статистично значущою. Низькі рівні IgA у сироватці крові були спочатку зареєстровані у пацієнтів обох груп. Після лікування нормалізація рівня IgA досягнута тільки у групі ЕА (табл. 2 і рис. 3). Так само як і нормалізація рівня IL-8, який був спочатку підвищеним, після лікування досягнута тільки у пацієнтів групи ЕА. Імовірно, це пов'язано з імуномодуючими властивостями *E. coli* Nissle 1917, що знижує рівень міграції нових активованих Т-лімфоцитів в епіцентр запалення. Відповідно, лімфоцитоз зник у 78% пацієнтів групи ЕА, тоді як у групі СА – тільки у 42% (табл. 2 і рис. 3).

Що стосується оцінки випорожнень, то у 82% пацієнтів вони спочатку були неоформленими, сірого кольору, липкої консистенції, з сильним запахом і великою кількістю слизу. Після лікування у 71% учасників

групи ЕА були нормально сформовані випорожнення типового кольору і запаху з невеликою кількістю слизу.

До лікування мікрофлора випорожнень у пацієнтів обох груп характеризувалася меншим вмістом біфідо- та лактобактерій, разом із тим визначено збільшення кількості потенційно патогенних мікроорганізмів: стафілококів, дріжджів, бактероїдів, протей, цитробактеру і клебсіел (табл. 3).

Після терапії із застосуванням *E. coli* Nissle у культурах випорожнень пацієнтів групи ЕА визначено збільшення кількості біфідо- і лактобактерій ($p < 0,01$ для обох видів). Зареєстровано істотне зниження кількості стафілококів, дріжджів, бактероїдів, протей, цитробактеру, клебсіел у 59% хворих групи ЕА порівняно з групою СА, у якій змін не виявлено ($p < 0,01$; табл. 3).

Обговорення

Механізми, через які захворювання кишечника індукують асоційовані з ними дерматози, досі не з'ясовані. У цьому дослідженні ми показали, що дерматози супроводжуються зсувом у бік більш агресивного спектра кишкової мікробіоти. Патогенні мікроорганізми завдяки їх здатності проникати у слизову оболонку активізують імунну систему, внаслідок чого підвищуються рівні IL-8 та INF-α. Це, ймовірно, є причиною індукції дерматозів, оскільки вони притягують мононуклеарні клітини до попередньо утворених уражень шкіри, що призводить до запалення. Вираженість проявів дерматозу істотно зменшується у результаті перорального застосування *E. coli* Nissle.

Питання про те, чи є низькі рівні IgA, зареєстровані у пацієнтів до лікування, наслідком чи причиною інвазії агресивних бактерій, потребує подальшого вивчення.

Окрім встановлених змін розподілу мікробіоти, біоплівка *E. coli* Nissle *per se* може впливати також на консистенцію калу, що можна пояснити її впливом на функції слизового бар'єра. Продукція коротколанцюгових жирних кислот покращує абсорбційні характеристики слизу, зокрема його здатність поглинати воду, що сприяє формуванню більш щільних випорожнень і полегшує їх просування. І, що більш важливо, внаслідок посилення захисних функцій слизового бар'єра збудники не можуть легко проникати крізь нього. Таким чином, застосування *E. coli* Nissle дозволяє запобігти системній активації імунної системи, яка індукує дерматози, асоційовані з кишковою інфекцією.

Отже, штам *E. coli* Nissle є ефективним при хронічних дерматозах, асоційованих з кишковою інфекцією. Він характеризується хорошою переносимістю і відсутністю несприятливих подій. Механізм дії *E. coli* Nissle на кишкову мікробіоту пов'язаний зі зменшенням кількості агресивних бактерій. А це, у свою чергу, покращує імунну відповідь, що характеризується нормалізацією рівнів IgA та IL-8. Тому *E. coli* Nissle можна включати у схеми лікування пацієнтів із дерматозами, асоційованими з кишковою інфекцією.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується у скороченні.

Manzhali E., Hornuss D., Stremmel W. Intestinalborne dermatoses significantly improved by oral application of Escherichia coli Nissle 1917. World J Gastroenterol 2016; 22(23): 5415-5421.

К.О. Просолєнко, к. мед. н., доцент кафедри, **К.А. Лапшина**, асистент, кафедра внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету; **А.М. Черняк**, к. мед. н., завідувач відділення гастроентерології та терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Сучасні погляди на діагностику та лікування аутоімунного гепатиту

Незважаючи на те що після впровадження у клінічну практику діагнозу «аутоімунний гепатит» (АІГ) минуло кілька десятиліть, діагностика та лікування захворювання, як і раніше, пов'язані зі значними труднощами. Це зумовлено двома основними причинами. По-перше, АІГ – порівняно рідкісне захворювання, а по-друге – досить гетерогенне. АІГ може мати як практично непомітний субклінічний перебіг, так і гострий, іноді зі швидким розвитком тяжкої печінкової недостатності (ПН). Ця патологія може бути пов'язана з цілою низкою інших захворювань печінки, зокрема холестатичними – первинним біліарним холангітом (ПБХ) або первинним склерозуючим холангітом (ПСХ), а також із вірусним гепатитом та іншими хворобами печінки.



К.О. Просолєнко

Сьогодні у лікуванні АІГ Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України рекомендує використовувати сучасні європейські та міжнародні рекомендації. Актуальними є рекомендації Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) 2010 року та рекомендації Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки (EASL) 2015 року.

АІГ – хронічне захворювання печінки, що уражує переважно жінок і характеризується перипортальним гепатитом, гіпергаммаглобулінемією, наявністю циркулюючих аутоантител, зв'язком із лейкоцитарними антигенами людини (HLA DR3 і DR4) та сприятливою відповіддю на імуносупресивну терапію [5]. Без лікування захворювання часто призводить до розвитку цирозу, ПН та смерті.

На початку 1950-х рр. шведський лікар Waldenstrom, а згодом Kunkel описали новий вид хронічного гепатиту з певними особливостями перебігу та системними проявами. У 1955 р. у таких пацієнтів виявлено лабораторні маркери червоного вовчака, на підставі чого Маскав в 1956 р. запропонував використовувати для позначення цього виду гепатиту термін «вовчаковий гепатит». Через кілька років цей термін замінено на «аутоімунний гепатит», цей термін упроваджений у науковий обіг Міжнародною групою з вивчення АІГ (IAIHG) у 1990-ті рр. та використовується дотепер [19].

АІГ вважається рідкісним захворюванням, його поширеність у європейській популяції становить 16-18 випадків на 100 тис. населення [1, 35]. АІГ утворює частіше зустрічається у жінок. Останнім часом спостерігається зростання захворюваності як серед жінок, так і чоловіків. Випадки АІГ реєструють у різних популяціях та в усіх вікових категоріях, найчастіше у пубертаті та у проміжку між 30 та 60 роками. За даними датського епідеміологічного дослідження, відзначається значне зростання захворюваності АІГ. Наприклад, поширеність АІГ у Данії за період із 1994 по 2012 р. зросла майже удвічі, сягнувши у 2012 р. показника 24 випадки на 100 тис. населення (35 на 100 тис. серед жінок) [18]. Дані щодо поширеності АІГ в Україні відсутні. За оцінками нещодавно проведених досліджень, у структурі захворюваності збільшилась частка пацієнтів старшої вікової групи (>65 років) [7].

Клінічні особливості

Спектр клінічних проявів АІГ – різноманітний: від відсутності виражених проявів ураження печінки до тяжкої форми, яка є практично ідентичною гострому або блискавичному вірусному гепатиту [20]. Дійсно, у приблизно 25% пацієнтів на момент звернення за медичною допомогою спостерігаються гострі прояви АІГ, подібні за фенотипом до гострого гепатиту іншої етіології [1, 31]. Гострі прояви АІГ можуть зумовлювати 2 клінічні форми. Одна з них – загострення хронічного АІГ (недіагностованого або неправильно діагностованого АІГ), інша – істинний гострий АІГ без хронічних гістологічних змін (гостра форма АІГ) [31].

Діагностику захворювання може ускладнити те, що у деяких пацієнтів із гострими проявами АІГ рівень імуноглобуліну G (IgG) не підвищується, а антитіла до гладеньких м'язів (SMA) за даними першого скринінгу не визначаються, у зв'язку з чим клініцист може і не запідозрити АІГ [20]. У таких випадках доцільно виконати більш широке та більш чутливе серологічне дослідження на маркери аутоімунного ураження печінки.

Слід підкреслити, що у деяких випадках аутоантитіла можуть визначатися лише через кілька місяців після

початку захворювання. Потрібно враховувати те, що гострі прояви АІГ можуть переходити у гостру ПН (хоча це і рідко трапляється). Встановлення діагнозу АІГ як причини гострого гепатиту і/або блискавичної ПН має важливе значення, оскільки несвоєчасна діагностика і зволікання із призначенням лікування погіршують прогноз АІГ, тоді як своєчасна терапія із застосуванням кортикостероїдів дозволяє уникнути трансплантації печінки (ТП) [9, 24].

З іншого боку, майже у третині випадків спостерігається безсимптомний початок захворювання з поступовим прогресуванням без вираженої симптоматики. Діагноз АІГ зазвичай встановлюють у ході обстеження пацієнта з приводу незрозумілого підвищення активності сироваткових трансамініз [15, 35]. Однак на момент встановлення діагнозу приблизно 30-50% хворих вже мають пізню стадію з цирозом, який пов'язаний з меншою загальною тривалістю життя незалежно від наявності симптомів [26, 35]. Останній факт, поряд із гістологічними ознаками хронічного ураження печінки у біопсійному матеріалі, у частини пацієнтів із гострими проявами АІГ означає наявність субклінічного процесу протягом тривалого часу [24]. Це належить до основних труднощів у діагностиці, оскільки появі симптомів захворювання часто передують його субклінічний перебіг, а з іншого боку, після перших проявів можливі тривалі періоди субклінічного перебігу.

Обґрунтованість поділу АІГ на підтипи у цей час є предметом дискусій [20]. Залежно від визначених аутоантител захворювання класифікують на 2 або 3 підтипи. Спочатку було запропоновано виділити два основні підтипи – АІГ-1 та АІГ-2 (табл. 1) [5]. АІГ-1 характеризується наявністю антинуклеарних антител (ANA) і/або антител до гладеньких м'язів (SMA) [13, 21]. АІГ-2 – наявністю специфічних антител 1 типу до мікросом печінки/нирок (анти-LKM1) або, рідше, анти-LKM 3 типу (анти-LKM3) і/або антител до цитозольного антигену печінки 1 типу (анти-LC1) [13, 17]. Спочатку цей поділ ґрунтувався тільки на визначенні циркулюючих антител, але згодом були описані також інші відмінності між різними підтипами АІГ. Визначення аутоантител до розчинних печінкових антигенів (анти-SLA) – антител анти-SLA/LP, які є ідентичними раніше описаним антитілами до білків печінки/підшлункової залози (анти-LP), дозволило виділити 3 підтип – АІГ-3 (табл. 2) [22]. Відмінності між АІГ-1 та АІГ-3 виражені менше, ніж відмінності між АІГ-1 та АІГ-2. Деякі автори відзначають більш тяжкий перебіг захворювання і необхідність імуносупресії протягом усього життя у більшості, якщо

не у всіх пацієнтів із АІГ-3 [22]. Отже, згідно з останніми європейськими рекомендаціями, виділяють 3 підтипи АІГ.

АІГ асоційований з широким спектром інших аутоімунних або імунно-опосередкованих захворювань [32]. Оскільки у пацієнтів з АІГ часто зустрічаються супутні аутоімунні захворювання, доцільним є проведення більш ґрунтовного обстеження на наявність інших аутоімунних захворювань, особливо аутоімунного тиреоїдиту, як на етапі встановлення діагнозу, так і регулярно протягом диспансерного спостереження [32]. Аутоімунні захворювання може мати не тільки пацієнт з АІГ, вони з більш високою частотою зустрічаються у родичів першого ступеня спорідненості таких хворих, тому існує необхідність у ретельному аналізі сімейного анамнезу.

Лабораторні показники

Біохімічний профіль захворювання характеризується переважно картиною гепатиту зі збільшенням рівнів амінотрансфераз та білірубину, починаючи від незначного до понад 50-кратного перевищення верхньої межі норми, а також із нормальною або помірно підвищеною активністю показників холестази [13, 19]. Однак ступінь підвищення активності аланінамінотрансферази (АЛТ) не відображає гістологічну тяжкість АІГ. За результатами нещодавно проведених досліджень встановлено, що у пацієнтів з АІГ поряд зі збільшенням активності амінотрансфераз може спостерігатися підвищення активності гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ), але не лужної фосфатази (ЛФ), причому цей показник можна використовувати як незалежний прогностичний фактор [26].

З огляду на хвилеподібний перебіг захворювання активність амінотрансфераз і ГГТ може спонтанно нормалізуватися (спонтанна біохімічна ремісія), попри збереження гістологічних ознак запальної активності, а іноді й вираженого запалення. Такі спонтанні біохімічні ремісії мають критичне значення, оскільки іноді вони призводять до несвоєчасного встановлення і/або недооцінки діагнозу.

Підвищення рівня γ-глобуліну або IgG у сироватці крові спостерігається майже у 85% пацієнтів з АІГ, навіть за відсутності цирозу [2]. У 25-39% пацієнтів із гострим початком захворювання показники рівня IgG – у межах норми [36]. Високий рівень IgG – це відмінність, оскільки зазвичай показники рівнів IgA і IgM – у межах норми [13]. Нормалізація активності амінотрансфераз і рівня IgG є діагностичним маркером повної біохімічної ремісії [21].

Таблиця 1. Особливості перебігу різних підтипів АІГ

Підтип	Особливості перебігу
АІГ-1	- найбільш поширений тип АІГ (близько 90% випадків); - визначаються ANA, SMA або анти-SLA/LP; - асоціація з HLA DR3, DR4 і DR13; будь-який вік на момент появи клінічних і гістологічних проявів різного ступеня тяжкості; - рідко – неефективність лікування, однак варіабельна частота рецидивів після відміни препаратів і різна потреба у тривалій підтримувальній терапії
АІГ-2	- до 10% випадків АІГ; - визначаються анти-LKM1, анти-LC1, рідко – анти-LKM3; - асоціація з HLA DR3 і DR7; починається зазвичай у дитинстві та молодому віці; - клінічно і гістопатологічно зазвичай характеризується гострим тяжким перебігом; - лікування у багатьох випадках є неефективним; - часто виникають рецидиви після відміни препаратів; - дуже часто виникає потреба у тривалій підтримувальній терапії
АІГ-3	- визначаються SLA/LP; - часто визначаються антитіла Ro-52; - перебіг може бути більш тяжким, ніж при АІГ-1; - в іншому – аналогічний перебігу АІГ-1

Таблиця 2. Діагностичні критерії АІГ (IAIHG, 1999)	
Достовірний діагноз АІГ	Ймовірний діагноз АІГ
Нормальний рівень α1-антитрипсину	Частковий дефіцит α1-антитрипсину
Нормальний рівень церулоплазміну	Діагностично незначимий рівень церулоплазміну/міді
Нормальний рівень заліза і феритину	Діагностично незначимі зміни рівня заліза і/або феритину
Відсутня активна інфекція, спричинена вірусами гепатиту А, В, С	Відсутня активна інфекція, спричинена вірусами гепатиту А, В, С
Щоденне споживання алкоголю <25 г	Щоденне споживання алкоголю <50 г
Відсутність в анамнезі недавнього прийому гепатотоксичних препаратів	Відсутність в анамнезі недавнього прийому гепатотоксичних препаратів
Переважає підвищена активність АСТ/АЛТ	Переважає підвищена активність АСТ/АЛТ
Рівень γ-глобулінів або IgG > 1,5×ВМН	Гіпергаммаглобулінемія будь-якого ступеня
ANA, SMA, анти-LKM1 >1:80 у дорослих і >1:20 у дітей	ANA, SMA, анти-LKM1 >1:40 у дорослих
AMA відсутні	Наявність інших аутоантитіл
Гістологія печінки: • перипортальний гепатит, помірний або тяжкий; • відсутність ураження біліарного дерева, гранульом або виражених змін, характерних для іншого захворювання	Гістологія печінки: • перипортальний гепатит, помірний або тяжкий; • відсутність ураження біліарного дерева, гранульом або виражених змін, характерних для іншого захворювання

Аутоантитіла

Специфічні аутоантитіла – основний лабораторний показник АІГ. Реакція непрямой імунофлюоресценції (РНІФ) – найкращий та оптимальний метод визначення аутоантитіл у повсякденній практиці [34], за винятком анти-SLA/LP. Водночас AMA можна легко визначити шляхом попереднього РНІФ-скринінгу, що допомагає встановити поєднання або варіантні форми АІГ-ПБХ. Сироватку слід титрувати. При виконанні РНІФ у дорослих значним титром вважається 1:40 і вище. Інші імуногістохімічні методи, зокрема твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) або імуноблотинг, можна використовувати для визначення таких антитіл, як анти-LKM1, анти-LKM3, анти-LC1 та анти-SLA/LP.

ANA і SMA – маркери АІГ-1, який зустрічається у 75-90% пацієнтів [33], однак вони не є специфічними і мають широкий діапазон гетерогенності, а також широкий спектр титрів. Незважаючи на те що цільовий антиген чітко встановлений, ні анти-LKM1, ні анти-LC1 не є специфічними для АІГ. Вони описані у невеликій частині (5-10%) дорослих і дітей із хронічним гепатитом С [16].

Анти-SLA/LP – єдине специфічне для АІГ аутоантитіло, тому має високу діагностичну значимість. Анти-SLA/LP визначаються приблизно у 30% пацієнтів з АІГ і частіше пов’язані з наявністю звичайних аутоантитіл, нерідко – анти-Ro-52 [25], але іноді їх виявляють як єдине антитіло. Наявність цих антитіл дозволяє виявити пацієнтів із більш тяжким ураженням печінки [11], хоча їх прогностична значимість однозначно не встановлена [25]. AMA – специфічний серологічний маркер ПБХ – іноді виявляється у пацієнтів із класичним фенотипом АІГ без ознак ПБХ (у 8-12% хворих) і може бути показником наявності ПБХ як супутнього або основного захворювання [12]. Так чи інакше, групування та лікування пацієнтів слід здійснювати відповідно до клінічних даних.

Гістологія

Необхідною умовою для встановлення діагнозу АІГ є дані біопсії печінки [3]. Гістологічне дослідження слід проводити не тільки з метою діагностики, а й для вибору тактики лікування. За відсутності протипоказань його слід виконати до початку лікування [3]. Типова гістологічна картина АІГ передбачає наявність кожної з таких ознак: перипортального гепатиту, лімфоплазмоцитарного інфільтрату в портальних трактах, який поширюється на дольки, емперіполез (активне проникнення однієї клітини у більшу клітину без пошкодження останньої) та формування гепатоцитарних розеток.

Діагноз АІГ, як правило, ґрунтується на аналізі типових проявів захворювання і виключенні інших причин хронічного ураження печінки (табл. 2) [3].

Група експертів IAHG у 1993 р. кодифікувала діагностичні критерії АІГ і діагностичну систему їх кількісної оцінки [19]. У 1999 р. їх переглянули [3], а нещодавно у спрощеному вигляді запропонували для повсякденного застосування у клінічній практиці (табл. 3) [13].

Очевидні прояви захворювання дозволяють запідозрити АІГ, а застосування вказаних критеріїв – встановити діагноз [19]. На жаль, у багатьох випадках виникають

труднощі у діагностиці. Таких пацієнтів рекомендовано направляти до гепатолога, який має досвід діагностики та лікування АІГ. У пацієнтів із безсимптомним початком і поступовим прогресуванням захворювання без виражених симптомів діагноз ґрунтується, головним чином, на лабораторних даних. Таким чином, план обстеження пацієнтів з АІГ включає такі основні елементи, як визначення органонеспецифічних аутоантитіл та типової або характерної гістологічної картини за відсутності маркерів вірусного гепатиту. Дані гістологічного дослідження також є підставою для встановлення діагнозу.

Лікування АІГ

Мета лікування АІГ – досягнення повної ремісії захворювання та запобігання прогресуванню ураження печінки. Для цього необхідна практично постійна підтримувальна терапія або індукція стійкої ремісії з подальшою відміною лікування.

Сучасні схеми імуносупресивної терапії засновані на результатах досліджень, опублікованих понад 20-30 років тому [5, 8, 30]. У ході цих досліджень встановлено, що раніше не лікований помірний або тяжкий АІГ характеризується дуже поганим прогнозом, а імуносупресивна терапія покращує біохімічні показники функції печінки, зменшує вираженість симптомів та продовжує життя пацієнтів.

Сумнівною виглядає користь імуносупресивної терапії в аспекті поліпшення результатів лікування у пацієнтів похилого віку без клінічних проявів зі слабкою некрозапальною активністю за даними біопсії печінки, тому тактика лікування у таких випадках чітко не регламентована. Зниження ризику субклінічного прогресування захворювання та його переходу у клінічно виражену форму, а також досягнення повної або стійкої відповіді на лікування переважує пов’язані з ним побічні ефекти.

Однак слід визнати, що нелікований АІГ часто характеризується хвилеподібним непрогнозованим перебігом і у значної частини пацієнтів без клінічних проявів симптоми з’являться у подальшому [15], з можливим його прогресуванням до термінальної стадії ураження печінки [5]. Хвилеподібний перебіг захворювання і ризик субклінічного прогресування зумовлюють необхідність регулярного обстеження, у тому числі виконання біопсії печінки, тих пацієнтів із легкою формою хвороби, які не отримують лікування та у яких спостерігаються зміни активності АЛТ і/або рівня IgG.

Лікування пацієнтів із клінічними проявами АІГ та з вираженим фіброзом/цирозом необхідно розпочинати відразу, оскільки ці показники є негативними прогностичними факторами [2, 15]. З огляду на прогресуючий характер АІГ та ефективність імуносупресивної терапії рекомендовано проводити лікування усіх пацієнтів з активним захворюванням. Слід наголосити, що навіть за наявності вираженого фіброзу та цирозу у результаті успішного лікування можна досягти значного регресу склеротичних змін.

Окрім поданого вище, ведення пацієнтів з АІГ передбачає своєчасне розпізнавання позапечінкових проявів і симптомів асоційованих із АІГ аутоімунних захворювань, а також спостереження на предмет специфічних для цього захворювання і пов’язаних з лікуванням

Таблиця 3. Спрощені діагностичні критерії АІГ (IAIHG)		
Ознака/показник	Дискримінатор	Оцінка
ANA або SMA+	≥1:40	+1 ^a
ANA або SMA+	≥1:80	+2 ^a
або LKM+	≥1:40	+2 ^a
або SLA/LP+	Будь-який титр	+2 ^a
Рівень IgG або γ-глобулінів	>ВМН >1,1×ВМН	+1 +2
Гістологія печінки (наявність гепатиту – необхідна ознака)	Відповідає АІГ Типова для АІГ Нетипова для АІГ	+1 +2 0
Відсутність вірусного гепатиту	Ні Так	0 +2
Примітки та критерії оцінки: достовірний діагноз АІГ: ≥7, ймовірний діагноз АІГ: ≥6. ^a Додавання балів для кожного з визначених антитіл (максимум 2 бали). Типова гістологічна картина АІГ передбачає наявність кожної з таких ознак: перипортального гепатиту, лімфоцитарного/лімфоплазмоцитарного інфільтрату в портальних трактах, який поширюється на дольки, емперіполезу (активне проникнення однієї клітини у більшу клітину без пошкодження останньої) і формування гепатоцитарних розеток. Гістологічна картина, яка відповідає АІГ: хронічний гепатит із лімфоцитарною інфільтрацією без всього комплексу типових проявів. Нетипова картина – наявність ознак іншого захворювання, наприклад стеатогепатиту.		

ускладнень. У деяких випадках не потребують лікування тільки хворі зі спонтанною ремісією. Таких пацієнтів слід активно спостерігати та проводити обстеження кожні 3-6 міс.

Для лікування пацієнтів з АІГ застосовують комбінацію преднізо(ло)н + азатіоприн, яка відрізняється найбільш сприятливими характеристиками, поєднуючи високу ефективність і мінімальні побічні ефекти.

Незважаючи на те що ефективність монотерапії преднізоном і комбінації преднізон + азатіоприн вважають однаковою [21], краще призначати комбіновану терапію першої лінії, особливо у пацієнтів із високим ризиком побічних ефектів (у постменопаузі, з остеопорозом, лабільним цукровим діабетом, лабільною гіпертензією, емоційною нестабільністю та ожирінням). Для жінок молодого віку важливим аспектом низького комплаєнсу є збільшення маси тіла і поява косметичних дефектів внаслідок лікування кортикостероїдами, що може негативно позначитися на результатах лікування.

Таблиця 4. Схеми лікування дорослих пацієнтів з АІГ (маса тіла 60 кг)		
Тиждень	Преднізолон, мг/добу	Азатіоприн, мг/добу
1-й	60 (=1 мг/кг маси тіла)	–
2-й	50	–
3-й	40	50
4-й	30	50
5-й	25	100 ^a
6-й	20	100 ^a
7-8-й	15	100 ^a
8-9-й	12,5	100 ^a
3 10-го	10	100 ^a
Примітка: зменшення дози преднізолону до 7,5 мг/добу за умови нормалізації активності амінотрансфераз і через 3 міс – до 5 мг/добу, із наступною відміною через 3-4-місячні інтервали залежно від факторів ризику і відповіді на лікування; а – азатіоприн 1-2 мг/кг маси тіла.		

Рекомендовані режими дозування преднізолону та азатіоприну представлені у таблиці 4 [5]. Лікування азатіоприном можна розпочинати в будь-якій ситуації, якщо у пацієнта рівень білірубіну нижче 100 мкмоль/л. Початкова доза азатіоприну становить 50 мг/добу. Підвищують початкову дозу, враховуючи наявність побічних ефектів та відповідь на підтримуючу дозу 1-2 мг/кг маси тіла. Азатіоприн слід застосовувати обережно у пацієнтів із цитопенією, злоякісними новоутвореннями, дефіцитом тіопуринметилтрансферази (ТМТ), а також у вагітних. У цих ситуаціях необхідно індивідуально оцінювати співвідношення ризику і користі.

Крім класичного режиму преднізолон + азатіоприн, запропоновано кілька модифікацій, що використовуються у клінічній практиці декількох спеціалізованих центрів.

Ще одна обґрунтована раціональна стратегія – відстрочене застосування азатіоприну. Лікування починають із монотерапії преднізоном. Відстрочене застосування

К.О. Просолєнко, к. мед. н., доцент кафедри, **К.А. Лапшина**, асистент, кафедра внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету; **А.М. Черняк**, к. мед. н., завідувач відділення гастроентерології та терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Сучасні погляди на діагностику та лікування аутоімунного гепатиту

Продовження. Початок на стор. 46.

азатіоприну (здебільшого приблизно на 2 тижні) може виявитися доцільним у лікуванні пацієнтів з АІГ, оскільки, з одного боку, дозволяє вирішити питання зі встановленням діагнозу, а з іншого — уникнути діагностичної дилеми розмежування азатіоприн-індукованої гепатотоксичності та первинної відсутності відповіді на початкову терапію. Гепатотоксична дія азатіоприну спостерігається рідко, проте у пацієнтів із пізньою стадією ураження печінки частота цього побічного ефекту підвищується [20]. Загалом при АІГ терапію слід коригувати залежно від відповіді, режими лікування мають бути індивідуалізовані залежно від ефективності та переносимості терапії.

Найбільш бажаний результат лікування пацієнтів із АІГ — повна клінічна, біохімічна та гістологічна ремісія захворювання зі стійкою відповіддю після закінчення терапії. Однак у більшості хворих цієї мети досягти не вдається. У 80-90% пацієнтів активність амінотрансфераз після початку імуносупресивної терапії швидко знижується. Приблизно у 20% пацієнтів стійка ремісія після припинення імуносупресивної терапії досягається шляхом застосування обмеженої за тривалістю терапії (медіана спостереження понад 6 років) [10], причому цей показник можна покращити, якщо перед відміною лікування використовувати більш суворі критерії. Первинна неефективність імуносупресивної терапії спостерігається лише у невеликій частини хворих з АІГ.

У разі відсутності відповіді на лікування (або дуже слабкої відповіді) необхідно переглянути діагноз і/або проаналізувати дотримання пацієнтом режиму лікування. Наприклад, високий ризик неефективності лікування спостерігається в осіб молодого віку неєвропейського походження з гострим або блискавичним початком та проявами зливного некрозу у тканини печінки [23, 37]. Пацієнтів із ПН і відсутністю відповіді у вигляді зниження рівня білірубіну та індексу MELD на тлі лікування слід своєчасно направити у центр із трансплантації, оскільки без ТП захворювання з такими проявами характеризується високою смертністю [37].

У пацієнтів із неповною відповіддю, незважаючи на повторне підтвердження діагнозу і дотримання режиму лікування, слід підвищити дозу преднізолону та азатіоприну або призначити інші препарати (мофетил мікофенола, такролімус, циклофосфан або інші цитостатики). У пацієнтів із непереносимістю азатіоприну препаратом вибору другої лінії терапії є мофетил мікофенола (ММФ). Альтернативний варіант — застосування 6 меркаптопурину або 6 тіогуанінових нуклеотидів при непереносимості азатіоприну.

Пацієнтів із гострим тяжким АІГ слід починати лікувати якомога раніше високими дозами кортикостероїдів внутрішньовенно (≥ 1 мг/кг маси тіла). Відсутність поліпшення протягом кількох днів є показанням до включення пацієнта в лист очікування для першочергової ТП.

Біохімічну ремісію вважається нормалізація рівнів IgG та амінотрансфераз. Гістологічну ремісію вважається нормальна гістологічна картина або мінімальні прояви гепатиту (Індекс активності гепатиту — ІАГ < 4).

Тривалість імуносупресивної терапії має становити мінімум 3 роки і не менше 24 міс після повної нормалізації рівнів IgG та амінотрансфераз. У разі недосягнення біохімічної ремісії лікування продовжують. Якщо біохімічна ремісія зберігається протягом більш ніж 2 роки, перед припиненням лікування слід провести біопсію печінки. Якщо гістологічна активність захворювання зберігається (ІАГ > 3), лікування не припиняють.

Лише у деяких випадках ремісія зберігається без проведення підтримувальної терапії. Рецидив найчастіше виникає протягом 12 міс після припинення лікування, однак він можливий і через кілька років. Тому після відміни терапії пацієнтів слід активно спостерігати. Диспансерне спостереження таких хворих здійснюється протягом усього життя. У разі рецидиву підвищенню

рівня IgG може передувати підвищення активності амінотрансфераз.

У разі рецидиву або загострення захворювання застосовують такі самі дози кортикостероїдів, як і при індукційному режимі. Своєчасне виявлення рецидиву дозволяє застосовувати більш низькі дози імунодепресантів для досягнення повної ремісії. У разі рецидиву захворювання після адекватної імуносупресії та відміни препаратів або у разі загострення на тлі адекватної підтримувальної терапії імуносупресивна терапія має бути постійною. У пацієнтів із легкою формою захворювання і непереносимістю азатіоприну можна застосовувати монотерапію преднізолоном.

Дозу препаратів при підтримувальній терапії слід підбирати таким чином, щоб забезпечити стабільну ремісію з нормалізацією рівнів IgG та амінотрансфераз. Частоту рецидивів після відміни преднізолону можна зменшити шляхом застосування азатіоприну в дозі до 2 мг/кг/добу.

У пацієнтів без цирозу як індукційну терапію можна застосовувати комбінацію будесониду з азатіоприном. Ця комбінація рекомендована пацієнтам із супутніми захворюваннями, які можуть загостритися на тлі лікування преднізо(ло)ном. Довгострокові дані щодо ефективності та безпеки будесониду при АІГ відсутні. У пацієнтів із відповіддю на преднізо(ло)н, але з тяжкими специфічними для кортикостероїдів побічними ефектами за умови, якщо азатіоприн у достатній дозі не забезпечує підтримання ремісії, рекомендовано замінити преднізо(ло)н на будесонид.

Моніторинг ефективності лікування

До початку терапії комбінацією преднізолон + азатіоприн необхідно провести обстеження пацієнта за основними клінічними та лабораторними показниками, у подальшому протягом перших 4 тижнів лікування ці показники слід регулярно контролювати. Після зменшення дози кортикостероїдів інтервал між обстеженнями можна збільшити до 1-3 міс.

Перед початком терапії кортикостероїдами необхідно виміряти щільність кісткової тканини. Усі пацієнти, які отримують кортикостероїди, мають приймати вітамін D і препарати кальцію. У пацієнтів із неповною відповіддю на прийом будесониду рекомендовано замінити його на преднізо(ло)н (початкова доза > 20 мг/добу).

У деяких пацієнтів можна не досягти повної відповіді, тому метою лікування має бути мінімальна можлива біохімічна активність із мінімумом побічних ефектів. У таких випадках може виникнути потреба у гістологічному контролі ефективності лікування і/або прогресування захворювання.

Пережесний синдром ПБХ і АІГ

Через відсутність кодифікованого підходу до діагностики дані щодо поширеності цієї форми варіюють. Загалом вважається, що поширеність варіанта АІГ-ПБХ становить 8-10% серед дорослих із діагнозом ПБХ або АІГ [14]. Сьогодні для діагностування варіанта АІГ-ПБХ найчастіше застосовують Паризькі критерії — наявність не менше 2 із 3 основних критеріїв кожного захворювання.

Для ПБХ:

- 1) активність ЛФ $\geq 2 \times$ ВМН або ГГТ $\geq 5 \times$ ВМН;
- 2) наявність АМА;
- 3) виражені ураження жовчних проток у біопсії препарату печінки.

Для АІГ:

- 1) активність АЛТ $\geq 5 \times$ ВМН;
- 2) рівень IgG $\geq 2 \times$ ВМН у сироватці крові або наявність SMA;
- 3) помірний або виражений перипортальний або перисептальний лімфоцитарний дрібновогнищевий ступінчастий некроз у біопсії препарату печінки [5].

Встановлено, що критерії, чітко визначені Chazouilleres та співавт. [5], з високою чутливістю (92%) і специфічністю (97%) дозволяють виявити пацієнтів із клінічним

діагнозом варіанта АІГ-ПБХ. У рекомендаціях зазначено, що можливість наявності цього варіанта завжди слід враховувати, якщо діагностований ПБХ слабо реагує на застосування урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), оскільки це пов'язано з вибором особливої тактики лікування (наприклад, імуносупресії) [5]. Одночасна наявність ознак обох захворювань — звичне явище, проте зауважимо, що в окремих випадках початок АІГ за часом не відповідає розвитку ПБХ, який зазвичай розвивається раніше. Проте у більшості випадків можна встановити домінуюче захворювання — це переважно ПБХ [4].

За наявності ознак ПБХ і АІГ перебіг захворювання є більш тяжким, ніж при звичайному ПБХ, і характеризується вищою частотою поширеного фіброзу на момент встановлення діагнозу (навіть у пацієнтів молодого віку). У більшості публікацій відзначається також більш несприятливий прогноз у таких випадках стосовно біохімічної відповіді на прийом УДХК, прогресування фіброзу і смерті, пов'язаної з ПН [6]. Незважаючи на відсутність контрольованих досліджень, у рекомендаціях EASL на підставі результатів невеликих досліджень зазначено про необхідність додавання кортикостероїдів (преднізолону або будесониду) або на момент встановлення діагнозу варіантного синдрому, або у разі недостатньої біохімічної відповіді після 3 міс застосування УДХК [29].

Нещодавно опубліковано результати масштабного багатоцентрового дослідження за участю 88 пацієнтів, у ході якого 30 хворих як терапію першої лінії отримували УДХК, 58 — комбінацію УДХК та імунодепресантів (преднізон $\pm$ азатіоприн). У пацієнтів із помірним перипортальним гепатитом ефективність монотерапії УДХК і комбінованої терапії стосовно біохімічної відповіді була подібною (80%), тоді як у хворих із тяжким гепатитом ефективність монотерапії УДХК була значно нижчою (14 vs 71%). Наявність поширеного фіброзу була пов'язана з відсутністю відповіді на комбіновану терапію, але не на монотерапію УДХК. У результаті терапії імуносупресивними препаратами другої лінії (циклоспорином, такролімусом і ММФ) досягнуто біохімічної ремісії у половини пацієнтів з відсутністю відповіді на початкову імуносупресію [27]. Ці дані свідчать на користь доцільності застосування комбінації УДХК та імунодепресантів як терапії першої лінії у хворих із ПБХ і тяжким перисептальним гепатитом. Існує думка, що при тривалому лікуванні за наявності відповіді дозу імуносупресивних препаратів можна зменшити, а частота успішного припинення лікування є вищою, ніж при класичному АІГ [27]. У пацієнтів із ПБХ, у яких розвивається АІГ (послідовний варіантний синдром) та які отримували УДХК, необхідно застосовувати імунодепресанти [28].

Отже, АІГ, незважаючи на чіткі діагностичні критерії та схеми лікування з доведеною ефективністю, є складним для курації. За наявності клінічних проявів захворювання завдання сімейного лікаря та терапевта — запідозрити АІГ. Підтверджувати діагноз, підбирати схеми лікування та здійснювати тривале спостереження таких пацієнтів мають гастроентерологи та гепатологи у спеціалізованих центрах.

Література

1. Abe M., Mashiba T., Zeniya M., Yamamoto K., Onji M., Tsubouchi H. et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. J Gastroenterol, 2011; 46: 1136-1141.
2. Al-Chalabi T., Underhill J.A., Portmann B.C., McFarlane I.G., Heneghan M.A. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. J Hepatol, 2008; 48: 140-147.
3. Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., Bianchi L., Burroughs A.K., Cancado E.L. et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol, 1999; 31: 929-938.
4. Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfield G.M., Lohse A.W., Manns M.P., Schrumph E. et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. J Hepatol, 2011; 54: 374-385.
5. Chazouilleres O., Dalekos G., Drenth J. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis J of Hepatol, 2015: 63.
6. Chazouilleres O., Wendum D., Serfaty L., Rosmorduc O., Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. J Hepatol, 2006; 44: 400-406.
7. Chen J., Eslick G.D., Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. Aliment Pharmacol Ther, 2014; 39: 117-124.
8. Cook G.C., Mulligan R., Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. Q J Med, 1971; 40: 159-185.
9. Czaja A.J. Autoimmune hepatitis in special patient populations. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011; 25: 689-700.
10. Czaja A.J., Menon K.V., Carpenter H.A. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. Hepatology, 2002; 35: 890-897.
- ... Yeoman A.D., Westbrook R.H., Zen Y., Maninchedda P., Portmann B.C., Devlin J. et al. Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis. Hepatology, 2011; 53: 926-934.

Повний список літератури знаходиться в редакції.



И.Э. Кушнir, к. мед. н., ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Гастропарез: причины, клиника и тактика лечения

Гастропарез – это хроническое нарушение моторной функции желудка, обусловленное нарушением интрагастральной гладкомышечной иннервации и сопровождающееся замедлением эвакуации пищевого химуса в тонкую кишку при отсутствии механической обструкции. Данные о заболеваемости гастропарезом неизвестны, предположительно он наблюдается у 4-5% населения, причем женщины страдают данной патологией в 3 раза чаще, чем мужчины. У лиц пожилого возраста заболеваемость значительно выше, чем у молодых и представителей средней возрастной категории.

Исследование, проведенное в США в рамках Рочестерского эпидемиологического проекта, показало, что уровень заболеваемости гастропарезом в 1996-2006 гг. составил 9,8 случая среди женщин и 2,4 среди мужчин. Распространенность данной патологии составила 24,2 случая на 100 тыс. населения, причем была в 4 раза выше среди женщин (37,8 случая на 100 тыс.), чем среди мужчин (9,6 на 100 тыс.). В другом эпидемиологическом исследовании, проведенном в США (штат Миннесота), в популяции пациентов с сахарным диабетом (СД) показано, что кумулятивный уровень заболеваемости гастропарезом в течение 10 лет существенно выше у больных СД 1 типа (5,2%) по сравнению с пациентами с СД 2 типа (1%) и контрольной группой (0,2%).

Частота госпитализаций по поводу гастропареза как основного или сопутствующего диагноза в период с 1995 по 2004 г. значительно возросла (на 158%), особенно после 2000 г. (на 138%). Данное патологическое состояние влечет за собой существенные экономические и социальные последствия, связанные с повышением прямых расходов здравоохранения на оказание первой помощи и стационарное лечение, снижение качества и сокращение продолжительности жизни пациентов.

К основным причинам развития гастропареза относятся СД (29% случаев), последствия хирургических вмешательств (13%), в 32% случаев диагностируется идиопатическая этиология заболевания. Более редкими этиологическими факторами пареза желудка являются неврологические расстройства (болезнь Паркинсона, травмы и опухоли центральной нервной системы и ствола головного мозга, повышение внутричерепного давления, анорексия), вирусные инфекции, коллагеновые (системная склеродермия, амилоидоз) и сосудистые (инфаркт миокарда, ишемия при полиатравме и ожогах и др.), эндокринные (гипотиреоз, гипопаратиреоз) заболевания, хроническая почечная недостаточность.

Преходящий ятрогенный гастропарез может быть индуцирован алкоголем, никотином и некоторыми лекарственными препаратами, в частности опиоидными анальгетиками, некоторыми противодиабетическими средствами (синтетические аналоги амилина, агонисты глюкагоноподобного пептида 1), трициклическими антидепрессантами, клонидином, блокаторами кальциевых каналов, агонистами допамина, циклоспорином, прогестероном, препаратами лития, ингибиторами протонной помпы, блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов и холинолитиками.

СД является наиболее распространенным системным заболеванием, связанным с гастропарезом. В эпидемиологических исследованиях показано, что у 5-12% пациентов с диабетом наблюдаются симптомы, связанные с данной патологией. С помощью скинтиграфии, проведенной в специализированных медицинских центрах, верифицированное замедление скорости опорожнения желудка выявлено в среднем у 40% больных СД 1 типа и 30% больных СД 2 типа.

Идиопатический гастропарез относится к гастропарезам неясной этиологии. В исследовании I. Soykan и соавт. (1998) показано, что среди обследованных 146 пациентов с парезом желудка у 36% больных причины развития заболевания были идиопатическими, у 29% – СД, у 13% – хирургические вмешательства на желудке, у 7,5% – болезнь Паркинсона, у 4,8% – коллагенозы, у 4,1% – кишечная псевдообструкция и у 6% – сочетанными. По данным консорциума клинических исследований гастропареза, которые представляют собой коллективный научный опыт

нескольких специализированных исследовательских центров, примерно у 60% пациентов гастропарезы были идиопатическими.

Возможными причинами развития идиопатического гастропареза считаются перенесенные ранее инфекции. С возникновением данного заболевания ассоциированы острый вирусный гастроэнтерит, вирус Эпштейна – Барр, ротавирус, цитомегаловирус, вирус простого герпеса. Появление у ранее здоровых лиц на фоне полного благополучия внезапной тошноты, рвоты, сопровождающейся повышением температуры, судорог и последующая длительная персистенция диспепсических симптомов могут свидетельствовать о поствирусном гастропарезе. В случае если вирусная инфекция не приводит к нейропатии, поствирусный гастропарез имеет благоприятный прогноз и разрешается при помощи диетических ограничений и приема прокинетики. В то же время у части пациентов развивается вызванная семейством герпесвирусов вегетативная дисфункция и синдром Гийена – Барре, связанный с дегенерацией симпатической цепи. У таких больных симптомы имеют медленное разрешение, могут беспокоить пациента на протяжении нескольких лет и связаны с худшим прогнозом по сравнению с поствирусным гастропарезом без вегетативных расстройств.

Третьей по распространенности причиной развития гастропареза являются оперативные вмешательства на желудке, в частности ваготомия, антирефлюксные операции, бариатрическая хирургия. У больных с пептической язвой вероятность развития осложнений в виде пареза желудка существенно выше при стволовой ваготомии с антрэктомией, к менее травматичным последствиям нарушения эвакуаторной функции желудка приводит селективная проксимальная ваготомия с дистальной резекцией желудка и гастроеюностомией по Ру.

Хирургические методы лечения ожирения (продольная резекция желудка, шунтирование желудка, рукавная гастропластика) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (фундопликация) являются общепризнанными этиологическими факторами гастропареза. По данным исследований консорциума клинических исследований гастропареза, фундопликация по Ниссену в настоящее время является наиболее распространенной причиной постхирургического пареза желудка (52%), далее следуют частичная резекция желудка (22%), миотомия или эзофагогастрэктомия (по 9% соответственно), а также гастропластика и ваготомия (4% соответственно). В исследовании С.Т. Frantzides и соавт. (2006) показано, что в первые 3 мес после лапароскопической фундопликации из 615 больных симптомы гастропареза в виде постпрандиального насыщения и метеоризма наблюдались у подавляющего большинства прооперированных пациентов (88 и 64% соответственно). Однако через 12 мес после оперативного лечения у более чем 90% больных данные симптомы самостоятельно разрешились.

Физиологический механизм моторно-эвакуаторной функции желудка реализуется за счет координированного взаимодействия проксимального и фундального отделов желудка, обеспечивающих постоянную тоническую активность, с антро-пилорическим отделом, в котором генерируются перистальтические волны с частотой 3 в 1 мин. За счет антро-дуоденальной координации осуществляется эвакуация измельченного пищевого химуса через привратник в двенадцатиперстную кишку благодаря градиенту давления. Четкая синхронизация между вегетативной и энтеральной системами, гладкой мускулатурой и специализированными водителями

ритма – интерстициальными клетками Кахала (ИКК) – обеспечивает нормальное сокращение и опорожнение желудка. При нарушении функций каждой из составляющих двигательного механизма развивается парез желудка.

Автономная нейропатия возникает вследствие СД или послеоперационной травмы блуждающего нерва. Другой невропатический подтип гастропареза развивается из-за вегетативной дисфункции с вовлечением как стимулирующих, так и ингибирующих нервов, при этом наиболее распространенным дефектом является потеря экспрессии нейронального оксида азота (nNOS), не связанная с уменьшением числа самих нейронов.

Патологические изменения гладкомышечных клеток желудка характеризуются их гипоплазией или дегенерацией, увеличением фиброза мышечного слоя. Миопатический гастропарез развивается на фоне амилоидоза, склеродермии или других коллагеновых сосудистых заболеваний. При этом развитие пареза желудка является компонентом более обширного нарушения моторики, влияющего на другие органы, такие как тонкая кишка, нижний пищеводный сфинктер и пищевод.

Снижение количества ИКК является наиболее распространенным и патогномичным клеточным дефектом, идентифицированным с помощью гистологического исследования биопсийного материала стенки желудка у пациентов с гастропарезами. ИКК – основные генераторы медленных волн, передающие нейронные импульсы на гладкие мышцы желудка. Потеря ИКК приводит к нарушению формирования и распространения медленных электрических волн желудка, что, в свою очередь, вызывает желудочную дизритмию. Нарушения перистальтического ритма чаще всего проявляются в виде урежения (брадикастрии) и, значительно реже, учащения (тахикастрии) желудочных сокращений. Одной из причин уменьшения инфильтрации ИКК при диабетическом гастропарезе является дефицит инсулиноподобного фактора роста 1 и абсолютная или относительная инсулиновая недостаточность, вследствие которых развивается атрофия гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При этом снижается активность фактора стволовых клеток гладкой мускулатуры (Kit-лиганда), необходимого для поддержания выживания ИКК.

В патогенезе гастропареза существенную роль также играет оксидативный стресс. Протективную функцию относительно окислительного повреждения осуществляет цитопротективный белок гемоксигеназа-1. В экспериментальных моделях диабета показано, что снижение активности данного фермента приводит к потере ИКК и нарушению моторики желудка, а усиление экспрессии гемоксигеназы-1 способствует восстановлению эвакуаторной функции и препятствует развитию гастропареза.

Клинические проявления гастропареза неспецифичны. Наиболее частыми симптомами являются тошнота, рвота, чувство быстрого насыщения, вздутие живота, эпигастральная боль. Выраженность симптомов заболевания варьирует от легкой до тяжелой. Данные, полученные в исследованиях Н.Р. Parkman и соавт. (2011) при участии когорты из 254 пациентов с идиопатическим гастропарезом и 137 пациентов с диабетическим гастропарезом (78 больных СД 1 типа и 59 – СД 2 типа), продемонстрировали, что общие симптомы гастропареза у пациентов обеих групп включают тошноту (>90% пациентов), рвоту (84%) и раннее постпрандиальное насыщение (60%). Несколько реже

Продолжение на стр. 50.



И.Э. Кушнir

Гастропарез: причины, клиника и тактика лечения

Продолжение. Начало на стр. 49.

у больных наблюдаются тяжесть и боль в верхней части живота. Имеются некоторые особенности клинической симптоматики в зависимости от этиологии гастропареза. Так, пациенты с СД 2 типа были в среднем на 13 лет старше на момент появления симптомов гастропареза по сравнению с больными идиопатическим гастропарезом, и течение заболевания у таких пациентов было более тяжелым. Среди хронических симптомов у пациентов с диабетическим гастропарезом наблюдались более интенсивные тошнота и рвота, чем у пациентов с идиопатическим гастропарезом, тогда как у последних преобладали жалобы на выраженное чувство раннего насыщения и переполнения желудка после приема пищи.

Одним из частых проявлений идиопатического гастропареза является боль в верхнем отделе живота. Исследователями консорциума клинических исследований гастропареза изучен симптом боли в животе и его корреляция с другими клиническими факторами у 393 пациентов с парезом желудка. Результаты проведенных исследований показали, что болевой синдром умеренной степени выраженности наблюдался у 261 (66%) пациента. Боль/дискомфорт преобладал у 81 (21%) пациента; у 172 (44%) больных преобладала диспепсическая симптоматика в виде тошноты и рвоты. Умеренно сильная боль встречалась чаще при идиопатических гастропарезах, чем у больных с СД, и коррелировала с тяжестью тошноты/рвоты, вздутия живота, была связана с употреблением опиатов, но не со скоростью опорожнения желудка. Тяжесть течения гастропареза, депрессия и тревожность были более выраженными при наличии абдоминальной умеренно сильной боли, что также влияло на снижение качества жизни пациентов. Преобладающая боль/дискомфорт были связаны с ухудшением качества жизни. Авторами был сделан вывод о распространенности при гастропарезах умеренно тяжелой абдоминальной боли, которая связана с идиопатической этиологией заболевания и употреблением опиатов и ухудшает качество жизни пациентов.

Вздутие живота различной степени выраженности хотя и встречается достаточно редко, существенно снижает качество жизни пациентов. Оценка распространенности метеоризма и степени его тяжести осуществлена W.L. Hasler и соавт. (2011) у 335 пациентов с гастропарезами. Тяжелая выраженность вздутия живота, оцененная по значению индекса кардинальных симптомов гастропареза (GCSI ≥ 4), была отмечена у 41% пациентов. Степень тяжести метеоризма, связанная с женским полом и избыточной массой тела, коррелировала с интенсивностью тошноты, постпрандиального переполнения желудка, болью в животе и нарушением функции кишечника. Противомикробные средства, пробиотики и антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина могут уменьшить выраженность симптомов. Качество жизни пациентов, связанное с заболеванием, и общие показатели благополучия постепенно снижались с увеличением степени тяжести вздутия живота.

У части больных отмечается совпадение симптомов идиопатического гастропареза и функциональной диспепсии (overlap-syndrom). У 20-40% пациентов с постпрандиальным дистресс-синдромом наблюдается замедление скорости опорожнения желудка, следовательно, в таких случаях сглаживаются различия между идиопатическим гастропарезом и функциональной диспепсией.

Ряд функциональных расстройств могут иметь схожую симптоматику с гастропарезом, в частности руминационный синдром и синдром циклической рвоты. При руминационном синдроме легкая повторная регургитация, как правило, возникает в течение 15 мин после начала приема пищи, в отличие от рвоты при гастропарезах, которая обычно происходит в позднем постпрандиальном периоде. Результаты исследований опорожнения желудка и тестов на pH пищевода обычно в норме. При синдроме циклической рвоты проявления симптомов продолжаются в течение 3-5 дней и повторяются каждые 3-4 мес без видимой причины. Иногда рвота возникает на фоне стресса, мигренозного приступа,

ассоциирована с менструальным периодом. У большинства пациентов результаты скинтиграфии желудка, антродуоденальной манометрии и электрогастрографии в норме, что свидетельствует о том, что симптомы не являются результатом нарушения моторики ЖКТ.

Персистирующая симптоматика при парезе желудка приводит к потере аппетита, снижению массы тела, в тяжелых случаях — к значительным трофологическим нарушениям и обезвоживанию, электролитным нарушениям, провоцирующим развитие сопутствующих заболеваний.

Гастропарез связан с серьезными психологическими расстройствами. Оценка распространенности психопатологии среди 378 пациентов с гастропарезом показала, что тревожность в сочетании с депрессией присутствовала у 24% больных, тяжелая тревожность — у 12,4%, депрессия — у 23% и соматизация — у 50%. Уровни тревожности и депрессии коррелировали с выраженностью симптомов заболевания. Систематический обзор по оценке качества жизни пациентов, включивший результаты 11 исследований (n=2076), показал, что у больных с гастропарезом регистрировалось низкое качество жизни по сравнению с демографическими нормами и отрицательная связь между качеством жизни и степенью тяжести симптомов. В одном из исследований, посвященном оценке эффективности психотерапии у пациентов с гастропарезами (n=120), было установлено, что в группе пациентов, получающих психотерапевтическое вмешательство, были уменьшены симптомы депрессии и улучшена функция желудка, однако данное исследование имело значительные методологические ограничения.

Осложнениями длительно существующего гастропареза являются тяжелое течение эрозивного рефлюкс-эзофита и язвенной болезни, рефрактерное к кислотосупрессивной терапии, синдром Мэллори — Вейса, формирование безоаров желудка.

Диагностика гастропареза основана, прежде всего, на тщательном анализе жалоб и анамнеза больного и сопоставлении их с результатами инструментальных исследований, подтверждающими замедление опорожнения желудка от твердой пищи и отсутствие механической обструкции.

При сборе анамнеза следует обратить внимание на наличие предшествующих операций на желудке, включая бариатрические методы лечения ожирения, неврологических расстройств, вирусных инфекций. Пациентам необходимо провести биохимический скрининг диабета (гликированный гемоглобин), нарушений функции щитовидной железы (трийодтиронин, тироксин и тиреотропный гормон), аутоиммунных заболеваний (антинуклеарные антитела, антитела к антигену Scl-70, антитела к тканевой транскламиназе).

Рентгенологический метод исследования желудка с бариевой взвесью не является высокочувствительным методом измерения его эвакуаторной функции, поскольку трудно определить относительную долю контраста, доставляемого в кишечник, а используемый субстрат является нефизиологичным для пациента. Тем не менее неполная эвакуация бария или ее отсутствие через 30 мин и присутствие контраста в желудке в течение 6 ч указывают на гастропарез. Наибольшая ценность рентгенографии с бария сульфатом заключается в исключении повреждений слизистой оболочки желудка и механической обструкции.

При проведении *верхней эндоскопии* в желудке могут быть обнаружены остатки съеденной накануне пищи, что при наличии соответствующей симптоматики является косвенным свидетельством наличия гастропареза.

Согласно Американским рекомендациям по диагностике и лечению гастропареза (2013), объективно демонстрируют задержку опорожнения желудка 3 инструментальных исследования: скинтиграфия, дыхательные тесты и использование беспроводной капсулы для определения моторно-эвакуаторной функции желудка.

Скинтиграфия желудка с пробным завтраком (белок 2 яйца + 2 тоста с джемом + 120 мл воды), меченым радиоактивными изотопами ^{99}Tc или ^{111}In , является золотым стандартом диагностики гастропареза. В норме через 1 ч после пробного завтрака в желудке остается

69% объема пищи, через 2 ч — 24%, через 6 ч — 1,2%. При легкой (I степени) гастропареза объем пищи в желудке спустя 4 ч после пробного завтрака составляет 11-20% от первоначального, при II степени — 21-35%, при III степени — 36-50% и IV степени — более 50%. Методика имеет ограниченное применение, поскольку требует наличия специального дорогостоящего оборудования, сопряжена с лучевой нагрузкой и значительными временными затратами на проведение исследования. **^{13}C -октановый дыхательный тест** является вторым стандартизированным методом диагностики гастропареза с высокой чувствительностью (86%) и специфичностью (80%). Методика состоит в том, что пациент принимает стандартный завтрак из яичницы-болтуньи, смешанной с ^{13}C -октановой (каприловой) кислотой. Октановая кислота, меченная ^{13}C , эвакуируется из желудка в двенадцатиперстную кишку, где происходит ее абсорбция и метаболизм в печени с последующим выделением $^{13}\text{CO}_2$ с выдыхаемым воздухом. Уровень углекислого газа регистрируется с помощью масс-спектрометра или инфракрасной лазерной спектроскопии. Данный тест дает возможность количественной оценки скорости эвакуации содержимого желудка, не имеет ограничений для проведения у беременных, детей, послеоперационных больных, поскольку отсутствует лучевая нагрузка, может быть выполнен многократно.

Инновационная методика, разработанная и используемая за рубежом, состоит в применении специальной одноразовой капсулы *SmartPill*, снабженной микропроцессором, который передает данные на регистрирующее устройство, закрепленное на поясе пациента, в процессе прохождения капсулы по ЖКТ. Технология *SmartPill* позволяет одновременно измерить pH, давление, температуру, частоту и амплитуду сокращений различных отделов ЖКТ, точно оценить время и скорость опорожнения желудка, однако в настоящее время для отечественной медицины данная методика недоступна.

В качестве альтернативных методов оценки скорости опорожнения желудка используются электрогастрография, антродуоденальная манометрия, ультразвуковое исследование желудка с пробным завтраком, тест с водной нагрузкой, магнитно-резонансная томография (МРТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ).

Следует учитывать то, что перед проведением любого вида тестов на опорожнение желудка больной должен за 48-72 ч до исследования прекратить прием лекарственных препаратов, которые могут влиять на эвакуаторную функцию, в частности холинолитиков, антисекреторных средств, наркотических анальгетиков, трициклических антидепрессантов, прокинетиков и противорвотных препаратов.

Больным с СД необходимо измерять уровень глюкозы в крови до начала проведения теста, поскольку сама по себе гипергликемия (уровень глюкозы >200 мг/дл) замедляет опорожнение желудка. Поэтому для получения объективных результатов диагностическое тестирование пациентов с СД следует проводить при достижении относительной эугликемии (уровень глюкозы в крови <275 мг/дл).

Лечение гастропареза зависит от степени тяжести заболевания. Основными принципами коррекции данного состояния является модификация режима приема пищи, а также качества и количества продуктов, которые легко усваиваются и восстанавливают электролитный и витаминный баланс в организме. Главная задача терапии гастропареза состоит в выявлении и устранении основных причин данной патологии, а также в уменьшении и устранении диспепсических симптомов (тошноты, рвоты, метеоризма и абдоминальной боли).

Диетическое питание является основным методом лечения пациентов с гастропарезом легкой степени тяжести и неотъемлемой составляющей терапевтических мероприятий при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. Рекомендуется частый — до 4-6 раз в сутки — прием пищи малыми порциями, поскольку при употреблении небольшого количества продуктов питания опорожнение желудка происходит быстрее. Пищу необходимо тщательно пережевывать для уменьшения энергетических затрат желудка для ее измельчения. Преимущественным должно быть употребление жидкой и мягкой пищи. После приема пищи не следует занимать горизонтальное положение в течение 2-3 ч, так как в положении лежа отсутствует «гравитационная помощь» опорожнению желудка. Основной прием пищи

должен осуществляться преимущественно в первой половине дня. В рационе необходимо ограничить содержание животных и растительных жиров и грубоволокнистой клетчатки (апельсины, яблоки, инжир, капуста, бобовые, цельнозерновые злаки, орехи, семечки), поскольку эти продукты увеличивают время опорожнения желудка. Поэтому в диетическом питании больных гастропарезом следует отдавать предпочтение продуктам с низким содержанием жира (куриное мясо без шкурки, индюшиное филе, тунец, обезжиренный творог, молоко 1% жирности, молочные коктейли, простой йогурт, яйца, заварной крем); фруктам и овощам, подвергшимся кулинарной обработке (запеченные, консервированные, в виде пюре или коктейлей, кисели, соки). Рекомендуются супы на овощном отваре, нежирном мясном или рыбном бульоне, белый хлеб, сухари, кексы, крекеры, баранки, макаронные изделия, картофель и рис. Алкоголь и никотин замедляют скорость опорожнения желудка, поэтому больным с гастропарезом запрещено употребление спиртных напитков и курение.

При непереносимости перорального питания пациентам со среднетяжелым и тяжелым нарушением эвакуаторной функции желудка назначается зондовое питание или введение питательных смесей через еюностому. Показанием для энтерального питания является снижение массы тела на 10% или более в течение 3–6 мес и/или повторяющиеся госпитализации в связи с рефрактерными симптомами. Парентеральное питание может назначаться в тяжелых случаях и на короткий срок, поскольку оно приводит к атрофии слизистой оболочки кишечника и нарушению микробного гомеостаза организма, а также дает большое количество септических и метаболических осложнений.

Важное значение имеет выявление и контроль заболевания, усиливающего симптоматику гастропареза. Известно, что высокие уровни гликемии могут способствовать замедлению опорожнения желудка. Поэтому у больных СД важно достичь снижения уровня глюкозы в крови до значений, близких к нормальным. Всем пациентам с диабетическим гастропарезом необходим контроль 2-часового уровня постпрандиальной гликемии. Для предотвращения выраженной постпрандиальной гипергликемии наряду с утренней инъекцией инсулина длительного действия следует применять инсулин короткого действия сразу после приема пищи. Больным с гипотиреозом требуется тщательная коррекция заместительной терапии гормонами щитовидной железы.

Медикаментозное лечение включает использование средств, стимулирующих моторно-эвакуаторную функцию желудка, и противорвотных препаратов. *Прокинети́ческие лекарственные средства* повышают сократительную активность антрального отдела желудка, нормализуют антро-дуоденальную координацию, способствуя опорожнению желудка от пищевых масс. Препаратом первой линии прокинетической терапии, рекомендованным гайдлайном по диагностике и лечению гастропареза (2013), является метоклопрамид. Препарат назначается в дозе 5–10 мг 2–3 р/день. В случае хорошего клинического ответа обеспечивается поддержание ремиссии при минимальной эффективной дозе. В случае непереносимости метоклопрамида и появления побочных эффектов пациенту может быть назначен домперидон, который, по данным Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США, обладает сопоставимой клинической эффективностью и меньшим количеством неблагоприятных явлений со стороны нервной системы. Доза домперидона составляет 10 мг 3 р/день, в случае неполного ответа возможно титрование дозы до 10–20 мг 3–4 р/день в зависимости от переносимости препарата. При сохраняющихся постоянных симптомах в качестве альтернативы терапии прокинетиками коротким курсом может быть использован эритромицин в дозе 250–500 мг 3 р/день. Эритромицин является агонистом мотилиновых рецепторов, поэтому обладает прокинетическими свойствами. Его применение ограничено в связи с развитием толерантности и побочных эффектов. Более выраженным терапевтическим эффектом обладают производные макролидов – азитромицин, атилмотин, митемцинал. Последний, по результатам исследований, в дозе 10 мг 2 р/день обеспечивает значительное уменьшение симптомов гастропареза у больных СД 1 и 2 типа.

Сегодня все чаще используются прокинетики последних поколений с лучшим профилем безопасности, в частности мосаприд, итоприда гидрохлорид, пруклоприд. Препараты этой группы не проникают через

гематоэнцефалический барьер и метаболизируются, минуя систему цитохрома P450, что дает основание рассматривать их как препараты выбора в лечении пациентов с нарушением моторики желудка.

В качестве дополнительного средства для купирования тошноты и рвоты используется ондансетрон в форме таблеток для сублингвального приема в дозе 8 мг 3 р/день, при продолжающейся непрерывной рвоте – в виде в/в инъекций по 4 мг 2 р/день. По мере купирования симптомов дозу противорвотного средства постепенно уменьшают.

Перспективными препаратами для лечения пациентов с диабетическим и идиопатическим гастропарезом являются *агонисты рецепторов грелина*. Грелин, вырабатываемый слизистой оболочкой желудка, имеет структурное сходство с мотилином и в экспериментах на животных продемонстрировал высокую прокинетическую активность. Назначение агонистов рецепторов грелина больным с идиопатическим гастропарезом улучшало опорожнение желудка. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 2В фазы эффективности и безопасности препарата реламорелин у 393 больных СД с симптомами гастропареза показало, что у пациентов с умеренным и тяжелым диабетическим гастропарезом реламорелин значительно уменьшал выраженность основных клинических симптомов и общий индекс активности заболевания по сравнению с плацебо, увеличивал скорость опорожнения желудка и в целом его использование было безопасным и хорошо переносилось пациентами.

Для купирования абдоминальной боли при гастропарезе используют нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, напроксен), комбинацию ингибиторов протонной помпы и прокинетиков, а также низкие дозы трициклических антидепрессантов (ТЦА) и нейролептиков. Начальная доза ТЦА составляет 10–25 мг перед сном, при отсутствии эффекта дозу постепенно увеличивают до 75 мг. Вторичные амины – нортриптилин и дезипрамин – имеют меньше побочных эффектов, чем амитриптилин, который может замедлять опорожнение желудка. Сульпирид в дозе 100 мг 2 р/день способствует уменьшению тошноты и чувства постпрандиального переполнения.

Для лечения гастропареза, резистентного к терапии прокинетиками, используются инъекции ботулотоксина в пилорический сфинктер. Данный вид терапии способствует улучшению опорожнения желудка посредством угнетения функции высвобождения внеклеточных медиаторов в мышцах пилорического отдела и снижения тонуса пилорического сфинктера. Однако данный вид лечения имеет ограниченную терапевтическую эффективность и носит временный характер. Средняя продолжительность ремиссии, по данным ограниченного исследования при участии 63 больных гастропарезом, составила около 5 мес, и у 43% пациентов наблюдалось уменьшение выраженности клинической симптоматики. Однако на основании результатов рандомизированных контролируемых испытаний сделан вывод об отсутствии у ботулотоксина преимуществ перед плацебо, в связи с чем в настоящее время интрапилорические инъекции ботулотоксина не рекомендуются.

Альтернативным методом лечения при наличии тяжелых симптомов гастропареза, не поддающихся купированию медикаментозными средствами, является *электрическая стимуляция желудка* с помощью имплантации нейростимулятора. На многочисленных экспериментальных моделях доказано увеличение частоты перистальтических волн вследствие электрической стимуляции желудка, что способствует уменьшению тошноты и рвоты. Рекомендованный и одобренный FDA гастростимулятор (Enterra; Medtronic Inc, Minneapolis, MN) обеспечивает высокочастотный низкоэнергетический сигнал с короткими импульсами в мышцу желудка вдоль большой кривизны. Применение электростимуляции желудка хорошо купирует тошноту и рвоту у пациентов с диабетическим гастропарезом, в то же время при идиопатическом и постхирургическом гастропарезе степень тяжести симптомов и опорожнение желудка существенно не улучшаются. Согласно данным исследования Maranki и соавт., при электростимуляции желудка предикторами клинического улучшения являются диабетическая, а не идиопатическая этиология; преобладающие симптомы тошноты и/или рвоты, а не боли в животе, а также отсутствие регулярного использования наркотических обезболивающих препаратов.

В случае неэффективности медикаментозного лечения у пациентов с тяжелой степенью гастропареза прибегают к хирургическим методам лечения. Наиболее частым видом оперативного вмешательства является еюностомия. К ее выполнению следует прибегать при выраженной дегидратации пациентов и потребности в парентеральном питании. Хирургическая пилоропластика или гастроеюностомия может быть выполнена при рефрактерном гастропарезе, однако необходимы дальнейшие исследования, прежде чем рекомендовать этот метод лечения. В наиболее тяжелых случаях пациенту проводится частичная резекция желудка и пилоропластика.

Литература

- Галстян Г.М., Пашкова М.В., Попова О.Ю. и соавт. Лечение ботулотоксином гастропареза у больного после трансплантации аллогенного костного мозга // Терапевтический архив. – 2018. – № 1. – С. 60–64.
- Ткач С.М. Диабетический гастропарез: эпидемиология, механизмы развития, современные подходы к ведению больных // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2017. – № 2(58). – С. 9–18.
- Abell T.L. et al. Cyclic Vomiting Syndrome in Adults. *Neurogastroenterology and Motility*, 2008; 20: 269–284.
- Camilleri M. et al. Efficacy and Safety of Relamorelin in Diabetics With Symptoms of Gastroparesis: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology*, 2017; 153(5): 1240–1250.
- Camilleri M., Grover M., Farrugia G. What Are the Important Subsets of Gastroparesis? *Neurogastroenterol Motil*, 2012; 24(7): 597–603.
- Camilleri M., Parkman H.P., Shafi M.A., Abell T.L., Gerson L. Clinical Guideline: Management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*, 2013; 108: 18–37.
- Cassilly D.W., Wang Y.R., Friedenber F.K. et al. Symptoms of gastroparesis: use of the gastroparesis cardinal symptom index in symptomatic patients referred for gastric emptying scintigraphy. *Digestion*, 2008; 78: 144–151.
- Cherian D., Parkman H.P. Nausea and vomiting in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*, 2012; 24: 217–222.
- Cherian D., Sachdeva P., Fisher R.S., Parkman H.P. Abdominal pain is a frequent symptom of gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010; 8: 676–681.
- Enwelu C., Aziz F. Gastroparesis: a review of current and emerging treatment options. *Clin Exp Gastroenterol*, 2013; 5(6): 161–165.
- Grover M., Bernard C.E., Pasricha P.J. et al. NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC) Clinical-histological associations in gastroparesis: results from the Gastroparesis Clinical Research Consortium. *Neurogastroenterol Motil*, 2012; 24: 531–539.
- Grover M., Farrugia G., Lurken M.S., Bernard C.E. et al. NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium. Cellular Changes in Diabetic and Idiopathic Gastroparesis. *Gastroenterology*, 2011; 140: 1575–1585.
- Harberson J., Thomas R., Harbison S., Parkman H.P. Gastric neuromuscular pathology of gastroparesis: analysis of full-thickness antral biopsies. *Dig Dis Sci*, 2010; 55: 359–370.
- Hasler W.L. Gastroparesis-current concepts and considerations. *The Medscape Journal of Medicine*, 2008; Vol. 10(1): 16.
- Hasler W.L., Wilson L.A., Parkman H.P. et al. Bloating in gastroparesis: severity, impact, and associated factors. *Am J Gastroenterol*, 2011; 106: 1492–1502.
- Hasler W.L., Wilson L.A., Parkman H.P. et al. Factors related to abdominal pain in gastroparesis: contrast to patients with predominant nausea and vomiting. *Neurogastroenterol Motil*, 2013; 25: 427–438.
- Homko C.J., Zamora L.C., Boden G., Parkman H.P. Body Weight in Patients with Idiopathic Gastroparesis: Roles of symptoms, caloric intake, physical activity and body metabolism. *Neurogastroenterology and Motility*, 2014; 26: 283–289.
- Jung H.K., Choung R.S., Locke G.R. et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology*, 2009; 136: 1225–1233.
- Knight L.C., Parkman H.P., Brown K.L., Miller M.A., Trate D.M., Maurer A.H., Fisher R.S. Delayed gastric emptying and decreased antral contractility in normal premenopausal women compared to men. *American Journal of Gastroenterology*, 1997; 92: 968–975.
- Li G. et al. The short-term effects of acupuncture on patients with diabetic gastroparesis: a randomised crossover study. *Acupuncture in Medicine*, 2015; Vol. 33 (3): 204–209.
- Maranki J.L., Lyles V., Meilahn J.E. et al. Predictive factors for clinical improvement with Enterra gastric electric stimulation treatment for refractory gastroparesis. *Dig Dis Sci*, 2008; 53: 2072–2078.
- McCallum R.W., Sarosiek I., Parkman H.P. et al. Gastric electrical stimulation with Enterra therapy improves symptoms of idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*, 2013; 25: 815–821.
- Rou N.A. et al. Evaluation of prokinetic agents used in the treatment of gastroparesis. *J Drug Assess*, 2017; 6(1): 6–9.
- Parkman H.P. et al. American Gastroenterological Association medical position statement: Diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterol*, 2004; Vol. 127 (5): 1592–1622.
- Parkman H.P. et al. Idiopathic Gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am*, 2015; 44(1): 59–68.
- Parkman H.P., Van Natta M.L., Abell T.L. et al. Effect of nortriptyline on symptoms of idiopathic gastroparesis: the NORIG randomized clinical trial. *JAMA*, 2013; 310: 2640–2649.
- Parkman H.P., Yates K., Hasler W.L. et al. Clinical features of idiopathic gastroparesis vary with sex, body mass, symptom onset, delay in gastric emptying, and gastroparesis severity. *Gastroenterology*, 2011; 140: 101–115.
- Parkman H.P., Yates K., Hasler W.L. et al. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Gastroparesis Clinical Research Consortium. Similarities and differences between diabetic and idiopathic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011; 9: 1056–1064.
- Parkman H.P., Yates K.P., Hasler W.L. et al. Dietary Intake and Nutritional Deficiencies in Patients With Diabetic or Idiopathic Gastroparesis. *Gastroenterology*, 2011; 141: 486–498.
- Pasricha P.J., Colvin R., Yates K. et al. Characteristics of patients with chronic unexplained nausea and vomiting and normal gastric emptying. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011; 9: 567–576.
- Pathikonda M., Sachdeva P., Malhotra N. et al. Gastric emptying scintigraphy: is four hours necessary? *J Clin Gastroenterol*, 2012; 46: 209–215.
- Quigley E.M.M. Prokinetics in the Management of Functional Gastrointestinal Disorders. *Curr Gastroenterol Rep*, 2017; 19(10): 53–62.
- Revicki D.A., Camilleri M., Kuo B. et al. Development and content validity of a gastroparesis cardinal symptom index daily diary. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009; 30: 670–680.
- Revicki D.A., Rentz A.M., Dubois D. et al. Development and validation of a patient-assessed gastroparesis symptom severity measure: the Gastroparesis Cardinal Symptom Index. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003; 18: 141–150.
- Rey E., Choung R.S., Schleck C.D. et al. Prevalence of hidden gastroparesis in the community: the gastroparesis «iceberg». *J Neurogastroenterol Motil*, 2012; 18: 34–42.
- Soykan I., Sivri B., Sarosiek I., Kiernan B., McCallum R.W. Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow-up of patients with gastroparesis. *Dig Dis Sci*, 1998; 43: 2398–2404.

Можливості есенціальних фосфоліпідів у лікуванні хронічних дифузних захворювань печінки

Швидкі темпи зростання поширеності хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП) створюють передумови для нової неінфекційної епідемії ХХІ століття. Сьогодні за поширеністю патологія печінки поступається лише серцево-судинним захворюванням, а у структурі причин смертності ХДЗП займають 5-те місце. Незважаючи на сучасні наукові досягнення та відкриття стосовно діагностики та лікування захворювань печінки, з кожним роком частота нових випадків ХДЗП невпинно зростає, що зумовлює потребу у пошуку нових ефективних методів боротьби з цією проблемою.

Як відомо, печінка – центр усіх біохімічних процесів в організмі людини. У печінці відбуваються нейтралізація токсичних речовин (які можуть нашкодити іншим органам), усі види обміну речовин, синтез, руйнування та перетворення жирів, вуглеводів та білків (які є основним структурним компонентом усіх гормонів, ферментів, факторів згортання крові), утворення жовчі (яка є необхідною речовиною для всмоктування жирів), метаболізація гемоглобіну. Печінка відіграє роль своєрідного депо, де накопичуються глікоген – основне енергетичне джерело для організму, а також вітаміни (А, D, Е, К, В₁₂, фолієва кислота), залізо та інші метали. Ураховуючи важливість нормального функціонування печінки для організму загалом, пошкодження гепатоцитів неодмінно позначається на стані інших органів та систем.

Печінка завжди перебуває «під прицілом» негативного впливу зовнішніх та внутрішніх факторів, які можуть спровокувати розвиток ХДЗП. Серед них – гепатотропні віруси, аутоімунні процеси, зловживання алкоголем, гепатотоксичні ксенобіотики, цукровий діабет 2 типу, метаболічний синдром, ожиріння та ін. Відповідно, поняття ХДЗП охоплює широкий спектр захворювань печінки: хронічний вірусний гепатит, аутоімунний гепатит, алкогольна хвороба печінки, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), токсичний гепатит, холестатична хвороба печінки, спадкові захворювання із залученням печінки та ін.

Завдяки широкому впровадженню вакцинації проти вірусного гепатиту В досягнуто тенденції до зниження захворюваності, а завдяки створенню інноваційних високоефективних схем противірусної терапії більшості пацієнтів із вірусним гепатитом С надано реальну можливість повністювилікуватися. Проте ситуація стосовно динаміки показників частоти інших ХДЗП, і насамперед НАЖХП, на жаль, кардинально відрізняється, що пов'язано із високою поширеністю у популяції метаболічного синдрому, ожиріння, цукрового діабету 2 типу. Крім того, що НАЖХП асоційована з високим ризиком розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, сьогодні доведений її тісний патогенетичний зв'язок із розвитком тяжких серцево-судинних захворювань та ускладнень з боку нирок.

Незважаючи на широкий спектр етіологічних факторів ХДЗП та різноманітність їх клінічної картини, загальним наслідком цих захворювань є структурне пошкодження мембрани гепатоцитів, через що вони втрачають здатність до виконання своїх основних функцій. Усі стани, які супроводжуються пошкодженням гепатоцитів та морфологічною перебудовою паренхіми печінки, потребують медичного втручання. Безумовно, першим кроком у лікуванні ХДЗП є проведення етіотропної терапії, яка полягає у негайному припиненні дії на печінку етіологічного фактора (за можливості). Застосовують також препарати, які впливають на метаболізм у печінці, запальні та аутоімунні процеси, оксидативний стрес, апоптоз клітин та фіброгенез. Водночас, враховуючи загальний наслідок ХДЗП, а саме пошкодження мембрани гепатоцитів, для лікарів відкривається ще одна важлива мішень можливого терапевтичного впливу – відновлення та захист клітинної мембрани. Цей напрям лікування отримав назву «мембранна терапія». Оскільки клітинна мембрана гепатоцитів представлена есенціальними фосфоліпідами (ЕФЛ), значний інтерес клініцистів викликає застосування цих молекул у лікуванні пацієнтів із ХДЗП.

Основним компонентом ЕФЛ є 3-*sn*-фосфатидилфолін. Ці молекули мають здатність до конкурентного заміщення пошкоджених власних молекул ЕФЛ, які містять значно меншу кількість поліненасичених жирних кислот. Завдяки інтеграції нових та більш функціональних фосфоліпідів у клітинну мембрану відбувається регенерація гепатоцитів, збільшується пластичність мембрани. Окрім структурної перебудови мембран, фосфоліпіди беруть участь у процесах молекулярного транспорту, діленні та диференціації клітин, стимулюють активність різних ферментативних систем. Гепатопротекторні властивості ЕФЛ ґрунтуються на здатності цих молекул пригнічувати процеси перекисного окислення ліпідів. Внаслідок стабілізації мембрани гепатоцитів молекули кисню

не потрапляють усередину клітини, що знижує швидкість утворення вільних радикалів. Окрім цього, доведено антиатерогенну дію ЕФЛ за рахунок зниження синтезу ендogenousного холестерину та стимуляції його елімінації, що супроводжується достовірним зниженням рівнів тригліцеридів та ліпопротеїнів низької щільності у крові (Л.Б. Лазебник та співавт., 2017). Таким чином, основними функціями ЕФЛ є репарація клітинних мембран, антиоксидантна дія, захист мітохондріальних та мікросомальних ферментів від пошкодження, а також сповільнення синтезу колагену та підвищення активності колагенази. Комплексна дія ЕФЛ зумовлює їх фізіологічний антифібротичний ефект (А.С. Свінціцький, Е.Н. Ревенко, Г.А. Соловйова та співавт., 2015).

Високу ефективність та безпечність застосування ЕФЛ природного походження підтверджують результати численних клінічних досліджень. Особлива увага вчених прикута до можливостей використання ЕФЛ для лікування НАЖХП, яка є домінуючою патологією печінки у структурі ХДЗП у розвинених країнах світу. Згідно з результатами одного з останніх метааналізів, поширеність НАЖХП становить 25,24% (Z.M. Younossi et al., 2016). Недавні дослідження, проведені у США, показали, що захворювання має безсимптомний перебіг у 20-46% випадків (G. Vernon et al., 2011; M. Lazo et al., 2013). У країнах Європи НАЖХП спостерігається у 20-30% осіб (M. Blachier, 2013). Прогнози епідеміологів щодо динаміки поширеності НАЖХП невтішні, що пов'язано із домінуванням у житті сучасної людини тих факторів (малорухливого способу життя, неправильного харчування, впливу несприятливих екологічних факторів), які сприяють ураженню печінки. Тому базисна терапія НАЖХП передбачає модифікацію способу життя, а саме оптимізацію харчової поведінки та підвищення фізичної активності. Проте в силу різних обставин пацієнти не виконують усі необхідні рекомендації. Тому актуальним аспектом є медикаментозна підтримка хворих, яка дозволяє запобігти накопиченню жиру у гепатоцитах.

Позитивний вплив ЕФЛ на перебіг НАЖХП підтверджують результати клінічного дослідження, в якому взяли участь 324 пацієнти з НАЖХП. Хворі були розділені на три групи: 1-ша група (n=113) – пацієнти з НАЖХП, 2-га група (n=107) – пацієнти з НАЖХП і цукровим діабетом 2 типу, 3-тя група (n=104) – пацієнти з НАЖХП та гіперліпідемією. Усі пацієнти протягом перших 24 тижнів отримували ЕФЛ у дозі 1800 мг на добу і 900 мг ЕФЛ протягом наступних 48 тижнів. На тлі призначеної терапії спостерігалось покращення стану пацієнтів та зниження рівня основних біохімічних показників цитолізу у всіх досліджуваних групах. При ультразвуковому дослідженні печінки виявлено позитивні зміни, зокрема, у 4,6% пацієнтів нормалізувався структурний стан печінки, а у 24% – жировий гепатоз регресував із ІІ до І ступеня (A.I. Dajani et al., 2015).

У нещодавно проведеному метааналізі великої кількості клінічних досліджень продемонстровано, що застосування ЕФЛ завдяки мембраностабілізуючому, протизапальному, антиоксидантному, антифібротичному, антиапоптичному ефектам дозволяє покращити суб'єктивне самопочуття пацієнтів із НАЖХП, а також досягти позитивної динаміки лабораторних показників, даних ультразвукової діагностики та комп'ютерної томографії, покращення гістологічної картини. Проаналізувавши результати усіх досліджень, група авторів дійшла висновку про доцільність застосування ЕФЛ у складі комплексної терапії при НАЖХП та алкогольній хворобі печінки (K.J. Gundermann et al., 2016).

На фармацевтичному ринку України представлений широкий асортимент гепатопротекторів, тому при виборі оптимального лікарського засобу лікар має ретельно вивчити усю доступну інформацію щодо особливостей препаратів, які він планує призначити пацієнту. Безумовно, вартій уваги комбінований препарат Ліволін Форте (фармацевтична компанія Mega Lifesciences). ЕФЛ, які містять у своєму складі цей лікарський засіб, подібні до ендogenousних фосфоліпідів, проте відрізняються вищим вмістом поліненасичених жирних кислот, переважно за рахунок лінолевої кислоти.

При пероральному прийомі капсул Ліволін Форте 90% ЕФЛ розщеплюються під дією фосфоліпази та всмоктуються у тонкому кишечнику. Після потрапляння активних компонентів препарату у кровоносне та лімфатичне русло фосфатидилхолін у комплексі з ліпопротеїнами високої щільності транспортується у печінку, де ці молекули вбудовуються у мембрану гепатоцитів, відновлюючи їх структуру.

Вкрай важливим є той факт, що для виготовлення лікарського засобу Ліволін Форте використовують ЕФЛ найвищої якості європейського виробництва, а саме відомої компанії Lipoid GmbH (Німеччина), яка наразі є лідером світового ринку фосфоліпідів. Виробництво усіх ЕФЛ здійснюється на сертифікованих підприємствах компанії, технологічні процеси на яких відповідають вимогам міжнародних стандартів якості (GMP і ISO 9001:2008), що є беззаперечним аргументом на користь якості виготовленої продукції.

Препарат Ліволін Форте містить у своєму складі, крім ЕФЛ, вітаміни: Е (dl- α -токоферилу ацетат), В₁ (тіаміну мононітрат), В₂ (рибофлавін), В₆ (піридоксину гідрохлорид), В₁₂ (ціанокобаламін), РР (нікотинамід). В аспекті терапії ХДЗП варто виокремити вітамін Е, який має виражений антиоксидантний ефект, а саме захищає поліненасичені жирні кислоти від ліпопероксидації. Токоферол сприяє активізації енергетичного та білково-синтетичного обміну у печінці, регулює глюконеогенез, а також знижує рівень холестерину у крові, підвищенням якого часто супроводжується ХДЗП. Застосування комплексу ЕФЛ та вітаміну Е достовірно знижує інтенсивність цитолізу, нормалізує індекс НОМА та зменшує вираженість стеатозу печінки (C. Loguercio et al., 2012). Вітаміни В₁, В₂, В₆, В₁₂ і РР беруть участь в обмінних процесах у печінці як компоненти коферментів чи як каталізatori біохімічних реакцій. Доведено, що у разі токсичного ураження печінки, зокрема при алкогольній хворобі печінки, порушується обмін вітамінів В₁, В₂, В₆ та інших мінералів та мікроелементів. На думку деяких вчених, ці механізми можуть сприяти прогресуванню ураження паренхіми печінки (A. Fragasso et al., 2012; R.E. Rossi et al., 2015; C.J. McClain et al., 2011; C.H. Halsted, 2004).

Усі вітаміни, які містить у своєму складі гепатопротектор Ліволін Форте, представлені у терапевтичних дозах. Варто зауважити, що капсули препарату упаковані у спеціальні алюмінієві контейнери для захисту ЕФЛ та вітамінних компонентів засобу від можливого негативного впливу перепадів температури зовнішнього середовища.

Гепатопротектор Ліволін Форте застосовують для лікування пацієнтів із ХДЗП (хронічним гепатитом, жировою дегенерацією печінки, алкогольною хворобою печінки, початковими стадіями цирозу печінки, токсичним гепатитом), а також у перед- та післяопераційному періоді при хірургічному втручанні на печінці та жовчовивідних шляхах. Використання лікарського засобу дозволено з 12 років. Перевагою застосування препарату є доступність курсу лікування. Для досягнення терапевтичного ефекту достатньо приймати 1 капсулу Ліволін Форте тричі на добу протягом 3 міс, на відміну від деяких інших гепатопротекторів на основі ЕФЛ, які згідно з інструкцією для медичного застосування необхідно приймати по 2 капсули 3 рази на добу протягом вказаного терміну. Таким чином, на 3-місячний курс гепатопротекції лікарським засобом Ліволін Форте знадобиться 9 упаковок препарату по 30 капсул, а для проведення аналогічного курсу терапії гепатопротекторами, які призначають по 2 капсули тричі на добу, – 18 упаковок. Окрім економічної доцільності, ця перевага препарату значно підвищує комплаєнтність.

Таким чином, препарат Ліволін Форте – це унікальний комбінований гепатопротектор, компоненти якого – ЕФЛ, вітаміни групи В та вітамін Е – забезпечують потрібний захист печінки. Фосфоліпіди, які містить препарат, відповідають міжнародним стандартам якості. Лікар, котрий зробить вибір на користь призначення препарату Ліволін Форте, може бути впевнений у тому, що гепатопротекція буде ефективною, безпечною та доступною для пацієнта.

Підготувала Ілона Цюпа



ЛІВОЛІН

Форме



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



*Потрійний
захист печінки!*

ГЕПАВАЛ®

L-глутатион

Valartin
pharma

АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА И МОЩНОЕ ДЕТОКСИКАЦИОННОЕ ДЕЙСТВИЕ

NEW



Информация для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Информация не является рекламой для потребителей.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

ГЕПАВАЛ® капсулы

Состав: 1 капсула содержит: основное вещество: L-глутатион – 250 мг. **Рекомендации по применению:** для восстановления уровня L-глутатиона – важнейшего компонента систем антиоксидантной защиты и детоксикации организма:

- при нарушениях функции печени различного происхождения вследствие накопления свободных радикалов и перекисных соединений, проявлений токсического действия и неконтролируемого применения лекарственных средств, отравлениях токсичными элементами, пестицидами, алкоголем, фотохимическими продуктами смога;
- при повышенных физических нагрузках, снижении функциональной активности антиоксидантной системы вследствие старения организма;
- в зимне-весенний период при обеднении рациона питания антиоксидантами (токоферолами, биофлавоноидами, убихиноном), а также при избыточном употреблении жиров и углеводов с одновременным уменьшением их расхода;
- вследствие действия неблагоприятных физических факторов (радиационное, электромагнитное и ультрафиолетовое излучение). **Способ применения и рекомендованная суточная доза:** взрослым независимо от приема пищи по 1–2 капсулы в сутки. Длительность приема – 30 дней. При необходимости курс можно повторить. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом. Информация не является рекламой для потребителей. **Противопоказания.** Индивидуальная чувствительность к любому из компонентов, период беременности и грудного вскармливания. **Форма выпуска:** капсулы с массой содержащего 345 ± 7,5%, №30 в упаковке. **Производитель:** ООО «ВАЛАРТИН ФАРМА», Украина, 08135, Киевская область, Киево-Святошинский район, с. Чайки, ул. Грушевского, 60, Тел. (044) 454-72-92. Не является лекарственным средством, ТУ У 10.8-38466809-001:2013

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

ГЕПАВАЛ® флаконы для инъекций

Состав: 1 флакон содержит глутатиона натрия 643 мг, что эквивалентно 600 мг глутатиона. **Лекарственная форма:** порошок для приготовления раствора для инъекций №10, с растворителем (вода д/ин.) в ампулах 4 мл №10. **Фармакотерапевтическая группа:** антидоты. Код АТС V03A B32. **Фармакодинамика.** Глутатион — трипептид — естественный компонент клеток всех тканей организма. Его широкое распространение связано с широким спектром биологических функций и имеет фундаментальное значение для многочисленных биохимических и метаболических процессов. Сульфгидрильные группы цистеина, входящего в состав глутатиона, являются мощными нуклеофильными агентами. В связи с этим они становятся основной целью электрофильной атаки химических веществ или их активных метаболитов, что приводит к инактивации потенциально токсичных экзогенных веществ. Таким образом, препарат оказывает защитное действие на жизненно важные нуклеофильные участки, при атаке на которые начинается процесс повреждения клеток. Кроме того, глутатион, восстановленный в результате взаимодействия с большим количеством окисленных органических метаболитов, образует менее токсические конъюгированные соединения, которые в дальнейшем легче метаболизируются и выводятся в составе меркаптуровых кислот. С учетом данных свойств глутатион назначают в случае реакций гепатотоксичности, механизмами развития которых могут быть этиловый или медикаментозный гепатотоксикоз или патогенетически обусловленный гепатотоксикоз, связанный с нарушениями механизмов детоксикации. **Показания:** профилактика нейротопии, индуцированной химиотерапией цисплатином или другими подобными веществами. **Применение.** При тяжелой степени поражения: 600–1200 мг (1–2 флакона) в сутки путем в/м или медленного в/в введения. При средней степени поражения: применяют половину вышеуказанной дозы. **Подготовка препарата к введению.** В случае в/м применения препарат необходимо полностью растворить непосредственно во флаконе с применением растворителя, находящегося в комплекте. В случае в/в применения препарат следует растворить растворителем из комплекта (вода для инъекций) и вводить либо путем непосредственно медленно проводимой инъекции или путем инфузии после добавления приготовленного раствора к не менее 20 мл стерильного р-ра для инфузий. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата. **Побочные эффекты:** в редких случаях возможны тошнота, рвота, головная боль, а также высыпания на коже. Данные реакции обычно исчезают после прекращения терапии. **Особые указания:** применение в период беременности и грудного вскармливания. Хотя глутатион не проявлял никаких признаков эмбрио- и фетотоксичности во время экспериментальных исследований, не рекомендуется его применение у беременных и кормящих матерей. **Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортным средством или работе с другими механизмами.** Глутатион не влияет на способность управлять транспортным средством или работать с другими механизмами. **Категория отпуска:** по рецепту, Рс, № UA/15587/01/01. **Производитель:** ЛАБОРАТОРИО ИТАЛЬЯНО БИОХИМИКО ФАРМАЦЕУТИКО ЛИСАФАРМА С.П.А.

1. Clinical Trial of Reduced Glutathione in the Treatment of Chronic Hepatic Disease /China Pharmaceuticals, 2000, 9 (5).
2. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Хронические заболевания печени и оксидативный стресс //Здоров'я України, – 2015, – №2, – С. 22-23.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Гепавал.

Информация предназначена для медицинских учреждений и врачей для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. За дополнительной информацией обращайтесь: ООО «Валартин Фарма», г. Київ, ул. Котельникова, 1, оф.96, тел.(044) 454-72-92