Здоров'я України
Видавничий дім

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Гастроентерологія
Гепатологія
Колопроктологія

№ 4 (50)
грудень 2018 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37635

Доктор медичних наук, професор
Ігор Скрипник

Гастроентерологія сьогодні: від нових наукових концепцій до конкретного пацієнта

Читайте на сторінці **6**

Доктор медицинских наук, профессор
Марина Щербинина

Усталость при хронических заболеваниях печени: современное понимание проблемы

Читайте на сторінці **4**

Член-кореспондент НАМН України
Михайло Захараш

Колопроктологія в Україні: від минулого до сучасності

Читайте на сторінці **23**

Доктор медичних наук, професор
Олег Шадрін

Сучасні тенденції світової та вітчизняної дитячої гастроентерології

Читайте на сторінці **16**

Доктор медичних наук, професор
Тамара Христич

Коморбідність хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця: загальні етіологічні та патогенетичні ланки розвитку й особливості діагностики

Читайте на сторінці **34**

ГЕПАМЕТІОН®
ademetionine

ПРОГНОЗОВАНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ПЕЧІНКИ

Адеметіонін:

- Є ключовою ланкою в реакціях детоксикації в печінці[1]
- Стимулює регенерацію клітин та проліферацію гепатоцитів[1]
- Має антиоксидантну дію[1]

Лікарський засіб Гепаметіон®, ліофілізат для розчину для ін`єкцій
Склад: 1 флакон з ліофілізатом містить: діюча речовина: S-аденозил-L-метіонін 1,4 бутандисульфонат у перерахуванні на адеметіонін катіон — 400 мг; 1 ампула з розчинником містить: L-лізин, натрію гідроксид, воду для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Ліофілізат для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки. Внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. Депресивні синдроми. **Протипоказання.** Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад недостатність цистатіонін бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B_{12}). Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньовенне введення необхідно проводити дуже повільно. Готувати розчин для ін'єкцій потрібно безпосередньо перед застосуванням. **Початкова терапія.** Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5–12 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 400 мг/добу, загальна добова доза не повинна перевищувати 800 мг. Тривалість початкової парентеральної терапії становить 15–20 днів при лікуванні депресивних синдромів та 2 тижні при лікуванні захворювань печінки. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання і визначається лікарем індивідуально. Ліофілізований порошок необхідно розчиняти в спеціальному розчиннику, що додається безпосередньо перед застосуванням. Препарат можна вводити у вигляді внутрішньом'язових або внутрішньовенних ін'єкцій. **Невикористану частину розчину потрібно викинути. Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: здуття живота, біль у животі, діарея, сухість у роті, диспепсія, езофагіт, метеоризм, шлунково-кишковий біль, шлунково-кишкові розлади, нудота, блювання. З боку шкіри і підшкірної клітковини: гіпергідроз, свербіж, шкірні реакції, реакції у місці введення, алергічні шкірні реакції (наприклад висипання, свербіж, кропив'янка, еритема). З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: артралгія, м'язові судоми.
Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності.
Дієтична добавка Гепаметіон®, таблетки сублінгвальні
Склад: 1 таблетка містить: активну речовину: S-аденозил-L-метіонін 1,4 бутандисульфонат 380 mg (мг) [в перерахунку на адеметіонін катіон — 200 mg (мг)]; допоміжні речовини: наповнювач: сорбіт (D-сорбіт); розпушувачі: целюлоза мікрокристалічна, полівінілпіролідон (кросповідон); стабілізатори: кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат; підсолоджувач: сахарин; ароматизатор: «Грейпфрут». **Форма випуску:** таблетки сублінгвальні № 10 в блістері, по 2 блістери в пачці з картону. **Рекомендації щодо застосування.** За рекомендацією лікаря в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело амінокислоти адеметіоніну з метою загального зміцнення організму, усунення дефіциту та покращення синтезу ендогенного S-аденозил-L-метіоніну в організмі, поліпшення білкового та ліпідного обміну. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим по 1 таблетці 2 рази на добу за 30–60 хвилин до прийому їжі. Таблетки вживати сублінгвально, поклавши таблетку під язик і повільно розсмоктуючи протягом 15–20 хвилин до повного її розчинення. Курс споживання — 30 діб. У разі необхідності курс можна повторити. **Протипоказання:** індивідуальна підвищена чутливість до складових компонентів; біполярний психоз; вік до 18 років, вагітність та період лактації.
Добавка дієтична. Не є лікарським засобом.

1. Н.В. Харченко. Адеметіонін та його роль в антиоксидантному захисті при хронічних дифузних захворюваннях печінки. — Здоров'я України, тематичний № 2, травень 2014.

Інформацію наведено у скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування ЛЗ Гепаметіон®, ліофілізат для розчину для ін'єкцій та тексті маркування до дієтичної добавки Гепаметіон®, таблетки сублінгвальні. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського 139. РП №UA/15978/01/01 від 12.05.17 р. до 12.05.2022 р. ТУ У 10.8-00480862-006:2018. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 03.12.2018 р.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

URSODEOXYCHOLIC ACID

УРСОХОЛ®

50/100 КАПСУЛ

ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ РОКУ*

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

ВІЛЬНИЙ РУХ ЖОВЧІ!

ЗНИЖУЄ НАСИЧЕНІСТЬ ЖОВЧІ ХОЛЕСТЕРИНОМ[1]

ПОКРАЩУЄ СЕКРЕТОРНУ ЗДАТНІСТЬ ГЕПАТОЦИТІВ[1]

ЕФЕКТИВНИЙ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПЕЧІНКИ ТА ХОЛЕСТАЗІ[1]

ЯКІСТЬ ПІДТВЕРДЖЕНО СЕРТИФІКАТОМ GMP

УРСОХОЛ®. Склад: діюча речовина: ursodeoxycholic acid; 1 капсула містить урсодеоксихолієвої 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 коліками. Цироз печінки у стадії декомпенсації.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Незначну кількість урсодезоксихолевої кислоти знайдено у жовчі людини. Після перорального застосування урсодезоксихолева 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 урсодезоксихолевої кислоти при захворюваннях печінки та холестазі обумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною урсодезоксихолевою кислотою, покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами. **Побічні реакції:** пастоподібні випорожнення 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. Інформація приведена в скороченні. Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.

Джерело інформації: [1] Інструкція для медичного застовування 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

Тактика ведения пациентов с холестазом в условиях коморбидности

В клинической практике врача любой специальности пациенты с одним заболеванием встречаются крайне редко. В большинстве случаев клиницисты имеют дело с коморбидной патологией – наличием у пациента двух и больше (полиморбидность) заболеваний. Термин «коморбидность» в 1970 г. впервые был предложен Feinstein для обозначения сочетания нескольких клинических расстройств. Согласно современным представлениям, выделяют различные подтипы коморбидности: синтропия (два или более заболеваний имеют общие этиологические и патогенетические механизмы), интерференция (одно патологическое состояние индуцирует развитие других) и сочетанная патология (одновременное наличие у пациента двух не связанных между собой заболеваний). Следует отметить, что частота коморбидных состояний превышает вероятность случайных совпадений. В процессе смены парадигмы существования и самореализации современного человека, технологического и научного прогресса в мировой медицине активно внедряется стратегия «4 П», которая предусматривает то, что медицина должна основываться на таких ключевых принципах – прогнозирование (prediction), профилактика (prevention), персонификация (personification) и партнерство (participative). В контексте коморбидной патологии особое значение имеет персонифицированный подход к каждому пациенту. Это требует от врача больших знаний, а также умения применить их в конкретной клинической ситуации.

О.Я. Бабак

Коморбидные состояния очень характерны для заболеваний пищеварительной системы. Обычно наблюдается одновременное вовлечение в патологический процесс органов гастродуоденальной зоны и пищевода (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), желчевыводящих путей и печени (гепатит и холецистит), иногда и поджелудочной железы (холецистопанкреатит), перечисленных отделов ЖКТ и кишечника (хронический гастродуоденит и хронический колит и т.д.). Кроме того, основную категорию пациентов, которые обращаются к терапевтам, семейным врачам и гастроэнтерологам, составляют пожилые люди, они зачастую вынуждены одновременно принимать несколько лекарственных средств, чтобы поддерживать оптимальное функционирование всех органов. Поэтому проблема коморбидности не теряет своей актуальности и требует решения путем усовершенствования существующих схем терапии и создания новых лекарственных средств, характеризующихся минимальным межлекарственным взаимодействием.

В рамках научно-практической конференции с международным участием «X Украинская гастроэнтерологическая неделя», которая состоялась 27-28 сентября в г. Днепр, доклад «Коррекция холестаза в условиях коморбидной патологии» представил **заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак.**

— Большинство пациентов, которые обращаются к врачу с конкретными жалобами, имеют коморбидную патологию. Наличие у одного пациента нескольких заболеваний затрудняет диагностику и лечение, вследствие чего патология пролонгируется, увеличивается частота осложнений, повышается риск летального исхода. Коморбидность – одна из наиболее частых причин возникновения такого негативного явления, как полипрагмазия. На фоне одновременного назначения большого количества лекарственных препаратов утрачивается контроль эффективности терапии, увеличиваются материальные затраты пациентов и повышается риск нежелательных межлекарственных взаимодействий. Это сопровождается ухудшением комплайенса и, следовательно, снижением его эффективности.

Поэтому тактика ведения пациентов с коморбидной патологией должна основываться на персонифицированном подходе. Данным принципом руководствуются врачи ведущих зарубежных клиник, и отечественным специалистам следует позаимствовать эту стратегию и активно внедрять ее в своей клинической практике. Персонифицированный подход в лечении таких пациентов предусматривает построение пошагового алгоритма для всесторонней оценки состояния больного, проведение лабораторных и инструментальных исследований и выбор оптимальной схемы терапии.

Для лучшего понимания оптимизации лечебной стратегии ведения пациента с коморбидной патологией предлагаем рассмотреть конкретный клинический случай.

Пациент К., 54 года. Диагноз: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) с эзофагитом стадии А-В, фаза обострения. Грыжа пищеварительного отверстия диафрагмы, II степень. Хронический эрозивный гастрит, дуоденит. *Helicobacter pylori* +. Сахарный диабет 2-го типа. Синдром внутрипеченочного холестаза.

Как уже указывалось, наличие коморбидной патологии зачастую сопряжено с назначением большого количества лекарственных средств различных фармакологических групп. Важным критерием правильного выбора препарата является низкий риск развития межлекарственных взаимодействий на фоне его сочетанного применения с другими фармпрепаратами. У данного пациента на первый план выходит кислотозависимое заболевание, которое является показанием к назначению ингибиторов протонной помпы (ИПП). Все представители этой фармакологической группы имеют единый механизм действия и обладают сравнимой клинической эффективностью, но отличаются между собой по профилю безопасности, pH-селективности, продолжительности и выраженности эффекта, особенностям метаболизма в системе цитохрома P450. Последняя характеристика препарата определяет риск развития межлекарственных взаимодействий. Низкая аффинность к системе печеночных цитохромов P450 отмечена у пантопразола. Поэтому этот представитель класса ИПП можно рассматривать как препарат выбора при кислотозависимых заболеваниях, особенно у пожилых пациентов, принимающих достаточно большое количество препаратов, а также у больных, использующих средства с узким терапевтическим окном (R.S. Wedemeyer et al., 2014).

У пациента К. в диагнозе указаны хронический эрозивный гастрит и дуоденит, ассоциированный с *H. pylori*, что является показанием к проведению эрадикационной терапии. В консенсус Маастрихт V внесены определенные коррективы, которые следует учитывать при назначении антихеликобактерной терапии. В частности, в документе особое значение придается оценке локальной резистентности *H. pylori* к кларитромицину, увеличению длительности эрадикационной терапии с применением висмута и/или ИПП до 14 дней. Проведение тройной терапии должно быть ограничено регионами с низкой резистентностью к антибактериальным средствам. Для Украины наиболее актуальной является квадротерапия с применением висмута и ИПП, так как в нашем регионе отмечается высокий уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину. В случае неэффективности квадротерапии с использованием висмута или ИПП может быть рекомендована трех- или четырехкомпонентная терапия с применением фторхинолонов. До настоящего времени важные вопросы, касающиеся состава здоровой микробиоты желудка, а также того, каким образом на нее влияет *H. pylori*, остаются невыясненными.

У пациента К. на выбор эрадикационной терапии также влияет коморбидное течение хеликобактерассоциированного гастрита и сахарного диабета 2-го типа. На основании результатов клинических исследований по оценке эффективности различных схем антихеликобактерной терапии у пациентов с коморбидным течением гастрита (*H. pylori* +) и сахарного диабета 2-го типа было установлено, что эффективность эрадикации *H. pylori* выше в группе пациентов, которые получали квадротерапию на основе пантопразола, висмута, тетрациклина и метронидазола (85%), в сравнении с пациентами, которым назначена тройная терапия пантопразолом, кларитромицином и амоксициллином (51%) (M. Demir et al., 2011).

Одним из компонентов коморбидной патологии в представленном клиническом случае является синдром холестаза. Назначение корректной терапии при холестазе требует детального изучения лабораторных показателей крови, особенно определения уровня прямого (конъюгированного) и непрямого (неконъюгированного) билирубина, выявления других признаков нарушения функции печени. Выделяют два основных вида холестаза: обструктивный и необструктивный. Обструктивный холестаз, в свою очередь, разделяют на внутрипеченочный и внепеченочный. Причинами необструктивного холестаза могут быть острый или хронический гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, токсический гепатит, лекарственный гепатит.

Препаратом выбора для неспецифического лечения больных с холестазом является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Ее применение позволяет компенсировать все уровни внутрипеченочного холестаза благодаря снижению чувствительности мембран гепатоцитов к токсическому воздействию эндогенных желчных кислот, уменьшению реабсорбции желчных кислот в двенадцатиперстной кишке и дистальных отделах тонкого кишечника, снижению уровня билирубина за счет регуляции канальцевого транспорта.

У пациента К. среди всех патологических состояний доминирует ГЭРБ (стадия обострения), гастрит с сопутствующим синдромом внутрипеченочного холестаза. Важно понимать, что в этом случае назначения прокинетиков, антацидов, антисекреторных препаратов недостаточно для устранения желчного рефлюкса. В этой клинической ситуации целесообразным является назначение УДХК, которая изменяет пул желчных кислот – с токсических на нетоксические. Под воздействием УДХК желчные кислоты, содержащиеся в рефлюксате, переходят в водорастворимую форму, которая в меньшей степени повреждает слизистую оболочку желудка и пищевода.

УДХК включена в список основных препаратов Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США, а также рекомендована к использованию в клинической практике такими авторитетными организациями, как Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) и Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD). Многообразие эффектов УДХК определяет достоверное замедление прогрессирования заболеваний печени, которое отмечается на фоне ее применения.

Среди препаратов УДХК, представленных в настоящее время на фармацевтическом рынке Украины, заслуженное доверие украинских врачей завоевал отечественный препарат **Урсохол®** («Фармацевтическая фирма «Дарница»), который наряду с высокой эффективностью и хорошей переносимостью также обладает, в сравнении с зарубежными препаратами УДХК, таким важным актуальным преимуществом, как доступная стоимость.

Показаниями к применению препарата **Урсохол®** являются: наличие растворимых рентгенонегативных холестериновых желчных камней <15 мм в диаметре у больных с функционирующим желчным пузырем, несмотря на наличие в нем желчного(-ых) камня(-ей), гастрит с рефлюксом желчи, гепатобилиарные расстройства у детей с муковисцидозом в возрасте 6-18 лет, симптоматическое лечение первичного билиарного цирроза при отсутствии декомпенсированного цирроза печени. Препарат Урсохол снижает активность воспалительных цитокинов, ингибирует процессы перекисного окисления липидов, усиливает антиоксидантную защиту, снижает активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, нормализует уровень билирубина в сыворотке крови. После приема препарата он быстро и полностью абсорбируется в тонком кишечнике.

Весомое преимущество препарата **Урсохол®** – это удобство его применения. Препарат выпускается в форме капсул, которые содержат 250 мг УДХК. Такая дозировка действующего вещества позволяет обеспечить персонифицированный подход к каждому пациенту благодаря индивидуальному расчету дозы УДХК в зависимости от массы тела пациента, а также возможности разделить общую суточную дозу на несколько приемов во избежание побочных эффектов.

В соответствии с международными рекомендациями и с учетом индивидуальных особенностей пациента К. была выбрана схема лечения, которая включала: антисекреторную терапию (пантопразол – основной курс 40 мг 1 р/сут продолжительностью 8 недель, поддерживающая терапия пантопразолом 20 мг 1 р/сут – по потребности), антихеликобактерную терапию (пантопразол 40 мг 2 р/сут, висмута трикалия дицитрат, тетрациклин, метронидазол), антидиабетическую терапию (метформин 500 мг 2 р/сут) и лекарственное средство для устранения внутрипеченочного холестаза (**Урсохол®** 250 мг 3 капсулы на ночь).

Таким образом, коморбидные состояния – это поле научных поисков, усовершенствования профессиональной деятельности и искусства врачевания для гастроэнтерологов, семейных врачей, терапевтов, эндокринологов, кардиологов и других специалистов. Эффективность лечения и время достижения ремиссии того или иного заболевания напрямую зависит от информированности врача и его умения использовать свои знания и навыки в конкретной клинической ситуации, в том числе у пациентов с коморбидной патологией. При этом основным принципом клинической практики для современного врача любой специальности должна быть персонификация терапии.

Подготовила ***Илона Цюпа***

Від редакції

Середньозважені ціни на імпортні та вітчизняні препарати УДХК станом на вересень 2018 р.*

Препарат, виробник, упаковка	Середньозважена ціна упаковки, грн
Урсофальк®, Alpen Pharma AG (Швейцарія), капсули 250 мг № 100	1 241,82
Урсосан®, PRO.MED.CS Praha (Чехія), таблетки 250 мг № 100	1 015,39
Укрлів®, «Кусум Фарм» (Україна), таблетки 250 мг № 100	934,25
Урсохол®, «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), капсули 250 мг № 100	**844,88**
Урсофальк®, Alpen Pharma AG (Швейцарія), капсули 250 мг № 50	659,32
Урсосан®, PRO.MED.CS Praha (Чехія), капсули 250 мг № 50	595,82
Урсохол®, «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), капсули 250 мг № 50	**427,88**

** Дані системи дослідження ринку «Фармстандарт» (ТОВ «Моріон»).*

М.Б. Щербинина, д. мед. н., профессор, заслуженный врач Украины, Днипровский национальный университет имени Олеся Гончара

Усталость при хронических заболеваниях печени: современное понимание проблемы

Одним из симптомов, имеющих место при хронических заболеваниях печени, является усталость. При рассмотрении проявлений этого признака сегодня широко обсуждаются мнения о возможности его использования в качестве ключа к диагностике этой группы заболеваний, а также точки терапевтического воздействия для достижения оптимального эффекта лечения [1]. В дискуссиях распространено использование термина «синдром хронической усталости». Прежде всего необходимо выяснить, что выражают эти определения и правильно ли их используют.

М.Б. Щербинина

Согласно медицинской терминологии под усталостью понимают ощущение затруднений при выполнении физической или умственной работы без восстановления после отдыха. Очень важно отличать усталость от других медицинских понятий, с которыми ее часто путают, включая астению или слабость. Астения определяется как недостаток сил или ощущение неспособности выполнять ежедневные задачи, которые более интенсивно проявляются в конце дня и выраженность которых обычно уменьшается после сна. Слабость обусловлена уменьшением или потерей мышечной силы и может быть связана с множеством разных причин [2].

Синдром хронической усталости (chronic fatigue syndrome) как заболевание был описан в середине 1980-х годов американскими врачами в период эпидемической вспышки в курортной местности в окрестностях озера Тахо (штат Калифорния). Предполагали, что заболевание вызывает персистирующая герпесвирусная инфекция на фоне вторичного иммунодефицитного состояния. Однако до сих пор этиопатогенез синдрома хронической усталости остается не ясен. Считают возможным поражение лимбической системы мозга. Это нашло свое отражение в разнообразии названий, под которыми он известен, например, аллергический энцефаломиелит, синдром иммунной дисфункции, синдром нейроэндокринной иммунной дисфункции, поствирусный синдром, исландская болезнь и др. [3]. Среди преобладающих симптомов варьируют усталость, лихорадка или перемежающаяся дистермия, мигрирующие артралгии, генерализованная боль в мышцах, фарингит или боль в горле, головная боль, болезненность шейных или подмышечных лимфатических узлов и др. Усталость обычно связана с нейрокогнитивными расстройствами и нарушениями сна. Пациенты испытывают трудности с концентрацией внимания, у них развиваются бессонница или гиперсомния, а иногда и депрессия.

Если говорить о синдроме хронической усталости в связи с хроническим поражением печени, то нужно отметить, что предполагаемая роль в его развитии хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, не была подтверждена рядом исследований [4].

В Украине синдром хронической усталости диагностируют с 1986 года. Установлено, что заболевание чаще встречается у женщин молодого, наиболее трудоспособного возраста, проживающих в экологически неблагоприятных регионах с повышенным уровнем загрязнения окружающей среды ксенобиотиками или радионуклидами [5].

Таким образом, термин «синдром хронической усталости» некорректно употреблять при характеристике усталости у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Этот синдром представляет собой самостоятельное заболевание с системными физическими и нейропсихологическими проявлениями, вызывающими различную степень нетрудоспособности, и является пограничной патологией на стыке психиатрии, клинической иммунологии и, возможно, инфектологии. Кроме того, в англоязычной литературе на обозначение усталости при заболеваниях печени также используется только термин «усталость» (fatigue), но не термин «синдром хронической усталости» (chronic fatigue syndrome), например, «усталость у лиц с хроническими заболеваниями печени» (fatigue in subjects with chronic liver diseases) или «усталость при холестатической болезни печени» (fatigue in cholestatic liver disease) и т.д.

При хронических заболеваниях печени усталость привлекает к себе внимание как распространенный симптом, определяющий снижение качества жизни пациентов. Частота распространенности усталости и степень ее выраженности существенно различаются в зависимости от этиологического фактора, вызвавшего поражение печени. Так, холестатические изменения в печени, которые лежат в основе первичного билиарного холангита, первичного склерозирующего холангита или медикаментозного гепатита, сопровождаются усталостью у 65-85% пациентов, половина из них расценивают именно ее проявления в качестве самого худшего симптома [6]. У пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В, показатели качества жизни аналогичны таковым у здоровых добровольцев [7]. Значительная часть больных хроническим вирусным гепатитом С жалуются на усталость, что оказывает прямое отрицательное воздействие на показатели качества их жизни. Однако этого не наблюдается у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, которые не знают о своем заболевании. Кроме того, выраженность усталости у больных хроническим вирусным гепатитом С, по-видимому, не коррелирует с уровнем активности процесса и виремией [8, 9].

Изучение патофизиологических механизмов усталости в контексте заболеваний печени позволило выделить два компонента в ее развитии – центральный и периферический, которые могут реализовываться одновременно [10]. Это было подтверждено в недавнем проспективном исследовании при участии пациентов, страдающих хроническим заболеванием печени, в котором путем анкетирования с выбором элементов различных шкал по оценке качества жизни показана возможность разделить центральный и периферический компоненты на основе спецификации проявлений симптомов [11].

Полагают, что при хронических заболеваниях печени усталость возникает за счет патологических изменений в центральной нервной системе, что отчасти объясняет трудности в повседневной жизни пациентов. Предпосылкой ее развития считается повышение центрального серотонинергического тонуса. Сочетание усталости при хронических заболеваниях печени с другими психоневрологическими состояниями, такими как депрессия и тревожность, чрезвычайно затрудняет объективную интерпретацию симптома [12]. Формирование центрального компонента усталости обусловлено дисфункцией структур мозга, участвующих в регуляции поведенческой и двигательной активности, внимания, памяти, мотивационных побуждений: базальных ганглиев, ствола мозга, лимбической системы, ретикулярной формации и высших корковых центров. К важнейшим нейромедиаторам, дисбаланс которых приводит к развитию усталости, относятся глутамат, серотонин, норадреналин и кортиколиберин. Так, показано, что при холестатических заболеваниях печени снижение уровня кортиколиберина в структурах мозга прямо коррелирует с выраженностью усталости [10]. В то же время не ясно, являются ли какие-либо изменения в головном мозге у пациентов с алкогольной, жировой болезнью печени или хроническими гепатотропными вирусными инфекциями прямым результатом развития заболевания или сложными поведенческими, социальными и психическими последствиями, обусловленными обстоятельствами той или иной патологии печени.

Пациенты в стадии декомпенсированного цирроза печени или печеночной недостаточности могут также страдать от периферической усталости, характеризующейся истощением мышц и слабостью в результате нервно-мышечной дисфункции. Стойкие проявления усталости, вероятнее всего, связаны с прогрессирующим энергетическим дефицитом и формирующимися метаболическими сдвигами: усилением анаэробного гликолиза (как основного пути энергообеспечения с избыточным образованием лактата) и нарушениями в орнитиновом цикле с развитием гипераммониемии. Именно накопление лактата и гипераммониемия способствуют дальнейшему угнетению активности нейромедиаторных систем и центральных механизмов регуляции энергетического обмена, усугубляя проявления астении и других когнитивно-аффективных нарушений при хронических заболеваниях печени [13].

В этой связи актуально раннее выявление и медикаментозная коррекция минимальной степени печеночной энцефалопатии. При этом осложнении наблюдаются когнитивные и психомоторные расстройства, такие как трудности в принятии решений, снижение скорости психомоторных реакций и др. И здесь усталость относится к клиническим симптомам минимальной печеночной энцефалопатии наряду со слабостью, раздражительностью, инверсией сна (сонливость днем и бессонница ночью), нарушениями речи, изменениями почерка, рассеянностью за рулем и при выполнении работы, требующей повышенной концентрации внимания, тремором, снижением мышечных рефлексов.

Таким образом, усталость – это многогранный симптом, слишком распространенный и неспецифический, чтобы быть ключом к диагностике хронических заболеваний печени. Однако патогенез усталости при различных по этиологии заболеваниях печени, безусловно, заслуживает внимания и дальнейшего изучения. Понимание тонких физиологических механизмов всегда приводит к правильному подбору препаратов и улучшению результатов терапии, а следовательно – повышению качества жизни пациентов при заболеваниях, имеющих хроническое течение.

В заключение хочется напомнить, что при жалобе пациента на усталость врачу необходимо исключить ряд заболеваний: в первую очередь – сопровождающихся анемией, сердечно-сосудистую патологию, гипотиреозные состояния, а также нарушения, связанные с психоэмоциональной сферой. Если предполагается, что усталость вызвана заболеванием печени, необходимо обязательно назначить исследование комплекса биохимических показателей, отражающих функциональное состояние органа. Согласно рекомендациям Американской коллегии гастроэнтерологов 2016 г. [14] верхние границы нормы аланинаминотрансферазы (АЛТ) были снижены. Установлено, что нормальный уровень АЛТ составляет 29-33 МЕ/л у мужчин и 19-25 МЕ/л у женщин. Оценка отклонения этого показателя от диапазона указанных нормативных значений помогает идентифицировать лиц с хроническими заболеваниями печени на ранних стадиях.

Литература

1. Effiong A., Kumari P. Pharmacotherapies for fatigue in chronic liver disease (CLD): a systematic review and meta-analysis (protocol) // Syst Rev. 2018; 7: 28. Published online 2018 Feb 14. doi: [10.1186/s13643-018-0688-7].
2. Fernandez A.A., Martin A.P., Martinez M.I. et al. Chronic fatigue syndrome: aetiology, diagnosis and treatment // BMC Psychiatry. 2009; 9 (suppl 1): S1. Published online 2009 Oct 23. doi: [10.1186/1471-244X-9-S1-S1].
3. Royal Australasian College of Physicians Working Group Chronic fatigue syndrome. Clinical practice guidelines // MJA. 2002; 176: S17-S55.
4. Engleberg N. Chronic Fatigue Syndrome. In: Mandell, Douglas, Bennett, editor. Infectious diseases. Buenos Aires: Ed. Panamericana; 2002. pp. 1871-1877.
5. Фролов В.М., Кутько И.И., Пересадин Н.А. Синдром хронической усталости: пограничная патология на стыке интересов психиатров и клинических иммунологов [Электронный ресурс] // Актуальные вопросы современной психиатрии и наркологии: Сборник научных работ Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины и Харьковской областной клинической психиатрической больницы № 3 (Сабуровой дачи), посвященный 210-летию Сабуровой дачи / Под общ. ред. П.Т. Петрюка, А.Н. Бачерикова. – Киев – Харьков, 2010. – Т. 5. – Режим доступа: http://www.psychiatry.ua/books/actual/paper114.htm.
6. Milkiewicz P., Heathcote E.J. Fatigue in chronic cholestasis // Gut. 2004; 53: 475-477.
7. Foster G.R., Goldin R.D., Thomas H.C. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis // Hepatology. 1998; 27: 209-212.
8. Rodger A.J., Jolley D., Thompson S.C. et al. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life // Hepatology. 1999; 30: 1299-1301.
9. Coughlan B., Sheehan J., Hickey A., Crowe J. Psychological well-being and quality of life in women with an iatrogenic hepatitis C infection // Br J Health Psychol. 2002; 7: 105-116.
10. Swain M.G Fatigue in liver disease: Pathophysiology and clinical management // Can J Gastroenterol. 2006 Mar; 20(3): 181-188.
11. Weinstein A.A., Diao G., Baghi H. et al. Demonstration of two types of fatigue in subjects with chronic liver disease using factor analysis // Qual Life Res. 2017; 26 (7): 1777-1784. doi: 10.1007/s11136-017-1516-6.
12. Kallman J., O'Neill M.M, Larive B. et al. Fatigue and health-related quality of life (HRQL) in chronic hepatitis C virus infection // Dig Dis Sci. 2007; 52(10): 2531-2539. doi: 10.1007/s10620-006-9708-x.
13. Голованова Е.В. Эндогенный аммиак как причина «circulusvitiosus» в прогрессировании заболеваний печени // Фарматека. 2017; 6: 81-87.
14. Kwo P.Y., Cohen S.M., Lim J.K. ACG Practice Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries // Am. J. Gastroenterol advance online publication. 2016; 20 December: 1-18. doi: 10.1038/ajg.2016.517.

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Коморбідність хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця: загальні етіологічні та патогенетичні ланки розвитку й особливості діагностики
Т.М. Христич, Д.О. Гонцарюк 34-37

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Тактика ведения пациентов с холестазом в условиях коморбидности
О.Я. Бабак 3

Гастроентерологія сьогодні: від нових наукових концепцій до конкретного пацієнта
В.Г. Передерій, І.М. Скрипник, Ю.М. Степанов та ін. 6-8

Место пробиотиков (на примере штамма BB-12) в формировании иммунного ответа и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта
Л.В. Квашнина, И.Н. Матвиенко 13-14

Сучасні тенденції світової та вітчизняної дитячої гастроентерології
О.Г. Шадрін, О.Ю. Бєлоусова, М.Ф. Денисова 16-17

Можливості впливу пробіотиків на бар'єрну функцію кишечнику
О.В. Швець. 21-22

Як проводять антигелікобактерну терапію в Україні
Г.Д. Фадєєнко, Я.В. Нікіфорова, Н.І. Черелюк 27-28

Кафедра терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика відзначила ювілей
Н.І. Швець, А.Е. Дорофеєв 29

ГЕПАТОЛОГІЯ

Усталость при хронических заболеваниях печени: современное понимание проблемы
М.Б. Щербинина 4

Эффективность и безопасность адеметионина при коррекции функции печени у пациентов со стеатогепатитом
Г.Д. Фадеенко, А.Е. Гриднев 10-11

Восстанавливающая терапия при неалкогольной жировой болезни печени
Н.В. Драгомирецкая 15

Урсодеоксихолевая кислота как универсальный гепатопротектор с плейотропными эффектами
С.М. Ткач 31-33

КОЛОПРОКТОЛОГІЯ

Колопроктологія в Україні: від минулого до сучасності
В.І. Цимбалюк, М.П. Захараш, А.Е. Дорофеєв та ін. 23-25

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Мониторинг эффективности противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом B: от HBsAg до РНК HBV
Ya-Yun Liu, Xue-Song Liang 18-19

Гастроентерологія сьогодні: від нових наукових концепцій до конкретного пацієнта

7-8 листопада у м. Полтаві за підтримки Української медичної стоматологічної академії та ГО «Українська гастроентерологічна асоціація» відбулася науково-практична конференція «Від нових наукових концепцій в гастроентерології до конкретного пацієнта», присвячена 75-річчю від дня народження доктора медичних наук, професора Ірини Іванівни Дегтярьової. У ці дні Полтавський академічний обласний український музично-драматичний театр імені М.В. Гоголя перетворився на справжній науковий осередок, який об'єднав провідних вітчизняних науковців з усіх куточків України. Запрошені спікери у своїх виступах порушили головні актуальні проблеми гастроентерології XXI століття, запропонували можливі шляхи їх вирішення, розповіли про новітні діагностичні і лікувальні технології та розглянули перспективні напрями гастроентерологічної науки.

Попри наближення зими, яке відчувалося у прохолодні та похмурі дні золотої осені, Полтавщина гостинно і тепло зустріла учасників конференції. Місцем проведення наукового форуму був Полтавський академічний обласний український музично-драматичний театр імені М.В. Гоголя, що сприяло створенню унікальної творчої атмосфери заходу, надихало доповідачів та аудиторію на активні дискусії та цікаві ідеї.

У ході урочистого відкриття конференції лікарів та науковців привітали представники Української медичної стоматологічної академії, департаменту охорони здоров'я Полтавської облдержадміністрації. Крім обговорення наукових аспектів гастроентерології, місією таких зібрань є вшанування пам'яті корифеїв вітчизняної медицини, які заклали фундамент для подальшого розвитку науки та практики. Полтавська конференція була присвячена 75-річчю від дня народження доктора медичних наук, професора Ірини Іванівни Дегтярьової – Вчителя та наставника для багатьох сучасних гастроентерологів.

Ірина Іванівна Дегтярьова (26.11.1943–20.01.2005) народилася у м. Воронежі, проте її студентські роки та подальша наукова діяльність нерозривно пов'язані з Україною. І.І. Дегтярьова – випускниця Київського медичного інституту ім. О.О. Богомольця. Ще під час навчання у виші Ірина Іванівна цікавилась наукою, тому після закінчення інституту молодий та перспективний вчений вступила до аспірантури. Під керівництвом професора Є.Ф. Шамрая та професора М.Ф. Ліпкана Ірина Дегтярьова захистила кандидатську дисертацію.

У 1971-1973 рр. Ірина Іванівна працювала у відділі електронної мікроскопії Інституту біохімії імені академіка О.В. Палладіна, де вона з головою поринула у світ патоморфології та ультрамікроскопії. Здобутки перспективного науковця втілилися у наукових працях. Так, завдяки тісній співпраці І.І. Дегтярьової з академіком В.О. Беліцером опубліковано результати їхнього спільного дослідження, присвяченого вивченню чутливості до специфічних інгібіторів на ранніх та пізніх стадіях фібрину. З 1973 р. Ірина Іванівна продовжила свою наукову діяльність на кафедрі факультетської терапії Київського медичного інституту. У цей час об'єктом її наукового дослідження була виразкова хвороба. Завдяки глибоким знанням патоморфології та ультрамікроскопії І.І. Дегтярьова відкрила нові механізми розвитку захворювання, ґрунтовно дослідила ультрамікроструктуру слизової оболонки шлунка у динаміці лікування виразкової хвороби. Ця проблема розкрита у докторській дисертації І.І. Дегтярьової. Автор наукового дослідження дійшла висновку про те, що при виразковій хворобі переважають процеси катаболізму у клітинах слизової оболонки шлунка та амінокислотний дисбаланс, які зумовлюють значні зміни білкового обміну і призводять до зниження репаративних можливостей. Ці відкриття вченого покладено в основу розробки нового діагностичного тесту для оцінки активності патологічного процесу – визначення білкового спектра шлункового вмісту.

У 1988-1998 рр. І.І. Дегтярьова очолювала кафедру гастроентерології та дієтології Київського інституту удосконалення лікарів. У 1989 році Ірині Іванівні присвоєно вчене звання професора. З 1999 р. професор працювала в Українській військово-медичній академії, де вона проводила професорські огляди, консультації пацієнтів та активно продовжувала свою педагогічну діяльність, зосередивши зусилля на підготовці військових лікарів та науково-педагогічних кадрів.

Ірина Іванівна Дегтярьова – автор понад 450 наукових праць, у тому числі 5 монографій – «Механізм дії пересадки кісткового мозку летально опроміненим тваринам» (1971), «Ультраструктура слизової шлунка при виразковій хворобі» (у співавторстві з О.А. Хомутовським, 1978), «Виразкова хвороба» (у співавторстві з В.Ю. Кушніром, 1983), «Панкреатит» (1992), «Виразкова хвороба» (у співавторстві з Н.В. Харченко, 1995), «Дуфалак: клінічне застосування та перспективи» (у співавторстві з С.В. Скопиченко, 2003), а також 3 підручників – «Захворювання органів травлення» (1999, 2000), «Внутрішні хвороби» (2003) та «Клінічна гастроентерологія» (2004).

Професор І.І. Дегтярьова гідно представляла українську гастроентерологічну школу на світовій науковій арені. Вона була учасником об'єднаних європейських гастроентерологічних тижнів та всесвітніх конгресів гастроентерологів, які проводилися у Чехії, Болгарії, Польщі, Угорщині, Німеччині, Іспанії, Нідерландах, Бельгії, Великобританії, США, Норвегії та інших країнах.

До останніх днів життя професор І.І. Дегтярьова свої знання, досвід і творчі ідеї втілювала у монографіях та підручниках. Завдяки високому професіоналізму, комунікабельності, вимогливості до себе та своїх учнів Ірина Іванівна виховала плеяду видатних вітчизняних науковців.

Видатна постать української гастроентерології – **президент Української гастроентерологічної асоціації, Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор Ігор Миколайович Скрипник**, який узяв на себе велику відповідальність та організував науково-практичну конференцію, приурочену до 75-річчя від дня народження професора І.І. Дегтярьової. У своєму вступному слові **директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Юрій Миронович Степанов** та **директор ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», доктор медичних наук, професор Галина Дмитрівна Фадєєнко** подякували професору І.М. Скрипнику за таку чудову ініціативу та докладені зусилля, а учасникам заходу побажали плідної роботи та наснаги для впровадження здобутих знань у повсякденну практичну діяльність.

Перед початком наукової частини конференції її учасники мали унікальну можливість поринути у царину наукового пошуку та практичної діяльності професора І.І. Дегтярьової, переглянувши біографічний фільм «Назавжди в моєму серці...». Професор І.М. Скрипник також презентував книгу «І.І. Дегтярьова: спогади про Вчителя та колегу», у підготовці якої взяли участь українські вчені – учні та колеги Ірини Іванівни, а саме: професор Г.А. Анохіна, професор Е.Й. Архій, професор В.І. Вдовиченко, професор Н.Б. Губергріц, професор М.Ф. Денисова, кандидат медичних наук Н.В. Чернега, професор М.М. Долженко, професор І.П. Катеренчук, професор М.М. Козачок, професор М.М. Селюк, професор В.Г. Міщук, професор В.О. Мойсеєнко, професор Т.Д. Нікула, кандидат медичних наук Л.В. Огиря, професор Г.В. Осьодло, професор Л.К. Пархоменко, кандидат медичних наук М.В. Патратій, професор Г.Д. Фадеєнко, професор Н.В. Харченко, професор В.М. Чорнобровий, професор М.Б. Щербініна, професор Т.М. Христич та професор І.М. Скрипник. Кожний з авторів книги охарактеризував професора І.І. Дегтярьову як висококваліфікованого лікаря, видатного вченого, чудового лектора, талановитого гастроентеролога, щиру та відкриту людину. У книзі представлені унікальні світлини у колі друзів, колег та учнів з особистого архіву Ірини Іванівни.

Наукові здобутки видатного вченого становлять велику цінність як для сучасних гастроентерологів, так і для фахівців інших напрямів, зокрема педіатрів. Однак не тільки лікарська та наукова діяльність професора І.І. Дегтярьової залишила значний слід в історії української медицини. Професор відкрила та спрямувала багатьох молодих вчених, які сьогодні об'єднались заради написання пам'ятної книги про видатну постать вітчизняної медицини, справжнього митця лікарської майстерності та чудового педагога – Ірину Іванівну Дегтярьову.

Власними спогадами про видатного представника Київської терапевтичної школи професора І.І. Дегтярьову поділився **Заслужений діяч науки і техніки України, директор Українського НДІ харчування, голова Українського товариства терапевтів, доктор медичних наук, професор В'ячеслав Григорович Передерій.**

Життєві шляхи корифеїв вітчизняної медицини перетнулися на кафедрі факультетської терапії Київського медичного інституту, де Ірина Іванівна розпочала свою наукову діяльність. І.І. Дегтярьовій були притаманні лідерські якості та прагнення постійного професійного розвитку, тому вона продовжила свою дослідницьку та педагогічну діяльність у Київському інституті удосконалення лікарів, в якому пізніше очолила кафедру гастроентерології та дієтології. Спільним інтересом науковців було вивчення ролі *Helicobacter pylori* у виникненні та перебігу виразкової хвороби. У 1980-х рр. цю тему рідко обговорювали науковці, і вона певною мірою була революційною для тогочасної гастроентерології. Наприкінці XX ст. проблема хелікобактерної інфекції викликала багато питань та суперечностей, і потрібно було мати неабияку сміливість, щоб стверджувати про безсумнівний зв'язок виразкової хвороби та *Helicobacter pylori*. І.І. Дегтярьова завжди вирізнялась прогресивними поглядами та переконаністю у необхідності розбудови української медицини на європейських засадах. Ірина Іванівна вільно володіла англійською мовою, що допомагало їй завжди бути обізнаною з сучасними тенденціями світової науки.

У рамках першого пленарного засідання доповідь «Кислотозалежні захворювання: наукова школа професора І.І. Дегтярьової і сучасні перспективи» представив **президент Української гастроентерологічної асоціації, доктор медичних наук, професор Ігор Миколайович Скрипник.**

– Професор І.І. Дегтярьова – автор фундаментальних наукових праць та інноваційних ідей. І сьогодні є актуальною її докторська дисертація «Метаболічні процеси та ультраструктура слизової оболонки шлунка у хворих на виразкову хворобу в динаміці комплексного патогенетичного лікування». Метою наукового дослідження було вивчення мікроскопічної організації слизової оболонки шлунка при виразковій хворобі, у тому числі ультраструктур клітин головних залоз шлунка, сполучнотканинних утворень, енергетичних процесів, ролі капілярів. Вчений встановила, що основними патогенетичними механізмами зниження резистентності слизової оболонки шлунка є переважання процесів катаболізму, гіпоксія та порушення мікроциркуляції. Професор І.І. Дегтярьова запатентувала коефіцієнт агресивності пепсину шлункового соку (Ка), який використовують для визначення активності виразкової хвороби. У докторській дисертації І.І. Дегтярьової йдеться про те, що в основі гіпо- та дисаміноацидемії лежить порушення функції печінки, зокрема порушення синтезу замінних амінокислот внаслідок загальної катаболічної спрямованості процесів у гепатоцитах. Професор

виявила, що при неускладнених формах виразкової хвороби рівень продуктів розпаду фібриногену – в межах норми, але у випадку розвитку ускладнень (кровотечі, пенетрації в підшлункову залозу, реактивного панкреатиту) рівень цих метаболітів підвищується залежно від тяжкості захворювання. Результати досліджень свідчать про те, що включення у схеми лікування виразкової хвороби антипептичних засобів та стимуляторів продукції слизу асоціюється з нормалізацією Ка, а застосування деяких представників групи антипсихотичних засобів (сульпіриду) збільшує ймовірність переходу виразкової хвороби у стадію неповної ремісії (80%) та зменшує запальні прояви у гастродуоденальній зоні (з 38 до 10%).

Під науковим керівництвом професора І.І. Дегтярьової підготовлено велику кількість докторських та кандидатських дисертацій. Зокрема, темі кислотозалежних захворювань наукові дослідження присвятили професор М.Ю. Коломоєць, професор Н.В. Харченко, професор Н.Б. Губергріц та професор І.М. Скрипник. І сьогодні ця тематика становить великий науковий інтерес для українських гастроентерологів.

Наприкінці XX ст. більшість науковців зосередились на вивченні виразкової хвороби як найбільш актуальній проблемі тогочасної гастроентерології. Сьогодні наукові тенденції змінились, і головною проблемою гастроентерології XXI ст. серед кислотозалежних захворювань є гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). Стратегія лікування цього захворювання включає три складові: модифікацію способу життя, медикаментозну терапію та хірургічне втручання. Пацієнтам із ГЕРХ рекомендовано нормалізувати масу тіла, а також піднімати головний кінець ліжка під час сну. Фармакотерапія ГЕРХ передбачає застосування антацидів, інгібіторів секреції кислоти (блокаторів H_2-рецепторів, інгібіторів протонної помпи – ІПП), альгінатів, інгібіторів релаксації нижнього стравохідного сфінктера, прокінетиків, цитопротекторів, модуляторів вісцеральної чутливості. Хірургічне лікування ГЕРХ включає ендоскопічні втручання, зміцнення та стимуляцію нижнього стравохідного сфінктера, а також лапароскопічну фундоплікацію.

Серед лікарських засобів, які застосовують для лікування ГЕРХ, особливої уваги заслуговують ІПП. 97,42% лікарів, які працюють у клініках Німеччини, для лікування пацієнтів із ГЕРХ використовують ІПП (P. Malfertheiner et al., 2015).

Згідно з рекомендаціями Американської гастроентерологічної асоціації 2017 року, пацієнти з ГЕРХ та ускладненнями, асоційованими з підвищеною кислотопродукцією, мають приймати ІПП для швидкого загоєння дефектів слизової оболонки шлунка та досягнення довгострокового контролю симптомів захворювання. У пацієнтів із неускладненою ГЕРХ у разі ефективності нетривалого застосування ІПП слід припинити терапію або зменшити дозу препарату. Якщо неможливо знизити дозу ІПП чи зменшити кратність прийому препарату, рекомендовано проведення внутрішньостравохідного імпеданс-pH-моніторингу для розмежування ГЕРХ та функціонального синдрому та прийняття рішення про пожиттєве призначення ІПП. У разі довготривалого застосування ІПП потрібно періодично переглядати дозу препарату з метою призначення мінімально ефективної дози, яка забезпечує контроль захворювання (D.E. Freedberg et al., 2017).

Розробка ІПП стала справжньою революцією в лікуванні кислотозалежних захворювань. З кожним роком активні молекули вдосконалюються. Сьогодні існують високоефективні представники нового покоління ІПП, зокрема декслансопразол, які мають низку переваг: покращені фармакокінетичні параметри, ефективність препарату не залежить від прийому їжі, можливість використання альтернативних форм прийому засобу (наприклад, через назогастральний зонд), відсутність ефекту гіперсекреції соляної кислоти після відміни препарату.

У ході клінічного дослідження 88% пацієнтів з ерозивним езофагітом ступеня А, В та С (за Лос-Анджелеською класифікацією) були вилікувані за допомогою декслансопразолу (P. Sharma et al., 2009). Цей представник ІПП забезпечує ефективний контроль симптомів ерозивного езофагіту протягом 6 місяців лікування (D.C. Metz et al., 2009). Декслансопразол завдяки покращеним фармакокінетичним властивостям (механізму подвійного вивільнення) забезпечує тривале підтримання рівня pH >4 протягом 17 год, що сприяє швидкому загоєнню ерозій та виразок (W. Zhang et al., 2011; K. Futura et al., 2016). У розрізі сучасних тенденцій у медицині важливими аспектами фармакотерапії, на які необхідно звертати увагу, є вплив препарату на якість життя, продуктивність праці та повсякденну активність пацієнта. Вже через 4 тижні лікування декслансопразолом ці показники достовірно покращуються (R. Fass et al., 2011). Поряд з ефективністю важливою характеристикою сучасного ІПП є високий профіль безпеки. На підставі результатів клінічних досліджень за участю понад 6 000 пацієнтів із ГЕРХ встановлено, що профіль безпеки та переносимості декслансопразолу порівнянний з таким лансопразолу (B.W. Behm et al., 2011; Wittbrodt et al., 2009). Окрім цього, не виявлено зв'язку між концентрацією гастрину у сироватці крові та експозицією декслансопразолу (W. Zhang et al., 2009).

При застосуванні ІПП з метою кислотосупресії важливо враховувати такі фактори: активні форми ІПП є нестабільними у кислому середовищі, щоденно синтезується приблизно 25% нових протонних помп, терапевтичний ефект препаратів цієї групи певною мірою залежить від статусу CYP2C19. Тому перспективними препаратами для лікування кислотозалежних захворювань у пацієнтів за наявності протипоказань для застосування ІПП є калій-конкурентні блокатори протонної помпи (P-CABs), які поки що не представлені на фармацевтичному ринку України. Доведено, що P-CABs не потребують активації соляною кислотою, тому їх дія є значно швидшою і більш тривалою, ефективність не залежить від прийому їжі, вони не метаболізуються CYP2C19. Сьогодні існують переконливі дані про високу ефективність ерадикаційної терапії, яка включає P-CABs (C.H. Park et al., 2018).

Таким чином, наукова школа професора І.І. Дегтярьової стала потужною платформою для вивчення оптимальної фармакотерапії кислотозалежних захворювань. Сьогодні науковий пошук у цьому напрямі продовжують багато учнів професора, які вже досягли великих успіхів.

Із доповіддю «Ключові позиції у механізмах формування та лікування синдрому подразненого кишечнику» виступив **директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Юрій Миронович Степанов.**

– Синдром подразненого кишечнику (СПК) міцно закріпив свої позиції у сучасній медичній практиці. Вперше СПК описав у 1892 р. англійський лікар-клініцист W. Osler, який виділив основні прояви патології та звернув увагу на те, що більшість пацієнтів із СПК мають схильність до істерії чи депресії. Термін «подразнений кишечник» у науковій літературі з'явився у 30-х роках XX століття.

Згідно з сучасними клінічними рекомендаціями з діагностики та лікування СПК 2014 року, наслідками категоричної відмови від використання інструментальних методів дослідження можуть бути серйозні діагностичні помилки, адже низка органічних захворювань (хронічні запальні захворювання кишечнику, мікроскопічні коліти, пухлини товстої кишки) можуть протікати під «маскою» СПК без симптомів тривоги. Тому СПК слід розглядати як діагноз виключення.

У Римських критеріях IV виділено такі основні етіопатогенетичні ланки розвитку СПК: зміна рухової активності кишечнику, вісцеральна гіперчутливість, імунна дисфункція, запалення, порушення бар'єрної функції, підвищення рівня прозапальних цитокінів, зміна бактеріального складу кишечнику. Проте головною ідеєю цього документа є те, що функціональні інтестинальні розлади є наслідком порушення взаємодії шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і центральної нервової системи (ЦНС) – осі «кишечник – головний мозок». Ця ідея позначилась також на новій класифікації функціональних кишкових розладів. Сьогодні виділяють СПК з переважанням запору, СПК з переважаннями діареї, СПК змішаного типу та некласифікований СПК.

Сформульовано нову парадигму патогенезу СПК, яка пояснює роль стресового фактора у порушенні зв'язків осі «кишечник – головний мозок», у тому числі на рівні імунної регуляції, та виникненні функціональних гастроінтестинальних розладів. Сьогодні відомі морфологічні та біохімічні механізми розвитку цієї патології, основними з яких є порушення синтезу пептидів, генетична схильність до прозапальної відповіді,

підвищена проникність кишкового епітеліального бар'єра, підвищена чутливість рецепторів слизової оболонки кишечнику, трансформація імунореактивності, ентерохроматофінні та ентероендокринні зміни, низькоактивне місцеве запалення, порушення системи розпізнавання епітеліоцитів з боку мікробіому (Л.И. Буторова та співавт., 2017). При СПК спостерігаються мінімальні прояви запалення слизової оболонки кишечнику. Доведено, що у пацієнтів із СПК рівень інтерлейкіну-10 є нижчим, ніж у здорових осіб (M. Schmulson et al., 2012). Ці аспекти патології дають підстави стверджувати, що СПК має органічну основу.

Крім двох складових осі «кишечник – головний мозок», які відіграють важливу роль у розвитку захворювання, варто виділити третій компонент – кишковий мікробіом. Мікрофлора кишечнику та спеціалізовані клітини здатні генерувати ендокринні, нейронні та запальні сигнали, які сприймаються структурами головного мозку. У свою чергу, ЦНС може впливати на склад мікрофлори через ендокринні нейронні механізми (E.A. Mayer et al., 2014). Дисбіоз кишечнику тісно пов'язаний із підвищеною проникністю кишкового епітелію та гіперчутливістю слизової оболонки. Ці механізми вказані у Римських критеріях IV як патофізіологічна основа формування СПК.

Таким чином, стратегія лікування пацієнтів зі СПК включає такі компоненти: застосування кишкових спазмолітиків, усунення симптомів (діареї, запору, здуття живота), корекцію мікрофлори кишечнику та відновлення психоемоційного здоров'я.

Від групи авторів (професор С.М. Ткач та професор А.Е. Дорофеєв) доповідь «Патогенетичне значення кишкової мікробіоти при функціональних та органічних захворюваннях кишечнику» представив **доктор медичних наук, професор Андрій Едуардович Дорофеєв (Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика).**

– Важливим питанням сучасної гастроентерології є трансформація функціональних розладів ШКТ в органічні ураження та навпаки. Наприклад, СПК та дивертикулярна хвороба є самостійними нозологічними одиницями, які характеризуються аналогічними показниками поширеності, подібними клінічними проявами та патогенетичними механізмами (порушення мікробіоти кишечнику, запалення, порушення кишкової моторики), частими рецидивами. У лікуванні цих захворювань використовують аналогічні методи.

СПК – один із найбільш поширених функціональних розладів ШКТ: близько 30% осіб у загальній популяції мають СПК-подібні симптоми. Проте тільки половина з них звертаються за медичною допомогою незважаючи на те, що клінічні прояви СПК істотно знижують якість життя пацієнта.

Протягом останніх років світова медична спільнота здійснила прорив у вивченні патогенезу функціональних розладів, що знайшло своє відображення у Римських критеріях IV. Патофізіологічною основою розвитку СПК є порушення зв'язків осі «кишечник – головний мозок» під впливом зовнішніх, генетичних та епігенетичних факторів, дія яких реалізується через порушення кишкового мікробіому та індукцію запального процесу. Ці механізми є складовими патогенезу не лише функціональних розладів, а й запальних захворювань кишечнику, дивертикульозу, колоректального раку (Sekirov, 2010).

Що стосується СПК, то порушення кишкового мікробіому супроводжується розвитком низькоактивного запалення, кишкової імунної активації та дисморики. Тому цей аспект функціональних розладів кишечнику слід пояснити докладніше. До факторів, які сприяють розвитку СПК та зумовлені зміною кишкової мікрофлори, належать постінфекційний СПК, синдром

Продовження на стор. 8.

Гастроентерологія сьогодні: від нових наукових концепцій до конкретного пацієнта

Продовження. Початок на стор. 6.

надлишкового бактеріального росту та порушення мікробіоценозу (дисбіоз). Формування порушення кишкового мікробіому є складним та багатоступеневим процесом. Серед генетичних та епігенетичних факторів велике значення має поліморфізм Toll-подібних рецепторів (англ. Toll-like receptor, TLR), зокрема, в українській популяції спостерігається поліморфізм TLR-4. Поліморфізм TLR може сприяти розвитку дисбіозу у пацієнтів із СПК.

При виборі стратегії ведення пацієнтів із СПК слід враховувати ступінь тяжкості захворювання. При легкому перебігу СПК хворі скаржаться на поодинокі прояви абдомінального болю низької інтенсивності, які істотно не впливають на якість життя та не потребують частого лікарського втручання. Тяжкий перебіг захворювання характеризується щоденною симптоматикою, яка призводить до соціальної дезадаптації пацієнта, зниження якості його життя та зумовлює потребу у частих консультаціях лікаря. Терапевтична тактика ведення пацієнтів із СПК передбачає застосування засобів периферичного (з дією на місцеві фактори або слизову оболонку кишечнику, кишкових регуляторів) та центрального (центральних модуляторів, психотерапії) впливу (G.S. Sayuk, 2015).

Згідно з рекомендаціями Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) та Американської колегії гастроентерологів (ACG), фармакотерапія пацієнтів із СПК представлена лікарськими засобами з різним рівнем доказовості. Високий рівень доказової ефективності у лікуванні СПК із переважанням запору має лінаклотид (мінімально абсорбуючий агоніст гуанілатциклази С, який індукує кишкову секрецію хлоридів та бікарбонатів, що прискорює кишковий транзит), середній рівень – любіпростон (активатор хлоридних каналів 2 типу, які прискорюють кишковий транзит) та олія м'яти. У лікуванні СПК із переважанням діареї ефективними є рифаксимін (селективний антибіотик, який не всмоктується з кишечнику) та алосетрон (селективний антагоніст 5-HT_3-рецепторів). Низький рівень доказовості в лікуванні СПК із переважанням запору мають поліетиленгліколь, псиліум, харчові волокна, при СПК із домінуванням діареї – лоперамід, при СПК змішаного типу – спазмолітики, трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та пробіотики.

Подібна клінічна картина характерна для дивертикулярної хвороби. І про це мають пам'ятати гастроентерологи та лікарі первинної ланки медичної допомоги. Якщо у структурі пацієнтів із СПК переважають жінки віком до 40 років, то частота дивертикулярної хвороби вища серед осіб похилого віку (старше 70 років), жінки та чоловіки однаково схильні до цього захворювання. Результати епідеміологічних досліджень демонструють зворотну залежність між поширеністю дивертикулярної хвороби та вмістом клітковини у раціоні. Раніше вважалось, що такими пацієнтами займаються тільки колопроктологи, проте в їхній компетенції лікування хворих з ускладненими формами дивертикуліту. Пацієнти з безсимптомним дивертикульозом, симптоматичним неускладненим дивертикульозом та дивертикулярною хворобою – це компетенція гастроентерологів. Для дивертикулярної хвороби характерні неспецифічні симптоми: здуття живота, абдомінальний біль чи дискомфорт, відсутність будь-яких ознак запалення. У деяких випадках захворювання може прогресувати із розвитком дивертикуліту, який супроводжується болем внизу живота зліва, порушеннями функції кишечнику та проявами системного запалення.

Спільними патогенетичними механізмами СПК та дивертикулярної хвороби є дисплазія сполучної тканини, зміна тиску в кишечнику, порушення перистальтики, запалення та зміна кишкового мікробіому. Згідно з нашими даними, у 61,8% пацієнтів із СПК наявні 3-5 стигм дисплазії сполучної тканини, у 17,9% – більше 5 стигм. На мікроскопічній картині слизової оболонки кишечнику у пацієнтів із СПК виявлено лімфоплазмоцитарну інфільтрацію, яка є проявом низькоактивного запалення. Поряд із вказаними у хворих із СПК наявні також дисбіотичні зміни. Згідно з нашими даними, синдром надлишкового бактеріального росту спостерігається у 24-78% пацієнтів із СПК. Згідно з даними зарубіжних джерел, синдром надлишкового бактеріального росту мають 18-63% пацієнтів із дивертикулярною хворобою (Rana et al., 2017). При СПК, так само як і при дивертикулярній хворобі, відзначаються зміни кишкових ентеротипів (F. Dioguardi et al., 2017; A. Gasbarini et al., 2017).

Визначають такі стадії перебігу дивертикулярної хвороби: відсутність дивертикульозу, дивертикульоз, ускладнення дивертикульозу, рецидивуючі ускладнені форми дивертикулярної хвороби. Після виникнення дивертикуліту у пацієнта можуть розвинутися хронічний больовий синдром та постдивертикулярний СПК. Метою терапії пацієнтів із неускладненою формою дивертикулярної хвороби є зниження частоти та інтенсивності симптомів (абдомінального болю, здуття живота, порушення випорожнень) та профілактика ускладнень. Тому лікування таких пацієнтів включає протизапальну терапію (5-аміносаліцилати), використання засобів, які нормалізують кишкову мікрофлору (пробіотиків, кишкових антибіотиків), та збільшення вмісту харчових волокон у раціоні (L.L. Strate et al., 2012).

Отже, сучасне лікування СПК та дивертикулярної хвороби має ґрунтуватись на основних патофізіологічних механізмах і домінуючій симптоматиці. Один із перспективних напрямів лікування цих захворювань – модифікація кишкового мікробіому.

Доповідь «Синдром подразненого кишечнику і зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози: чи існують точки перетину?» представила **доктор медичних наук, професор Тетяна Дмитрівна Звягінцева (Харківська медична академія післядипломної освіти).**

– Поліетіологічність, поліпатогенетичність та багатосимптомність СПК істотно ускладнюють встановлення правильного діагнозу та вибір оптимального методу лікування. СПК негативно впливає на якість життя пацієнта, провокує виникнення психоемоційних розладів та зниження механізмів психологічної адаптації. У таких хворих часто виявляють інші приховані захворювання. Так, під «маскою» СПК із переважанням діареї здебільшого перебігає така патологія, як зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози.

Слід наголосити на тому, що СПК може супроводжуватися симптомами, які свідчать про ураження інших відділів ШКТ. Зокрема, йдеться про такі симптоми, як функціональна диспепсія (приблизно у 87% хворих), дисфункція жовчного міхура чи сфінктера Одді. У 70-95% пацієнтів із СПК спостерігаються позакишкові прояви патології: біль у поперековій ділянці, хронічний тазовий біль, дизурія, дисменорея, синдром хронічної втоми, фіброміалгії тощо.

Симптоми СПК із переважанням діареї є неспецифічними і можуть виникати при інших органічних захворюваннях: лактазній недостатності, целіакії, мікроскопічному (лімфоцитарному чи колагеновому) коліті, патології підшлункової залози. Перебіг неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона часто не відрізняється від перебігу СПК, тому за відсутності даних колоноскопії та біопсії з різних відділів кишечнику наслідком може бути помилковий діагноз та неправильне лікування.

Протягом 2009-2016 рр. з'явились публікації, в яких йшлося про низьку частоту виявлення екзокринної недостатності підшлункової залози у пацієнтів із СПК (S. John, 2010; J.K. Hou et al., 2016). Зокрема, у рекомендаціях Австралійського клубу панкреатологів зазначено, що зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози може сформуватися не лише при хронічному панкреатиті та муковісцидозі. Згідно з цими рекомендаціями, СПК із переважанням діарейного синдрому є показанням для проведення замісної ферментативної терапії з метою зменшення проявів діареї та абдомінального болю (J. Toouli et al., 2010). Формування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози на фоні захворювань кишечнику часто ускладнює перебіг останніх і призводить до розвитку ентеропанкреатичного синдрому.

Основним проявом порушення функції підшлункової залози на фоні СПК є синдром надлишкового бактеріального росту, що супроводжується руйнуванням панкреатичних ферментів бактеріями, розвитком запалення у тонкій кишці з поступовим виникненням атрофічних змін, порушенням циклу ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот. Такі патологічні зміни сприяють прогресуванню екзокринної панкреатичної недостатності за рахунок зниження секреції гастроінтестинальних пептидів ентероцитами.

Синдром надлишкового бактеріального росту – універсальний патологічний процес, який проявляється запаленням слизової оболонки кишечнику і порушенням системних та місцевих процесів регуляції. Тому при виборі лікувальної стратегії ведення пацієнтів із СПК з переважанням діареї слід враховувати цей аспект патогенезу захворювання і доповнювати терапію модуляторами мікрофлори кишечнику, зокрема препаратами рифаксиміну. У таких хворих часто формується безсимптомна екзокринна недостатність підшлункової залози, яку можна виявити шляхом визначення рівня фекальної еластази-1. Низький рівень фекальної еластази-1 у пацієнтів із СПК із переважанням діареї свідчить про зовнішньосекреторну панкреатичну недостатність та є показанням для застосування ферментних препаратів із доведеною клінічною ефективністю.

Отже, на сьогодні доведений кореляційний зв'язок між СПК із переважанням діареї та зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози, який необхідно враховувати у процесі лікування пацієнта із симптомами функціонального розладу кишечнику.

Про новини європейської панкреатології (за матеріалами 50-ї зустрічі Європейського клубу панкреатологів, м. Берлін, 2018) розповіла **президент Українського клубу панкреатологів, доктор медичних наук, професор Наталія Борисівна Губергріц**.

– 50-та зустріч Європейського клубу панкреатологів – це знакова подія у світовій медицині. У рамках наукового заходу велику увагу приділено проблемі гіпертригліцеридемічного панкреатиту – патології, яка у більшості випадків пов'язана зі спадковим порушенням метаболізму ліпідів. Найбільше тригліцеридів міститься у хіломікронах. Якщо у пацієнта з панкреатитом спостерігається таке явище, як хільоз, слід запідозрити гіпертригліцеридемічну природу захворювання. Розвиток гострого панкреатиту на фоні хіломікронемії зумовлений агрегацією хіломікронів у капілярах підшлункової залози, утрудненням кровотоку, набряком та підвищенням тиску в органі. Такий клінічний сценарій можливий у випадку вродженого дефіциту ліпопротеїн-ліпази. Незважаючи на те що недостатність ферменту зустрічається вкрай рідко (1-2 випадки на 1 млн осіб), наслідки патології погано піддаються лікуванню. Основними клінічними проявами хіломікронемії є *lipemia retinalis*, гепатоспленомегалія, неврологічні порушення, артралгії, тендиніт, ксантоми, рецидивуючий панкреатит. Лікування таких пацієнтів включає дотримання строгої дієти (із загального калоражу раціону лише 15% припадає на жири). Завдяки останнім досягненням у галузі генної інженерії терапевтичні можливості корекції дефіциту ліпопротеїн-ліпази значно розширились. Шляхом вбудовування гена ліпопротеїн-ліпази у вірусну ДНК отримано лікарський засіб алілопоген. Показано, що у разі періодичного застосування препарату частота епізодів панкреатиту зменшується майже удвічі.

На зустрічі Європейського клубу панкреатологів також обговорювали питання зміни мікрофлори кишечнику при патології підшлункової залози, причому акцент зроблено на важливій ролі синдрому надлишкового бактеріального росту. Цей факт обґрунтовує застосування препаратів, які нормалізують кишкову мікрофлору, у пацієнтів із захворюваннями підшлункової залози.

У рамках науково-практичної конференції виступили провідні вітчизняні фахівці, які обговорили широке коло актуальних питань гастроентерології: епідеміологічні та популяційні аспекти, новітні дослідження, вікові аспекти захворювань органів травлення, сучасні методи їх діагностики, лікування та профілактики.

Чудовим доповненням програми заходу стала вистава «Остання любов гетьмана», яка залишила незабутні враження та надихнула його учасників на втілення новаторських ідей у мистецтві лікування.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

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. Пасєчнікова, 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. Щербиніна, д. мед. н., професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпровського національного університету ім. Олеся Гончара

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

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

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

Контактні телефони:
Редакція ..... **(044) 521-86-98**
Відділ маркетингу ..... **(044) 364-40-16**
Відділ передплати та розповсюдження ..... **(044) 364-40-28**

Газету віддруковано у ПП «МАСТЕР ПРИНТ», м. Київ-35, вул. Механізаторів, 10.
Підписано до друку 20.12.2018 р.
Замовлення № . Наклад **15 000** прим.
Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво КВ №14867-3838Р 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.

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

Эффективность и безопасность адеметионина при коррекции функции печени у пациентов со стеатогепатитом

Результаты открытого сравнительного постмаркетингового исследования

Г.Д. Фадеенко

А.Е. Гриднев

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой хроническое заболевание, в основе которого лежит превышающее 5% от массы печени накопление липидов в гепатоцитах при отсутствии токсического воздействия алкоголя (40 г/сут для мужчин и 20 г/сут для женщин).
НАЖБП относится к распространенным заболеваниям (10-30% от общего числа населения страны). Частота ее резко возрастает при метаболических заболеваниях. Так, при ожирении НАЖБП имеется у большинства пациентов (70-100%), при сахарном диабете 2 типа – у 20-70%.

В настоящее время НАЖБП рассматривают как самостоятельный компонент метаболического синдрома и как фактор риска развития кардиоваскулярных осложнений и повышения смертности от них.

Как правило, заболевание имеет медленное (годы) развитие и длительное течение, которое без адекватного лечения проходит последовательные стадии (формы) прогрессирования: стеатоз печени, стеатогепатит, фиброз печени, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома.

Отличительная особенность НАЖБП заключается в том, что заболевание не имеет характерных клинических проявлений и долгое время не диагностируется. Это является причиной позднего обращения пациента за медицинской помощью и, соответственно, в более «запущенном» состоянии.

Основа патогенеза НАЖБП – накопление триглицеридов (ТГ) в гепатоцитах вследствие дисбаланса между импортом/синтезом и скоростью экспорта/катаболизма жирных кислот, а также развитие оксидативного стресса (под воздействием свободных радикалов) с последующим развитием воспаления и фиброза. Активация оксидативного стресса ассоциирована с инсулинорезистентностью (ИР), прямой липотоксичностью, эндотоксемией кишечной микробиоты (моносахариды грамотрицательных бактерий, попадая в портальный кровоток и активируя толл-рецепторы-4, инициируют иммунный ответ и прогрессирование воспалительных изменений) и наследственной предрасположенностью (*PNPLA3, GCKR, LYPLAL1* и др.). Таким образом, оксидативный стресс является ключевым звеном, поддерживающим воспаление и приводящим к развитию фиброза печени.

В настоящее время для лечения НАЖБП при стеатозе рекомендовано снижение массы тела, преимущественно за счет диетических рекомендаций и умеренных аэробных физических нагрузок (способствуют снижению ИР), тогда как стеатогепатит, кроме выполнения указанных рекомендаций, требует медикаментозной коррекции. Однако в настоящее время отсутствует достаточная доказательная база для используемых препаратов относительно уменьшения/устранения воспаления и фиброза печени у пациентов со стеатогепатитом, что обусловливает актуальность других подходов к лечению.

В этой связи представляется целесообразным оценить эффективность известных гепатопротекторов с доказанным механизмом патогенетического воздействия на так называемую зону интереса в лечении НАЖБП – оксидативный стресс и ИР.

Одним из таких средств является адеметионин. Во многочисленных клинических исследованиях доказана его эффективность и безопасность при ряде хронических заболеваний печени. Это вещество эндогенно синтезируется преимущественно в печени путем ферментативной реакции между L-метионином и аденозинтрифосфатом. В норме адеметионин играет важную роль в обеспечении функции клеток печени. Это метаболически плейотропная молекула, участвующая в разных клеточных реакциях и влияющая на многочисленные функции клеток (предшественник для синтеза глутатиона, синтеза фосфолипидов, донор метильных групп и др.).

Фармакологическое действие адеметионина включает повышение антиоксидантной активности (за счет увеличения синтеза антиоксидантов цистеина и глутатиона), модуляцию баланса между про- и противовоспалительными цитокинами в печени, что обеспечивает снижение активности воспалительного процесса и уменьшение уровня эндотоксемии; улучшение процессов регенерации и пролиферации гепатоцитов (влияние на процессы фиброзирования), улучшение продукции и оттока желчи.

Нарушение метаболизма адеметионина может привести к дефициту метилфолата, а следовательно, к дефициту глутатиона – основного антиоксидантного и антитоксического агента в кровотоке и ткани, помимо печени. Снижение уровня адеметионина способствует возникновению или усугублению поражения печени, прогрессированию воспалительных реакций, формированию функциональных и необратимых структурных изменений печени, включая оксидативный стресс в тканях, митохондриальную дисфункцию, гепатоцеллюлярный апоптоз и злокачественную трансформацию. Дефицит адеметионина обнаружен при всех хронических заболеваниях печени, в том числе при НАЖБП, где он может участвовать в качестве предшественника для глутатиона и донора метильных групп при синтезе фосфатидилхолина, который необходим для экспорта ТГ из гепатоцита. Для полноценного функционирования печени и замедления ее структурных изменений, обусловленных дефицитом адеметионина, необходимо экзогенное пополнение адеметионина.

Метаболизм экзогенного адеметионина, входящего в состав лекарственного препарата, происходит по тому же пути, что и эндогенного, в связи с чем препарат хорошо переносится без серьезных неблагоприятных событий, о чем свидетельствуют многочисленные данные по эффективности и безопасности препарата при лечении хронических заболеваний печени.

Экспериментальные и клинические данные относительно применения адеметионина при хронических заболеваниях печени позволяют предположить его эффективность при НАЖБП.

Анализ результатов рандомизированного клинического исследования (РКИ) T. Guo и соавт. (2015) свидетельствует о том, что препарат эффективно улучшает функцию печени и может быть основой терапии при ее патологии.

В ряде исследований применения адеметионина у пациентов с НАЖБП продемонстрировано значительное увеличение уровня глутатиона после лечения адеметионином за счет повышения содержания восстановленного глутатиона в микросомах печени и ингибирования перекисного окисления липидов. Известно, что глутатион является одним из основных компонентов антиоксидантной системы, что является протекторным фактором при развитии стеатогепатита.

В другом исследовании показано, что применение адеметионина у пациентов с НАЖБП (в стадии стеатогепатита) и ожирением при соблюдении диетических рекомендаций способствовало уменьшению активности печеночных трансаминаз, улучшению ультрасонографической картины печени и нивелированию проявлений астении и депрессии.

Адеметионин имеет ряд преимуществ перед другими гепатопротекторами, так как оказывает самый быстрый терапевтический эффект: через 7 дней – субъективно, через 15 – объективно (положительная динамика биохимических показателей – печеночных ферментов). Эффект от лечения сохраняется длительно – до 3-6 мес – в зависимости от заболевания.

С нашей точки зрения, целесообразно использовать препараты адеметионина для лечения воспалительных изменений в печени.

Цель – исследовать эффективность и безопасность препарата Гепаметион® (ПАО «Киевмедпрепарат», корпорация «Артериум», лиофилизат для приготовления раствора для инъекций по 400 мг) у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ).

Материалы и методы

Исследование проведено в ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины».

Критерии включения больных в исследование: возраст от 18 до 60 лет; установленный и подтвержденный диагноз НАЖБП (НАСГ); отсутствие приема гепатопротекторных препаратов на протяжении 12 недель, предшествующих включению в исследование; способность к сотрудничеству и письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: возраст пациента <18 или >60 лет; известная повышенная чувствительность к компонентам препарата; наличие значимой и/или неконтролируемой патологии внутренних органов, в том числе сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации или острые состояния, которые могли повлиять на результаты исследования; острая или хроническая вирусная инфекция, острая бактериальная инфекция, ВИЧ-инфекция, онкологическая патология и вирусные гепатиты в анамнезе, злоупотребление алкоголем в анамнезе и на момент скрининга, прием пробиотиков в течение 5 недель, предшествующих включению в исследование, употребление алкоголя в дозе более 40 г/сут для мужчин и 20 г/сут для женщин, наркомания в анамнезе, беременность, грудное вскармливание, участие в другом клиническом испытании в предшествующие 12 недель, неспособность пациента к адекватному сотрудничеству; несогласие больного участвовать в исследовании.

До начала исследования было получено добровольное письменное согласие от каждого исследуемого. Обследованы 60 пациентов с НАСГ.

Пациентов, включенных в исследование, методом случайной выборки распределили на две сопоставимые группы

Таблица 1. **Расписание визитов пациента (n=60)**

Действия врача	Скрининг (0 день)	Визит 1 (3-5-й день)	Визит 2 (18-22-й день)	Визит 3 (48-52-й день)
Подписание информационного согласия пациентом на проведение исследования	√			
Подтверждение диагноза НАСГ по имеющимся медицинским документам (в соответствии с международными и национальными протоколами и стандартами диагностики НАЖБП и НАСГ)	√			
Сбор жалоб	√		√	√
Осмотр пациента (включая измерение артериального давления, пульса, массы тела, роста, окружности талии, распределения жировой ткани – методом импедансометрии)	√		√	√
Забор крови для биохимических исследований (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, γ-глутамилтранспептидаза, билирубин и его фракции, щелочная фосфатаза, липидный спектр, общий холестерин в крови, триглицериды, липопротеиды низкой плотности, фактор некроза опухоли-α)	√		√	√
Определение уровня депрессии (опросник Бека)	√		√	√
Включение (исключение) в исследование		√		
Назначение терапии		√		
Оценка переносимости препаратов			√	√

Таблица 2. **Исходные метаболические показатели пациентов (M±m)**

Показатель	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)
ИМТ, кг/м^2	32,39±0,94	32,18±0,96
ОТ, см	101,7±1,7	102,0±1,4
ВТЖ,%	20,0±1,6	20,0±1,2
АЛТ, ЕД/л	93,0±7,8	92,8±8,2
АСТ, ЕД/л	52,8±2,5	51,9±3,2
ЩФ, нмоль/(с л)	1658,5±66,3	1624,4±67,7
ГГТП, ЕД/л	86,6±2,9	86,2±3,1
ОХС, ммоль/л	5,6±0,3	5,7±0,1
ТГ, ммоль/л	1,96±0,15	1,95±0,16
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,86±0,07	0,84±0,09
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,57±0,28	3,53±0,36
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,13±0,05	1,12±0,06
Коэффициент атерогенности	3,94±0,28	3,92±0,22
ФНО-α, пг/мл	11,20±1,24	11,04±1,22

Примечание. Различия по всем показателям статистически незначимы (p>0,05).

для изучения эффективности исследуемого или референтного препарата.

В качестве исследуемого препарата пациентам основной группы (15 мужчин и 15 женщин, средний возраст – 51,5±3,6 года) назначали внутривенное введение раствора адеметионина (генерический препарат Гепаметион®) в дозе 400 мг ежедневно в течение 2 недель. В качестве референтного препарата пациентам группы сравнения (14 мужчин и 16 женщин, средний возраст – 51,8±3,2 года) – оригинальный препарат адеметионина (Гептрал®) по 400 мг внутривенно ежедневно в течение 2 недель. Схема визитов и методы обследования пациентов представлены в таблице 1.

Результаты лечения оценивали на 18-22-й и 48-52-й день от начала лечения.

Контроль активности воспалительного процесса в печени осуществляли по содержанию печеночных ферментов и провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), который наиболее тонко реагирует на выраженность активности воспаления в ткани печени.

Диагноз НАЖБП устанавливали в соответствии с международными и национальными протоколами и стандартами ее диагностики (Международная классификация болезней 10-го пересмотра, приказ МЗ Украины от 06.11.2014 № 826; Адаптированные клинические рекомендации на основании критериев Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases, 2012) и рекомендаций Европейской ассоциации по диагностике и лечению НАЖБП (European Association for the Study of the Liver, 2016).

Оценку трофологического статуса проводили с помощью расчета индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле. Значения в интервале 18,5-24,99 кг/м^2 расценивали как нормальную массу тела, 25,0-29,9 кг/м^2 – как избыточную массу тела (предожирение), выше 30,0 кг/м^2 – как ожирение с определением степени согласно критериям ВОЗ.

Распределение жировой ткани изучали с помощью мониторирования состава тела (методом импедансометрии) на электронном приборе весы-монитор OMRON BF 511 (Япония, 2011). При превышении показателя висцеральной жировой ткани (ВЖТ) >8% у женщин и <10% у мужчин диагностировали висцеральное ожирение.

Всем пациентам определяли клинико-лабораторные и биохимические показатели крови, в том числе маркеры нарушения функции печени: уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина и его фракций. Липидный обмен оценивали по содержанию общего холестерина (ОХС), ТГ, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ферментативным методом на биохимическом анализаторе Humalayzer 2000 (Германия) с использованием набора реактивов фирмы Human (Германия).

Концентрацию маркера воспаления – ФНО-α – определяли в сыворотке крови с помощью набора реагентов «альфа-ФНО-ИФА-Бест» (АО «Вектор-Бест») методом иммуноферментного анализа. Нормальные значения ФНО-α – 0,00-6,00 пг/мл; контрольная сыворотка – 87,69 пг/мл (84,0-114,0) пг/мл.

У всех пациентов определяли уровень депрессии методом анкетирования с использованием стандартного опросника Бека. Последний содержит 21 вопрос, на каждый из которых есть 4 варианта ответа. Каждый вариант ответа соответствует определенной категории тяжести (от 0 до 3 баллов) в зависимости от тяжести симптома.

Сумма баллов при ответах на все вопросы составляет от 0 до 62 и снижается в соответствии с улучшением состояния. Результаты теста интерпретировали следующим образом: 0-9 баллов – нет депрессивных симптомов, 10-15 баллов – легкая депрессия (субдепрессия), 16-19 баллов – умеренная депрессия, 20-29 баллов – выраженная депрессия (средней тяжести), 30-63 балла – тяжелая депрессия.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 7.0 с использованием стандартных методов вариационной статистики. Статистически значимыми считали отличия при p<0,05.

Результаты и обсуждение

До начала терапии пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, метаболическим показателям; ИМТ, окружность талии (от), ВЖТ (%), исходным показателям печеночных проб и липидограммы (p>0,05) (табл. 2).

Все пациенты, включенные в исследование, имели избыточную массу тела, ожирение I степени или висцеральное ожирение. Средние показатели ИМТ составили 32,39±0,94 и 32,18±0,96 кг/м^2 в основной группе и группе сравнения соответственно (p>0,05). При импедансометрии выявлено значительное превышение показателей ВЖТ (%) без статистически значимого отличия между мужчинами и женщинами (p>0,05), что позволило объединить их для расчета средних показателей в двух группах сравнения.

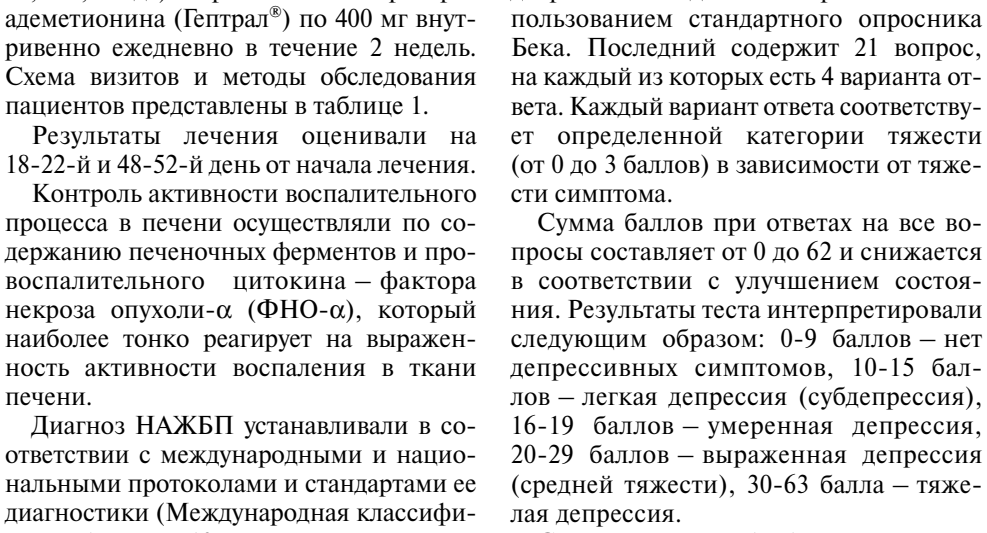


Рис. 1. Динамика показателей цитолиза печени в сыворотке крови в процессе лечения (n=60)

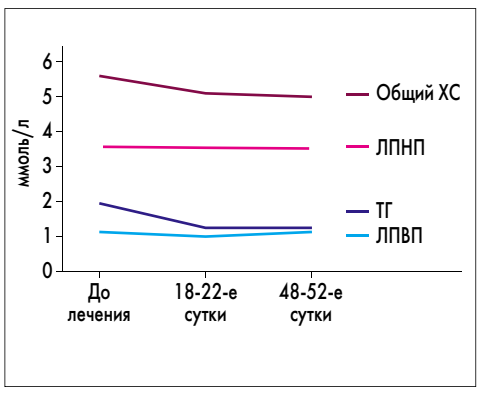


Рис. 2. Динамика показателей липидограммы пациентов основной группы (n = 30)

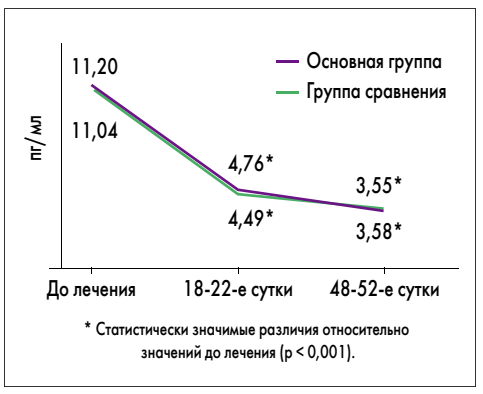


Рис. 3. Динамика концентрации фактора некроза опухоли-α в сыворотке крови (n = 60)

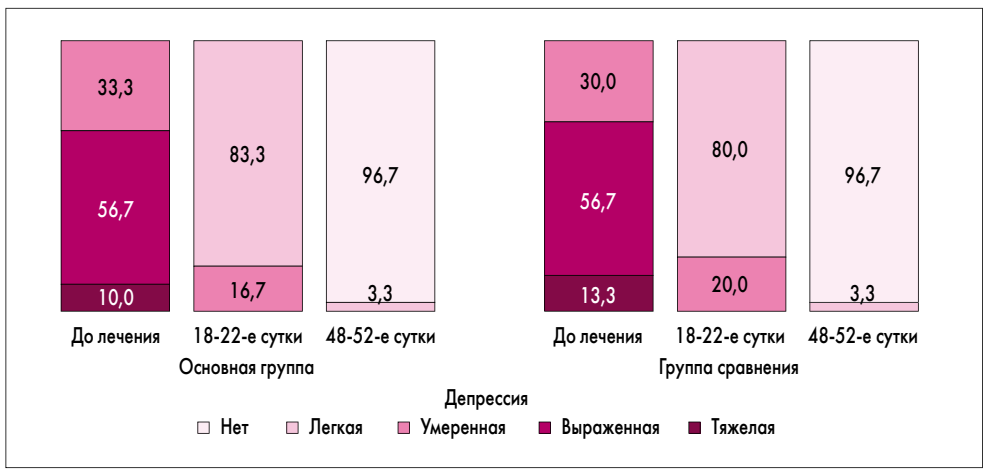


Рис. 4. Динамика уровня депрессии у пациентов в процессе лечения (n = 60)

При анализе исходных показателей печеночных проб и ФНО-α установлено наличие умеренной активности воспаления среди пациентов как основной группы, так и группы сравнения (p>0,05).

При контрольном обследовании на 18-22-й день от начала терапии отмечена статистически значимая (p<0,05) положительная динамика показателей цитолиза в основной группе, сопоставимая с таковой в группе сравнения (p>0,05). На 48-52-й день обследования сохранялась положительная динамика относительно снижения показателей цитолиза печени (АЛТ снизилась до 35,7±2,1 ЕД/л по сравнению с исходным значением (p<0,05), АСТ – до 34,7±2,2 ЕД/л (p<0,05) без статистически значимых различий между показателями двух групп (p>0,05) (рис. 1).

У всех пациентов обеих групп ферментные маркеры холестаза исходно не превышали референтных значений (p>0,05) и сохранялись в пределах нормы в динамике лечения. Показатели липидограммы (ОХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП) пациентов основной группы были сопоставимы с таковыми группы сравнения как до лечения, так и в динамике лечения (p>0,05) (рис. 2).

По окончании лечения отмечена статистически значимая положительная динамика концентрации воспалительного маркера – ФНО-α (рис. 3). На 18-22-й день терапии его содержание в основной группе снизилось с 11,20±1,24 до 4,76±0,46 пг/мл (p<0,001), в группе сравнения – с 11,04±1,22 до 4,49±0,64 пг/мл (p<0,001). На 48-52-е сутки сохранялась тенденция к уменьшению и стабилизации содержания ФНО-α без статистически значимых различий между группами (до 3,55±0,45 и 3,58±0,42 пг/мл в основной группе и группе сравнения соответственно (p>0,05).

Таким образом, как на 18-22-й день, так и на 48-52-й день от начала терапии отмечена статистически значимая положительная динамика показателей цитолиза печени и уровня ФНО-α в сыворотке крови, положительная тенденция к уменьшению показателей холестаза и липидного спектра по сравнению с исходными показателями. Результаты, полученные в обеих группах, были сопоставимы (p>0,05).

Помимо положительного влияния на состояние печени, наше исследование подтвердило положительный антидепрессивный эффект адеметионина в обеих группах пациентов с НАСГ (p>0,05) (рис. 4).

Доказано, что исследуемый препарат подавляет симптомы депрессии даже при кратковременном лечении. Данные, полученные при помощи опросника Бека на 18-22-й день у пациентов основной группы, свидетельствовали о статистически значимом снижении уровня депрессии (p<0,001): увеличение доли пациентов с умеренной (16,7%) и легкой степенью депрессии (83,3%) и отсутствие пациентов с выраженной и тяжелой депрессией по сравнению с исходными показателями. Анализ отдаленных результатов выявил лишь у 3,3% исследуемых пациентов легкую степень депрессии, тогда как остальные не имели признаков депрессии. Антидепрессивный эффект генерического препарата адеметионина был сопоставим с эффектом референтного (p>0,05).

Переносимость исследуемого препарата была хорошей, побочных эффектов не наблюдали. Все пациенты закончили полный курс терапии.

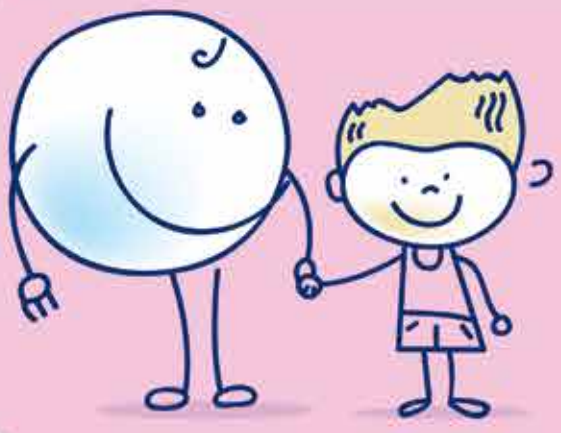
Выводы

Результаты использования как генерического препарата, так и референтного адеметионина позволяют положительно оценить его действие у пациентов с НАСГ в качестве патогенетического лекарственного средства. По изученным параметрам Гепаметион® сопоставим с референтным адеметионином и является доступным и эффективным отечественным препаратом для патогенетического лечения НАСГ с дополнительным выраженным антидепрессивным эффектом.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Сучасна гастроентерологія, № 1 (99), 2018 р.



ПРОБІОТИКИ, РОЗРОБЛЕНІ СПЕЦІАЛЬНО ДЛЯ ДІТЕЙ

Для дітей з народження[1]

Прийом- 1 раз на добу

Нейтральний смак

Не потребує зберігання у холодильнику

Доведена ефективність ВВ-12 при:

- **Антибіотикотерапії[2]**
- **Діареї / закрепах[2]**
- **Стимулюванні імунітету[4]**
- **Кишкових коліках / здутті[3]**

*ЛІНЕКС® ДИТЯЧІ КРАПЛІ Є ДІЄТИЧНОЮ ДОБАВКОЮ ТА НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ. ЛІНЕКС БЕБІ® ПОРОШОК ДЛЯ ОРАЛЬНОЇ СУСПЕНЗІЇ Р.П.№UA/14576/01/01. Bifidobacterium animalis subsp. lactis 1 млрд. КУО на один прийом (1 пакетик Лінекс Бебі® або 6 крапель Лінекс® Дитячі Краплі). **Рекомедовано Асоціацією неонатологів України Лінекс® Дитячі краплі, дієтична добавка. 1. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лінекс Бебі® Р.П. № UA/14576/01/01 та згідно з листком-вкладишем Лінекс® Дитячі краплі, дієтична добавка. 2. Zvi Weizman Effect of a Probiotic Infant formula on Infections in Child Care Centers: Comparison of Two Probiotic Agents, Pediatrics 2015. 3. Teemu Tiapale Administration of Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 and XYLITO L WITH A NOVEL PACIFIER in Early childhood. 4. Isolauri E., Arvola T., Suexas T., Moilanen E., Salminen S. Probootics in the management of atopic eczema. Clin. Exp. Allergy. 2000;30:1604-1610. Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 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). 4-109-ЛИН-ОТС-0718.*

SANDOZ A Novartis Division

Л.В. Квашнина, д. мед. н., профессор, руководитель отделения медицинских проблем здорового ребенка и преморбидных состояний;
И.Н. Матвиенко, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Место пробиотиков (на примере штамма BB-12) в формировании иммунного ответа и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта

Обзор литературных данных

Л.В. Квашнина

В современной литературе за последние годы напечатано огромное количество статей о микробиоценозе человека, в то же время каждая из них отражает одинаковые положения иногда с совершенно противоположных точек зрения. И это правильно, ибо микробиом состоит из миллионов микроорганизмов и выполняет определенные функции в организме человека. По сути, он является органом в этом организме, а стопроцентно одинаковых суждений и заключений по функционированию органа и развитию в нем проблем просто быть не может. Еще недавно мы оперировали термином «микробиоценоз», а уже сегодня понимаем, что наиболее подходящим является термин «микробиом», подразумевающий сложную генетическую и функциональную регуляцию и уникальность: так же, как и отпечатки пальцев, микробиом уникален для каждого человека.

Различия в микробном составе каждого человеческого организма зависят от рецепторного аппарата кишечника ребенка, сформированного внутриутробно под воздействием как генетики, так и материнских факторов (питание, стрессы, образ жизни, местность, микробное разнообразие), а также от среды, в которой потом живет и развивается ребенок: до момента его становления проходит множество этапов, на которые влияет огромное количество внешних и внутренних факторов (рис.).

Почему заселение слизистых ребенка микроорганизмами так важно? Почему нарушение становления и функционирования микробиома приводит к развитию целого ряда метаболических и иммунных проблем, вплоть до сахарного диабета, ожирения, различных аллергических и аутоиммунных заболеваний?

Уже сегодня ученые могут доказательно ответить на этот вопрос. Все дело в том, что именно бактерии за счет взаимодействия с эпителиальными и иммунными структурами кишечника практически активизируют иммунную систему человека [1, 2]. Доказано, что бактерии, колонизующие кишечник, не только стимулируют его лимфоидные элементы, но и оказывают влияние на кишечный слизистый барьер, стимулируя образование микроворсинок [7, 8], формирование плотных межклеточных (парацеллюлярных) контактов [9], необходимых для предотвращения всасывания чужеродных частиц, а также иммунной толерантности.

Известно, что формирование микробиома начинается с момента рождения ребенка. Во время прохождения по родовым путям ребенок в небольших количествах заглатывает материнскую вагинальную и кишечную микрофлору, что крайне важно для физиологического становления микробиома ребенка. При нормальном микробиоме матери чаще всего это представители родов *Prevotella*, *Sneathia* и *Lactobacillus* [3]. Если же ребенок рождается путем операции кесарева сечения, то колонизируется он уже совершенно нефизиологическим способом: материнскими кожными микробами, а также микробами стационара и медицинского персонала, а это уже совершенно другие микроорганизмы: *Propionibacterium*, *Corynebacterium* и *Streptococcus* [4]. Впоследствии у этих детей отмечается пролонгированное заселение кишечника бактериями рода *Bacteroidetes*, а также низкое микробное разнообразие в течение периода раннего детства [5], хотя, по мнению других авторов, к 12 месяцам жизни различия в бактериальном разнообразии между этими двумя группами детей исчезают [6]. Можно было бы сказать: «Ну и что, что есть различия? Мы же все тоже разные». Однако результаты исследований говорят о другом: обнаружена четкая взаимосвязь между нарушением становления микробиома и развитием определенной патологии в группе детей, рожденных путем операции кесарева сечения (табл.) [1].

После рождения ребенка продолжается формирование его микробиома (рис.). Все, что находится вокруг него (родственники, другие дети, предметы быта, окружающая среда, пища, животные), – это источник микробов, которые и формируют микробиом. Американские ученые доказали, что чем больше людей проживает в доме, тем больше возрастает вероятность обмена бактериями посредством предметов быта и воздуха: исследование 60 семей продемонстрировало, что члены одной семьи (проживающие в одном доме) имеют более похожие микробиомы, чем члены этой же семьи, которые проживают в другом доме и члены других семей [10]. Максимальное сходство наблюдалось в микробном составе кожи у супругов, а также обмен бактериями между хозяевами и домашними собаками. Отмечено, что у детей первых месяцев жизни, которые проживают в больших семьях с наличием домашних животных, происходят специфические изменения в микробиоме, а именно у них возрастает количество бифидобактерий и снижается количество *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium adolescentis* и *Clostridium difficile*, что ассоциировано с развитием аллергии [11]. Однако некоторые авторы в своих исследованиях заметили совершенно другую закономерность: частый контакт с животными на первом году жизни ребенка повышает его иммунную толерантность, снижая риск развития аллергических состояний и астмы [12]. Исследование было проведено в группах детей (всего 474 ребенка) с и без контактов с домашними животными (собаки и коты): атопия определялась у 33,6% детей, которые не контактировали с собаками; у 29,7% детей, контактировавших с 1 собакой, и только у 8,3% детей, которые контактировали с 2 и более собаками (p=0,009). То же самое касается частоты встречаемости сероатопий: 38,5% детей, которые не контактировали с собаками, 36,7% детей, которые контактировали с 1 собакой, 12,9% детей, контактировавших с 2 и более собаками (p=0,02). Кроме того у детей, которые на первом году жизни контактировали с собаками, реже определялся положительный кожный тест (3,3% против 8,6%, p=0,03). С детьми, которые на первом году жизни контактировали с котами, наблюдалась такая же ситуация: частота атопий составила 33,6; 31,4 и 23,1% соответственно.

Помимо факторов окружающей среды, на становление микробиома влияет вид вскармливания ребенка: доказано, что с грудным молоком ребенок получает важные для него лакто- и бифидобактерии, состав которых меняется с течением периода лактации [13, 14]. В дальнейшем все большее значение приобретает питание (количество и качество), образ жизни, психологический климат, заболевания, нагрузки и использование медикаментов, в частности антибиотиков (табл.). На любом этапе может произойти сбой работы микробиома вследствие изменения его состава, и тогда наиболее эффективным методом, направленным на своевременное восстановление микробного баланса, является использование пробиотиков, хотя в педиатрической практике, несмотря на огромное количество проведенных исследований, остается спорным вопрос их применения при некоторых нозологиях. Ярким примером является атопический дерматит: если некоторые метаанализы доказали высокую эффективность использования пробиотиков, то другие не выявили значимого влияния пробиотиков на течение атопического дерматита в когорте детей первого года жизни [15-18]. Не выявлено

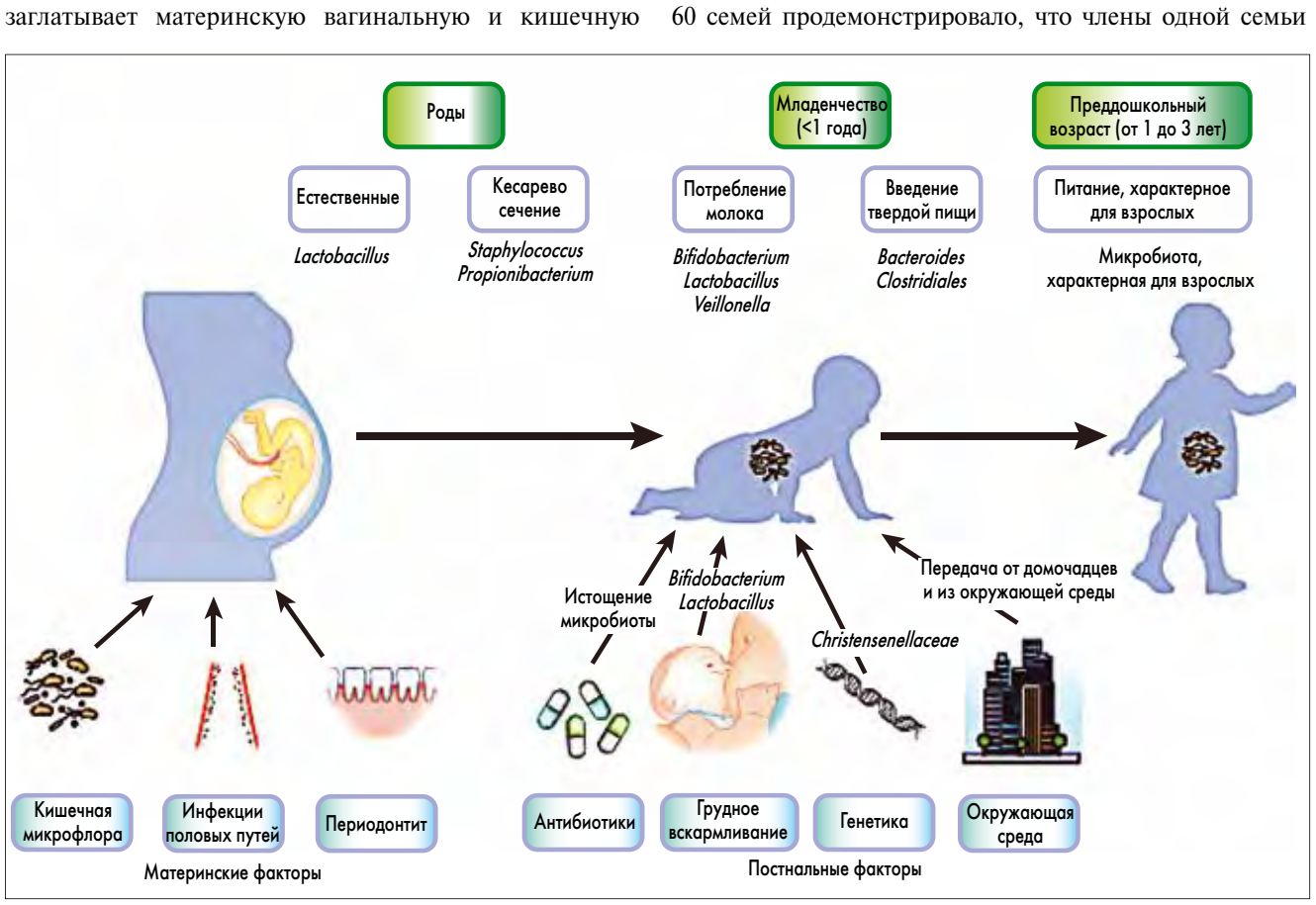


Рис. Факторы, влияющие на формирование микробиома ребенка [1]

Продолжение на стр. 14.

Л.В. Квашнина, д. мед. н., профессор, руководитель отделения медицинских проблем здорового ребенка и преморбидных состояний;
И.Н. Матвиенко, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Место пробиотиков (на примере штамма BB-12) в формировании иммунного ответа и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта

Продолжение. Начало на стр. 13.

однозначного лечебного эффекта пробиотиков (*Lactobacillus* и *Bifidobacterium* spp., *L. Reuteri*) на колики у младенцев, хотя состав микробиома у них менялся в сторону уменьшения количества кишечной палочки и возрастания содержания лактобацилл [19].

Известно, что микробиом человека насчитывает около 500-700 видов микроорганизмов с общим весом около 1 кг, при этом соотношение бактериальный геном / геном человека составляет 150 (100)/1. В результате исследования MetaHIT, проведенного в 8 европейских странах, на которое было потрачено 22 млн евро, выделено 3,3 млн бактериальных геномов, а на основании полученных данных был создан каталог («паспортизация») бактериальных генов кишечного микробиома человека [20, 21]. Некоторые из них изучены в клинических исследованиях очень хорошо, некоторые не проходили клинического изучения вообще. Одним из наиболее изученных штаммов является *Bifidobacterium* BB-12 (subsp. *Lactis*), зарегистрированный торговой маркой Chr. Hansen A/S (уникальный номер штамма DSM15954). Данная бактерия является грамположительной анаэробной палочкой, которая широко используется в мире с 1985 года в качестве ингредиента функционального питания и пищевой добавки, в том числе и в популяции новорожденных недоношенных детей без каких-либо зарегистрированных нежелательных последствий [22, 23]. В 2010 году геном BB-12 был полностью секвенирован [24]. С 1985 года BB-12 прошла изучение в 130 клинических исследованиях с участием пациентов различных возрастных групп: начиная от недоношенных новорожденных детей и заканчивая когортой пожилых пациентов. Результаты этих клинических исследований изложены более чем в 300 научных публикациях. На сегодняшний момент BB-12 является самой изученной, эффективной и безопасной бифидобактерией: ей присвоен статус безопасного штамма на уровне вида (EFSA и FDA) [22].

Полезных качеств у BB-12 очень много: эти бактерии очень хорошо переносят действие кислотной среды желудка, а также желчных кислот и солей; могут эффективно закрепляться на слизистой оболочке кишечника после перенесенных кишечных инфекций (как бактериальных, так и вирусных) [25-27]. Прием BB-12 снижает не только длительность острой диареи, но также и риск ее развития [27, 28], частоту респираторных инфекций у детей [29]; нормализует работу кишечника у пожилых людей [30]; увеличивает скорость регенерации слизистой оболочки кишечника; влияет на синтез антител к обладающим патогенными свойствами микроорганизмам; активирует фагоцитоз, синтез лизоцима, интерферонов и цитокинов [31-33]. Интерес вызывает исследование, в котором показано влияние приема BB-12 на снижение раздражительности, беспокойства и плаксивости у детей [34].

Hannah D. Holscher и соавт. [31] в своем рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании в когорте 172 здоровых доношенных новорожденных, рожденных вагинальным путем и путем кесарева сечения, находящихся на искусственном вскармливании, показали, что ежедневная дотация BB-12 10^6 КОЕ/г в течение 6 недель в группе младенцев, рожденных естественным путем, повышает секрецию sIgA (p=0,056), а также иммунный ответ на вакцинацию против ротавирусной и энтеровирусной инфекций (достоверный рост специфических антиротавирус и антиполиовирус IgA). Авторы исследования делают выводы о том, что для получения адекватного иммунного ответа дети, рожденные путем кесарева сечения и находящиеся на искусственном вскармливании, должны получать смеси, фортифицированные BB-12. Достоверное повышение секреции sIgA в результате ежедневного приема 10^9 КОЕ BB-12 в течение 8 недель в группе здоровых волонтеров было продемонстрировано J. Kabeerdoss и соавт. [36].

D. Eskesen и соавт. [35] в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффект *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 на частоту дефекаций в когорте 1248 здоровых лиц. Пациенты получали 10^9 КОЕ BB-12 или плацебо в течение 4 недель. В группе лечения частота дефекаций достоверно возрастала по сравнению с группой контроля (p=0,0065).

R. Mohan и соавт. [37] провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 69 преждевременно рожденных младенцев, которые получали антибиотики, и пришли к выводу, что ежедневная дотация BB-12 достоверно увеличивает прибавку в весе (p=0,001), концентрацию ацетата и лактата в фекалиях на 42% и 38% соответственно, способствует повышению концентрации IgA (p=0,021) и снижению концентрации кальпротектина (p=0,041) по сравнению с плацебо.

T.J. Smith и соавт. [39] в рандомизированном исследовании группы студентов, страдающих респираторными заболеваниями на фоне недосыпания и психологических стрессов показали, что ежедневная дотация минимум 10^9 КОЕ комбинации LGG + BB-12 в течение 12 недель у 114 студентов уменьшала тяжесть симптомов респираторной инфекции на 34% и длительность заболевания на 2 дня (p=0,001) по сравнению с группой плацебо. A T. Taipale и соавт. [41] в когорте 109 младенцев в возрасте 1 мес показали, что ежедневная дотация BB-12 (10^9 КОЕ) приводила к достоверному снижению частоты рспираторных инфекций на 31% по сравнению с плацебо (доверительный интервал 0,53, 0,89; p=0,014). G. Rizzardini и соавт. [40] в рандомизированном исследовании 211 пациентов, которым проводилась сезонная вакцинация против гриппа, показали, что 6-недельный ежедневный прием LGG + BB-12 достоверно повышал уровни специфического IgA по сравнению с группой плацебо (p=0,017).

Таблица. **Взаимосвязь между нарушением становления микробиома и развитием патологии [1]**

Фактор риска	Характеристика когорты	Исходы
Кесарево сечение	Дания: 1,9 млн детей в возрасте 0-15 лет	Астма, системные заболевания соединительной ткани, ювенильный ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, иммунодефициты и лейкозы
	США: 1255 трехлетних детей	Ожирение, высокий индекс массы тела
Использование антибиотиков	США: 1401 ребенок в возрасте 0-6 мес	Астма и аллергия
	Великобритания: 5780 детей в возрасте 0-2 лет	Астма и экзема
	Финляндия: 12 062 ребенка в возрасте 0-2 лет	Избыточная масса тела и ожирение
	США: 62 820 детей в возрасте 2-18 лет	Избыточная масса тела
Использование пробиотиков	Испания: 215 детей в возрасте 0-6 мес	Снижение частоты инфекций ЖКТ и верхних дыхательных путей
	США: 78 здоровых детей в возрасте 6-36 мес	Профилактика нарушений пищеварения при употреблении антибиотиков
	Таиланд: 106 детей в возрасте 6-36 мес	Влияние на параметры роста
	Вьетнам: 57 детей в возрасте 3-6 лет	Снижение частоты и длительности течения респираторных инфекций
Домашние животные	Финляндия: 3143 в возрасте 0-12 мес	Снижение риска развития диабета I типа

Все исследования продемонстрировали высокий уровень эффективности и безопасности BB-12 при его использовании в различных возрастных группах как с лечебной, так и с профилактической целью.

Данный штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 входит в состав пробиотика ЛИНЕКС БЕБИ® в количестве 1 000 000 000 КОЕ в одном саше. Учитывая результаты всех проведенных исследований, данный препарат может применяться у детей от рождения до 12 лет и с профилактической, и с лечебной целью. Основные эффекты: стабилизация и поддержание баланса и функциональной активности микробиома; профилактика и лечение диареи, метеоризма и других гастроинтестинальных расстройств вследствие развития инфекций и применения антибактериальных и других противомикробных средств. Кроме того, на рынке представлена удобная форма Линекс® Детские капли, которые также рекомендованы для нормализации работы иммунной системы с целью профилактики частых эпизодов респираторных инфекций у детей с нерациональным питанием и стрессами. В данной форме BB-12 принимается во время еды один раз в день, что можно отнести к положительному аспекту приверженности к лечению указанными пробиотическими средствами.

Литература

1. Tamburini S., Shen N., Wu H.C., Clemente J.C. The microbiome in early life: implications for health outcomes. 2016. Nat. Med. 22, 713-722.
2. Insoft R.M., Sanderson I.S., Walker W.A. Development of immune function within the human intestine and its role in neonatal diseases. 1996. Pediatr. Clin. North Am. 43, 551-571.
3. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. 1999. Am. J. Clin. Nutr. 69, 1035S-1045S.
4. Backhed F., Roswall J., Peng Y., Feng Q., Jia H., Kovatcheva-Datchary P. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. 2015. Cell Host Microbe. 17, 690-703.
5. MacIntyre D.A., Chandiramani M., Lee Y.S., Kindinger L., Smith A., Angelopoulos N. et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. 2015. Sci. Rep. 5, 8988.
6. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C., Harris K., Quince C., Jernberg C. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. 2014. Gut. 63, 559-566.
7. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. 2008. Nat. Rev. Immunol. 8, 411-420.
8. McAuley J.L., Linden S.K., Png C.W., King R.M., Pennington H.L., Gendler S.J. et al. MUC1 cell surface mucin is a critical element of the mucosal barrier to infection. 2007. J. Clin. Invest. 117, 2313-2324.
9. Shen L., Turner J.R. Role of epithelial cells in initiation and propagation of intestinal inflammation. Eliminating the static: tight junction dynamics exposed. 2006. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. 290, G577-G582.
10. Song S.J., Lauber C., Costello E.K., Lozupone C.A., Humphrey G., Berg-Lyons D. et al. Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. (2013). Elife. 2, e00458.
11. Sjogren Y.M., Jenmalm M.C., Bottcher M.F., Bjorksten B., Sverremark-Ekstrom E. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. 2009. Clin. Exp. Allergy. 39, 518-526.
12. Ownby D.R., Johnson C.C., Peterson E.L. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. 2002. J. Am. Med. Assoc. 288, 963-972.
13. Hunt K.M., Foster J.A., Forney L.J., Schutte U.M., Beck D.L., Abdo Z. et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. 2011. PLoS One. 6, e21313.
14. Cabrera-Rubio R., Collado M.C., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E., Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. 2012. Am. J. Clin. Nutr. 96, 544-551.
15. Panduru M., Panduru N.M., Salavastru C.M., Tiplica G.S. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. 2015. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 29, 232-242.
16. Foolad N., Brezinski E.A., Chase E.P., Armstrong A.W. Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula and fatty acids. 2013. JAMA Dermatol. 149, 350-355.
17. Doege K., Grajecki D., Zyriax B.C., Detinkina E., Zu Eulenburg C., Buhling K.J. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood – a meta-analysis. 2012. Br. J. Nutr. 107, 1-6.
18. Kim S.O., Ah Y.M., Yu Y.M., Choi K.H., Shin W.G., Lee J.Y.Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. 2014. Ann. Allergy Asthma Immunol. 113, 217-226.
19. Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Palumeri E., Calabrese R., Oggero R. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 2010. Pediatrics. 126, e526-e533.
20. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. 2010. Physiol Rev. Jul; 90 (3): 859-904.
21. Kau A.L., Ahem P.P., Griffin N.W., Goodman A.L., Gordon J.I. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. 2011. Nature. Jun 15; 474 (7351): 327-36.
22. Jungersen M., Wind A., Johansen E., Christensen J.E., Stuer-Lauridsen B., Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12. 2014. Microorganisms. 2: 92-110. DOI:10.3390/microorganisms2020092.
23. Masco L., Ventura M., Zink R., Huys G., Swings J. Polyphasic taxonomic analysis of Bifidobacterium animalis and Bifidobacterium lactis reveals relatedness at the subspecies level: reclassification of Bifidobacterium animalis as Bifidobacterium animalis subsp. animalis subsp. nov. and Bifidobacterium lactis as Bifidobacterium animalis subsp. lactis subsp. nov. 2004. Int J Syst Evol Microbiol. 4:1137-43. PMID15280282.
24. Garrigues C., Johansen E., Pedersen M.B. Complete genome sequence of Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12, a widely consumed probiotic strain. 2010. J Bacteriol. 192(9):2467-8. PMID20190051.
25. Matsumoto M., Ohishi H., Benno Y. H±ATPase activity in Bifidobacterium with special reference to acid tolerance. 2004. Int J Food Microbiol. 93 (1): 109-13. – PMID15135587.
26. Juntunen M., Kirjavainen P.V., Ouwehand A.C., Salminen S.J., Isolauri E. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. 2001. Clin Diagn Lab Immunol. 8 (2): 293-6. PMID11238211.

Полный список литературы, включающий 41 источник, находится в редакции.

4-97-ЛИН-ОТС-1018

Восстанавливающая терапия при неалкогольной жировой болезни печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – это проблема № 1 современной гепатологии. Распространенность болезни в общей популяции, высокий риск прогрессирования НАЖБП в цирроз печени, печеночную недостаточность, гепатоцеллюлярную карциному вынуждает мировое медицинское сообщество искать новые эффективные методы лечения болезни и профилактики развития осложнений. В рамках научно-практической конференции «От новых научных концепций в гастроэнтерологии к конкретному пациенту», состоявшейся 7-8 ноября 2018 года в г. Полтаве и посвященной 75-летию со дня рождения доктора медицинских наук, профессора Ирины Ивановны Дегтяревой, проблемам НАЖБП уделили внимание ведущие отечественные эксперты.

Доклад «Патогенетические подходы к лечению неалкогольной жировой болезни печени» представила **руководитель отдела медицинской реабилитации ГУ «Украинский научно-исследовательский институт медицинской реабилитации и курортологии» МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей практики и медицинской реабилитации Одесского национального медицинского университета Наталья Владимировна Драгомирецкая.**

– НАЖБП – это наиболее распространенное хроническое заболевание печени в западных странах. Согласно статистическим данным Американской ассоциации по изучению болезней печени (American Association for the Study of the Liver Diseases, AASLD) за 2018 г., данная патология диагностирована у 17-46% взрослого населения, а распространенность неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) в популяции в целом составляет от 1,5% до 6,45%. Несмотря на то что патология печени чаще встречается у людей с ожирением, НАЖБП также отмечена у 7% людей с нормальной массой тела.

НАЖБП характеризуется избыточным накоплением жира в гепатоцитах в виде триглицеридов (стеатоз) с последующим повреждением и воспалением клеток печени (стеатогепатит). Прогрессирование патологии до НАСГ существенно повышает риск развития цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы.

НАЖБП относится к медленно прогрессирующим хроническим заболеваниям, но в 20% случаев фиброз прогрессирует быстро. Обычно патология прогрессирует на одну стадию фиброза каждые 14 лет при стеатозе и каждые 7 лет при НАГС. При артериальной гипертензии скорость прогрессирования увеличивается в два раза.

НАЖБП следует рассматривать не только как специфическое поражение печени, но и как ранний медиатор системных заболеваний (H. Fotbolcu et al., 2016). НАЖБП ассоциирована с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, хронической болезни почек и синдрома обструктивного апноэ во сне. У пациентов с НАЖБП чаще отмечаются преатерогенные поражения сосудов, чем в общей популяции: увеличивается толщина комплекса интима-медиа, появляются признаки кальцификации коронарной артерии, брюшной аорты и аортального клапана, дисфункция эпителия. Следует отметить, что существуют значительные индивидуальные разновидности тяжести НАЖБП, риска заболеваемости и смертности, на которые может влиять сочетание генетических и экологических факторов.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени за 2016 г. (The European Association for the Study of the Liver, EASL) и AASLD за 2018 г., стратегия ведения больных с НАЖБП предусматривает соблюдение диеты и модификацию образа жизни, поскольку нездоровый образ жизни играет определенную роль в развитии и прогрессировании патологии. Рацион пациента должен быть низкокалорийным, необходимо исключить продукты, которые подвергались технологической обработке и с высоким содержанием фруктозы. Состав микроэлементов следует скорректировать в соответствии со средиземноморской диетой. Рекомендовано сократить калорийность суточного рациона на 500-1000 ккал. Ограничение калорий приводит к потере массы тела и снижению содержания жира в печени. Цель диеты – снижение массы тела пациента на 7-10%. При НАЖБП особое значение в оздоровлении человека также имеют систематические физические нагрузки.

Медикаментозная терапия должна быть показана не только при НАСГ, но и на ранних стадиях НАЖБП с повышенным риском прогрессирования фиброза, а именно: возраст старше 50 лет, наличие сахарного диабета, метаболического синдрома, повышенного уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Согласно рекомендациям AASLD, патогенетически обоснованным является применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), которая восстанавливает нарушенные физиологические функции печени и билиарной системы в условиях жировой инфильтрации печени. УДХК обладает несколькими механизмами действия, которые улучшают состояние печени при НАЖБП. Она вытесняет гидрофобные токсичные желчные кислоты, которые разрушают клеточные мембраны гепатоцитов (цитопротекторный эффект), усиливает синтез и активное выделение желчных кислот (холеретический эффект), способствует торможению экспрессии на мембранах HLA и ингибированию выброса провоспалительных цитокинов (иммуномодулирующий эффект), тормозит высвобождение цитохрома С из митохондрий и активацию каскада каспаз (антиапоптическое действие).

На отечественном фармацевтическом рынке свою позицию укрепил препарат Урсофальк (АльпенФарма). Данное лекарственное средство достоверно уменьшает выраженность синдрома цитолиза и холестаза, обладает прямым антиапоптотическим и иммуномодулирующим действием, опосредованным антифибротическим эффектом. Урсофальк является единственным препаратом, показавшим свою эффективность при лечении пациентов с тяжелыми холестатическими заболеваниями печени. Безусловным преимуществом препарата является возможность его применения в детском возрасте (с рождения) в виде суспензии, а также во II и III триместре беременности для лечения внутрипеченочного холестаза. У препарата Урсофальк практически отсутствуют побочные эффекты. Высокая эффективность и безопасность средства имеет обширную доказательную базу (степень доказательности – А-В).

Для оценки динамики уровня трансаминаз крови на фоне лечения пациентов с НАСГ (n=126) препаратом УДХК проведено рандомизированное двойное плацебо-контролируемое клиническое исследование. Установлено, что препарат достоверно снижает уровень АЛТ, аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сравнении с группой плацебо (V. Ratziu et al., 2009). Результаты еще одного клинического исследования показывают дополнительные положительные эффекты УДХК, в частности улучшение показателей углеводного обмена при сахарном диабете 2-го типа и нарушении толерантности к глюкозе (V. Ratziu et al., 2011).

Высокую эффективность препарата Урсофальк при НАЖБП демонстрирует следующий клинический случай.

Пациентка К., 53 года, 14.05.2018 г. обратилась за медицинской помощью с жалобами на общую усталость, утомляемость, чувство тяжести в верхней половине живота, метеоризм. Объективно: масса тела – 95 кг, рост – 165 см, индекс массы тела – 35 кг/м^2, ожирение II степени. Живот при пальпации мягкий, болезненность в точке Кера и нижнего края печени. Печень и селезенка не увеличены.

УЗИ органов брюшной полости (16.05.2018): левая доля печени увеличена до 74 мм (норма – до 60 мм), правая доля – 156 мм (норма – до 140 мм), эхогенность печени повышена, структура однородная; желчный пузырь увеличен, стенка уплотнена и утолщена до 4-5 мм, отмечается деформация в области шейки органа, содержимое желчного пузыря повышенной плотности, негомогенное; поджелудочная железа: увеличена головка органа до 32 мм (норма – до 30 мм), контуры неровные, эхогенность повышена, структура неоднородная.

Биохимический анализ крови (БАК): АЛТ – 78 ед/л, АСТ – 48 ед/л, ГГТП – 110 ед/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) – 168 ед/л, билирубин общий – 7,2 мкмоль/л (прямой – 3,1 мкмоль/л, непрямой – 4,1 мкмоль/л), холестерин – 6,28 ммоль/л (на фоне приема аторвастатина), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) – 4,59 ммоль/л.

Маркеры вирусных гепатитов не определены.

Диагноз: НАСГ. Хронический некалькулезный холецистит, холестероз желчного пузыря. Хронический панкреатит.

Назначенное лечение: диета, дозированные физические нагрузки, адеметионин 500 мг в/м 2 р/д (10 дней), Урсофальк 500 мг 2 р/д (3 мес), панкреатин 25000 ЕД 3 р/д (3 мес), мебеверин 200 мг 3 р/д (1 мес), дополнительно – растительный препарат на основе экстракта листьев артишока полевого (3 мес), комбинированный желчегонный препарат (желчь сухая, порошок чеснока сушеного, листья крапивы измельченные, уголь активированный) – 1 мес.

Через 1 мес лечения отмечено улучшение самочувствия, снижение выраженности симптомов. Объективно: живот при пальпации мягкий, болезненность в точке Кера. БАК: АЛТ – 55 ед/л, АСТ – 35 ед/л, ГГТП – 62 ед/л, ЩФ – 120 ед/л, холестерин – 5,28 ммоль/л, ЛПНП – 4,12 ммоль/л.

Рекомендовано продолжить лечение, дозу аторвастатина уменьшить до 5 мг, через 1 мес отменить.

Через 3 мес лечения жалоб нет. Объективно: при пальпации живот мягкий, безболезненный. УЗИ: печень не увеличена, незначительно повышенная эхогенность, желчный пузырь без особенностей. БАК: АЛТ – 38 ед/л, АСТ – 36 ед/л, ГГТП – 38 ед/л, ЩФ – 88 ед/л, холестерин – 5,48 ммоль/л, ЛПНП – 3,4 ммоль/л.

Следовательно, на основе данных доказательной базы и положительного клинического, биохимического и сонографического ответа на применение УДХК, представленного на примере клинического случая, препарат Урсофальк может быть рекомендован пациентам с НАЖБП.

Подготовила ***Илона Цюпа***

[1]Shi J et al. Am J Gastroenterol. 2006; 101(7):1529–38; [2]Lindor KD et al. Mayo Clinic Proc 1997; 72:1137–40; [3]Parés A et al. Gastroenterology. 2006;130(3): 715–20; [4]Tarao K, Fujiyama S, Ohkawa S, Miyakawa K, Tamai S, Hirokawa S, et al. Ursodeoxicholic acid is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(1):164–9; [5]Itoh S, Kono M, Akimoto T. Psoriasis treated with ursodeoxycholic acid: three case reports. Clin Exp Dermatol. 2007;32(4):398–400; [6]Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. Hepatol Res. 2008;38(2):123–31; [7]Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2006;26(3):350–2; [8]Wolf JM, Rybicki LA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 22(9):783–8.

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Зберігати у недоступному місці для дітей. Має протипоказання та побічні реакції. Урсофальк суспензія РП № UA/3746/01/01 від 02.10.2015. Урсофальк капсули РП № UA/3746/02/01 від 09.10.2015. Урсофальк таблетки РП № UA/3746/03/01 від 18.12.2015. Ексклюзивний дистриб'ютор: ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30а, м. Київ, Пуща-Водиця, 04075; телефон: (044) 401-81-03, drfalkpharma.de

Сучасні тенденції світової та вітчизняної дитячої гастроентерології

29-30 листопада 2018 року в м. Києві за підтримки Асоціації педіатрів-гастроентерологів та нутриціологів України відбувся III науково-практичний конгрес із міжнародною участю «Актуальні питання дитячої гастроентерології». Доповіді вітчизняних та зарубіжних спікерів охопили широкий спектр актуальних проблем: діагностичні підходи та стратегії лікування захворювань кишечнику, функціональну та органічну диспепсію у дітей, дискусійні питання дитячої нутриціології, захворювання гепатобіліарної системи, немедикаментозну корекцію та особливості лікування захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ). До участі в науково-практичному конгресі були запрошені провідні вітчизняні експерти, а також відомі зарубіжні фахівці, котрі поділилися власним досвідом діагностики та лікування найбільш поширених у педіатричній практиці гастроентерологічних захворювань.

Доповідь «Функціональний закреп у дітей. Сучасні можливості корекції» представив **президент ГО «Асоціація педіатрів-гастроентерологів та нутриціологів України», керівник відділення проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор Олег Геннадійович Шадрін.**

– Характеристики випорожнень (їх частота, консистенція та ін.) – це показник функціонування ШКТ. У нормі кількість дефекацій у дітей віком 6-12 міс варіює від 5 до 28 протягом тижня, у дітей віком 1-3 років – 4-21, у дітей старше 3 років – 3-14. У новонароджених, які перебувають на грудному вигодовуванні, кількість дефекацій становить 5-7 разів протягом доби. Колір випорожнень залежить від раціону дитини. У нормі добовий об'єм фекалій у новонароджених і дітей 1-го року життя – приблизно 20-25 г і 50-100 г (до 200 г) відповідно. Зменшення частоти та об'єму випорожнень, якщо показники виходять за межі значень норми, може бути розцінене як закреп.

Значний перелік причин, які можуть спровокувати виникнення закрепу у дитини, включає: ранній та/або швидкий перехід на штучне вигодовування, неправильний режим дня та харчування матері, недотримання матір'ю та дитиною питного режиму, порушення основних принципів вигодовування дитини (недокорм, неправильне введення прикорму, одноманітне харчування та порушення його режиму, часта зміна сумішей, використання молочних сумішей з високим вмістом заліза), непереносимість білка коров'ячого молока, дефіцит заліза. У дітей раннього віку виникненню закрепів також сприяють патологічний перебіг вагітності та пологів, перинатальні ураження центральної нервової системи (ЦНС), м'язова гіпотонія, недоношеність, гіпотиреоз, гіповітаміноз, харчова алергія, дисбактеріоз кишечнику та ін.

Закреп через підвищення тиску в товстому кишечнику супроводжується абдомінальним болем, дуоденогастральним і гастроезофагеальним рефлюксом. Стаз кишкового вмісту призводить до порушення нормального складу кишкової мікрофлори, розвитку синдрому надлишкового бактеріального росту, появи у кишечнику продуктів гниття білка, що збільшує функціональне навантаження

на печінку. При закрепі підвищується ризик виникнення функціонального мегаколону. Для закрепу характерні не тільки локальні патологічні механізми, він також має системні наслідки, зокрема, зумовлює інтоксикацію організму дитини (С.В. Бельмер, 2008).

У дитини із закрепом необхідно виключити вроджену (хворобу Гіршпрунга, доліхосигму, мегаректум, мегадоліхосигму, стенози аноректальної зони) та набуту (поліпи, пухлини кишечнику, спайкову хворобу) органічну патологію кишечнику.

Відповідно до Римських критеріїв IV (2016) функціональний закреп (G7) встановлюють за наявності не менш ніж 2 симптомів, які спостерігаються протягом 1 міс у дітей віком до 4 міс: 2 актів дефекації протягом тижня, епізоди надмірного накопичення калу в кишечнику, епізоди болючих і утруднених дефекацій, епізоди випорожнень великого діаметра, наявність великих мас калу у прямій кишці у дитини, навченої користуванню туалетом. Додатковий діагностичний критерій функціонального закрепу – наявність 1-го епізоду нетримання калу у дитини, яка навчена користуватися туалетом.

До функціональних розладів, пов'язаних із закрепами функціонального походження, також належить дисшезія немовлят (G6), яка включає такі симптоми у дітей віком до 9 міс, як напруження та плач тривалістю принаймні 10 хв перед дефекацією з випорожненнями м'якої консистенції, за відсутності інших захворювань.

У дітей віком більше 1 року та підлітків діагноз функціонального закрепу встановлюють, якщо недостатньо критеріїв синдрому подразненого кишечнику (СПК). Одним із діагностичних критеріїв СПК (H2b) є абдомінальний біль, який пов'язаний із затримкою дефекації, зміною частоти і/або форми випорожнень. У дітей із цим захворюванням біль не зникає після дефекації. Діагноз СПК може бути встановлений лише за умови, якщо не виявлено інших причин появи симптомів. Функціональний закреп (H2a) має відповідати 2 діагностичним критеріям: 2 актів дефекації протягом тижня у дітей старше 4 років, 1 епізоду нетримання калу протягом тижня, епізоди навмисного утримання калу у кишечнику, болючої та утрудненої дефекації, наявність великих мас калу у прямій кишці, випорожнення великого діаметра, які можуть спровокувати виникнення закрепу.

Отже, у дітей з СПК із переважанням закрепу домінуючим симптомом є абдомінальний біль, у дітей з функціональним закрепом – зміна частоти випорожнень.

Алгоритм ведення педіатричних пацієнтів із функціональними розладами ШКТ включає: визначення домінуючого симптому, виключення симптомів тривоги та призначення курсу первинного лікування відповідно до встановленого попереднього діагнозу. Якщо 1-ша схема терапії є неефективною, попередній діагноз не переглядають.

З метою виключення у дитини органічної патології ШКТ як можливої причини порушення дефекації у програму діагностики можна включити загальний аналіз крові, копрограму, аналіз калу на яйця гельмінтів, УЗД. За наявності показань використовують алергологічні, ендоскопічні та рентгенологічні методи діагностики.

Мета лікування дитини з функціональним закрепом – відновлення регулярності випорожнень, корекція порушених функцій ШКТ, купірування суб'єктивних симптомів та покращення якості її життя.

У рамках конгресу професор О.Г. Шадрін представив також інші, не менш змістовні, доповіді, в яких висвітлив можливості рослинних засобів в антигельмінтній терапії, важливу роль нутритивної підтримки у корекції гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку, сучасні підходи у корекції дефіциту заліза, особливості лікування хронічного гастриту у дітей.

Діарейний синдром у педіатричній практиці розглянула **завідувач кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Ольга Юріївна Бєлоусова.**

– Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 2017 року, у структурі причин смерті дітей віком до 5 років діарея займає 2-ге місце. В одній із програмних доповідей, представлених у рамках XXV Об'єднаного європейського гастроентерологічного тижня (UEGW), зазначено: «Смертність від гострого гастроентериту серед дітей у всьому світі становить 15% від загальної кількості випадків дитячої смертності, серед них 98% випадків реєструють у країнах, які розвиваються».

Згідно з загальноприйнятими стандартами лікування ВООЗ терапевтична тактика у пацієнтів, особливо у дітей, має відповідати принципам доказової медицини. Це основне концептуальне положення має бути визначальним критерієм вибору терапевтичної стратегії у дітей із діарейним синдромом.

Діарею визначають за наявності 3 епізодів неоформлених або рідких випорожнень протягом доби. Під епізодом діареї мають на увазі порушення випорожнень протягом 1 дня, а його

закінчення констатують щонайменше через 2 дні після нормалізації випорожнень.

Експерти ВООЗ підкреслюють, що часті оформлені або неоформлені пастоподібні випорожнення у дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, не є діареєю. Сьогодні існує велика кількість інтерпретацій та класифікацій діарейного синдрому. Проте визначення типу діареї ґрунтується не на етіології захворювання, а на тривалості симптомів. Згідно з класифікацією діарейного синдрому ВООЗ виділяють: гостру (триває до 7 днів), затяжну (7-14 днів) та хронічну (понад 14 днів) діарею.

При веденні дитини з діарейним синдромом лікар повинен виконати кілька завдань: визначити тип діареї, обґрунтувати або спростувати підстави для хірургічної настороженості, встановити наявність і ступінь вираженості інтоксикації, дегідратації та інших порушень, які потребують невідкладної терапії. Якщо діарея спричинена органічною патологією ШКТ, її епізоди можливі у будь-який час доби, вони можуть порушувати сон дитини. Якщо діарея має функціональне походження, епізоди діареї зазвичай спостерігаються вдень.

Всесвітня організація гастроентерологів (WGO) у 2012 році чітко сформулювала три групи показань для госпіталізації дітей із діареєю інфекційного походження, які пов'язані з: анамнезом, об'єктивним станом та індивідуальними характеристиками пацієнта. До 1-ї групи показань належать неможливість забезпечити адекватний догляд за пацієнтом у домашніх умовах, недостатня ефективність амбулаторного лікування протягом останніх 48 год, відсутність ефекту від оральної дегідратації, а також епідеміологічні показання. Друга група

показань включає лихоманку вище 38 °С для дітей віком до 3 міс або вище 39 °С для дітей 3-36 міс, наявність помітних домішок крові у випорожненнях, епізоди повторного блювання, клінічні ознаки зневоднення, тяжкий діарейний синдром. Госпіталізації також підлягають діти з діареєю раннього віку (віком до 6 міс або з масою тіла <8 кг), педіатричні пацієнти з недостатньою функцією органів, обтяженим преморбідним фоном (недоношеність, хронічні захворювання), зі змінами звичної поведінки та симптомокомплексом тяжкого інфекційного захворювання, який супроводжується порушенням гемодинаміки.

Що стосується визначення оптимальної тактики лікування гострої діареї у дітей, то між авторитетними міжнародними організаціями також виникають певні розбіжності. При гострому гастроентериті експерти ВООЗ вважають абсолютно ефективними тільки два терапевтичні заходи: регідратацію (оральну та внутрішньовенну при гострій дегідратації та шоковому стані пацієнта) і дієтотерапію з додаванням цинку. Вони забезпечують зниження частоти епізодів діареї на 25% та зменшення об'єму випорожнень на 30% (A. Guarino et al., 2008). Проте лікарі у багатьох країнах, у тому числі в Україні, не підтримують застосування цинку при діарейному синдромі у педіатричній практиці.

У лікуванні дітей із діареєю ефективною є дієта BRAT (bananas, rice, applesauce, toast) або дієта BRATT (bananas, rice, applesauce, toast + tea). Цієї дієти дотримуються протягом нетривалого періоду (1-2 дні). Якщо існує потреба у продовженні дієти, перевагу віддають дієті FODMAP (Fermentable Oligo-, Di-, Monosaccharides And Polyols), яка передбачає виключення з раціону хворої дитини коротколанцюгових вуглеводів, які погано або не повністю всмоктуються у тонкому кишечнику.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів

(ESPGHAN, 2014) терапію діареї у дітей, яка включає регідратаційні заходи та дієту, доповнюють ентеросорбентами (діосмектитом) та пробіотиками (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii*, термічно обробленими *Lactobacillus acidophilus* LB).

У меморандумі робочої групи ESPGHAN 2014 року на основі наявної доказової бази виділено три групи пробіотиків: із позитивними рекомендаціями (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii*, термічно оброблені *Lactobacillus acidophilus* LB, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938), засоби з недостатніми доказами їх ефективності (*Escherichia coli* Nissle 1917, *L. paracasei* ST11, *Bifidobacterium longum, B. lactis* BD12, *Streptococcus thermophiles* TH3, *Bacillus clausii* O/C84, N/R84) та пробіотики з негативними рекомендаціями (*Enterococcus feacium* SF-68).

Досі тривають дискусії про доцільність призначення антибактеріальних засобів при діарейному синдромі. У протоколах лікування ESPGHAN 2008 року зазначено, що ведення пацієнтів із водянистою діареєю без застосування антибіотиків є виправданим. Призначення антибіотиків з приводу супутньої бактеріальної інфекції не впливає на терміни купірування симптомів гострого гастроентериту. Показаннями для проведення антибактеріальної терапії є тяжкі форми шигельозу, сальмонельозу, кампілобактеріальної інфекції (A. Guarino et al., 2008).

Дітям з діареєю не рекомендується призначати протиблювотні та протидіарейні засоби, препарати вісмуту, активоване вугілля, каолін, пектин, пребіотики, желатину таннат, ніфуроксазид.

Професор О.Ю. Бєлоусова також представила такі програмні доповіді: «Синдром подразненого кишечнику. *Terra incognita* дитячої гастроентерології», «Товстокишковий стаз у дитячому віці: розв'язання проблеми», «Overlap-синдром: синдром перехресту функціональних порушень».

Із доповіддю «Реєстри запальних захворювань кишечнику: мета та завдання» виступила **завідувач відділення проблем захворювань органів травлення у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук'янової НАМН України», віце-президент Асоціації педіатрів-гастроентерологів та нутриціологів України, доктор медичних наук, професор Маргарита Федорівна Денисова.**

– Запальні захворювання кишечнику (ЗЗК) у сучасній педіатричній практиці – не рідкість. Згідно з даними статистики, найвищі показники захворюваності на ЗЗК реєструють у країнах Північної Америки та на півночі Європи. Дані більшості досліджень свідчать про вищу поширеність хвороби Крона (ХК) порівняно з неспецифічним виразковим колітом – НВК (M. Castro et al., 2008). Захворюваність на ХК постійно зростає, особливо у дитячій популяції, в той час як рівень захворюваності на НВК не змінюється (M. Castro et al., 2008; C.I. de Bie, 2012).

У країнах Європи та Америки створено реєстри, які містять дані про захворюваність на ЗЗК у дитячій популяції, фактори ризику розвитку патології, особливості перебігу захворювань цієї групи у дітей, вікові аспекти ЗЗК, діагностичні та терапевтичні заходи.

У 2005 р. робоча група ESPGHAN із вивчення ЗЗК опублікувала рекомендації з діагностики ХК у дітей – критерії Porto, згідно з якими при підозрі на ЗЗК рекомендовано проведення езофагогастродуоденоскопії (ЕФГДС), ілеоколоноскопії, а також використання методів візуалізації тонкого кишечнику (крім випадків виразкового коліту). Для оцінки використання цієї діагностичної програми був створений проспективний електронний реєстр дітей із недавно верифікованим ЗЗК – EUROKIDS.

Первинною метою створення реєстру EUROKIDS була оцінка використання діагностичних критеріїв Porto протягом 2004-2009 рр., вторинною метою – моніторинг діагностичної цінності ЕФГДС, інтубації клубової кишки під час колоноскопії, візуалізації тонкого кишечнику, а також опис фенотипів ЗЗК у дітей із вперше діагностованою хворобою. У 2004 р. створення реєстру ініційовано

у 20 центрах в 11 країнах Європи, протягом наступних 5 років реєстр був розширений, до ініціативи долучилися ще 44 центри у 18 країнах.

Реєстр EUROKIDS включає дані про вік пацієнтів, початок маніфестації захворювання, стать, етнічну належність, сімейний анамнез, остаточний діагноз, симптоми, ріст, масу тіла, реалізовану діагностичну програму, локалізацію та поширеність захворювання.

Що стосується ХК, реєстр EUROKIDS містить такі дані: середній вік встановлення діагнозу – 12,5 років (0,8-17,9 років), 20% педіатричних пацієнтів – віком до 10 років, 61% – хлопчики, 77% – жителі північної Європи, 87% – європеоїдної раси. 11% дітей із ЗЗК мають родичів I ступеня спорідненості із захворюванням цієї групи. Що стосується особливостей перебігу ЗЗК у дітей, у 20% із них спостерігалися позакишкові прояви захворювання. У педіатричних пацієнтів із ХК встановлено такий розподіл фенотипів захворювання: у 82% – без стриктур та пенетрації, у 12% виявлено стриктури, у 5% – пенетрації, у 2% – стриктури та пенетрації.

Стосовно реалізації діагностичної програми при ЗЗК реєстр EUROKIDS містить такі дані: повна діагностична програма за критеріями Porto була реалізована у 57% дітей, середня затримка встановлення діагнозу становила 5 міс, 87% педіатричних пацієнтів із ЗЗК виконана ЕФГДС, 96% – колоноскопія, 72% – ілеоколоноскопія, 6% – УЗД. У 99% дітей із діагностованою та некласифікованою формою ЗЗК використано методи візуалізації тонкого кишечнику (C.I. de Bie, 2012).

Слід зазначити, що український реєстр пацієнтів із ЗЗК зараз перебуває на етапі розробки, і вже найближчим часом вітчизняні фахівці володітимуть актуальною і достовірною статистичною інформацією.

Протягом двох днів інтенсивної роботи III науково-практичного конгресу з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої гастроентерології» доповіді представили провідні вітчизняні фахівці – професор С.О. Крамарьов, професор Г.В. Бекетова, професор В.І. Боброва, професор Т.О. Крючко, професор В.М. Дудник, професор Н.О. Савичук, професор Ю.В. Марушко, професор О.Є. Абатуров, професор В.С. Березенко та інші, а також відомі зарубіжні експерти – професор Hania Szajewska (Польща), професор Diana Fridrihsone (Латвія), Marco Bertini (Італія), Lubov Sichel (США).

Підготувала ***Ілона Цюпа***

Ya-Yun Liu, Xue-Song Liang, отдел инфекционных заболеваний, Госпиталь Второго военно-медицинского университета г. Шанхай (Китай)

Мониторинг эффективности противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом В: от HBsAg до РНК HBV

Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В (HBV), является одной из серьезнейших угроз здоровью человека и глобальной проблемой здравоохранения. Согласно экспертным оценкам, в мире HBV инфицированы примерно 350 млн человек. Ежегодно около 650 тыс. человек умирают от печеночной недостаточности, цирроза и рака печени, связанных с HBV-инфекцией [1]. Противовирусные препараты, которые в настоящее время одобрены для применения у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ), включают пегилированные интерфероны (Пег-ИФН)-α2а и следующие 5 пероральных ингибиторов полимеразы: 3 нуклеозидных аналога (ламивудин – LAM, телбивудин – LDT и энтекавир – ETV) и 2 нуклеотидных аналога (адефовир дипивоксил – ADV и тенофовир – TDF). Пероральный прием ингибиторов полимеразы HBV способствует не только снижению частоты развития вышеуказанных осложнений посредством долгосрочного ингибирования дупликации HBV, но и повышению показателей выживаемости и улучшению качества жизни пациентов с хронической HBV-инфекцией. Однако ингибиторы полимеразы HBV не могут полностью элиминировать молекулы ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК) в гепатоцитах, что обусловливает неопределенную длительность лечения этими препаратами, – большинство пациентов могут быть вынуждены принимать их в течение всей жизни [2, 3].

Долгосрочное ингибирование вируса, которое проявляется сероконверсией капсульного антигена HBV (HBeAg), у некоторых пациентов может индуцировать иммунный контроль над вирусной инфекцией. Более того, у некоторых больных может отмечаться элиминация или сероконверсия поверхностного антигена HBV (HBsAg). Именно сероконверсия HBeAg и HBsAg широко используется в качестве конечной точки при оценке эффективности противовирусной терапии [2, 3]. При этом спонтанная или индуцированная лечением сероконверсия HBeAg рассматривается как предпосылка для элиминации или сероконверсии HBsAg, которая означает стабилизацию течения HBV-инфекции. В настоящее время такая сероконверсия признана критерием для прекращения лечения [4, 5]. Однако предикторы достижения сероконверсии HBeAg при проведении противовирусной терапии пока окончательно не определены. Так, для прогнозирования сероконверсии HBeAg могут быть использованы показатели активности заболевания (а именно – показатели активности тканевого воспаления и уровень аланинаминотрансферазы – АЛТ), а также ДНК HBV и HBsAg [6-10]. Наряду с установленными маркерами, включающими сывороточные уровни ДНК HBV и титры HBsAg, в качестве сывороточных маркеров HBV-инфекции также рассматриваются коровый (сердцевинный) антиген HBV (HBcrAg) и РНК HBV.

Несмотря на то что вирус гепатита В является ДНК-содержащим вирусом, в его жизненном цикле имеется РНК-стадия. После проникновения вируса в клетку вирусная ДНК перемещается в клеточное ядро и транскрибируется с образованием полноразмерной прегеномной РНК трех мРНК меньшей длины. Синтезированные РНК перемещаются в цитоплазму, где мРНК транслируются, и прегеномная РНК вместе с полимеразой упаковывается в белковую оболочку.

РНК HBV несет генетическую информацию о вирусе, и результаты ее количественного определения практически не подвержены влиянию вирусных антигенов и антител к ним, вырабатываемых иммунной системой. Таким образом, определение РНК HBV имеет важное значение при установлении клинического диагноза и прогнозировании ответа на лечение. В частности, количественное определение сывороточного уровня РНК HBV превосходит таковое ДНК HBV в плане прогнозирования ответа на терапию ингибиторами полимеразы HBV [11-13].

Сывороточный уровень РНК HBV играет ключевую роль в прогнозировании достижения критериев прекращения лечения [14] и развития устойчивости к противовирусным препаратам [6]. HBcrAg определяется у многих пациентов с неопределяемой ДНК HBV и серологическим клиренсом HBsAg. В будущем по мере широкого внедрения методов автоматизированного определения HBcrAg может использоваться в мониторинге эффективности противовирусной терапии при хронической HBV-инфекции, особенно в ситуациях, когда ДНК HBV в сыворотке крови становится неопределяемой. Основные результаты и аспекты потенциального использования определения уровня HBcrAg при хронической HBV-инфекции исчерпывающе описаны в публикации Mak и соавт. [15]. В данной публикации основное внимание уделяется роли титров HBsAg и определению уровня РНК HBV при прогнозировании эффективности противовирусной терапии у пациентов с ХВГВ.

Значимость определения уровня HBsAg

HBsAg рассматривается в качестве важного диагностического показателя течения HBV-инфекции с момента его открытия Blumberg и соавт. [16] в 1965 г. и сообщения об этом в 1968 г. Недавно клиническая значимость определения уровня HBsAg вновь привлекла к себе существенное внимание ученых и клиницистов, поскольку был внедрен соответствующий метод его количественного анализа и подтверждена корреляция между содержанием HBsAg и кзкДНК [17, 18].

Лечение Пег-ИФН-α2а

HBeAg-положительный ХВГВ. При HBeAg-положительном ХВГВ сывороточный уровень HBsAg тесно связан с содержанием кзкДНК в гепатоцитах. Снижение уровня HBsAg подразумевает снижение содержания в клетках печени кзкДНК [19-21]. Ответ у пациентов с HBeAg-положительным ХВГВ на терапию Пег-ИФН-α2а может быть спрогнозирован в соответствии со снижением уровня HBsAg. В раннем исследовании Janssen и соавт. [22] у пациентов с HBeAg-положительным ХВГВ и устойчивым вирусологическим ответом (УВО) на терапию Пег-ИФН-α2а было продемонстрировано резкое снижение сывороточного уровня HBsAg. Кроме того, содержание HBsAg у пациентов с достигнутым УВО было ниже, чем у больных, у которых было констатировано отсутствие ответа на терапию на момент ее завершения [22-24].

Сероконверсию HBeAg и достижение УВО можно спрогнозировать на основании оценки исходного сывороточного уровня HBsAg и динамики его изменения на фоне терапии Пег-ИФН. Ранний серологический ответ, который определяется как низкий уровень HBsAg или его резкое снижение на фоне лечения, означает высокую вероятность сероконверсии HBeAg и супрессии ДНК HBV через 6 мес после лечения [24-26]. Например, у пациентов с HBsAg <300 МЕ/мл и наличием HBeAg на 24-й неделе лечения Пег-ИФН-α2а УВО был достигнут в 62% случаев, в то время как у остальных пациентов этот показатель составил лишь 11% [25]. У пациентов со снижением уровня HBsAg >1 $\log_{10}$ МЕ/мл и абсолютного содержания HBsAg <300 МЕ/мл на 24-й неделе терапии УВО достигался в 75% случаев через 6 мес после терапии. Однако частота достижения УВО у пациентов без этого комбинированного ответа составляла только 15% (P <0,001). Для достижения УВО у пациентов с HBeAg-положительным ХВГВ такой комбинированный ответ со стороны HBsAg характеризуется положительным прогностическим значением (ППЗ), составляющим 75%, и отрицательным прогностическим значением (ОПЗ), равным 85%.

Снижение уровня HBsAg на 12 и 24-й неделе лечения представляет собой альтернативный показатель, позволяющий прогнозировать достижение УВО у пациентов с HBeAg-положительным ХВГВ и идентифицировать тех больных, у которых нет ответа на лечение. В ходе регистрационного исследования III фазы по оценке терапии Пег-ИФН-α2а ППЗ HBsAg <1500 МЕ/мл на 12 и 24-й неделях лечения для достижения сероконверсии HBeAg через 6 мес после лечения составляло 57 и 54%, а ОПЗ – 72 и 76% соответственно [26]. Sonneveld и соавт. [27] установили, что частота достижения УВО у пациентов без какого-либо снижения уровня HBsAg на 12-й неделе лечения составляла лишь 3%. Таким образом, отсутствие какого-либо снижения уровня HBsAg на 12-й неделе лечения равнозначно ОПЗ 97% для прогнозирования ответа через 6 мес после лечения.

HBeAg-отрицательный ХВГВ. Исходные предикторы ответа на терапию на основе Пег-ИФН у пациентов с HBeAg-отрицательным ХВГВ изучались лишь в незначительном количестве исследований. В соответствии с имеющимися данными, низкий исходный уровень HBsAg ассоциирован с УВО (определяемым как ДНК HBV <2000 МЕ/мл через 6 мес после терапии) [28]. Однако этот результат не был подтвержден в других исследованиях [29, 30].

Динамический мониторинг уровней HBsAg у пациентов с HBeAg-отрицательным ХВГВ, получавших лечение Пег-ИФН, может дополнять прогностическую значимость оценки только ДНК HBV [31-33]. Согласно имеющимся клиническим данным, у пациентов с HBeAg-отрицательным ХВГВ достижение УВО на терапию Пег-ИФН-α2а может быть спрогнозировано на основании снижения уровня HBsAg или его абсолютного содержания в сыворотке крови на 12 или 24-й неделе лечения. Если уровень HBsAg снижался на 0,5 $\log_{10}$ МЕ/мл на 12-й неделе и на 1 $\log_{10}$ МЕ/мл на 24-й неделе, то ППЗ для достижения УВО составляло 89 и 92%, а ОПЗ – 90 и 97% соответственно [30]. Ретроспективный анализ динамических изменений уровня HBsAg у 120 пациентов с HBeAg-отрицательным ХВГВ, которые были включены в регистрационное исследование по оценке терапии Пег-ИФН-α2а, дал возможность выявить, что у пациентов со снижением на 12-й неделе лечения уровня HBsAg более чем на 10% от исходного частота ингибирования вируса была выше, нежели у больных с его снижением менее чем на 10% (47% в сравнении с 16%, P <0,01) [34]. Однако элиминация HBsAg отмечалась у значительного количества пациентов, у которых уровень HBsAg не снижался более чем на 10%.

Данные другого исследования по изучению терапии Пег-ИФН-α2а у пациентов с HBeAg-отрицательным ХВГВ, преимущественно инфицированных HBV генотипа D, свидетельствовали о том, что проведение динамического сочетанного мониторинга ДНК HBV и HBsAg является более полезным для прогнозирования терапевтических эффектов, чем использование только одного из этих маркеров [29]. В этом исследовании отсутствие снижения уровня HBsAg и снижение уровня ДНК HBV менее чем на 2 logs спустя 12 недель противовирусной терапии Пег-ИФН было ассоциировано с отсутствием ответа (определяемого как ДНК HBV >10 000 копий/мл и сохранение повышенного уровня АЛТ через 6 мес после лечения). Этот результат был принят в качестве критерия прекращения терапии и верифицирован в ходе нескольких исследований [29]. Тем не менее, это малоприменимо к пациентам, инфицированным другими генотипами HBV. Таким образом, еще предстоит определить специфические прогностические значения для различных генотипов HBV.

В небольшом количестве исследований изучали значение уровня HBsAg на момент окончания лечения в плане прогнозирования достижения УВО в период наблюдения и последующей элиминации HBsAg [35]. Так, из 23 пациентов с уровнем HBsAg <10 МЕ/мл на момент окончания лечения элиминация HBsAg через 3 года после лечения была достигнута у 52% больных. Примечательно, что в прогнозировании элиминации HBsAg уровень HBsAg на момент окончания лечения более важен, чем уровень ДНК HBV [34].

Таким образом, снижение уровня HBsAg при HBeAg-положительном ХВГВ на 12 и 24-й неделях терапии Пег-ИФН-α2а создает условия для прогнозирования достижения УВО после лечения и эффективной идентификации группы пациентов, у которых ответ на терапию не будет получен. В целом оценка уровня HBsAg позволяет идентифицировать пациентов, не отвечающих на лечение на 12-й неделе, и спрогнозировать УВО на 24-й неделе. Сочетанное использование оценки уровней HBsAg и ДНК HBV у пациентов с HBeAg-отрицательным ХВГВ на 12-й неделе лечения может эффективно выявлять не отвечающих на терапию больных, особенно инфицированных HBV генотипа D.

Терапия нуклеозидными/нуклеотидными аналогами

Тенденции изменения уровня HBsAg во время терапии нуклеозидными/нуклеотидными аналогами (НА). НА подавляют репликацию HBV путем прямого воздействия на вирусную полимеразу, не оказывая влияния на синтез HBsAg. Показано, что снижение сывороточного уровня HBsAg на фоне терапии НА происходит медленнее, чем при терапии интерфероном [40, 41]. При этом у пациентов с HBeAg-положительным ХВГВ было продемонстрировано более выраженное снижение уровня HBsAg, чем с HBeAg-отрицательным [43].

HBeAg-положительный ХВГВ. Wursthorn и соавт. [42] провели 3-летнее наблюдение за 162 пациентами с HBeAg-положительным ХВГВ, получавшими терапию LDT. Через 2 года лечения у всех пациентов было выявлено снижение уровня ДНК HBV ≤60 МЕ/мл. Более того, у 9 (6%) пациентов была достигнута элиминация HBsAg. Элиминация HBsAg может быть спрогнозирована на основании резкого снижения уровня HBsAg (>1 log) через 1 год лечения. Это исследование подтвердило важность количественного мониторинга HBsAg в прогнозировании элиминации HBsAg во время терапии НА. Аналогичные результаты были получены в исследованиях по оценке наблюдения после терапии TDF [44, 45]. В одном небольшом китайском исследовании было выявлено, что уровень HBsAg <100 МЕ/мл на момент окончания лечения являлся признаком сероконверсии HBsAg в течение 2 лет после лечения [43].

HBeAg-отрицательный ХВГВ. У пациентов с HBeAg-отрицательным ХВГВ, получавших лечение ETV и TDF, достигалось менее выраженное снижение уровня HBsAg по сравнению с таковым у лиц с HBeAg-положительным [44, 46]. Проведенное в Гонконге исследование с участием 53 пациентов с HBeAg-отрицательным ХВГВ (которым в среднем в течение 19 мес проводилось непрерывное лечение LAM и данные о которых получены как минимум

за 12 мес наблюдения после лечения) продемонстрировало, что титр HBsAg на момент окончания лечения являлся независимым предиктором достижения стойкой вирусной супрессии на протяжении 12 мес после лечения (ДНК HBV ≤200 МЕ/мл) [47]. У 5 пациентов с HBsAg ≤100 МЕ/мл и снижением его абсолютного содержания >1 log МЕ/мл (ППЗ 100%) и 4 из 8 пациентов с любым из этих критериев (HBsAg ≤100 МЕ/мл или снижение уровня HBsAg >1 log; ППЗ 50%) достигнута стойкая вирусная супрессия через 12 мес лечения. Остальные 40 пациентов со снижением уровня HBsAg ≤1 log и его абсолютным содержанием >100 МЕ/мл были признаны не ответившими на лечение (ОПЗ 100%) через 12 мес терапии. Уровень HBsAg на момент окончания лечения также дает возможность прогнозировать кумулятивный стойкий ответ и элиминацию HBsAg через 5 лет после прекращения терапии LAM.

В целом количественное определение уровня HBsAg в сыворотке крови у пациентов с ХВГВ помогает прогнозировать ответ на терапию Пег-ИФН и НА. Однако уровень HBsAg не может в полной мере отражать внутрипеченочную активность кзкДНК, которая связана с процессом синтеза HBsAg и эффектами противовирусных препаратов. Следовательно, для прогнозирования эффективности противовирусной терапии у пациентов с HBV-инфекцией оценка содержания HBsAg должна использоваться в сочетании с другими показателями.

Уровень РНК HBV в периферической крови

Количественное определение уровня РНК HBV в периферической крови

В начале 1990-х годов в некоторых исследованиях было сообщено об определении РНК HBV в мононуклеарах периферической крови пациентов, инфицированных HBV [51-54]. Однако это было до того, как в 1996 г. Kock и соавт. [55] сообщили об определении РНК HBV в вирионах периферической крови, взятой у пациентов с хронической HBV-инфекцией, с использованием метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. В 2001 г. Su и соавт. [11] обнаружили полноразмерную РНК HBV и процессированную РНК HBV в периферической крови пациентов с HBV-инфекцией. Они доказали, что уровень полноразмерной РНК HBV коррелирует с уровнем HBeAg и ДНК HBV, тогда как уровень процессированной РНК HBV не зависит от HBeAg и слабо связан с ДНК HBV. Впоследствии эти же авторы изучали различные формы ДНК и РНК в периферической крови пациентов с ХВГВ после краткосрочной терапии LAM. На долю вирионов, несущих РНК HBV, приходится лишь 1% от общего количества вирионов в периферической крови HBV-инфицированных пациентов, ранее не получавших лечения. Однако после терапии LAM несущие РНК HBV вирионы начинают занимать доминирующие позиции. Более того, во время терапии LAM уровень ДНК HBV снижался более выраженно, чем РНК HBV [56, 57]. Rokuhara и соавт. [58] получили аналогичные результаты при наблюдении за 24 пациентами с ХВГВ, ранее принимавшими LAM. Они пришли к выводу о том, что уровень РНК HBV в периферической крови может отражать уровень кзкДНК. Совсем недавно Huang и соавт. [59] оценили корреляцию между сывороточным уровнем РНК HBV и уровнем кзкДНК в гепатоцитах. Полученные ими результаты свидетельствуют, что сывороточный уровень РНК HBV отражает активность кзкДНК у пациентов с HBeAg-положительным ХВГВ, а общий уровень нуклеиновых кислот в сыворотке крови (ДНК + РНК HBV) способен лучше отражать активность внутрипеченочной кзкДНК по сравнению с сывороточным уровнем РНК HBV или ДНК HBV.

Количественное определение уровня РНК HBV в периферической крови на фоне противовирусной терапии

Уровень РНК HBV является одним из маркеров оценки эффективности противовирусной терапии HBV-инфекции. Это альтернативный показатель, который напрямую отражает содержание кзкДНК в гепатоцитах. Уровень РНК HBV также может использоваться с целью прогнозирования резистентности к противовирусным препаратам и рецидива после их отмены [12-14, 59-61].

Лечение Пег-ИФН

HBeAg-положительный ХВГВ. Пег-ИФН может регулировать иммунную защиту и напрямую ингибировать вирус. Он также способен ингибировать репликацию вирусной ДНК, РНК и кзкДНК. Динамические изменения вирусной РНК могут демонстрировать эффекты терапии Пег-ИФН у пациентов с ХВГВ. Jansen и соавт. [12] выполнили динамический мониторинг уровня вирусной РНК в периферической крови 13 пациентов с HBeAg-положительным ХВГВ на 48-й неделе комбинированной терапии интерфероном и ADV, а также через 2 года последующего наблюдения. Они установили, что исходный уровень РНК HBV не связан с ответом на терапию. Уровень РНК HBV снижается в меньшей степени по сравнению с уровнем ДНК HBV в разное время. Уровень РНК HBV у лиц с сочетанным ответом на терапию (определяемым как элиминация HBeAg, содержание ДНК HBV ≤2000 МЕ/мл и нормальный уровень АЛТ на 24 и 144-й неделях после лечения) ниже, чем таковой у не ответивших на терапию пациентов на протяжении всего времени. Статистические различия между двумя группами существовали в плане уровней РНК HBV на протяжении всего времени после 30-й недели (P <0,001). Таким образом, ответ на противовирусную терапию у пациентов с ХВГВ может быть спрогнозирован на основании уровня РНК HBV. Однако в этом исследовании не удалось продемонстрировать пороговое значение прогнозирования.

HBeAg-отрицательный ХВГВ. У пациентов с HBeAg-отрицательным ХВГВ уровни РНК HBV в случае сочетанного ответа на лечение (ДНК HBV ≤2000 МЕ/мл и стойкая нормализация уровня АЛТ на 24 и 144-й неделях периода наблюдения после лечения) были ниже, чем таковые у ответивших на лечение пациентов до и во время терапии (P <0,001). У некоторых пациентов с сочетанным ответом выявлено существенное снижение уровня РНК HBV в раннем периоде. Во время лечения уровень РНК HBV у всех пациентов с сочетанным ответом на 6-й неделе был ниже, чем минимальный предел обнаружения. Напротив, этот показатель у большинства не ответивших на лечение больных превышал минимальный предел обнаружения (1,8±0,2 $\log_{10}$ копий/мл в сравнении с 3,7±0,7 $\log_{10}$ копий/мл; P=0,028) на 6-й неделе. Таким образом, исходный уровень РНК HBV является независимым предиктором ответа на терапию [12].

Лечение НА. РНК HBV может быть обнаружена у пациентов с HBeAg-положительным или HBeAg-отрицательным ХВГВ до лечения. Во время терапии НА снижение уровня РНК HBV происходит медленнее, чем ДНК HBV. На момент окончания периода последующего наблюдения (120-я неделя) содержание РНК HBV у пациентов с HBeAg-отрицательным ХВГВ было ниже, чем с HBeAg-положительным [12]. Уровни РНК HBV у большинства пациентов все еще превышали минимальный предел обнаружения, когда уровни ДНК HBV были ниже минимального предела обнаружения. Однако содержание РНК HBV у большинства пациентов с HBeAg-отрицательным ХВГВ было ниже минимального предела обнаружения [12].

Прогнозирование резистентности к противовирусным препаратам и рецидива заболевания после их отмены. Учитывая, что НА не могут напрямую ингибировать кзкДНК, у многих пациентов после отмены этих препаратов быстро развивается рецидив. Они вынуждены принимать лекарственные препараты на протяжении длительного времени (порой даже в течение всей жизни) [2, 3]. У некоторых пациентов может формироваться мутация гена, связанная с лекарственной резистентностью во время долгосрочной противовирусной терапии, приводя к повторному появлению ДНК HBV, рецидиву гепатита и даже к развитию печеночной недостаточности. Следовательно, прогнозирование резистентности к противовирусным препаратам и рецидива заболевания после их отмены имеет решающее значение в клинической практике. Существующие доказательства свидетельствуют о том, что уровень РНК HBV может являться потенциальным биомаркером для мониторинга генетической мутации, связанной с лекарственной резистентностью и рецидивом после отмены медикаментозного лечения [14, 60].

Hatakeyama и соавт. [60] определяли уровни РНК HBV в периферической крови 7 пациентов, получавших лечение ETV, и 36 пациентов, применявших LAM. Исследователи выявили, что медиана сывороточных уровней РНК HBV была существенно выше у пациентов с мутациями устойчивости к ламивудину (YMDD) в течение одного года лечения (n=6; 1,788 log копий/мл), чем у пациентов с YMDD-мутациями, возникшими в течение более чем одного года лечения (n=12; 0,456 log копий/мл; P=0,0125), или у больных без YMDD-мутации (n=18; 0,688 log копий/мл; P=0,039). Эти результаты указывают, что высокий уровень РНК HBV на ранней стадии заболевания связан с формированием YMDD-мутации.

В 2013 г. Tsuge и соавт. [61] изучили корреляцию между уровнем РНК HBV и появлением ДНК HBV в сыворотке крови после отмены медикаментозного лечения. На основании 24-недельного периода наблюдения за 36 пациентами с ХВГВ, ранее получавшими лечение НА на протяжении как минимум 6 мес, было констатировано повторное появление ДНК HBV в сыворотке крови у 19 пациентов. У 12 пациентов выявлено рикошетное повышение уровня АЛТ на 24-й неделе после прекращения терапии НА. Общий уровень нуклеиновых кислот в сыворотке крови через 3 мес лечения выражено коррелировал с рикошетом ДНК HBV (относительный риск 9,474; 95% доверительный интервал 1,069-83,957; P=0,015). Он является независимым предиктором вирусологического восстановления в течение 24 недель после отмены НА.

Wang и соавт. [14] наблюдали за состоянием 33 пациентов с 24-й недели после лечения НА на протяжении 3 лет или более. У всех пациентов с наличием РНК HBV (n=21) на момент окончания лечения наблюдалось рикошетное появление ДНК HBV на 24-й неделе после отмены препарата. Лишь у 3 (25%) из 12 пациентов с отрицательным результатом анализа на РНК HBV на момент окончания лечения имел место вирусологический рецидив на 24-й неделе после отмены медикаментозной терапии. Согласно данным многофакторного анализа, уровень РНК HBV на момент окончания лечения был связан с вирусологическим рецидивом на 24-й неделе после отмены противовирусных препаратов (P=0,001). Алгоритм мониторинга эффективности противовирусной терапии у пациентов с ХВГВ представлен на рисунке.

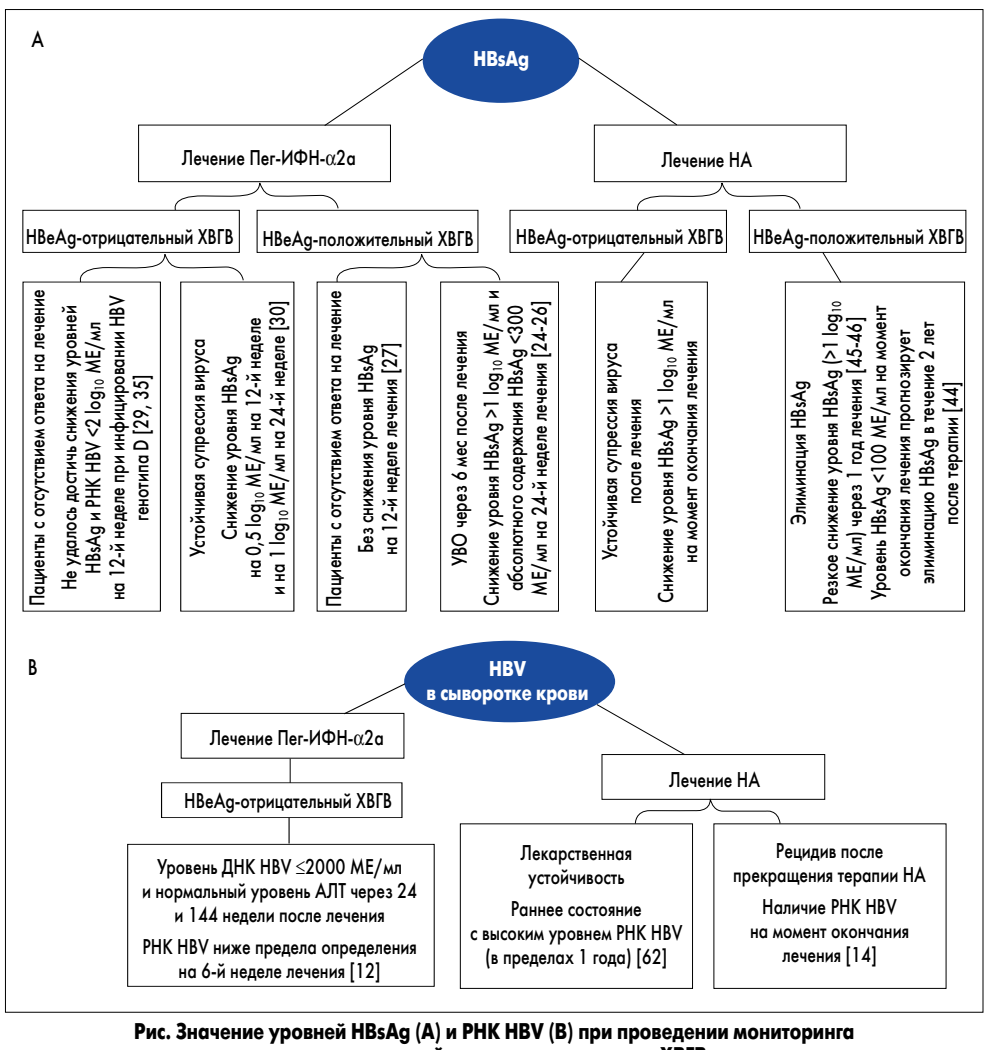


Рис. Значение уровней HBsAg (A) и РНК HBV (B) при проведении мониторинга противовирусной терапии у пациентов с ХВГВ

Выводы

Таким образом, поскольку HBsAg происходит либо из кзкДНК, либо из интегрированных генных фрагментов [62], он не может в полной мере отражать активность транскрипции кзкДНК HBV. Напротив, РНК HBV, также известная как пгРНК, способна точно отражать содержание кзкДНК в гепатоцитах. Одновременная элиминация сывороточной ДНК HBV и РНК HBV предлагается к использованию в качестве безопасного критерия прекращения лечения у пациентов с ХВГВ на фоне лечения НА.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Liu Y.Y., Liang X.S. Progression and status of antiviral monitoring in patients with chronic hepatitis B: From HBsAg to HBV RNA. World J Hepatol. 2018; 10(9): 603-611.

Перевела с англ. ***Елена Терещенко***

NB! HBsAg, HBcrAg и сывороточный уровень РНК HBV, отражающие активность репликации HBV в гепатоцитах, могут рассматриваться в качестве новых сывороточных маркеров для прогнозирования ответа на лечение при ХВГВ. В настоящее время количественное определение HBsAg широко используется для прогнозирования ответа на лечение при ХВГВ. Оценка уровня HBcrAg дает возможность прогнозировать риск реактивации HBV-инфекции после лечения, поскольку этот антиген обнаруживается у тех пациентов, у которых не определяется ДНК HBV либо достигнута элиминация HBsAg. Оценка сывороточного уровня РНК HBV может быть полезна в ходе мониторинга при отмене лечения.

«ЛАКТІАЛЄ»

МІКРОФЛОРА В ПОРЯДКУ, **МІЦНИЙ ІМУНІТЕТ!**

7 КОЛЕКЦІЙНИХ ШТАМІВ*

лакто- та біфідобактерій
для відновлення балансу мікрофлори кішківника

- **Для зміцнення імунітету після перенесених захворювань***
- **Під час та після застосування антибіотиків***
- **У комплексному лікуванні кишкових розладів***
- **Застосовується 1 раз на добу***

Детальніше на **laktiale.ua**

Перед споживанням рекомендована консультація з лікарем

* згідно листку вкладишу до ДД Лактіалє капсули по 230 мг, Лактіалє пакети по 1 г, Лактіалє малюк формула пакети по 0,5г. Для отримання детальної інформації про дієтичну добавку ознайомтесь з листком-вкладишем.

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Перед споживанням обов'язкова консультація лікаря. УКР/ПРОМО/04/2018/БАД/ЛАК/ДМ/001. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-04/2110 від 26.01.2015 р., № 05.03.02-04/50784 від 11.06.2013 р. Виробник: ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 63, м. Київ, 04080, Україна. Тел.: +38 (044) 496 8787

О.В. Швець, к. мед. н., член президії Української гастроентерологічної асоціації, президент Асоціації дієтологів України, м. Київ

Можливості впливу пробіотиків на бар'єрну функцію кишечнику

О.В. Швець

Кишковий бар'єр виконує важливі функції – забезпечує захист слизової оболонки (СО) кишечнику і, відповідно, усього організму від патогенних мікроорганізмів та інших шкідливих факторів, абсорбцію харчових речовин із хімусу, їх подальший транспорт та інші. Він має 3-компонентну структуру, яка включає: слизовий, епітеліальний та судинний бар'єр. Структурні та функціональні порушення кишкового бар'єра можуть призвести до розвитку низки патологічних станів травної та інших систем організму – від запальних і функціональних захворювань кишечнику до цукрового діабету та ожиріння.

Причини та наслідки підвищеної проникності кишкового бар'єра

Проникність кишкової стінки може змінюватись під дією одного або кількох факторів, які наведено на рис. 1.

Харчування чинить постійний та істотний вплив на усі рівні кишкового бар'єра, зумовлюючи його структурні та функціональні зміни. Регулярне вживання технологічно оброблених харчових продуктів через наявність в їх складі шкідливих харчових добавок може призвести до порушення бар'єрної функції кишечнику.

Встановлено, що вживання певних емульгаторів (полісорбату 80, карбоксиметилцелюлози), які містять кількасот найменувань харчової продукції, погіршує перебіг коліту внаслідок збільшення кількості *Bilophila* spp. у складі кишкової мікробіоти, підвищення кишкової проникності, зменшення шару слизу та активізації бактеріальної пенетрації [1].

Сучасні методи молекулярних досліджень дають можливість візуально оцінити нормальний/патологічний стан слизового шару, мікробіоти та епітелію кишечнику. На рис. 2 проілюстровано пенетрацію бактероїдів внаслідок порушення проникності слизового бар'єра.

Структурні та функціональні порушення кишкового бар'єра мають серйозні наслідки, які не обмежуються органами травної системи і можуть бути асоційовані з розвитком хронічних екстрагастроінтестинальних захворювань [2]. У таблиці представлено дані про зв'язок патології органів різних систем організму із структурними та функціональними порушеннями кишкового бар'єра.

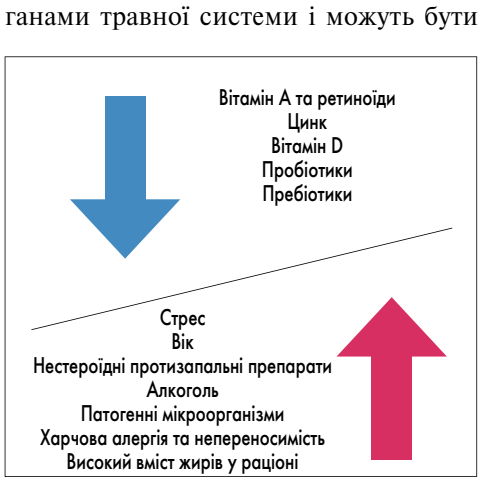


Рис. 1. Основні фактори, які можуть спричинити порушення проникності кишкового бар'єра

Рис. 2. Пенетрація бактероїдів – жовта флюоресценція; *Eubacterium rectale* – червона флюоресценція (фото A. Swidsinski, V. Loening-Baucke)

Значення мікробіоти для підтримання бар'єрної функції кишечнику

У структурі епітеліального бар'єра умовно можна виділити кілька рівнів. Анатомічний рівень представлений одноклітинним шаром клітин, який являє собою фізичну межу між просвітом кишки, *lamina propria* та лімфатичною тканиною СО кишечнику. Слиз, який продукують келихоподібні клітини, поряд з реалізацією інших функцій просторово відокремлює бактерії від СО кишечнику, запобігаючи їх колонізації.

Кишкові мікроорганізми одночасно беруть участь у створенні кишкового бар'єра та взаємодіють з іншими структурними компонентами.

Коменсальні бактерії успішно конкурують із патогенами за місця адгезії, оскільки вони більш пристосовані до екологічних умов кишечнику. Вони продукують бактеріоцини та коротколанцюгові жирні кислоти, завдяки цьому зменшується pH, що запобігає проліферації патогенних мікроорганізмів.

Внаслідок впливу несприятливих факторів відбуваються важливі зміни у композиції кишкової мікробіоти та порушення її бар'єрної функції. Наприклад, антибактеріальна терапія може призвести до зменшення щільності власних мікроорганізмів і, відповідно, до звільнення певних ніш у кишковому бар'єрі. Як наслідок, відсутність належної конкуренції мікроорганізмів за місця адгезії та поживні речовини створює сприятливі умови для колонізації екзогенними мікроорганізмами [3].

Саме такою є закономірність розвитку інфекції *Clostridium difficile*, яка часто асоціюється з порушеннями кишкової мікробіоти на тлі лікування антибіотиками. Можна припустити, що терапевтичний ефект трансплантації фекальної мікробіоти зумовлений заповненням утворених ніш коменсальними бактеріями донора [4].

Таблиця. **Захворювання, асоційовані з порушеннями кишкового бар'єра**

Зв'язок	Гастроінтестинальна патологія	Патологія інших органів та систем
Встановлений зв'язок	ЗЗК Целіакія Посттрансплантаційні ускладнення	Цукровий діабет 1 типу ВІЛ/СНІД
Можливий зв'язок	СПК Харчова алергія	Аутизм Екзема
Докази наявності зв'язку обмежені	НАЖХП Цироз печінки Гострий панкреатит	Псоріаз Хвороба Паркінсона Фіброміалгія Депресія Хронічна втома Астма

ЗЗК – запальні захворювання кишечнику; СПК – синдром подразненого кишечнику; НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки

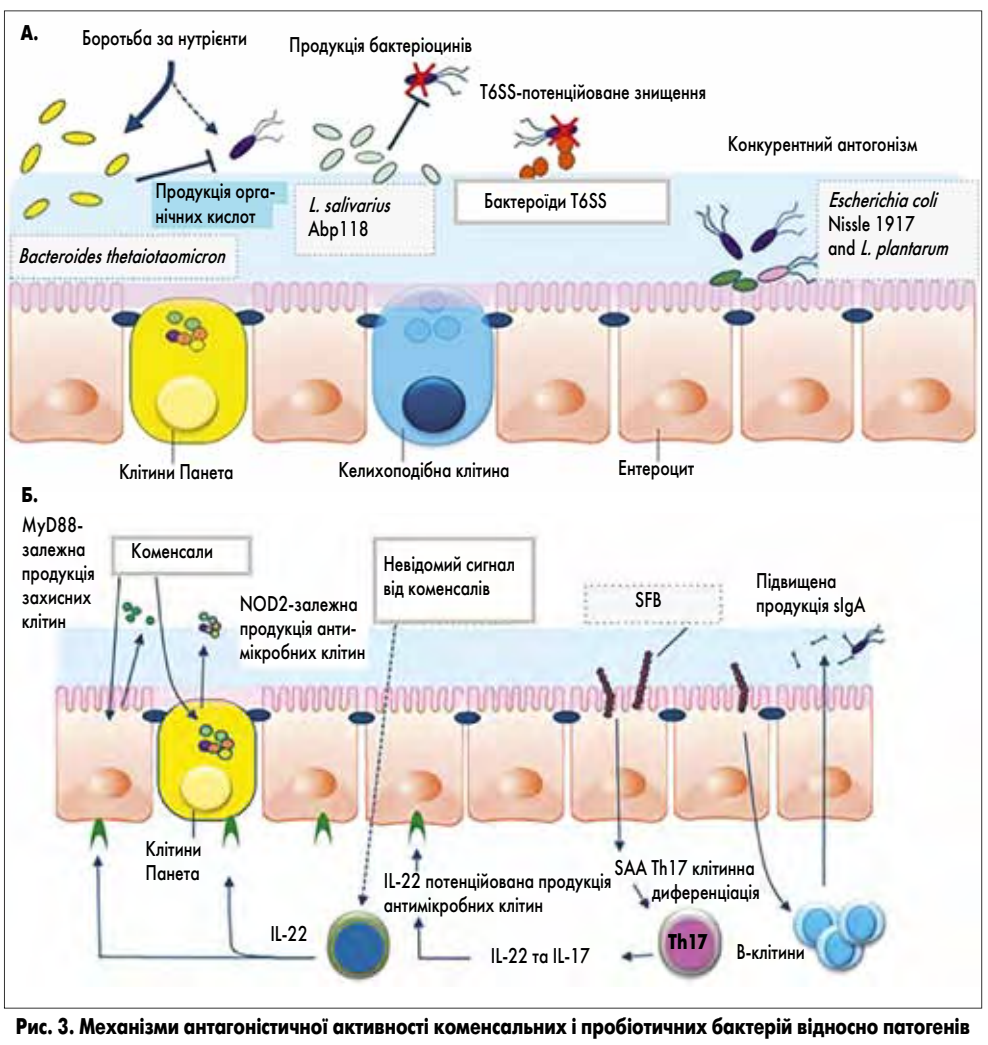


Рис. 3. Механізми антагоністичної активності коменсальних і пробіотичних бактерій відносно патогенів

Дія пробіотиків на функціональний стан кишкового бар'єра у здорових осіб

Кількість досліджень, які присвячені вивченню впливу пробіотиків на регуляцію кишкової проникності в осіб без патологічних проявів, досить обмежена. Коменсальні та пробіотичні бактерії мають кілька прямих і опосередкованих механізмів антагоністичної активності відносно патогенів, завдяки яким вони беруть участь у регуляції бар'єрної функції кишечнику (рис. 3). Прямі механізми схематично зображено на верхній (a), опосередковані механізми – на нижній (b) частині рисунка.

Прямі механізми антагоністичної активності коменсальних і пробіотичних бактерій відносно патогенів

Мікроорганізми жорстко конкурують між собою за поживні речовини, переважно за вуглеводи залежно від особливостей харчування людини [5].

Пробіотичний штам *Lactobacillus salivarius* UCC118 продукує бактеріоцини, які захищають лабораторних мишей від агресивного патогену харчового походження *Listeria monocytogenes* [6].

Багато штамів *Bacteroides* мають секреторну систему потенційованого знищення (T6SS), яка регулює контактно-клітинні механізми міжбактеріального антагонізму шляхом експорту антибактеріальних протеїнів [7].

Встановлено, що пробіотики здатні запобігати колонізації патогенів завдяки конкуренції за вільні місця адгезії [8].

Продовження на стор. 22.

О.В. Швець, к. мед. н., член президії Української гастроентерологічної асоціації, президент Асоціації дієтологів України, м. Київ

Можливості впливу пробіотиків на бар'єрну функцію кишечнику

Продовження. Початок на стор. 21.

Опосередковані механізми антагоністичної активності коменсальних і пробіотичних бактерій відносно патогенів

Розпізнавання організмом-хазяїном молекулярних структур, асоційованих із бактеріями, відбувається за участі рецепторів TLR та NLR. Вони активують імунний захист для знешкодження інфекційних агентів.

Сигнали, отримані за участі TLR, стимулюють секрецію дефенсинів в ентероцитах та антибактеріальних факторів у клітинах Панета через первинну відповідь мієлоїдної диференціації 88 (MyD88) з активацією ядерного фактора κB (NF-κB) та продукцією антимікробних пептидів.

Нуклеотидзв'язуючий олігомеризуючий домен 2 (NOD2) також бере участь у розпізнаванні пептидогліканів бактерій з подальшою експресією криптидину клітинами Панета.

Отримання нерозпізнаного сигналу від коменсальних мікроорганізмів стимулює власні лімфоїдні клітини 3 типу (ILC3) із подальшою секрецією інтерлейкіну (IL) 22, який через рецептори IL-22R кишкових епітеліальних клітин підвищує експресію фукозілтрансферази (FUT), продукцію слизу та секрецію антибактеріальних протеїнів сімейства Reg3.

Сегментовані нитчасті бактерії (SFB), які локалізуються в епітелії здухвинної кишки, здатні стимулювати B- і T-лімфоцити, що зумовлює підвищення секреції IgA B-клітинами. Субпопуляція T-хелперів Th17 продукує запальні цитокіни та IL-22, який стимулює імунний захист.

Пробіотичні бактерії, які потрапляють до організму людини у складі харчових продуктів, дієтичних добавок або лікарських засобів, аналогічно коменсальним мікроорганізмам, можуть здійснювати вплив на функціональний стан кишкового бар'єра шляхом модулювання ендогенної мікробіоти. Такий вплив пробіотичних бактерій реалізується за рахунок конкуренції за мікронутрієнти та/або через утворення певних метаболічних речовин, здатних впливати на композицію та/або активність власної мікробіоти, запобігаючи колонізації патогенами [9].

Пробіотики здатні синтезувати власні антимікробні агенти, які впливають на патогенні бактерії безпосередньо або опосередковано через ендогенну мікробіоту. Наприклад, *L. reuteri* можуть продукувати рейтерин – вторинний метаболіт із широким спектром антибактеріальної активності [10].

Важливим механізмом патогенної дії мікроорганізмів є пошкодження цитоскелета клітин кишкового епітелію внаслідок колонізації та інвазії ентеропатогенів. Певні штами *Lactobacillus* здатні зменшувати порушення цілісності епітеліального шару.

У дослідженні *in vitro* продемонстровано, що застосування пробіотичних штамів *L. acidophilus*, *L. casei* та *L. helveticus* дозволяє запобігти зниженню трансепітеліальної електричної резистентності (один із механізмів формування міжклітинних зв'язків), яке спричинене адгезією EPEC (Enteropathogenic *Escherichia coli*) [11,12].

В останні роки також отримано дані про взаємодію пробіотичних бактерій з імунними клітинами СО кишечнику, які відповідають за синтез IL-22 та IL-8 [13,14]. Останні здатні підвищувати експресію генів, які кодують секрецію специфічних муцинів. Так, певні штами *Lactobacillus* spp. можуть стимулювати експресію MUC3 в епітеліальних клітинах кишечнику, запобігаючи адгезії EPEC [15,16].

Можливості пребіотиків та пробіотиків у відновленні кишкового бар'єра

Порушення цілісності епітеліального бар'єра кишечнику та його функціонального стану є основним патогенетичним механізмом, який спричиняє істотне послаблення захисту від агресивної дії хімічних та інфекційних агентів, а також обмежує абсорбційну здатність, що погіршує засвоєння необхідних нутрієнтів.

Кишкова мікробіота відіграє винятково важливу роль у підтриманні гомеостазу функції кишкового бар'єра. Вочевидь, і відновлення цієї функції неможливе без ефективного впливу на композицію та активність кишкової мікробіоти.

Продукція бутирату завдяки ферментативній активності кишкової мікробіоти забезпечує підвищення секреції слизу та підтримання регуляторної функції T-лімфоцитів у ШКТ [17]. Враховуючи це, застосування харчових волокон (пребіотиків) з метою стимулювання росту бутиратпродукуючих штамів кишечних бактерій є ефективною та безпечною стратегією дієтичних інтервенцій, спрямованою на покращення бар'єрної функції кишечнику.

Вражаючим прикладом того, як можна досягнути відмінного терапевтичного ефекту шляхом впливу на кишкову мікробіоту, є використання методу трансплантації фекальної мікробіоти (ТФМ) у лікуванні патології, асоційованої з *C. difficile*. Такий підхід є надзвичайно ефективним навіть після невдалих курсів антибактеріальної терапії [18].

Тривають дослідження, в яких здійснюють вивчення довгострокових ефектів ТФМ при цілій низці інших патологічних станів – від ЗЗК до цукрового діабету. Одночасно вчені продовжують пошук шляхів вирішення складних завдань щодо гарантування безпеки цієї процедури. Існує припущення, що у майбутньому фекальні трансплантати будуть замінені «коктейлем» мікроорганізмів, які чинитимуть прогнозований вплив на композицію власної мікробіоти і функціональний стан кишкового бар'єра.

Вже зараз можна визначити спектр патологічних станів, які асоційовані з запальними змінами та порушенням бар'єрної функції кишечнику, щодо лікування яких отримано докази ефективності пребіотиків, пробіотиків та синбіотиків у дослідженнях *in vitro*, на тваринних моделях та спостереженнях за обмеженою кількістю людей. Серед них – некротизуючий ентероколіт, ЗЗК, постінфекційний варіант СПК та низка алергічних захворювань [19, 20].

При трансполяції даних, отриманих у дослідженнях *in vitro* та на тваринних моделях, на людську популяцію виникають певні складнощі. Попри це у низці досліджень продемонстровано, що за допомогою пробіотиків можна покращити бар'єрну функцію кишечнику. Це має бути відправною точкою для планування наукових досліджень, у тому числі тих, у яких використовуватимуть високоефективні молекулярні технології з подальшим призначенням пробіотичних бактерій.

Терапевтичні можливості застосування синбіотиків

Перспективним напрямом терапевтичного впливу на композицію кишкової мікробіоти та функціональний стан кишкового бар'єра є застосування синбіотиків – засобів комбінованого складу, які містять штами пробіотичних бактерій та пребіотичні компоненти (неперетравлювані полісахариди).

У вітчизняній клінічній практиці вже тривалий час широко використовують синбіотик Лактіалє®, до складу якого входять 7 штамів пробіотичних мікроорганізмів: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophylus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophylus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus* (сумарно 1,00 10^8 в 1 капсулі), а також пребіотичні фруктоолігосахариди.

У результаті застосування Лактіалє® реалізується синергічний ефект пробіотиків, кишкової мікробіоти та її метаболітів, зокрема, стимулюється продукція лактату та бутирату. Ці механізми дії синбіотичних засобів може бути покладено в основу створення нових схем лікування низки захворювань, які перебігають за фенотипом порушення бар'єрної функції кишечнику.

Наприклад, існують дані про ефективність застосування комбінацій синбіотиків у дорослих та педіатричних пацієнтів із постінфекційним варіантом СПК [21, 22]. У цьому аспекті особливо важливу роль відіграє бутират, який має властивість послаблювати аферентні вісцеральні сигнали і, відповідно, полегшувати симптоми СПК.

Синбіотик Лактіалє® відповідає найвищим стандартам якості та безпеки, що підтверджують сертифікати GMP, RPSGB, FEMAS, ISO 9001. Ретельний відбір та виробництво бактеріальних штамів, які входять до його складу, здійснює британський інститут Probiotics International Association. На фармацевтичному ринку України представлено три лікарські форми Лактіалє®:

- Лактіалє® Малюк Формула – саше: для дітей віком від 6 місяців до 2 років 1 саше 0,5 г 1 р/добу; для дітей від 2 до 12 років 2 саше (1 г) після основного прийому їжі, розчинивши у воді, молоці або соку 1 р/добу;
- Лактіалє® у формі капсул: для дітей старше 12 років та дорослих по 2 капсули 1 р/добу після основного прийому їжі протягом 6-8 тижнів у складі комплексної терапії, яка має включати також дієтичні інтервенції та корекцію способу життя;
- Лактіалє GG – розчин оральний: дітям від народження до 2 років 1 крапля розчину 1 р/добу; дітям віком від 2 до 12 років – 2 краплі розчину 1 р/добу; дітям віком від 12 років та дорослим – 3 краплі розчину 1 р/добу.

Література

1. Statovci D., Aguilera M., MacSharry J., Melgar S. The Impact of Western Diet and Nutrients on the Microbiota and Immune Response at Mucosal Interfaces. Front Immunol. 2017; 8: 838.
2. Odenwald M.A., Turner J.R. Intestinal permeability defects: is it time to treat? Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11(9): 1075-1083.
3. Lee S.M., Donaldson G.P., Mikulski Z., Boyajian S., Ley K., Mazmanian S.K. Bacterial colonization factors control specificity and stability of the gut microbiota. Nature. 2013; 501(7467): 426-429.
4. Van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M. et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med. 2013; 368: 407.
5. McNaught C.E., Woodcock N.P., Anderson A.D.G. et al. A prospective randomised trial of probiotics in critically ill patients. Clin Nutr. 24, 2005; 211-219.
6. Corr S.C., Li Y., Riedel C.U. et al. Bacteriocin production as a mechanism for the antiinfective activity of Lactobacillus salivarius UCC118. Proc Natl Acad Sci. 2007; 104: 7617-7621.
7. Klaenhammer T.R., Kleerebezem M., Kopp M.V. et al. The impact of probiotics and prebiotics on the immune system. Nat Rev Immunol. 2012; 728-734.
8. Adlerberth I., Ahrne S.I.V., Johansson M.L. et al. A mannose-specific adherence mechanism in Lactobacillus plantarum conferring binding to the human colonic cell line HT-29. Appl Environ Microbiol. 1996; 62: 2244-2251.
9. Derrien M., van Hylckama Vlieg. JET Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota. Trends Microbiol. 2015; 23: 354-366.
10. Cleusix V., Lacroix C., Vollenweider S, et al. Inhibitory activity spectrum of reuterin produced by Lactobacillus reuteri against intestinal bacteria. BMC Microbiol. 2007; 7: 101.
11. Sherman P.M., Johnson-Henry K.C., Yeung H.P. et al. Probiotics reduce enterohemorrhagic Escherichia coli O157: H7-and enteropathogenic E. coli O127: H6-induced changes in polarized T84 epithelial cell monolayers by reducing bacterial adhesion and cytoskeletal rearrangements. Infect Immun. 2005; 73: 5183-5188.
12. Parassol N., Freitas M., Thoreux K. et al. Lactobacillus casei DN-114 001 inhibits the increase in paracellular permeability of enteropathogenic Escherichia coli-infected T84 cells. Res Microbiol. 2005; 156: 256-262.
13. Rossi G.A., van Baarlen P., Wells J.M. Host-recognition of pathogens and commensals in the mammalian intestine. Curr Top Microbiol Immunol. 2013; 358: 291-321.
14. McGuckin M.A., Linden S.K., Sutton P. et al. Mucin dynamics and enteric pathogens. Nat Rev Microbiol. 2011; 9: 265-278.
15. Mack D.R., Ahrne S., Hyde L. et al. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of Lactobacillus strains to intestinal epithelial cells in vitro. Gut. 2003; 52: 827-833.
16. Mack D.R., Michail S., Wei S. et al. Probiotics inhibit enteropathogenic E. coli adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. Am J Physiol. 1999; 276: 941-950.
17. Furusawa Y., Obata Y., Fukuda S. et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. Nature. 2014; 504: 446-450.
18. Borody T.J., Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012; 9: 88-96.
19. Spiller R.C., Jenkins D., Thornley J.P. et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T-lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. Gut. 2000; 47: 804-811.
20. Panzer A.R., Lynch S.V. In uence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. Curr Opin Rheumatol. 2015; 27: 373-380.
21. Rajilic-Stojanovic M., Biagi E., Heilig H.G.H.J. et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2011; 141: 1792-1801.
22. Saulnier D.M., Riehle K., Mistretta T. et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2011; 141: 1782-1791.

Колопроктологія в Україні: від минулого до сучасності

22-23 листопада у м. Києві за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, Національної академії медичних наук (НАМН) України, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, ГО «Наукове товариство хірургів м. Києва і Київської області», Асоціації хірургів України та Асоціації колопроктологів України відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної хірургії та колопроктології». Захід був приурочений до 110-річчя від дня заснування Наукового товариства хірургів м. Києва і Київської області. Ця дата є пам'ятною не лише для хірургів, а й для всієї української медичної спільноти. Традиції, започатковані Науковим товариством хірургів м. Києва і Київської області ще у 1908 р., збереглися до сьогодні. За 110 років плідної діяльності товариства у світовій та вітчизняній хірургії відбулися значні зміни, пов'язані насамперед з удосконаленням техніки класичних оперативних втручань, появою нових малоінвазивних методик. Сучасні досягнення хірургії дають змогу покращити результати хірургічного лікування, істотно знизити частоту ускладнень після оперативного втручання, скоротити тривалість післяопераційного періоду. Проте медична наука та практика перебувають у постійному розвитку і з кожним днем поповнюються новими знаннями та прогресивним досвідом. Участь провідних вітчизняних та зарубіжних фахівців у наукових форумах – важлива складова професійного розвитку лікарів різних спеціальностей. Програма науково-практичної конференції охопила широке коло питань, які є актуальними не тільки для хірургів та колопроктологів, а й для сімейних лікарів, онкологів, гастроентерологів.

З вітальним словом до учасників конференції звернувся **президент НАМН України, академік НАМН України, Заслужений діяч науки та техніки України, доктор медичних наук, професор Віталій Іванович Цимбалюк**. У своєму виступі академік В.І. Цимбалюк наголосив, що Наукове товариство хірургів м. Києва і Київської області – це осередок становлення видатних хірургів, які увійшли в історію вітчизняної медицини. Ініціатором створення та першим головою регіонального товариства хірургів був видатний хірург, професор кафедри факультетської хірургії Київського медичного університету Микола Маркіянович Волкович. Він був унікальним лікарем, котрий бездоганно володів методиками загальнохірургічних, абдомінальних, ортопедичних, травматологічних, гінекологічних, урологічних, отоларингологічних, нейрохірургічних операцій. М.М. Волкович був справжнім хірургом-митцем та інноватором, а також наставником для плеяди видатних хірургів. Його послідовники – академік Академії медичних наук СРСР, професор Олексій Петрович Кримов, професор Іван Миколайович Іщенко та багато інших. Сьогодні в Україні працюють тисячі лікарів, які своїми успіхами великою мірою завдячують фундаторам вітчизняних медичних шкіл, які провадили свою діяльність у важкі часи обмежених технічних, матеріальних та інформаційних ресурсів. Сучасні хірурги повинні пам'ятати своїх вчителів, які заклали основу для новітніх досягнень.

Організатор науково-практичної конференції, **член-кореспондент НАМН України, президент Асоціації колопроктологів України, голова правління Наукового товариства хірургів м. Києва і Київської області, професор кафедри хірургії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук Михайло Петрович Захараш** присвятив вступну доповідь історії становлення хірургії в Україні.

– Перше Товариство київських лікарів було засновано ще у 1840 р. з ініціативи І.П. Кудрявцева, Л.Ф. Гротковського, Ф.Ф. Мерінга. Головою товариства свого часу були хірурги І.П. Кудрявцев, В.О. Караваєв, Х.Я. Гюббенетт. У 1908 р. під керівництвом М.М. Волковича свою роботу розпочало Київське товариство хірургів. На першому його засіданні М.М. Волкович визначив мету діяльності товариства як служіння науці та мистецтву хірургії. Ці слова видатного хірурга стали девізом організації, який до сьогодні надихає її членів на підкорення нових вершин у медицині. Фундаторами товариства також були відомі в Україні та за її межами хірурги Л.О. Малиновський, Е.Г. Черняховський, В.П. Образцов, А.Г. Радзієвський, Ф.Г. Яновський. За 20-річний період діяльності товариства проведено 199 засідань, на яких були представлені 510 наукових доповідей. Після смерті М.М. Волковича Київське товариство хірургів очолив професор Григорій Семенович Іваницький – засновник української школи ортопедів, організатор створення кафедри стоматологічної хірургії Київського медичного інституту. Великий внесок у розвиток світової хірургії також зробили О.П. Кримов, І.М. Іщенко, О.О. Федоровський, М.М. Ковальов, В.Ф. Саєнко, Ю.М. Мохнюк, які пізніше очолювали товариство. Починаючи з 2004 р. Товариство здійснює діяльність під моїм керівництвом.

У 1957 р. Київське товариство хірургів було перейменовано у Товариство хірургів м. Києва і Київської області. Вже з середини XX ст. засідання товариства відзначалися міждисциплінарним характером: наприклад, у 1959 р. на одному з них доповідь «Основні принципи знеболення у сучасній хірургії» представив видатний вітчизняний анестезіолог А.І. Тріщинський.

Діяльність товариства не обмежувалася проведенням наукових зібрань. З ініціативи членів правління товариства було створено опікові центри, центри політравми, а також у 1963 р. засновано Київський науково-дослідницький інститут клінічної та експериментальної хірургії. У 70-х рр. XX ст. розпочався стрімкий розвиток таких напрямів хірургії, як реаніматологія, трансфузіологія, онкологія, хірургія серця, судин, легенів, стравоходу, хірургічна гепатологія, трансплантологія, дитяча хірургія, проктологія та інші. Це стало поштовхом для створення у м. Києві спеціалізованих центрів: Центру хірургії печінки та позапечінкових жовчних проток і підшлункової залози (у 1982 р.), Міського центру шлунково-кишкових кровотеч (у 1982 р.), Українського проктологічного центру (у 1986 р.).

У XXI ст. наука надзвичайно стрімко розвивається, тому завдання членів товариства – знати про сучасні світові тенденції її розвитку. З цією метою заплановано поглибити співпрацю Наукового товариства хірургів м. Києва і Київської області з іншими регіональними науковими товариствами, зміцнити та розширити міжнародні зв'язки, запросити до участі у роботі засідань провідних вітчизняних та зарубіжних вчених, проводити виїзні засідання товариства на базі провідних клінік м. Києва. Усі матеріали засідань будуть опубліковані на сайті товариства, також здійснюватимуться онлайн-трансляції окремих засідань.

У наукову програму конференції були включені пленарні засідання з проблем бойової травми, ургентної та планової хірургії, непухлинних захворювань кишечнику, кілька засідань були присвячені проблемам онкології та дитячої хірургії.

Актуальною міждисциплінарною проблемою в сучасній медицині є хронічні запальні захворювання кишечнику (ХЗЗК), які уражають переважно осіб працездатного віку. Протягом останніх років зберігається тенденція до зростання поширеності ХЗЗК, що викликає тривогу лікарів в усьому світі. Тому основні аспекти діагностики та лікування ХЗЗК дедалі частіше стають темою для обговорення провідними експертами на різних науково-практичних конференціях. І цей захід не став винятком.

Від групи авторів (М.П. Захараш, М.Д. Кучер, Ю.М. Захараш, О.І. Пойда, М.І. Криворук) доповідь «Сучасні міжнародні консенсуси, клінічні протоколи діагностики консервативного та хірургічного лікування хворих на виразковий коліт» представив **член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Михайло Петрович Захараш.**

– Проблема ХЗЗК вже давно набула міждисциплінарного характеру. Високі показники поширеності захворювань цієї групи (особливо серед осіб віком 20-40 років), постійне прогресування патології, політопність ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), необхідність пожиттєвої базисної терапії, ранній розвиток інвалідизуючих ускладнень і недостатня ефективність медикаментозного та хірургічного лікування зумовлюють необхідність створення ефективного алгоритму ведення таких пацієнтів.

Виразковий коліт (ВК) – це патологія, яка характеризується ураженням різних відділів товстого кишечнику та розвитком лівобічного коліту, тотального коліту (панколіту), проктосигмоїдиту, проктиту (за Монреальською класифікацією). Клінічний перебіг ВК має циклічний характер із періодами загострення (чітко або помірно виражена симптоматика) та ремісії (симптоми зменшуються або зникають). Для ВК характерні як специфічні симптоми, зумовлені наявністю запального процесу у кишечнику (діарея з/без домішок крові, слизу, тенезми, абдомінальний біль, рідше – нудота, блювання), так і загальні симптоми (втрата маси тіла, підвищена втомлюваність, зниження апетиту, у дітей – затримка фізичного та розумового розвитку, у жінок – аменорея та ін.). Слід зазначити, що у 32-35% пацієнтів спостерігаються позакишкові прояви ВК, які можуть бути першими ознаками захворювання: увеїт, анкілозуючий спондилоартрит, первинний склерозуючий холангіт, гангренозна піодермія, вузлувата еритема.

ВК належить до тих захворювань, які важко діагностувати. Згідно з рекомендаціями Європейської організації з вивчення хвороби Крона і неспецифічного виразкового коліту (ECCO, 2017), жодна з ендоскопічних ознак не є специфічною для ВК. Проте є клінічні ознаки, які з високою ймовірністю свідчать про наявність ВК: обов'язкове ураження прямої кишки з подальшим поширенням запального процесу у проксимальному напрямку, безперервність ділянки ураження слизової оболонки кишечнику з чітким її розмежуванням від здорових тканин та ін. Відсутність гаустрації товстої кишки, звуження її просвіту, наявність множинних виразок і псевдополіпів вказують на тривалий перебіг ВК.

Слід звернути увагу, що у випадках гострого тяжкого перебігу ВК за нагальної потреби з метою уникнення ускладнень (гострої токсичної дилатації кишечнику, перфорації, кровотеч) колоноскопію проводять без традиційної підготовки кишечнику. У 20% пацієнтів із тотальним ураженням товстої кишки під час колоноскопії виявляють ретроградний ілеїт, який помилково може бути розцінений як хвороба Крона (ХК). Тому обов'язковий метод діагностики ВК – це ілеоколоноскопія. Колоноскопічні скринінгові дослідження краще проводити у стадії ремісії захворювання, адже інакше у біоптатах із слизової оболонки складно виявити дисплазію та запалення. Серед інших методів інструментальної діагностики ВК використовують іригоскопію (у стадії ремісії), оглядову рентгенографію при підозрі на перфорацію кишечнику, гостру токсичну дилатацію кишечнику, а також УЗД, комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію органів черевної порожнини,

Продовження на стор. 24.

Колопроктологія в Україні: від минулого до сучасності

Продовження. Початок на стор. 23.

які дозволяють виявити ускладнення захворювання (запальні інфільтрати, абсцеси тощо).

Дані лабораторних досліджень – рівень С-реактивного білка, кількість лейкоцитів, лейкоцитарну формулу, швидкість осідання еритроцитів – можна використовувати як критерії оцінки ефективності терапії ВК та маркери виникнення ускладнень.

Такий метод, як визначення фекального кальпротектину (ФК), має велику діагностичну цінність у встановленні діагнозу ВК, оцінці ступеня тяжкості захворювання та ефективності лікування. Важливою вимогою до ведення таких пацієнтів із захворюванням у стадії ремісії є моніторинг рівня ФК (1 раз у 3 місяці). Підвищення рівня цього біомаркера більш ніж удвічі свідчить про високий ризик рецидиву. Така клінічна ситуація обґрунтовує потребу в більш інтенсивному лікуванні навіть за відсутності у пацієнта симптомів ВК.

Відповідно до консенсусу Європейської організації з вивчення хвороби Крона і коліту та Європейського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології та нутриціології (ECCO/ESPGHAN, 2014) золотий стандарт лікування пацієнтів із ВК – це консервативна терапія. Лікування необхідно розпочинати якомога раніше, але не пізніше, ніж через 18 міс з моменту встановлення діагнозу, оскільки у подальшому розвиваються значні морфологічні зміни у стінці кишечнику і, відповідно, ефективність терапії буде нижчою. Сучасна стратегія консервативного лікування пацієнтів із ВК включає: базисну терапію (месалазин (5-АСК), топічні та системні кортикостероїди), препарати резерву (імуносупресори), біологічну антицитокінову терапію (моноклональні антитіла), інгібітори інтегринових рецепторів янус-кінази. Абсолютними показаннями для хірургічного лікування є гострі ускладнення ВК (гостра токсична дилатація товстої кишки, перфорація кишкової стінки, перитоніт, параколярні інфільтрати, абсцеси, профузна кишкова кровотеча), фульмінантний перебіг захворювання за умови відсутності терапевтичного ефекту від адекватного комплексного лікування протягом 7-10 діб, наявність дисплазії тяжкого ступеня, малігнізації. Відносними показаннями для хірургічного лікування ВК є панколіт із хронічним безперервним перебігом захворювання тривалістю понад 10 років із високим ризиком малігнізації, непереносимість медикаментозної терапії, наявність зливних вогнищ виразкування з множинними псевдополіпами та виражених позакишкових проявів захворювання.

Продовжуючи тему ХЗЗК, із доповіддю «Стратегія комплексної консервативної терапії у пацієнтів із хворобою Крона» виступив **доктор медичних наук, професор Андрій Едуардович Дорофеєв (Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика).**

– Групу ХЗЗК об'єднує подібність патогенетичних механізмів, які мають невідому етіологію та характеризуються розвитком запальних змін слизової оболонки кишечнику різної інтенсивності та локалізації. Виділяють 4 групи етіологічних факторів ХЗЗК (у тому числі ХК): імунні, генетичні, мікробіомні та влив зовнішнього середовища на організм людини. У цьому переліку слід виокремити екзогенні фактори, які впливають на решту. Зміни цих факторів під впливом зовнішнього середовища можуть бути основними тригерами розвитку ХЗЗК.

У всьому світі використовують класифікацію ХК за локалізацією запального процесу: термінальний ілеїт (L1), ізольоване ураження товстого кишечнику (L2), комбіноване запальне ураження товстого і тонкого кишечнику (L3), запалення верхніх відділів ШКТ (L4). У повсякденній практиці зустрічаються комбіновані форми захворювання (L1+L4, L2+L4, L3+L4). Для ХК характерні такі клінічні варіанти перебігу: без стенозу та пенетрації (B1), стенозуюча (B2) або пенетруюча (B3) форма, наявність перианальних змін (p). При ідентифікації форми ХК враховують також вік пацієнта: до 16 років (A1), 17-40 років (A2), старше 40 років (A3). Для оцінки ступеня тяжкості (активності) ХК визначають індекс Беста (CDAI). Якщо CDAI <150, то констатують неактивну фазу захворювання (стадія ремісії), CDAI 150-300 – низьку активність патологічного процесу (легкий перебіг), CDAI 301-450 – середню активність патологічного процесу (ХК середнього ступеня тяжкості), CDAI >450 – високу активність захворювання (тяжка форма).

Слід звернути увагу на низку проблем, які пов'язані з веденням пацієнтів із L4 формою ХК (зустрічається рідше, ніж L4+ форма захворювання). Вони зумовлені насамперед агресивним перебігом та поширеністю патологічного процесу і, відповідно, нагальною потребою у проведенні швидкодіючої та ефективної терапії. Існують істотні обмеження в діагностиці цієї форми захворювання (використовують УЗ-діагностику, МРТ, відеокапсульну ендоскопію, визначення біомаркерів). У таких пацієнтів терапія не завжди є ефективною.

Сучасна стратегія лікування ХК передбачає ранній початок терапії, коли фармакотерапія дає можливість запобігти глибоким органічним ураженням ШКТ. Вона ґрунтується на концепції глибокої ремісії, яка має на меті забезпечити повний контроль клінічних та морфологічних проявів запалення. Реалізація цієї концепції відбувається у три етапи:

- I етап терапії – отримання адекватної клінічної відповіді на терапію, зниження вираженості симптомів, покращення якості життя пацієнта;
- II етап – досягнення ремісії (відсутність симптомів, нормалізація лабораторних показників), зниження частоти госпіталізацій;
- III етап – досягнення глибокої ремісії (нормальна ендоскопічна картина, відсутність гістологічних ознак запалення, мінімальні прояви ураження слизової оболонки кишечнику, відсутність інвалідності та показань для хірургічного втручання). Тільки на підставі результатів реалізації III етапу можна стверджувати про стійкий ефект терапії.

Доповідь «Хронічні запальні захворювання кишечнику у вагітних» представив **директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», доктор медичних наук, професор Юрій Миронович Степанов.**

– ХЗЗК – це група захворювань, які здебільшого уражають осіб молодого віку. У 50% випадків ХЗЗК діагностують у віці до 35 років. Вагітні та жінки, які планують вагітність, складають особливу категорію пацієнток. З одного боку, ХЗЗК становить загрозу як для матері, так і для майбутньої дитини, а з іншого – вагітність може вплинути на перебіг захворювання (хоча такі випадки трапляються рідко).

Згідно з даними статистики, ризик розвитку ХЗЗК у дитини, батьки якої мають це захворювання, у 2-13 разів вищий, ніж у загальній популяції. Якщо один із батьків має ХК, ризик його розвитку у дитини становить 5%, у випадку виразкового коліту – 1,6%. У пацієнтів з обтяженим сімейним анамнезом за ХЗЗК патологія зазвичай розвивається у молодому віці. Сімейна схильність до ХЗЗК може зберігатись до 3-го покоління. Виявлено тенденцію до успадкування ХК по жіночій лінії: від матері до доньки.

Наявність у жінки ХЗЗК негативно впливає на її фертильність. Якщо захворювання має неактивний перебіг, зачаття відбувається у 7-12% випадків. Зменшення частоти настання вагітності у жінок із ХЗЗК зумовлене гормональним дисбалансом (зниженням рівня естрадіолу та прогестерону) на тлі прийому глюкокортикоїдів. Окрім того, зниження фертильності у пацієнток із ХЗЗК пов'язане з ускладненнями захворювань (нориці, абсцеси тощо), хірургічними втручаннями з приводу основного захворювання. Існують дані, які свідчать про раннє виснаження фолікулярного резерву у таких жінок (Ю.Б. Успенская, 2015).

Пацієнтки з ХЗЗК складають групу підвищеного ризику виникнення ускладнень вагітності (анемії, гіпопротеїнемії, гіповітамінозу) та пологів. Ступінь активності запального процесу у кишечнику визначає прогноз перебігу вагітності та розвитку ускладнень. Тому у програму ведення пацієнток репродуктивного віку з ХЗЗК вкрай важливо включати рекомендації щодо планування вагітності у стадії стійкої ремісії захворювання. Необхідно також роз'яснити жінці доцільність продовження терапії під час вагітності та після пологів.

Вагітність практично не впливає на перебіг ХЗЗК. Проте це твердження є істинним не в усіх клінічних ситуаціях. У більшості випадків виникнення рецидивів захворювання пов'язане з відмовою пацієнтки від лікування під час вагітності або після пологів. Переривання вагітності у разі загострення ХЗЗК є недоцільним, оскільки це може спричинити підвищення активності захворювання.

Діагностика ХЗЗК у вагітних має певні особливості. Що стосується лабораторних аналізів, то їх необхідно виконувати у повному обсязі. Проте при інтерпретації результатів лабораторних досліджень слід враховувати те, що під час вагітності інформативність типових маркерів запалення (рівень С-реактивного білка, лейкоцитів, альбуміну) знижується. Це пов'язано з тим, що нормальний перебіг вагітності може супроводжуватись незначною анемією, гіпоальбумінемією, помірним підвищенням швидкості осідання еритроцитів, рівня печінкових проб та лужної фосфатази. Тому найбільш інформативний лабораторний маркер активності запального процесу у кишечнику – це рівень ФК.

Ендоскопічні методи дослідження характеризуються низьким ризиком виникнення несприятливих ефектів під час вагітності, проте їх слід використовувати виключно за наявності строгих показань. При ендоскопічному дослідженні необхідно здійснювати кардіотокографічний контроль стану плода. У II та III триместрі вагітності процедуру слід проводити дуже обережно, щоб не спровокувати перейми, можливий прийом аналгетиків. Променеві методи діагностики використовують в ургентних ситуаціях (токсичний мегаколон, гостра кишкова непрохідність). Безпечними для матері та плода також є ультразвукова діагностика і магнітно-резонансна томографія.

Лікування вагітних із ХЗЗК включає два основні напрями – дієтичне харчування та фармакотерапію. Якщо жінка під час вагітності не набирає рекомендовану масу тіла (11-16 кг), їй призначають харчові суміші. Пацієнткам із дуже низькою масою тіла можна рекомендувати ентеральне харчування. У багатьох лікарів та жінок виникає багато сумнівів та запитань стосовно застосування лікарських засобів у період зачаття чи вагітності. Слід підкреслити, що фармакотерапія ХЗЗК під час вагітності асоціюється з нижчим ризиком, ніж її відсутність (Schulze et al., 2014).

Алгоритм ведення пацієнток із ХЗЗК, які не планують вагітність, не відрізняється від традиційного лікування, яке залежить від стадії захворювання. Для жінок із ХЗЗК, які мають репродуктивні плани, стратегія лікування дещо відрізняється. Вагітність необхідно планувати у стадії стійкої ремісії, коли жінка отримує підтримувальну терапію месалазином (5-АСК). Додатково призначають фолієву кислоту 2 мг/добу. Про доцільність застосування у таких пацієнток біологічних препаратів і тіопуринів немає достовірних даних. У разі загострення захворювання призначають базисну терапію. Для лікування вагітних із ХЗЗК застосовують лікарські засоби, які вважаються безпечними для цієї групи пацієнток (категорії препаратів A, B, C за класифікацією Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських препаратів (FDA) США): пероральні

5-аміносаліцилати, топічні 5-аміносаліцилати, кортикостероїди, азатіоприн, 6-меркаптопурин. Достовірно безпечними вважаються модулятори біологічної відповіді, метронідазол, ципрофлоксацин, такролімус. Під час вагітності заборонено використовувати метотрексат, тілідомід, 6-тіогуанін (немає даних).

Таким чином, при веденні пацієнток молодого віку з репродуктивними планами, а також вагітних із ХЗЗК важливо проводити моніторинг активності запального процесу у кишечнику. Забезпечення нормального перебігу вагітності можливе за умови повного контролю запалення за допомогою ефективної та безпечної базисної терапії. Ведення таких пацієнток має здійснювати мультидисциплінарна команда у складі гастроентеролога та акушера-гінеколога.

Із доповіддю «Ураження печінки при неспецифічних запальних захворюваннях кишечнику: патогенетичні механізми та корекція» виступив **президент Української гастроентерологічної асоціації, доктор медичних наук, професор Ігор Миколайович Скрипник.**

– ХЗЗК характеризуються як місцевими, так і системними ураженнями органів та систем, які зумовлені імунними механізмами та ендотоксемією. У 33,3% випадків неспецифічні запальні захворювання кишечнику (НЗЗК) супроводжуються патологією печінки (Г.И. Воробьев и соавт., 2008). У половини пацієнтів із НЗЗК із ураженням печінки розвивається неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), рідше зустрічаються аутоімунний гепатит, первинний біліарний холангіт (ПБХ), первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) (7-9% випадків), жовчнокам'яна хвороба (до 30% випадків). У 12% хворих на НХХК виявляють комбіновані форми ураження печінки (аутоімунний гепатит + ПБХ + ПСХ).

Розвиток стеатозу печінки на тлі НХХК зумовлений накопиченням тригліцеридів та дисбалансом жирних кислот у гепатоцитах. Ураження печінки виникає через порушення всмоктування жирних кислот у кишечнику, обміну ліпідів та білків, зниження продукції ліпопротеїнів дуже низької щільності, порушення формування фосфоліпідів. До провокуючих факторів НАСГ належать терапія глюкокортикоїдами, інсулінорезистентність, зниження окиснення жирних кислот у мітохондріях та мікросомах гепатоцитів, підвищення активності перекисного окиснення ліпідів, пошкодження мітохондрій та зниження енергетичного потенціалу гепатоцитів, активація клітинних реакцій, опосередкованих цитокінами.

Важливою складовою системного ураження органів, спричиненого НЗЗК, є порушення мікробіому кишечнику, надмірний ріст умовно-патогенних мікроорганізмів, які здатні продукувати ендотоксини. Внаслідок дисбіозу кишечнику розвиваються порушення процесів всмоктування та ентерогепатичної циркуляції жирних кислот. При НЗЗК пошкоджуються ентероцити, що призводить до підвищення проникності слизового бар'єра для ендотоксинів, які потім через систему ворітної вени потрапляють до печінки.

У розвитку патології печінки на тлі НЗЗК також беруть участь імунологічні механізми, зокрема активація прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин α, FAS- та FAS-лігандів, фактора некрозу пухлини β, інтерлейкінів-6 і -8, тканинного фактора росту β), що призводить до активації апоптозу гепатоцитів, утворення запальних інфільтратів, вогнищ фіброзу та стеатозу. При НЗЗК у крові також збільшується концентрація компонентів системи комплементу С3 і С4, циркулюючих імунних комплексів, імуноглобулінів IgG, IgA (P. Mannon et al., 2004; C. Monteleone et al., 2001).

Неспецифічний виразковий коліт (НВК) та ПСХ мають спільні імунологічні механізми: при ПСХ виявляють носійство антигенів основного комплексу гістосумісності, при НВК і ПСХ у крові з'являються антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (ANCA). Тому в одного пацієнта можуть розвинутися обидва захворювання. У 2-26% хворих на НВК діагностують ПСХ, у пацієнтів із ПСХ запальне ураження кишечнику виявляють у 50-90% випадків.

Патологія печінки у пацієнтів із НЗЗК можуть розвинутися на тлі прийому медикаментів, які включені у схему лікування основного захворювання. Дія деяких препаратів пов'язана з негативним впливом на мітохондрії, блокадою дихальних ланцюгів, активацією перекисного окиснення ліпідів, провокуванням оксидативного стресу, гальмуванням β-окиснення жирних кислот із подальшим їх накопиченням у гепатоцитах та розвитком стеатозу печінки (Ю.О. Шульпекова, 2010). Розрізняють кілька типів медикаментозного ураження печінки при НЗЗК: цитолітичний (при імунній терапії), холестатичний, канальцевий холестаз, паренхіматозно-канальцевий холестаз, хронічний холангіт, стеатоз, стеатогепатит, судинні ураження.

Перший етап ведення пацієнтів із НЗЗК, у яких є підозра на ураження печінки, передбачає ретельний збір скарг та анамнезу. Такі хворі зазвичай скаржаться на загальну слабкість, біль у правому підребер'ї, свербіння. Під час збору анамнезу слід звернути увагу на наявність даних про перенесені захворювання печінки, особливості медикаментозної терапії (необхідно з'ясувати, чи існує зв'язок між прийомом певних препаратів та ураженням печінки), вживання алкоголю, уточнити, чи є прояви геморагічного діатезу. У кожного пацієнта необхідно оцінити ймовірність наявності вірусних гепатитів. При проведенні лабораторних досліджень визначають рівні маркерів цитолізу, холестазу та синтезуючої функції печінки, які дозволяють оцінити цілісність гепатоцитів, екскрецію жовчі, функціональний стан печінки. З метою підтвердження або виключення аутоімунного гепатиту у пацієнта з НЗЗК визначають рівень антинуклеарних антитіл, антитіл до гладенької мускулатури (ANA), антитіл до печінкових та ниркових мікросом (LKM1, LKM2), антитіл до розчинного печінкового антигена (SLA), антимітохондріальних антитіл (AMA M1), антитіл до перинуклеарної ділянки нейтрофілів (pANCA). Алгоритм ведення пацієнтів із ураженням печінки внаслідок НЗЗК включає проведення диференційної діагностики з гепатитами вірусної етіології. Програму діагностики також доповнюють інструментальні методи дослідження, такі як УЗД та КТ органів черевної порожнини, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія.

Отже, у пацієнтів із НЗЗК існує ризик ураження печінки, який може реалізуватися через різні механізми. Особливу увагу слід звернути на медикаментозне ураження органа. Існують дані про розвиток захворювань печінки внаслідок анти-TNF-терапії. Таких пацієнтів слід ретельно обстежити, проводити періодичний моніторинг стану гепатобіліарної системи, за потреби змінити схему лікування.

У групу ХЗЗК входять низка нозологій, які потребують інтенсивної медикаментозної терапії, у деяких випадках – хірургічного втручання. Важливим фактором, який може чинити як негативний, так і позитивний вплив на перебіг захворювання, є харчування. Цей аспект лікування пацієнтів із ХЗЗК розглянула **Заслужений лікар України, професор кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Галина Анатоліївна Анохіна.**

– Харчові продукти, які входять до щоденного раціону людини, впливають на функціонування усього організму. Вони можуть запобігти розвитку захворювання або стати причиною виникнення патології. До тригерних факторів ХЗЗК належать продукти, багаті на глютен, лактозу, казеїн, олігосахариди, дисахариди, фруктани (фруктозу, глюкозу, галактозу), поліоли, поліненасичені жирні кислоти ω-6 і трансжири, насичені жири, харчові емульгатори. Вживання цих речовин асоційоване з підвищенням проникності слизової оболонки кишечнику, збільшенням антигенного навантаження на організм та ініціацією різних патологічних процесів (насамперед аутоімунних).

Дієта з високим вмістом гідрогенізованих насичених жирів, моносахаридів та дисахаридів підвищує ризик розвитку ХК. Ці речовини змінюють склад мікробіоти кишечнику убік збільшення кількості інвазивних кишкових паличок, які прикріплюються до епітеліальних клітин, проникають у товщу стінки кишечнику, інфікують епітеліоцити і сприяють розвитку хронічного запалення, для якого характерні гранулематозні зміни (J.K. Hou et al., 2011). Із підвищеним ризиком розвитку ХК асоціюється харчування з високим вмістом дисахаридів (лактози, мальтози). У харчовій промисловості широко використовують сорбіт, маніт, мальтит, ксиліт, які погано всмоктуються у тонкому кишечнику, а у товстій кишці піддаються анаеробній ферментації. Кінцеві газоподібні продукти (діоксин вуглецю, водень, метан) мають виражений осмотичний ефект, що може спричинити осмотичну діарею, метеоризм та абдомінальний біль.

У 50% загальної популяції спостерігається неспроможність всмоктування фруктози (25 г) у тонкому кишечнику. У 80% пацієнтів при вживанні 50 г фруктози виникають прояви мальабсорбції моносахариду. Порушення всмоктування простих вуглеводів у тонкому кишечнику спостерігається і у разі вживання продуктів із високим вмістом фруктози (>0,5 г фруктози на 100 г глюкози або 3 г фруктози незалежно від кількості глюкози) (M.J. Riveros et al., 2014; H. Liu et al., 2011; M.J. Dekker et al., 2010).

Актуальною проблемою сучасної харчової промисловості є зловживання емульгаторами, які сьогодні містять багато продуктів. В експериментальних дослідженнях показано, що емульгатори (Е500-599) спричиняють запалення і тяжкі коліти у генетично схильних мишей. В основі патогенезу запального процесу внаслідок вживання харчових емульгаторів лежить руйнування біоплівки слизової оболонки кишечнику (B. Chassaing et al., 2015).

Пацієнтам із ХЗЗК не рекомендовано вживати продукти з високим вмістом FODMAP (бобові, всі види капусти, артишок, селеру, буряк, яблука та інші фрукти, сухофрукти, горіхи, молоко та молочні продукти, вироби з пшеничного, житнього борошна, вівсянку, мюслі, мед, варення, солодощі, продукти з фруктозою, сорбітом, ксилітом, мальтозою).

Тяжкий перебіг ХЗЗК та розвиток системних ускладнень – це ознака полінутритивної недостатності, яку можна скоригувати за допомогою дотримання дієтичних рекомендацій. За наявності у пацієнта проявів гіпокортицизму для покращення функції надниркових залоз продукти, які входять до його раціону, мають містити холестерин, фосфоліпіди, холін, вітаміни С, А, Е, пантотенову кислоту. Вкрай важливе значення для імунної системи мають аргінін, лізин, глютамін, вітамін С, цинк, холестерин. Якщо у пацієнта є прояви підвищеної кровоточивості, раціон необхідно збагатити вітаміном С. Ураження дистального відділу здухвинної кишки при ХК може супроводжуватися виникненням B_{12}-дефіцитної анемії. Розвиток дерматитів у пацієнта з ХЗЗК є клінічним еквівалентом дефіциту холестерину, лецитину, ω-3 жирних кислот, вітаміну С, вітамінів групи В, Е, А, сірковмісних амінокислот. Увеїт та іридоцикліт виникають внаслідок нестачі вітамінів А і С, таурину, ω-3 жирних кислот, остеопенія та остеопороз є проявом дефіциту білка, вітаміну С, магнію, вітамінів D_3, K_2 та ін.

При веденні пацієнта з ХЗЗК важливо визначити енергетичну потребу організму із врахуванням вираженості гіперметаболізму чи гіперкатаболізму. Для цього оцінюють коливання маси тіла за останні 3 місяці. У випадку втрати 2-5% від початкової маси тіла ідентифікують легкий ступінь дефіциту харчування (потреба в енергії становить 20-30 ккал/кг), 6-10% – середній ступінь дефіциту харчування (потреба в енергії – 25-35 ккал/кг), >10% – тяжкий ступінь дефіциту харчування (потреба в енергії 30-45 ккал/кг).

Важливою складовою терапії пацієнта із ХЗЗК є оптимізація його раціону. Таким хворим рекомендоване вживання продуктів із високою калорійністю, високим коефіцієнтом перетравлення та засвоєння. Раціон має включати легко перетравлювані овочі та фрукти: картоплю, картопляний крохмаль, моркву, кабачки, гранат, цитрусові, персики. Із простих вуглеводів перевагу слід віддавати глюкозі, можна вживати деякі крупи (саго, рис, гречку). Важливо збільшити у раціоні частку білка як основного пластичного матеріалу для організму (м'ясо, печінка, яйця, риба, морепродукти). Доповненням дієти мають стати якісні харчові жири (яєчний жовток, вершкове масло, оливкова олія, домашня сметана, риб'ячий жир). Для покращення процесів травлення пацієнтам із ХЗЗК можна призначати ферментні препарати, а також вітаміни, ессенціальні мінерали та пробіотики.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

Препараты компании КРКА пользуются доверием врачей более чем в 70 странах мира[1]

ЦЕНА СНИЖЕНА*

НОЛЬПАЗА®

Нольпаза® – прием препарата 1 раз в сутки снижает уровень кислотности в желудке[2].

Действующее вещество: пантопразол; 1 таблетка гастрорезистентная содержит 20 или 40 мг пантопразола в виде пантопразола натрия сесквигидрата; 1 флакон содержит 40 мг пантопразола в виде пантопразола натрия сесквигидрата. **Форма выпуска.** Гастрорезистентные таблетки по 20 и 40 мг пантопразола по 14 та 28 таблеток в упаковке; лиофилизат для раствора для инъекций. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства для лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Ингибиторы протонной помпы. Код АТС A02BC02. **Показания.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрадикация H. pylori в комбинации с соответствующими антибактериальными препаратами, синдром Золлингера-Эллисона и другие патологические состояния гиперсекреции. **Побочные эффекты.** Боль в эпигастрии, диарея, вздутие живота, запор или метеоризм, тошнота, рвота. Иногда могут возникать головная боль, расстройство сна; высыпания/экзантема, кожный зуд; тромбофлебит в месте инъекции, повышение уровня ферментов печени. В отдельных случаях встречались обмороки, расстройства зрения (нечеткость зрения), повышение температуры тела, периферические отеки, которые исчезали после отмены препарата. *Редко и очень редко:* тромбоцитопения, лейкопения, повышенная чувствительность (включая анафилактические реакции и анафилактический шок), гиперлипидемия, изменение массы тела, гипонатриемия, депрессия, дезориентации, галлюцинации: спутанность сознания (особенно у склонных к этому пациентов, а также ухудшение этих симптомов в случае их присутствия), сухость во рту, повышение уровня билирубина, гепатоцеллюлярное поражение печени, желтуха, гепатоцеллюлярная недостаточность, крапивница, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелл, полиморфная эритема, фоточувствительность, артралгия, миалгия, интерстициальный нефрит, гинекомастия, астения, утомление и дискомфорт. **Фармакологические свойства.** Пантопразол является замещенным бензимидазолом, который блокирует секрецию соляной кислоты в желудке через специфическое воздействие на протонную помпу париетальных клеток. Пантопразол трансформируется в активную форму в кислой среде париетальных клеток, где он блокирует фермент H+/K+-АТФазу, а именно конечный этап гидрофильной секреции соляной кислоты в желудке. **Отпуск препарата из аптеки.** По рецепту.

Регистрационные свидетельства:
Нольпаза таблетки 20 мг № UA/7955/01/01 от 13.05.2013 до 13.05.2018,
40 мг № UA/7955/01/02 от 13.05.2013 до 13.05.2018;
Нольпаза лиофилизат для раствора для инъекций 40 мг № UA/7955/02/01 от 28.09.2017

1. KRKA, d.d., Novo Mesto, Annual report. 2010.
2. Инструкция по применению препарата.

Unigift, 01/2013, Ukraine, 2013-0018355

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

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

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

KRKA

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

Г.Д. Фадєєнко, д. мед. н., професор, **Я.В. Нікіфорова**, **Н.І. Черелюк**,
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Як проводять антигелікобактерну терапію в Україні

За даними аналізу Українського реєстру Hp-EuReg – UKRAINE

Г.Д. Фадєєнко

Інфекція *Helicobacter pylori* протягом багатьох років є важливою медичною та соціально-економічною проблемою. *H. pylori* інфіковано понад половину людства. Інфекція *H. pylori* – основна причина хронічного гастриту, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, мальтоми шлунка та є визнаним чинником ризику розвитку раку шлунка.
Основні принципи діагностики та лікування захворювань, пов'язаних з інфекцією *H. pylori*, регулярно переглядають та публікують у вітчизняних і міжнародних рекомендаціях.

Згідно з рекомендаціями Маастрихтського консенсусу IV антигелікобактерну терапію (АГБТ) строго рекомендовано пацієнтам із виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки, атрофічним гастритом, MALT-лімфомою шлунка, після резекції шлунка з приводу раку шлунка чи при першому ступені спорідненості з хворим на рак шлунка, а також за бажанням інфікованого *H. pylori* пацієнта після консультації з лікарем. Рекомендована тривалість лікування становила 10-14 днів.

У Кіотському консенсусі і Маастрихтському консенсусі V містяться принципові доповнення щодо стратегії ведення хворих, інфікованих *H. pylori*. Зокрема у Маастрихтському консенсусі V зазначено, що *H. pylori* спричиняє хронічний активний гастрит (ХАГ) у всіх інфікованих осіб, тому було запропоновано новий термін – «бактеріальний гастрит». Звертається увага на те, що ХАГ може призвести до розвитку виразкової хвороби, атрофічного гастриту, аденокарциноми шлунка або MALT-лімфоми, тому успішна ерадикація *H. pylori* сприяє виліковуванню ХАГ і може запобігти прогресуванню захворювання, розвитку віддалених ускладнень або рецидивів хвороби. З цих причин захворювання, зумовлене *H. pylori,* вважають інфекційним незалежно від симптомів і стадії хвороби. Ерадикацію *H. pylori* слід рекомендувати всім інфікованим, оскільки вона усуває запалення слизової оболонки шлунка, запобігає розвитку атрофії та зменшує ризик розвитку раку шлунка.

Доведено, що ерадикація *H. pylori* зупиняє прогресування пошкодження слизової оболонки до розвитку атрофії, тому лікування інфекції найбільш ефективне з позиції канцеропревенції у пацієнтів з неатрофічним гастритом. Після ерадикації інфекції у хворих з розвиненою атрофією зберігається ризик виникнення раку шлунка, пропорційний ступеню і тяжкості атрофічного гастриту. Однак актуальність проведення АГБТ не зменшується. Вибір схеми АГБТ має ґрунтуватися на даних про ефективність режиму лікування в цій популяції, яка значною мірою визначається чутливістю *H. pylori* до антибіотиків. Як емпіричне лікування можна призначати схеми АГБТ, які достовірно забезпечують ефективність ерадикації не менше ніж 90%.

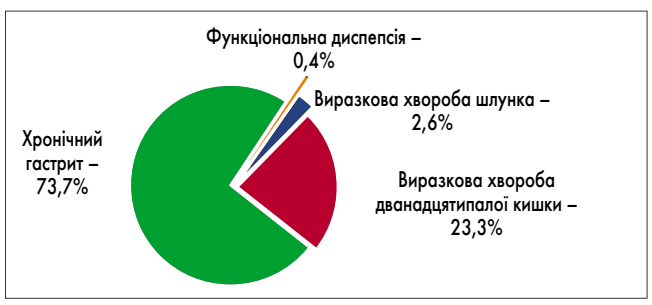


Рис. 1. Нозологічна характеристика хворих (власні дані)

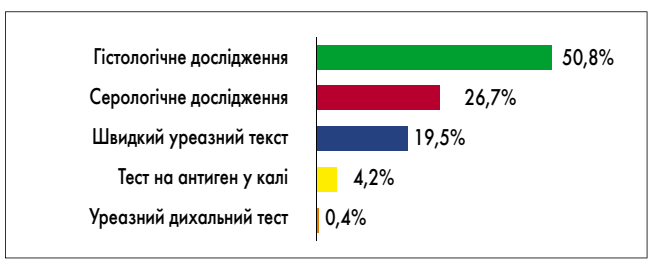


Рис. 2. Методи діагностики інфекції *H. pylori* до лікування (власні дані). У деяких хворих використали кілька методів діагностики інфекції *H. pylori*

У Маастрихтському консенсусі V рекомендовано збільшення тривалості потрійної терапії з кларитроміцином і квадротерапії до 14 днів як один з варіантів оптимізації АГБТ.

В економічно розвинених країнах останніми десятиліттями спостерігається значне зниження частоти раку шлунка, що пояснюється зменшенням поширеності *H. pylori* внаслідок упровадження комплексу профілактичних заходів (профілактика гелікобактерної інфекції та її ерадикація) і поліпшення умов життя. Однак невпинне підвищення резистентності гелікобактера до раніше ефективних схем АГБТ викликає велике занепокоєння і потребує доопрацювання терапевтичних стратегій у країнах з високою поширеністю *H. pylori*. В Україні зберігається високий рівень як поширеності, так і захворюваності на *H. pylori*-асоційовані захворювання. Моніторинг скринінгу та ефективності ерадикаційної терапії в конкретних регіонах є важливим і актуальним.

Для оцінки ситуації з дотриманням сучасних рекомендацій у клінічній практиці проводять динамічні міжнародні дослідження. Одним з таких досліджень є проспективне багатоцентрове дослідження Європейський реєстр інфікування *H. pylori* (Європейський реєстр з питань лікування *H. pylori*, Hp-EuReg), розпочате у 2013 р. Європейською групою з вивчення *H. pylori* та мікробіоти (EHMSG; http://www.helicobacter.org). У цьому дослідженні беруть участь 27 країн, у кожній з яких задіяно не менше ніж 10 медичних закладів.

Метою реєстру Hp-EuReg є створення бази даних, яка дасть змогу систематизувати інформацію про реальну картину клінічної практики європейських гастроентерологів, котрі ведуть хворих, інфікованих *H. pylori*. За допомогою реєстру можна оцінити, наскільки реалізуються чинні клінічні рекомендації щодо діагностики та лікування хворих з інфекцією *H. pylori* в клінічній практиці в різних країнах та регіонах, а також ефективність різних схем АГБТ.

Аналіз даних щодо методів діагностики та лікування пацієнтів з *H. pylori* проводять на базі ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Мета – оцінити ситуацію з діагностикою інфекції *H. pylori* і лікуванням пацієнтів з нею в Україні та їх відповідність сучасним міжнародним рекомендаціям.

Матеріали та методи

Уся необхідна для аналізу інформація збирається та опрацьовується за допомогою науково-дослідної електронної бази даних Research Electronic Data Capture (REDCap), розміщеної на серверах Асоціації гастроентерологів Іспанії (Asociacion Espanola de Gastroenterologia – AEG, www.aegastro.es). AEG – некомерційна науково-медична асоціація гастроентерологів, метою якої є заохочення проведення незалежних міжнародних досліджень. Підтримка бази даних REDCap проводиться безкоштовно. В онлайн-базу даних на платформі AEG-REDCap вводять основні відомості про пацієнтів: стать, вік, етнічна належність, діагноз та клінічні симптоми, відомості про наявність раніше проведених курсів АГБТ, способи первинної діагностики *H. pylori*, вибір схеми та тривалості АГБТ, способи, застосовані для оцінки ефективності ерадикації, загальна ефективність та небажані ефекти АГБТ, прихильність пацієнтів до дотримання різних схем АГБТ.

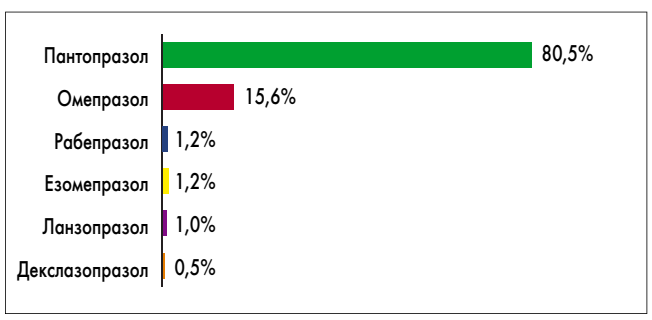


Рис. 3. Частота застосування інгібітора протонної помпи у схемах антигелікобактерної терапії (власні дані)

Для проведення аналізу власних даних із REDCap Hp-EuReg – UKRAINE реєстру gfadeenko було взято дані пацієнтів, внесені з 2013 до 26.10.2018 р. Додатково проведено аналіз анкет обстежених хворих.

Результати та обговорення

Проаналізовано дані 500 пацієнтів, інфікованих *H. pylori*, яким проводили АГБТ. Середній вік пацієнтів – 49,33±24,66 року. Серед хворих переважали жінки (54,2%). Терапію завершили 488 (97,6%) хворих. Показанням до лікування була патологія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, асоційована з інфекцією *H. pylori*. Переважали хворі з патологією, віднесеною до рубрики «інші захворювання», та пацієнти з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки (рис. 1).

Серед скарг переважали прояви диспепсії (78,4%) та віднесені до рубрики «інші скарги» (біль – 88,2%). Крім того, значна частина хворих скаржилась на печію (65,6%).

У всіх хворих до призначення лікування проводили діагностику інфекції *H. pylori*. Дані щодо методів первинної діагностики наведено на рис. 2.

Переважали методи інвазивної діагностики, які потребували проведення відеоезофагогастродуоденоскопії: гістологічне дослідження і швидкий уреазний тест. Із неінвазивних методів найчастіше використовували серологічний із визначенням антитіл IgG до *H. pylori* у сироватці крові. Цей метод застосовували переважно у хворих, які вже приймали інгібітори протонної помпи (ІПП). Значно рідше використовували визначення антигену в калі та уреазний дихальний тест. У деяких хворих застосовували два методи первинної діагностики інфекції *H. pylori*: гістологічне дослідження та серологічний метод або гістологічне дослідження і швидкий уреазний тест.

Найчастіше (у 43,2% хворих) призначали потрійну терапію (ІПП, кларитроміцин, амоксицилін), а також потрійну терапію з додаванням вісмуту трикалію дицитрату (ВТД; 54,0% випадків). Стандартну квадротерапію (ІПП, тетрациклін, метронідазол, ВТД) використовували рідко (у 2,8% хворих).

З ІПП у схемах АГБТ найчастіше призначали пантопразол (80,5%; рис. 3).

Переважне застосування пантопразолу як складника схеми АГБТ зумовлене частою поліморбідністю хворих, які приймали супутню терапію (96%) і потребували ефективного та безпечного щодо міжлікарських взаємодій ІПП. За аналізом анкет виявили, що

Продовження на стор. 28.

Г.Д. Фадєєнко, д. мед. н., професор, **Я.В. Нікіфорова**, **Н.І. Черелюк**, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Як проводять антигелікобактерну терапію в Україні

За даними аналізу Українського реєстру Hp-EuReg – UKRAINE

Продовження. Початок на стор. 27.

із препаратів пантопразолу в схемах первинної лінії АГБТ переважно призначали оригінальний пантопразол та його якісний європейський генеричний препарат Нольпаза, значно рідше – інші препарати (рис. 4).

При призначенні потрійної терапії найчастіше рекомендували 10-денний курс АГБТ (у 40,7% випадків), при призначенні потрійної терапії з додаванням ВТД – 14-денну терапію (у 57,1%), при призначенні квадротерапії – 10- та 14-денну (у 37,5 і 62,5% відповідно). Незважаючи на низьку ефективність 7-денних схем АГБТ, лікарі використали їх у 26% випадків потрійної терапії та у 7,8% випадків потрійної терапії з додаванням ВТД (рис. 5).

Контроль ерадикації проводили не раніше ніж через 30 днів після припинення прийому всіх препаратів схеми АГБТ, що відповідає рекомендаціям Маастрихтського консенсусу V та дає змогу запобігти отриманню хибнопозитивних результатів. Для контролю ерадикації використовували переважно неінвазивні методи (тест на виявлення антигену до *H. pylori* в калі; рис. 6). Однак у 2,9% пацієнтів для контролю ерадикації застосовано серологічний метод, що є суттєвою діагностичною помилкою. Позитивний результат серологічного тесту свідчить про наявність інфекції в минулому на підставі виявлення антитіл IgG до *H. pylori* та не може використовуватися для контролю ефективності ерадикаційної терапії. Ці антитіла з'являються через 3-4 тижні після інфікування *H. pylori* та можуть виявлятися ще протягом кількох місяців навіть після успішного лікування хворих. Саме тому серологічний метод є ефективним у первинній діагностиці інфекції *H. pylori*, але його не можна використовувати для контролю ерадикації.

Незважаючи на високу доступність у нашому регіоні неінвазивних тестів, у 5,7% випадків контролю ерадикації лікарі використовували інвазивний метод (гістологічне дослідження біоптатів слизової оболонки).

Загальна тривалість АГБТ у 15,4% випадків становила 7 днів, у 37,6% – 10 днів, у 47,0% – 14 днів. Відзначено істотну зміну частоти призначення різних схем лікування з роками. Якщо у 2013, 2014 та 2015 рр. часто призначали 7-денну потрійну терапію (у 34, 23 та 18% випадків відповідно), то у 2016 р. таку терапію було призначено лише у 5% випадків, а у 2017 та 2018 р. не призначали взагалі. Аналогічну ситуацію виявлено і щодо призначення 10-денної потрійної терапії (25% – у 2013 р., 42% – 2014 р., 20% – у 2015 р., 10% – у 2016 р., 2% – у 2017 р.). Потрійну 14-денну терапію призначали до 2016 р. (у 20-32% випадків).

Частота призначення схем 10- та 14-денної потрійної терапії із додаванням ВТД істотно зросла з 2015 р. (рис. 7). Потрійна 14-денна АГБТ із додаванням ВТД є найпоширенішою терапією впродовж останніх 2 років (55 та 52% у 2017 та 2018 р. відповідно). Потрійну 7-денну терапію із додаванням ВТД призначали лише до 2016 р. Такий підхід до вибору схем АГБТ свідчить про відповідність призначень лікарів сучасним міжнародним рекомендаціям.

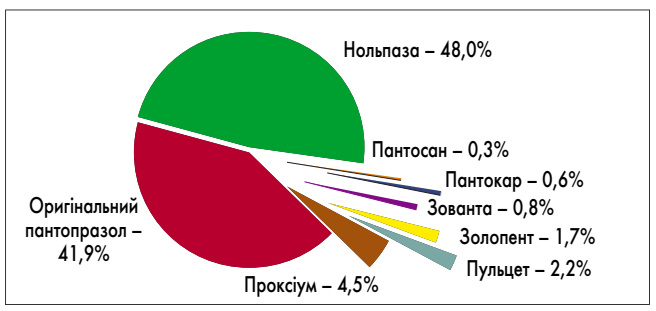


Рис. 4. Частота призначення препаратів пантопразолу (власні дані)

У Маастрихтському консенсусі V при виборі ІПП рекомендують віддавати перевагу езомепразолу та рабепразолу, що пояснюється поширеністю їх швидких метаболайзерів у Європі та Північній Америці. За даними реєстру Hp-EuReg – UKRAINE gfadeenko, найчастіше у схемах АГБТ призначали пантопразол (80,5%). Установлено високу ефективність та безпечність застосування отригінального пантопразолу та його якісного генеричного препарату (Нольпаза), особливо у поліморбідних хворих, які отримували супутню терапію та потребували безпечного щодо міжлікарських взаємодій ІПП. Відзначено зменшення частки хворих, які отримували у схемах АГБТ омепразол (15,6%), та низький рівень призначень у нашому регіоні рабепразолу та езомепразолу (по 1,2%).

При аналізі ефективності різних схем АГБТ залежно від тривалості лікування виявлено недостатню ефективність потрійної терапії та субоптимальну ефективність 10-денних схем АГБТ без призначення ВТД. Загальна ефективність 7-денної потрійної терапії становить 53,5%, 10-денної – 68,2%, 14-денної – 75,0% та не досягає рекомендованого міжнародними експертами рівня ефективності (90-95%). Ці дані свідчать про необхідність відмови від призначення схем потрійної терапії в нашому регіоні.

Дещо вищі показники ефективності відзначено при призначенні 7-денної потрійної терапії із додаванням ВТД (71,4%). Однак лише 10- та 14-денні схеми потрійної терапії із додаванням ВТД забезпечують ефективність лікування 92,6 та 94,1% відповідно.

Висновки

Аналіз даних пацієнтів, внесених до реєстру Hp-EuReg – UKRAINE, дає змогу оцінити клінічну практику та відповідність призначень міжнародним консенсусам і рекомендаціям. У деяких випадках відзначено недотримання рекомендацій експертів Маастрихтського консенсусу V щодо загальної тривалості АГБТ та контролю ефективності ерадикаційної терапії. Установлено недостатню ефективність потрійної терапії та субоптимальну ефективність 10- та 14-денних схем АГБТ без призначення ВТД. З ІПП найчастіше у схемах АГБТ призначали пантопразол. Доведено високу ефективність і безпечність застосування генеричного препарату пантопразолу (Нольпаза) порівняно з такими оригінального пантопразолу. Встановлено, що додавання ВТД до схем лікування забезпечує підвищення ефективності ерадикації (понад 90%), тому цей спосіб оптимізації АГБТ є актуальним в Україні.

У перспективі буде продовжено внесення даних до реєстру Hp-EuReg – UKRAINE з метою динамічного своєчасного аналізу клінічної практики та її відповідності міжнародним стандартам щодо ведення пацієнтів із захворюваннями, асоційованими з інфекцією *H. pylori*.

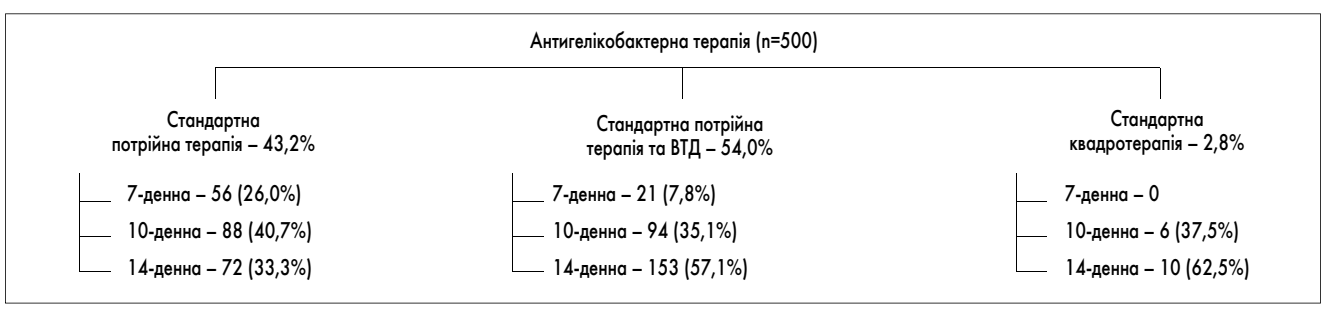


Рис. 5. Загальна тривалість антигелікобактерної терапії першої лінії за різними схемами (власні дані)

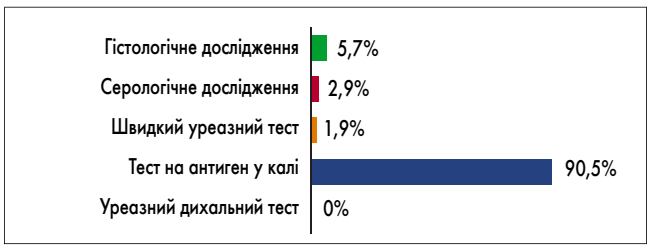


Рис. 6. Методи контролю ерадикації інфекції *H. pylori* (власні дані). У деяких хворих використали кілька методів контролю ерадикації

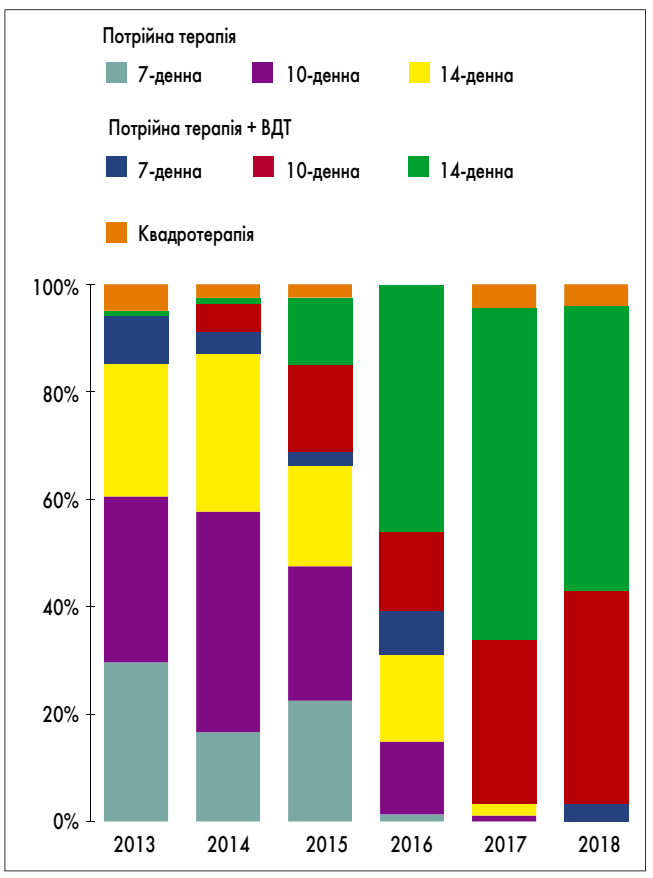


Рис. 7. Частота призначення різних схем ерадикації інфекції *H. pylori* (власні дані)

Література

1. Бордин Д.С., Янова О.Б., Абдулхаков Р.А. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (протокол Hp-EuReg): первые результаты Российских центров // Тер. архив. – 2016. – № 2. – С. 33-38.
2. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Вологжанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России // Тер. архив. – 2018. – № 2. – С. 35-42.
3. Никифорова Я.В., Черелюк Н.И., Толстова Т.Н. Основные положения Согласительной конференции по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* – Маастрихт V (2015) // Сучасна гастроентерол. – 2016. – № 6 (92). – С. 119-133.
4. Фадєєнко Г.Д., Нікіфорова Я.В. Хронічний гастрит та канцеропревенція. Роль препаратів колоїдного субцитрату вісмуту у профілактиці раку шлунка // Сучасна гастроентерол. – 2015. – № 5 (85) – С. 48-57.
5. Фадеенко Г.Д., Никифорова Я.В. Антихеликобактерная терапия. Роль препаратов висмута трикалия дицитрата в повышении эффективности стандартных схем терапии инфекции *H. p.* // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. – 2016 (тематический номер). – С. 36-41.
6. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection // Am. J. Gastroenterol. – 2017. – Vol. 112 (2). – P. 212-239.
7. Ferwana M., Abdulmajeed I., Alhajiahmed A. et al. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis // World J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21. – P. 1305-1314.
8. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A. et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. – 2017. – Vol. 66 (1). – P. 6-30.
9. Sugano K., Tack J., Kuipers E. J. et al. Faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis // Gut. – 2015. – Vol. 64 (9). – P. 1353-1367. Doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
10. Chey W., Leontiadis G., Howden C., Moss S. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection // Am J. Gastroenterol. – 2017. – Vol. 112. – P. 212-238. Doi: www.nature.com/ajg.
11. Zhang W., Chen Q., Liang X. et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy // Gut. – 2015. – Vol. 64. – P. 1715-1720.

Стаття друкується в скороченні.

Кафедра терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика відзначила ювілей

29-30 листопада 2018 р. за підтримки Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика, Української гастроентерологічної асоціації, Асоціації дієтологів України, Європейської організації хвороби Крона та коліту у м. Києві відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечнику». Науковий захід був приурочений 100-річчю НМАПО імені П.Л. Шупика та 60-річчю кафедри терапії НМАПО імені П.Л. Шупика. Програма науково-практичної конференції охопила широке коло питань, які викликають неабияку зацікавленість провідних світових вчених. Спікери висвітлили фундаментальні й експериментальні аспекти захворювань кишечнику, сучасні методи діагностики та лікування overlap-синдрому при функціональних і запальних ураженнях кишечнику. Крім обговорення основних моментів захворювань кишечнику у дорослому віці, окрема секція була присвячена особливостям перебігу, діагностики та лікування запальних захворювань кишечнику (ЗЗК) у дітей. У рамках конференції також відбулося засідання Української робочої групи з питань трансплантації фекальної мікробіоти.

Для колективу кафедри терапії науково-практична конференція стала справжнім святом. Протягом 60 років активної методичної, дослідницької роботи кафедра терапії стала потужним науковим осередком, де донині зароджуються, формуються та реалізуються новаторські ідеї вітчизняних вчених.

Про шлях становлення **кафедри терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,** досягнення та ключові напрями діяльності розповіла її **завідувач, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Наталія Іванівна Швець.**

– Кафедра терапії НМАПО імені П.Л. Шупика була заснована у 1958 р. Завідувачами кафедри були професори І.П. Лернер (1958-1961), Г.А. Даштаянц (1962-1978), Є.В. Андрущенко (1978-1996). З 1996 р. і до сьогодні кафедра продовжує свою роботу під керівництвом професора Н.І. Швець.

Найбільше зусиль працівники кафедри доклали до розроблення та налагодження методично-навчальної системи для підготовки лікарів. На кафедрі вперше в Україні були укладені комп'ютерні тести з терапії для передатестаційних циклів, видана велика кількість монографій, методичних вказівок для підготовки до практичних занять з терапії, створені збірники ситуаційних задач та 11 методичних рекомендацій з діагностики та лікування терапевтичних захворювань, розроблені перші національні навчальні програми з підготовки терапевтів для атестації на кваліфікаційні категорії та для лікарів-інтернів.

Сьогодні на базі кафедри проводяться цикли спеціалізації та стажування, передатестаційні цикли за спеціальністю «Терапія», цикли тематичного вдосконалення та інтернатура за спеціальністю «Внутрішні хвороби», проводиться підготовка клінічних ординаторів, магістрантів та аспірантів.

Невід'ємною складовою кафедри терапії є її клінічні бази: Київський міський клінічний ендокринологічний центр, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь» Міністерства оборони України, Українсько-німецький гастроентерологічний центр.

Кафедра терапії НМАПО імені П.Л. Шупика є сильною теоретичною та клінічною базою з підготовки висококваліфікованих спеціалістів і потужним науковим центром. Працівники кафедри

опублікували понад 1000 наукових статей, видали 7 навчальних і методичних посібників та методичних рекомендацій (затверджені МОЗ України), а також засвоїли новітні методи дослідження, які застосовуються у хворих терапевтичного профілю.

Колектив кафедри (професор Т.М. Бенца, професор А.Е. Дорофеєв, доцент В.А. Гдаль, доцент Ю.В. Чичула, доцент О.А. Пастухова, асистенти Т.П. Снісаревська, Р.М. Хайрнасов, К.О. Зуєв) продовжують активно працювати у науковому та педагогічному напрямках, виховуючи майбутніх висококваліфікованих лікарів і видатних науковців.

Для учасників конференції була підготовлена насичена програма, яка включала доповіді спікерів з України та зарубіжжя. Одну з них – «Сучасний погляд на патогенез запальних захворювань кишечнику» – представив **професор кафедри терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук Андрій Едуардович Дорофеєв.**

– Актуальність проблеми ЗЗК зумовлена низкою чинників: зростанням частоти тяжких форм хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту (НВК), необхідністю проведення тривалої та дороговартісної терапії, високим ризиком розвитку ускладнень, які потребують оперативних, нерідко – інвалідизуючих втручань.

У патогенезі виникнення ЗЗК бере участь низка факторів: імуном, геном, метаболом, мікробіом, транскриптом, а також зовнішні фактори. Їхня дія реалізується за рахунок порушення слизового бар'єра кишечнику, що є ініціювальною стадією хвороби. Сьогодні активно вивчається роль патогенасоційованої системи (Pathogen-associated molecular pattern molecules, PAMPs) та молекулярного каскаду (damage-associated molecular pattern molecules, DAMPs), пов'язаного з ушкодженням слизового бар'єра, як основних ланок патогенезу ЗЗК. У генетично схильних осіб запуск механізму активації синтезу прозапальних цитокінів призводить до реакцій ацетилювання або метилювання геному. Результатом цього процесу є формування клітинного запалення, а також розвиток генетичної схильності до ЗЗК у наступних поколіннях.

На основі накопичених знань про патогенез ЗЗК істотно змінилася концепція подальшого вивчення причинно-наслідкових зв'язків при цих захворюваннях. Ізольоване вивчення факторів, що сприяють ЗЗК (імуному, геному, метаболому, мікробіому тощо), не відображає повного спектра патологічних змін при ЗЗК. Тому сьогодні до вивчення патогенезу ЗЗК застосовується комбінований підхід, коли роль усіх етіопатогенетичних ланок захворювання розглядається комплексно, як єдиний механізм. Застосування такої стратегії дає змогу визначити первинний механізм ураження кишечнику, специфічні біомаркери захворювання та підібрати індивідуальну терапію у кожному конкретному випадку.

У виникненні ЗЗК центральне місце посідає ушкодження слизового бар'єра кишечнику – багатофункціональної системи, яка включає кишковий мікробіом, компоненти слизу та клітини кишкового епітелію.

Кишковий мікробіом може виконувати як протективну, так і прозапальну функцію, що великою мірою залежить від структури toll-подібних рецепторів (англ. *toll-like receptor, TLR*). Доведено, що поліморфізм TLR асоційований зі зміною кишкової мікрофлори. Цю концепцію підтверджують наші дані про те, що у хворих на НВК та здорових осіб мікрофлора кишечнику відрізняється.

Слід відзначити, що у пацієнтів з НВК виявляють дефіцит бутирату, який відіграє важливу протективну роль. Масляна кислота сприяє синтезу протизапальних цитокінів, інгібує продукцію інтерферону-γ, який ініціює запальний процес у кишечнику, та прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлин, інтерлейкін-1b, -2, -6, -8, -12, циклооксигеназу-2, індуцибельну NO-синтазу; R.F. Place et al., 2005; T. Liu et al., 2012; O. Inatomi et al., 2005).

Маркером порушення слизового бар'єра є зміна щільності міжклітинних контактів, що призводить до підвищення проникності слизової оболонки кишечнику для патогенів.

У пацієнтів з НВК порушується процес синтезу слизу. Встановлено, що на ділянках слизової оболонки, де є виразки, значно зменшується або взагалі відсутня секреція слизу окремими келихоподібними клітинами.

Таким чином, у пацієнтів із ЗЗК окрім контролю за запальним процесом важливо досягти відновлення слизового бар'єра шляхом впливу на його основні компоненти.

У рамках науково-практичної конференції «Запальні та функціональні захворювання кишечнику» із програмними доповідями також виступили **професор Т.В. Берегова, професор О.В. Жолос, професор Т.Д. Звягінцева, професор І.М. Скрипник, професор С.М. Ткач, професор Л.В. Журавльова, професор О.Г. Шадрін, професор М.Ф. Денисова, професор М.Є. Маменко, професор Н.В. Губергріц** та інші.

Підвищення частоти запальних і функціональних захворювань кишечнику спостерігається у всьому світі. Ця проблема привертає неабияку увагу науковців з різних країн, котрі докладають значних зусиль для глибокого вивчення цих захворювань, розроблення сучасних діагностично цінних методів дослідження й оптимальних методів лікування. Досягненнями та досвідом світової медицини в лікуванні пацієнтів із захворюваннями кишечнику поділилися почесні іноземні гості: К. Малдер (Амстердам, Нідерланди), Д.А. Кайбуллаєва (Алмати, Казахстан), Г. Бабаєва-Садігова (Баку, Азербайджан), С. Гірі (Лейпциг, Німеччина).

Підготувала ***Ілона Цюпа***

УРСОЛІВ

Урсодезоксихолева кислота

капсули
250 мг
№50

ЯКІСТЬ ЄВРОПЕЙСЬКА,
ЦІНА УКРАЇНСЬКА!

MEGA We care

Інформація для лікарів
та працівників охорони здоров'я

РП UA/12805/01/01 від 05.06.2018

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

Урсодеоксихолевая кислота как универсальный гепатопротектор с плейотропными эффектами

В последние десятилетия во всем мире отмечается существенный рост числа хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП), доля которых весьма значительна в статистике заболеваемости и смертности населения. Так, распространенность ХДЗП в США за последние 20 лет составила 11,78% (в 1988-1994 гг.), 15,66% (в 1999-2004 гг.) и 14,78% (в 2005-2008 гг.), то есть выросла в среднем в 1,3 раза. Осложнения циррозов печени в США ежегодно приводят к 150 000 госпитализаций, а на лечение этих больных тратится около 4 млрд долларов. Основными причинами роста заболеваемости в развитых странах в настоящее время признаны хронический алкоголизм и ожирение, которое выступает в качестве основного фактора развития сравнительно новой нозологической формы – неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), темпы роста которой превышают таковые других ХДЗП. Так, если распространенность алкогольной болезни печени возросла с 1,38% в 1988-1994 гг. до 2,21% в 2005-2008 гг., то распространенность НАЖБП увеличилась, соответственно, с 5,5% до 11,01%. Если с 1988 по 1994 гг. удельный вес НАЖБП в структуре ХДЗП в США составлял 46,8%, то в 1994-2004 гг. – уже 62,84%, а в 2004-2008 гг. – 75,1%.

С.М. Ткач

Одним из ключевых аспектов современного лечения ХДЗП является устранение действия любых гепатотоксических факторов – не только алкоголя и других токсинов, но и многочисленных гепатотоксичных медикаментов. Кроме того, должно быть налажено полноценное питание больного, предусматривающее поступление достаточного количества белков, витаминов и липотропных факторов. При вирусных гепатитах с парентеральным механизмом заражения должна проводиться этиотропная противовирусная терапия, эффективность которой в последние годы резко повысилась. В том случае, когда этиотропная терапия невозможна или неэффективна, основные цели лечения включают в себя гепатопротекцию и контроль за фиброгенезом в печени, направленные на предупреждение дальнейшего повреждения печени. Поскольку доступные и эффективные противофиброзные агенты в настоящее время отсутствуют, ведущим методом лечения в подавляющем большинстве случаев остается патогенетическая терапия, основу которой составляют так называемые гепатопротекторы.

Гепатопротекторы – препараты, влияющие на структуру и функцию гепатоцитов. К ним относятся представители различных 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. Преобладающее использование имеют средства растительного происхождения (до 54% всех гепатопротекторов), в то время как на фосфолипидные препараты приходится 16%, а на другие средства, в том числе синтетические, органопрепараты и препараты аминокислот – 30% от общего количества «истинных» гепатопротекторов. Действие гепатопротекторов направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение ее устойчивости к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию в печени 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). На практике назначение того или иного гепатопротектора во многом зависит от наличия и выраженности определенного клинико-биохимического синдрома/синдромов повреждения печени, таких как цитолиз, холестаз, гиперазотемия, снижение белково-синтетической функции печени, портальная гипертензия и других.

Поиски универсального гепатопротектора, способного воздействовать не на один, а сразу на несколько синдромов повреждения печени, продолжаются на протяжении многих лет. Идеальный гепатопротектор должен быть нетоксичным, хорошо переносимым, иметь естественный метаболизм, обладать противовоспалительной активностью и выраженной способностью связывать/предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений, подавлять фиброгенез и стимулировать регенерацию клеток 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 таким препаратам, в частности, относится урсодеоксихолевая кислота (УДХК), представленная в Украине под различными торговыми марками. Одним из наиболее доступных и широко применяемых препаратов УДХК является **Урсолив** (производитель «Мега Лайфсайенсиз», Таиланд).

УДХК представляет собой третичную желчную кислоту, образующуюся под действием бактериальных ферментов из 7-кето-литохолевой кислоты, которая поступает в печень из тонкой кишки и составляет 0,1-5% общего пула желчных кислот. Химическая формула УДХК и гидрофобной хенодеоксихолевой кислоты ($C_24H_4O_4$) идентичны, различаясь только позицией гидроксильной группы атома С7: β-положение у первой и α-положение у второй. Именно 7β-позиция ОН-группы определяет гидрофильность и отсутствие токсичных свойств УДХК. На фоне ее применения происходит смещение пропорций между составными частями желчи в сторону резкого преобладания УДХК над остальными желчными кислотами. Положительный эффект УДХК обусловлен вытеснением липофильных токсичных желчных кислот из энтерогепатической циркуляции путем конкурентного ингибирования всасывания в подвздошной кишке и предупреждением их повреждающего действия на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков. Кроме того, УДХК проявляет антиоксидантные свойства, а также способна непосредственно встраиваться в мембраны гепатоцитов, оказывая цитопротекторное и иммуномодулирующее действие благодаря уменьшению продукции человеческих лимфоцитарных антигенов HLA I класса на их поверхности и предотвращая тем самым развитие аутоиммунных реакций.

При заболеваниях печени отмечено более низкое накопление УДХК в желчи, что, вероятно, обусловлено либо снижением всасывания, приводящим к уменьшению образования эндогенных мицелл из желчных кислот в дуоденальной желчи, либо уменьшением секреции. Быстрый печеночный клиренс, несмотря на хорошее всасывание УДХК в кишечнике, определяет невысокий ее уровень в плазме крови и не отражает ее биодоступности, поскольку терапевтическая эффективность препарата при заболеваниях печени и желчевыводящих путей зависит от концентрации УДХК в органах энтерогепатической системы. Эффекту первого прохождения через печень подвергается 50-75% поступающего в организм препарата. В печени происходит эффективная конъюгация УДХК с глицином, таурином, N-ацетилглюкозамином, глюкуроновой кислотой и сульфатом, в то время как в кишечнике метаболизм УДХК осуществляется с помощью бактерий. Активная конъюгация с глицином и таурином происходит при прохождении УДХК через печень с формированием N-ацетил-конъюгатов, после чего УДХК в конъюгированной форме выделяется в желчь. Пассивное всасывание конъюгатов происходит в тонкой кишке, активное – в терминальном участке подвздошной. После этого конъюгаты вновь проходят через печень и снова выделяются в желчь. УДХК и ее конъюгаты, не всосавшиеся в тонкой кишке, в дистальных отделах тонкой и толстой кишок метаболизируются бактериями и выводятся преимущественно с калом.

Эфекты УДХК

Механизмы действия УДХК многообразны и до конца не изучены. Накопленные на сегодняшний день данные позволяют выделить следующие плейотропные эффекты УДХК: холеретический, литолитический, цитопротекторный, антиоксидантный, антиапоптотический, антифибротический, иммуномодулирующий, гипохолестеринемический.

Холеретический эффект реализуется за счет вытеснения пула токсических гидрофобных желчных кислот путем конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке, за счет стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой α-протеинкиназы, что ведет к уменьшению концентрации гидрофобных желчных кислот, а также за счет индукции бикарбонатного холереза, усиливающего выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник.

Литолитический эффект осуществляется за счет снижения литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждения образования и растворения холестериновых камней.

Цитопротекторный эффект связан со встраиванием УДХК в фосфолипидный слой клеточных мембран, что ведет к их стабилизации и повышению устойчивости к повреждающим факторам.

Антиапоптотический эффект связан со снижением концентрации ионизированного Са в клетках, ведущим к предотвращению выхода цитохрома С из митохондрий, блокирующего, в свою очередь, активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов.

Иммуномодулирующий эффект связан с уменьшением экспрессии молекул HLA I класса на гепатоцитах и HLA II класса на холангиоцитах, а также снижением продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 2, 6, TNF-a, ИФН-γ).

Антиоксидантное действие УДХК осуществляется за счет активации глутатионвосстанавливающих ферментов.

Наконец, **гипохолестеринемический эффект** связан со снижением всасывания холестерина в кишечнике, снижением синтеза холестерина в печени и снижением экскреции холестерина в желчь.

Среди этого многообразия фармакологических свойств особо выделяется способность УДХК нивелировать клинико-лабораторные проявления синдромов цитолиза и холестаза, а также мезенхимально-воспалительного синдрома. Обширная доказательная база, подтверждающая выраженные гепатопротекторные свойства препарата, позволила экспертам Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver – EASL), Американской коллегии гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology – ACG) и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (American Association of the Study of Liver Diseases – AASLD) рекомендовать УДХК для лечения пациентов с различными заболеваниями печени. Завоевав лидирующие позиции в гепатопротекторной терапии, УДХК продолжает их успешно удерживать: результаты недавно опубликованных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и метаанализов подтверждают способность этой третичной жирной кислоты предотвращать деструкцию гепатоцитов как при изолированном повреждении печени, так и при сопутствующих соматических заболеваниях.

Первые наблюдения терапевтической эффективности УДХК приходятся на 1970-е годы, в которых отмечается ее позитивное влияние при лечении желчнокаменной болезни и сопутствующих хронических активных гепатитов. Первое двойное контролируемое исследование, показавшее, что на фоне приема УДХК не только растворяются холестериновые камни, улучшается самочувствие пациентов, но и снижается активность печеночных ферментов и билирубина, стало основанием для активного использования УДХК при заболеваниях печени. В 1980-х годах появился ряд публикаций, отражающих результаты применения УДХК при хронических холестатических поражениях печени у взрослых и детей, таких как первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Чуть позже спектр применения УДХК расширился за счет алкогольной болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, муковисцидоза. Эффективность УДХК оценена в исследованиях и при overlap-syndrome (синдроме аутоиммунного перекреста), билиарной атрезии, синдроме Алажиля, болезни Кароли, доброкачественном рецидивирующем внутрипеченочном холестазе, СПИД-ассоциированной холангиопатии, холестазе, обусловленном парентеральным питанием, лекарственном холестазе вследствие приема оральных контрацептивов, антибиотиков и анаболических стероидов, холестазе беременных. Многогранные эффекты УДХК обеспечивают широкий спектр терапевтических возможностей использования препарата.

Желчнокаменная болезнь

В 1972 г. впервые была обнаружена способность УДХК растворять холестериновые желчные камни. Это открытие послужило толчком для проведения ряда клинических исследований, в которых изучалась эффективность применения этого вещества в лечении желчнокаменной болезни (ЖКБ). Дальнейшими исследованиями было установлено,

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

Урсодеоксихолевая кислота как универсальный гепатопротектор с плейотропными эффектами

Продолжение. Начало на стр. 31.

что лечение с применением УДХК в виде моно- или комбинированной терапии показано примерно у 20% пациентов с ЖКБ, при этом частота успешного лечения таких пациентов также составляет приблизительно 20%. Пероральная литолитическая терапия препаратами УДХК у больных ЖКБ обычно проводится при наличии противопоказаний к хирургическому лечению или в случае отказа пациента от операции. Для растворения конкрементов используют препараты УДХК, чаще назначаемые в режиме монотерапии в дозе 10-15 мг/кг/сут на протяжении 6-12 мес и более. К показаниям и условиям для проведения литолитической терапии относят неосложненное течение заболевания, рентгенопрозрачные холестериновые конкременты при сохраненной сократительной способности желчного пузыря, одиночные холестериновые камни (не более 1,5 см), множественные мелкие холестериновые камни (оптимально размером 5 мм и меньше), объем которых не превышает 50% общего объема желчного пузыря. Частота полного растворения камней в подобных случаях составляет 30-60%. Лечение желчными кислотами не рекомендуется пациентам с частыми или тяжелыми приступами билиарной колики, так как максимальный эффект достигается обычно не раньше чем через несколько месяцев терапии. Побочные эффекты развиваются редко: транзиторную диарею регистрируют менее чем у 5% больных. Динамическое наблюдение проводят каждые 3-6 мес с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). После полного растворения целесообразно продолжение терапии на протяжении еще 3 мес с целью декомпозиции микролитов, не всегда определяемых при УЗИ. Рецидив камнеобразования наблюдается у 50-70% пациентов в течение 12-60 мес, в связи с чем у пациентов с высоким риском возникновения рецидива рекомендуется проведение поддерживающей терапии УДХК (**Урсолив**) в дозе 250-500 мг в день.

Хронический холецистит, билиарная дисфункция, билиарный сладж

Вероятность формирования билиарного сладжа значительно повышается на фоне гипомоторной дисфункции желчного пузыря, беременности, быстрого снижения массы тела, полного парентерального питания, применения некоторых лекарственных препаратов (октреотида, цефтриаксона, циклоспорина, наркотических аналгетиков), после трансплантации костного мозга. Являясь в большинстве случаев доброкачественным и обратимым состоянием, сладж вместе с тем может быть причиной развития ряда заболеваний и их осложнений (формирования желчных конкрементов – в 5-15%, развития таких осложнений, как билиарная колика, панкреатит, холангит – в 10-15% случаев). УДХК (**Урсолив**) назначается больным, относящимся к группе риска по формированию конкрементов или развитию осложнений, в дозе 8-10 мг/кг/сут на протяжении 3-6 мес, что снижает риск камнеобразования на 50-100%. В такой же дозе, но прерывистыми курсами по 2-4 недели он может назначаться при хроническом холецистите и гипомоторной дисфункции желчного пузыря.

Холестатические заболевания печени

ПБЦ и ПСХ – наиболее часто встречающиеся иммуноопосредованные хронические холестатические заболевания печени, нередко приводящие к циррозу печени (ЦП) и печеночной недостаточности. Влияние УДХК на течение ПБЦ оценено в ряде развернутых рандомизированных исследований, в большинстве из которых доза препарата составляла 13-15 мг на 1 кг массы тела в сутки. Результаты почти всех исследований, а также их суммирование выявили повышение продолжительности жизни больных без выполнения трансплантации печени. Терапия УДХК при постоянном приеме способствует снижению частоты развития портальной гипертензии и варикозного расширения вен пищевода с 58 до 16%. Наряду с влиянием на выживаемость важный эффект УДХК представляет собой повышение качества жизни больных, связанное, в первую очередь, с уменьшением зуда. По мнению большинства исследователей, УДХК наиболее эффективна на II-III стадии ПБЦ и малоэффективна в терминальной стадии заболевания. В Кокрановском обзоре 2011 года отмечено, что применение УДХК в разных дозах способствует значительному улучшению биохимических показателей печени, хотя и не снижает риск смерти, трансплантации печени, развития портальной гипертензии, асцита и энцефалопатии (G. Poropat et al., 2011). Более 5 лет назад эксперты EASL и AASLD единодушно признали УДХК золотым стандартом лечения ПБЦ. В недавно опубликованной лекции по ведению пациентов с холестатическими заболеваниями печени (E. de Vries, U. Beuers, 2017) препараты УДХК также рекомендуются в качестве терапии первой линии при ПБЦ. Препараты УДХК одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (US Food and Drug Administration – FDA) как средство лечения при ПБЦ, способное замедлить его прогрессирование (C.L. Bowlus et al., 2016). За исключением УДХК, на сегодняшний день альтернативой для таких пациентов является лишь трансплантация печени (J.D. Kovac, M.A. Weber, 2016). Таким образом, в настоящее время УДХК сохраняет пальму первенства в терапии данной патологии, поэтому подавляющее большинство современных исследований направлено только на изучение эффективности и целесообразности сочетания этого гепатопротектора с другими препаратами. Несмотря на многообразие подобных испытаний, еще ни одной комбинации лекарственных средств не удалось доказать свое превосходство над монотерапией УДХК (**Урсолив**).

Целесообразность применения УДХК при ПСХ вызывает множество споров в научных кругах. Представители AASLD не рекомендуют использовать этот препарат (R. Chapman et al., 2010), тогда как эксперты EASL (U. Beuers et al., 2009) и ACG (K. Lindor et al., 2015) допускают возможность его назначения при условии использования стандартных суточных доз. Результаты метаанализа, представленного G.Q. Zhu и соавт. (2015), подтвердили правомочность данных рекомендаций и упрочили позиции УДХК в терапии ПСХ. Изучив результаты 10 РКИ, в которых анализировалась эффективность монотерапии УДХК и комбинации УДХК с метронидазолом / мофетила микофенолатом, ученые установили, что изолированная гепатопротекторная терапия способствует более выраженному снижению сывороточной концентрации билирубина и уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), чем обычное динамическое наблюдение. Основываясь на полученных данных, большинство ученых рекомендуют использовать УДХК в дозе 10-13 мг/кг в сутки в лечении ПСХ при условии комбинации ее с метронидазолом, так как именно это сочетание позволяет улучшить не только биохимические показатели, но и гистологическую картину печени.

Аутоиммунный гепатит и перекрестные синдромы

К аутоиммунным перекрестным синдромам (overlap-syndromes) относят: комбинацию аутоиммунного гепатита (АИГ) и ПБЦ, комбинацию АИГ и ПСХ, комбинацию АИГ и аутоиммунного холангита (АМА-негативного ПБЦ), хронический гепатит С с аутоиммунным компонентом. Перекрестный синдром АИГ/ПБЦ характеризуется смешанной картиной обоих заболеваний и наблюдается у 9% от общего числа больных ПБЦ. Синдром АИГ/ПБЦ прогрессирует быстрее, чем типичный ПБЦ, при этом скорость прогрессирования коррелирует с выраженностью воспалительно-некротических изменений паренхимы печени. Большинство авторов в таких случаях указывают на высокую эффективность комбинации преднизолона с УДХК (**Урсолив**), применение которой приводит к достижению полной ремиссии у большинства пациентов. После индукции ремиссии пациенты должны получать поддерживающую терапию преднизолоном (10-15 мг) и УДХК (10-15 мг/кг в сутки) неопределенно длительное время. Вопрос об отмене препаратов, как и в случае изолированного АИГ, можно ставить при полном исчезновении биохимических, серологических и гистологических признаков заболевания.

Алкогольная болезнь печени

Многообразие биохимических и иммунологических эффектов УДХК определяет возможность ее назначения практически при любой клинической форме алкогольной болезни печени (АБП). Первое исследование, проведенное Plevris (1991 г.), показало улучшение функциональных проб печени на фоне применения УДХК у больных алкогольным циррозом. В одном из исследований УДХК применяли в дозе 450 мг в день на протяжении 6 мес, что привело к существенному улучшению показателей функции печени. Лучшие результаты были продемонстрированы в группе больных, которым УДХК назначали в комбинации с силимарином. Наличие биохимических или гистологических указаний на холестаз при хроническом алкогольном гепатите, компенсированном и субкомпенсированном алкогольном циррозе служит показанием для включения УДХК в схемы терапии. Цитопротекторный эффект УДХК позволяет назначать препарат также при выраженном стеатозе в отсутствие воспаления, особенно если пациент продолжает употребление алкоголя. Хотя исследований, посвященных оценке эффективности УДХК при этанол-индуцированном поражении печени, на сегодняшний день выполнено недостаточно, тем не менее при АБП рекомендуется назначать препараты УДХК (**Урсолив**) в дозе 13-15 мг/кг/сут на протяжении 3-6 мес. Целесообразность применения более высоких доз требует подтверждения в клинических исследованиях.

Неалкогольная жировая болезнь печени / неалкогольный стеатогепатит

Несмотря на то что в рекомендациях EASL по лечению НАЖБП, опубликованных в 2016 г., УДХК не была включена в перечень обязательных препаратов, многие ученые считают целесообразным применение этого гепатопротектора, поскольку назначение УДХК оказывает положительное влияние на биохимические показатели цитолиза и холестаза у больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Согласно результатам систематического обзора двенадцати РКИ (n=1160), монотерапия УДХК в дозе 10-15 мг/кг/сут при НАСГ в течение 3-24 мес способствовала значительному улучшению функции печени, а также уменьшению выраженности стеатоза и воспаления (Z. Xiang et al., 2013). Российское общество по изучению печени в методических рекомендациях для врачей «Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени» (2015) уделяет УДХК важное место в схеме терапии таких пациентов. Так, приводятся данные о том, что ее применение в дозе 30 мг/кг/сут способствует достоверному снижению активности сывороточных трансаминаз. Кроме того, при наличии дислипидемии указана целесообразность ее комбинации со статинами. Отмечено, что такая терапия хорошо переносится пациентами и позволяет достичь более выраженного снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности при более низкой дозе симвастатина или аторвастатина. При первоначально повышенном уровне трансаминаз в плазме крови присоединение к терапии статинами УДХК в дозе 15 мг/кг/сут позволяет достичь нормализации уровня АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Опубликованы данные о том, что при сочетанном применении статинов и УДХК возможно снижение дозы статина в случае сохранения выраженного гиполипидемического эффекта у пациентов с дислипидемией на фоне НАСГ. Комбинация УДХК со статинами также оказывает благоприятный эффект на течение желчнокаменной болезни при НАЖБП в случае холестериновой природы камней.

Получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии УДХК на соотношение сывороточных маркеров фиброгенеза и фибролиза: на фоне применения УДХК снижалась сывороточная концентрация N-терминального пептида коллагена III типа и матриксных металлопротеиназ и одновременно повышался уровень их тканевых ингибиторов. Таким образом, УДХК (**Урсолив**) при НАЖБП уменьшает выраженность стеатоза и стеатогепатита, однако ее влияние на гистологические характеристики НАСГ требует дальнейшего изучения.

Вирусные гепатиты

Назначение УДХК показано при холестатическом варианте острого вирусного гепатита, который наиболее часто наблюдается при гепатите А и микст-гепатитах (А+В, А+С, А+В+С). Развитие синдрома холестаза при любом гепатите сопряжено с ухудшением самочувствия (появление зуда, усиление слабости) и затяжным течением болезни. УДХК (**Урсолив**) в таких случаях назначается в дозе 10-15 мг/кг/сут на протяжении 1,5-3 мес, что ведет к улучшению состояния пациента и регрессу биохимических показателей холестаза. Патогенетическая терапия УДХК рекомендуется больным вирусными гепатитами при наличии отягощающих факторов, таких как подростковый возраст, нарко- и токсикомании, алкогольно-вирусные поражения печени, беременность, онкогематологические заболевания, гемофилия и т.д.

Медикаментозно-индуцированные поражения печени

В настоящее время возросло значение лекарственных поражений печени, что объясняется упрощением доступа населения к медикаментам вследствие появления в продаже большого количества лекарств, отпускаемых без рецепта, несоблюдения доз и режима приема препаратов. В большинстве случаев острых лекарственных поражений печени отмена препарата, ставшего причиной патологического состояния, – достаточное условие для обратного развития заболевания. В случае развития печеночной недостаточности, хронизации процесса ускорению регресса патологических изменений в печени и улучшению биохимических показателей способствует прием гепатопротекторных и антихолестатических средств. Целесообразность применения УДХК при медикаментозно-индуцированных поражениях печении (МИПП) обусловлена тем, что в большинстве случаев при этой 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 во многом из-за этических проблем. Тем не менее практический опыт свидетельствует о высокой клинической эффективности препаратов УДХК (таких, как **Урсолив**) при МИПП (в дозе 10-15 мг на кг массы тела в сутки не менее 4-6 недель), особенно при холестатическом и смешанном типе повреждения.

Заболевания верхних отделов ЖКТ

Цитопротекторный эффект УДХК послужил основанием для применения ее при гастрите типа С и эзофагите, обусловленном дуоденогастральным (дуоденогастроэзофагеальным) рефлюксом. Вытеснение пула гидрофобных желчных кислот и, вероятно, предотвращение индуцированного ими апоптоза эпителиоцитов ведет к редукции

клинической симптоматики и эндоскопических признаков повреждения слизистой оболочки желудка и пищевода. Роль УДХК в комплексной терапии билиарного эзофагита особенно велика у пациентов после тотальной гастрэктомии, когда применение ингибиторов протонной помпы и других антисекреторных препаратов бессмысленно вследствие отсутствия субстрата для их действия. УДХК (**Урсолив**) назначается в средней дозе 10 мг/кг/сут курсами по 1-3 мес, обычно в комбинации с невсасывающимися антацидами и прокинетиками.

Муковисцидоз

Заболевание характеризуется сгущением желчи, ведущим к образованию желчных тромбов и обструкции мелких протоков. У ряда пациентов это со временем обусловливает развитие фиброза и цирроза. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что назначение УДХК в дозе 15 мг/кг/сут на протяжении 1 года достоверно улучшает клиническое течение и биохимические показатели, а двухлетняя терапия приводит к улучшению гистологической картины печени. Вопрос об оптимальной дозе препарата остается открытым; у некоторых резистентных к стандартной терапии больных к положительному результату ведет повышение суточной дозы до 20 мг/кг неопределенно длительное время.

Внутрипеченочный холестаз беременных

УДХК (**Урсолив**) прочно удерживает пальму первенства в лечении внутрипеченочного холестаза беременных (ВХБ). Руководства ACG (1999), EASL (2009), а также современные данные доказательной медицины убедительно подтверждают эффективность этого гепатопротектора в нивелировании клинико-лабораторных проявлений ВХБ, а также в улучшении прогноза для плода. Среди множества работ в данной области следует особо выделить метаанализ 9 РКИ, в котором сравнивалась эффективность УДХК с другими препаратами, плацебо или отсутствием медикаментозной терапии (Y. Bacq et al., 2012). В отобранных РКИ для купирования явлений внутрипеченочного холестаза беременным назначали УДХК (n=207), плацебо (n=70), холестирамин (n=42), дексаметазон (n=36), S-аденозилметионин (n=65) или вообще не применяли медикаментозную терапию (n=34). Как показали результаты обобщенного анализа, в отличие от перечисленных активных препаратов сравнения прием УДХК позволял полностью нивелировать кожный зуд (отношение шансов – ОШ – 0,23; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,07-0,74; p<0,01) или значительно уменьшить его интенсивность (ОШ 0,27; 95% ДИ 0,13-0,55; p<0,0001), а также нормализовать уровень АЛТ (ОШ 0,23; 95% ДИ 0,10-0,50; p<0,001) или снизить (ОШ 0,24; 95% ДИ 0,11-0,52; p<0,0001). Кроме того, на фоне лечения УДХК уменьшилось количество преждевременных родов (ОШ 0,44; 95% ДИ 0,24-0,79; p<0,01), снизилась распространенность дистресс-синдрома плода (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,25-0,86; p<0,01) и респираторного дистресс-синдрома (ОШ 0,30; 95% ДИ 0,12-0,74; p<0,01). Новорожденные, появившиеся у матерей, принимавших УДХК, реже нуждались в лечении в отделениях интенсивной терапии (ОШ 0,49; 95% ДИ 0,25-0,98; p=0,046). Учитывая выраженный цитопротекторный эффект и способность УДХК уменьшать вероятность развития неблагоприятных исходов как для матери, так и для плода, Y. Bacq и соавт. единодушно рекомендуют использовать УДХК для лечения ВХБ. Аналогичные выводы сделаны и в других метаанализах (S. Grand'Maison et al., 2014; F. Zhou et al., 2014; X. Kong et al., 2016; S. Sepulveda Marin et al., 2016). Рекомендуемая суточная доза – 5-20 мг/кг на протяжении 3 недель.

Трансплантация печени

Гепатопротекторные свойства УДХК доказаны не только в популяции пациентов с различной органической патологией печени, но и у больных, перенесших ортотопическую трансплантацию печени. Подобный вывод был сделан в работе S.Y. Wang и соавт. (2012), которые рекомендовали больным, перенесшим это серьезное оперативное вмешательство, принимать УДХК в дозе 13-15 мг/кг/сут (n=56) или плацебо (n=56) на протяжении 4 недель. Проанализировав значения печеночных показателей в динамике лечения, ученые установили, что уровни АЛТ, АСТ и гамма-глутамилтранспептидазы у пациентов, получавших УДХК, достоверно (p<0,05) снизились по сравнению с больными из группы плацебо. Несмотря на то что прием гепатопротектора не оказал значимого влияния на сроки жизнедеятельности трансплантата и выживаемость пациентов, S.Y. Wang и соавт. рекомендуют назначать УДХК больным, перенесшим ортотопическую трансплантацию печени, для эффективного нивелирования явлений цитолиза и холестаза. Данных по эффективности УДХК для профилактики отторжения донорской печени недостаточно, однако имеются сведения о снижении числа эпизодов острого отторжения и повышении выживаемости больных в течение 1 года после трансплантации на фоне применения препарата.

Реакция «трансплантат против хозяина»

Развивается после пересадки костного мозга, нередко ведет к внутрипеченочному холестазу и окклюзии печеночных вен. Применение УДХК в низкой дозе (8-10 мг/кг/сут) в течение 1-2 мес не только уменьшает выраженность холестаза, но и снижает вероятность развития веноокклюзионной болезни с 40% в контрольной группе до 15% в группе, получавшей препарат.

Заболевания кишечника

В последние годы появились экспериментальные и клинические данные по протекторному действию УДХК при колоректальном раке. Экспериментально установлено, что деоксихолевая кислота участвует в патогенезе рака толстой кишки посредством влияния на процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза колоноцитов. УДХК, в отличие от деоксихолевой кислоты, подавляет вызванную последней активацию транскрипционного фактора NF-kB и активирующего протеина AP-1. Имеются также указания на снижение частоты развития колоректального рака на фоне применения УДХК у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Полученные предварительные данные нуждаются в подтверждении в развернутых клинических исследованиях. Рекомендуемая суточная доза – 8-15 мг/кг, неопределенно длительное время.

Переносимость и безопасность УДХК

В систематическом обзоре W. Hempfling и соавт. (2003), проведенном с целью оценки неблагоприятных эффектов УДХК и ее взаимодействия с другими лекарственными средствами, сделан вывод о хорошей переносимости препарата в целом. У небольшой части пациентов отмечали диарею, редко – кожные реакции, которые не связывали с влиянием активного вещества, эпизодически – рекурентную боль в правом верхнем квадранте живота. Сообщалось также о декомпенсации ЦП после введения УДХК в отдельных случаях при ПБЦ в терминальной стадии. Кокрановский обзор подтвердил безопасность и хорошую переносимость УДХК у пациентов с ПСХ (G. Poropat et al., 2011).

Таким образом, эффективность, хорошая переносимость и безопасность УДХК доказаны в многочисленных отечественных и зарубежных клинических исследованиях, благодаря чему в течение многих лет она сохраняет свои лидирующие позиции в гепатологии. Многочисленные механизмы действия и плейотропные лечебные эффекты УДХК определяют разнообразие нозологических форм, при которых она находит свое применение, и позволяют рассматривать препараты УДХК, в частности Урсолив, как одни из универсальных гепатопротекторов, оказывающих хороший терапевтический эффект при большинстве ХДЗП и билиарной патологии.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28, (29)**; поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2,** електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці –375 грн;
- на 6 місяців – 750 грн;
- на 12 місяців – 1500 грн.

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

www.health-ua.com

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 510 грн, на півріччя – 255 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 425 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 255 грн

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

НАША АДРЕСА: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати: +380 (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com

Т.М. Христич, д. мед. н., професор, ВДНЗ України «Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича»;
Д.О. Гонцарюк, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Коморбідність хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця:

загальні етіологічні та патогенетичні ланки розвитку й особливості діагностики

Т.М. Христич

Проблема хронічного панкреатиту (ХП), його патогенезу, клініки та діагностики є актуальною, оскільки зростає його питома вага в загальній структурі хвороб органів травлення (10,5%), а також кількість випадків захворювань із первинно хронічним перебігом і частими загостреннями. Збільшилася частота захворювання на ХП, який супроводжується структурними змінами, що призводить до екзо- та ендокринної недостатності підшлункової залози (ПЗ), характеризується істотним погіршенням якості життя, достатньо високим ризиком розвитку цукрового діабету (ЦД) і пухлин ПЗ. За рецидивуючого перебігу ХП у 30% випадків розвиваються ранні ускладнення, летальність при цьому становить 5,1%, у тому числі через високу частоту поєднання ХП з іншою патологією внутрішніх органів, особливо серцево-судинної системи.

Сьогодні фахівці вказують на важливість дослідження коморбідності захворювань і наголошують на тому, що синтропічні коморбідні ураження слугують чинниками, які визначають тактику ведення хворого та прогноз перебігу захворювання. Проблема набуває особливого значення в разі поєднання таких видів патології, що характеризуються високими показниками поширеності захворювань, є чинниками розвитку фатальних ускладнень тощо. До них відносяться ХП, ішемічна хвороба серця (ІХС), хронічна серцева недостатність (ХСН), які вважаються самостійними факторами розвитку фатальних, у тому числі кардіоваскулярних подій. Прогноз при ХСН залишається невтішним, оскільки летальність впродовж 5-7 років сягає 40-50%.

Доведено, що серед загальних етіологічних чинників розвитку ХП з ІХС, ХСН значення мають куріння сигарет, зловживання алкоголем, мікробний і немікробний фактори, недотримання здорового способу життя (особливо недостатня фізична активність). За результатами досліджень Інституту терапії імені Л.Т. Малої, недостатня фізична активність виявлена серед 38% чоловіків і 54% жінок в Україні, вона не залежить від віку. Навіть у 50% осіб віком 18-24 роки рівень фізичної активності вважається незадовільним, а відтак, у молодому віці формується ризик виникнення не тільки кардіоваскулярних розладів, а й таких захворювань органів травлення, як гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, захворювання жовчовидільної системи і ХП.

Розробка рекомендацій стосовно модифікації факторів кардіоваскулярного ризику з урахуванням коморбідності захворювань значною мірою сприятиме попередженню розвитку, прогресування захворювань і формування ускладнень, що матиме соціальну і народногосподарську значущість, у тому числі і для хворих на ХП з ІХС при ХСН.

Одним з основних механізмів коморбідності на сьогодні вважається механізм хронічної генералізованої малоінтенсивної запальної реакції, яка зумовлює прогресування атеросклеротичного процесу у коронарних судинах, тканинах міокарда та ПЗ, що дає змогу вважати її загальнобіологічним процесом реакції імунної системи на пошкодження (малої або достатньої інтенсивності). Вона може розглядатися як патогенетична ланка формування коморбідності захворювань, їх персистування, прогресування, формування ускладнень, у тому числі фатальних кардіоваскулярних. Розробка і вибір адекватних діагностичних методів дозволить значно скоротити процес лікування, сприятиме науково обґрунтованому підбору тих або інших методів і форм медикаментозної терапії, медичної реабілітації та профілактики як на індивідуальному, так і на популяційному рівні.

Коморбідність хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця: можливі клініко-патогенетичні механізми

До загальних патогенетичних ланок розвитку і прогресування ХП у поєднанні з ІХС і ХСН можна віднести оксидативний [1], карбонільний і нітрозольний стреси [2], хронічну низькоінтенсивну генералізовану запальну реакцію [3], порушення в ліпідному [4], білковому, вуглеводному обмінах [5], що підсилює розвиток і персистування атеросклеротичних процесів у судинах [6], ендотеліальну дисфункцію, яка погіршує мікроциркуляцію [6] і гемостазіологічні процеси. Це, у свою чергу, призводить до ішемізації та гіпоксії як ПЗ [7], так і міокарда [8], впливаючи на процеси взаємообтяження, на перебіг захворювань, особливо за вимушеної поліпрагмазії.

Не виключено, що зміна pH чи редокс-гомеостазу, накопичення продуктів протеолізу та/або окислення білків і ліпідів можуть пригнічувати здатність фібринолітичної системи підтримувати достатню тромболітичну ефективність. Такий ефект притаманний, зокрема, продуктам деградації фібрину (збільшення яких спостерігається не тільки за наявності атеросклерозу, а й при загострені ХП, хронічного рецидивуючого панкреатиту), що зв'язують певну кількість простагландинів і виводять їх із кров'яного русла [9]. Саме такий механізм може бути єдиним як для перебігу ХП, так і в разі коморбідного його перебігу з ІХС, викликаючи ішемію ПЗ із подальшим розгортанням у ній латентних патологічних процесів [10, 11]. Відтак, вона і сама може бути джерелом змін метаболічних процесів за синдрому інсулінорезистентності [12].

Поєднання ІХС і ХП характеризується тяжчим перебігом обох захворювань, атиповим проявом кожного з цих видів патології, зумовлюючи складнощі в діагностиці, пізню адекватну терапію та високу летальність (як при кардіоваскулярних, так і при панкреатогенних ускладненнях). Так, абдомінальний біль і диспепсичний синдром можуть провокувати ангінальні напади, що має наслідком погіршення перебігу захворювань [13]. Крім того, нервово-рефлекторні больові реакції та харчове навантаження за наявної кардіоваскулярної патології та ХП більшою мірою знижує толерантність до фізичного навантаження, ніж при ізольованій ІХС (вісцеро-вісцеральні рефлекси та патологічна гемодинамічна реакція) [14, 15].

Ми спостерігали за симптоматикою ХП у 80 хворих (у тому числі за коморбідності з ІХС). У більшості пацієнтів біль у животі локалізувався переважно в лівому підребер'ї (16,25%) та епігастрії (35,0%), рідше в обох підребер'ях (13,75%), а у 22,5% хворих – в пілородуоденальній ділянці. Інтенсивність больового синдрому була помірною (періодичний біль помірної вираженості виявлявся у 47 хворих (58,75%) із ХП і у 22 пацієнтів (27,5%) – за поєднаного перебігу, що супроводжувався метеоризмом. Більше третини хворих (43,75%) вказували на наявність «еквівалентів» болю у вигляді абдомінального дискомфорту, важкості, здуття та розпирання в епігастральній ділянці. Скарги на іррадіацію болю в ліву руку, шию, характерні для коморбідного перебігу, пацієнти часто пов'язували з надмірним (за об'ємом) прийманням їжі, а не із задишкою й іншими кардіологічними симптомами. У групі обстежених за поєднаного перебігу нейтрофільний лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво констатований у 3,1% хворих, прискорення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) – у 10,4% хворих (що найчастіше пов'язувалося з хронічною запальною реакцією, її персистуванням, наявністю анемічного синдрому, гіпоальбумінемії). У 21 особи (52,5%) цієї ж групи хворих встановлена гіпопротеїнемія поряд із диспротеїнемією, що розвивалася через відносну гіпоальбумінемію та клінічно супроводжувалася задишкою, транзиторними набряками при виконанні тесту зі 6-хвилинною ходьбою.

Особливостями коморбідного перебігу ХП з ІХС були наявність коронарного атеросклерозу у 87,5% пацієнтів, атеросклеротичні зміни сонних артерій (від локальних до дифузних) із гемодинамічними порушеннями. У хворих цієї групи при проведенні ультразвукової доплерографії судин черевної порожнини в більшості випадків спостерігали комбіноване ураження кількох судин: аорта + черевний стовбур – 25%, аорта + верхня брижова артерія – 7,5%, черевний стовбур + верхня брижова артерія – 12,5%, аорта + черевний стовбур + верхня брижова артерія – 17,5%.

Отже, наявність вираженого коронарного атеросклерозу з одночасним атеросклеротичним ураженням аорти й судин черевної порожнини у хворих цієї групи дають підстави вважати їх обтяжувальними факторами перебігу вказаних коморбідних захворювань, про що свідчить клінічна картина, стадія і функціональний клас ХСН.

Спільними можна вважати такі фактори ризику, як гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ), підвищення в крові гомоцистеїну, ліпопротеїду-α, тригліцеридів або фібриногену, наявність маркерів запалення, підвищення рівня прокоагулянтів (плазміногену, VII фактора, інгібітора плазміногену 1-го типу, фактора Вілібранда) [9]. Єдиним механізмом для всіх вказаних процесів є низькоінтенсивна генералізована запальна реакція з хронічним перебігом (хронічна низькоінтенсивна генералізована запальна відповідь на пошкодження) [16, 17].

Вважається, що цитокіни виступають як основна патогенетична ланка низькоінтенсивної запальної відповіді імунної системи при коморбідності ХП й ІХС. Цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-6, фактор некрозу пухлини – ФНП), ліпополісахариди грамнегативних бактерій, відповідні медіатори (анафілотоксини, глюкокортикоїди) запускають і контролюють синтез С-реактивного білка (СРБ) [3]. Встановлено, що активація комплемента, моноцитів, стимулювання експресії молекул адгезії (sICAM-1, sVCAM-1, Е-селектину) на поверхні ендотелію, зв'язування та модифікація ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), що відбувається за участі СРБ, є ознаками початкової стадії пошкодження стінки судин і виникнення ендотеліальної дисфункції [18].

Згідно з нашими даними, перебіг ХП з ІХС характеризується більш істотними проявами хронічної запальної реакції порівняно з ізольованим перебігом ХП, відбувається значне зростання концентрації ІЛ-1β (в 3,7 раза), активність ФНП зростає в 1,21 раза ($p>0,05$). Отримані дані можуть засвідчувати негативний прогноз перебігу ІХС у зв'язку з суттєвим порушенням у цитокіновій ланці імунної відповіді. Підвищення показників ІЛ-1β у крові впливає як на локальну, так і на системну реакцію на рівні клітин ПЗ, ендотелію і гладеньком'язових клітин судин і кардіоміоцитів, порушуючи коронарний кровотік, а також на активацію ФНП. Це призводить до нестабільності атерогенного запалення, недостатності компенсаторних можливостей імунної системи на тлі латентного хронічного генералізованого запалення, яке може мати виснажливий характер, клінічно проявлятися

розвитком кардіоваскулярних ускладнень і закінчуватися летально.

Саме при ХСН у хворих на ХП з ІХС спостерігалося зростання показника ФНП у середньому в 3,3 раза ($p<0,05$), що було суттєвішим, ніж у решті груп. Це може свідчити про залежність ендотеліальної дисфункції не тільки від зменшення фізіологічної ролі оксиду азоту, але й від активності запального процесу в ендотелії, який також регулюється молекулою судинної адгезії (sVCAM-1). Отже, прогресування ендотеліальної дисфункції за коморбідного перебігу ХП з ІХС при ХСН залежатиме від активності хронічного локального запалення, що є результатом діяльності цитокінової прозапальної ланки імунної системи.

СРБ виявляється не тільки у сироватці крові, а й безпосередньо у вогнищах ураження в інфарктній зоні, стінках коронарних судин, в атеросклеротичних бляшках, завдяки своїм загальнобіологічним властивостям здійснює медіаторну, транспортну й імуномодулюючу функції [19]. Н.М. Бурдулі (2009) відмітив підвищення показників СРБ паралельно з підвищенням агрегаційних властивостей тромбоцитів у пацієнтів із ХП [20], що може свідчити про закономірність таких процесів і при коморбідності перебігу з ІХС.

Рівень СРБ разом із традиційними факторами ризику, відповідно до сучасних поглядів, трактується як незалежний предиктор захворювань і їх ускладнень [8].

Низькоактивне запалення (за змінами СРБ) дозволяє прогнозувати ризик розвитку атеросклеротичних ускладнень (гострого інфаркту міокарда – ІМ, інсульту) і в хворих на ХП, особливо ішемічний, зважаючи на те, що на відміну від цитокінів, які живуть короткий час і для яких характерні добові коливання, рівень СРБ залишається стабільним навіть через тривалий період виведення цього білка з організму [21], впливаючи також на процес фібротизації ПЗ.

Американська кардіологічна асоціація (American Heart Association) рекомендує такі критерії оцінки співвідношення рівня високочутливого СРБ і кардіоваскулярного ризику: <1 мг/л – ризик низький; 1-3 мг/л – ризик середній, >3 мг/л – ризик високий. Незалежні експерти вважають, що цей тест може використовуватись у всіх практично здорових дорослих пацієнтів з метою виявлення групи ризику для проведення профілактичного лікування ускладнень при ІХС, у тому числі в хворих на ХП із ІХС [22].

Результати проведеного нами аналізу показників СРБ засвідчують його підвищення у хворих як на ХП, так і на ХП з ІХС. Середній рівень СРБ у групі поєднаного перебігу становив 7,31±0,37 мг/мл. Пацієнти цієї групи мали ендогенний інтоксикаційний синдром (за відсутності клінічних ознак), який підтримує прогресування хронічного низькоінтенсивного запалення не тільки в ендотелії судин, але й в інтерстиції підшлункової залози та міокарда, збільшуючи ризик розвитку кардіоваскулярних подій.

Коморбідний перебіг ХП з ІХС при ХСН II-III функціонального класу (ФК) характеризується:

- неконтрольованістю процесів пероксидації ліпідів (зростанням вмісту малонового альдегіду з ініціацією в 1,39 раза ($p<0,05$) порівняно з групою практично здорових осіб та у 1,17 раза ($p<0,05$) порівняно з групою пацієнтів з ізольованою ІХС) та окиснювальної модифікації білків – в 1,4 раза ($p<0,001$);
- достовірним зниженням активності глутатіонової ланки антиоксидантного захисту ($p<0,05$).

У хворих на ХП у поєднанні з ІХС при ХСН II-III ФК виявлений атерогенний характер дисліпідемії: підвищення вмісту загальних ліпідів в 1,3 раза ($p<0,05$), ХС ЛПНЩ – у 1,7 раза ($p<0,05$), атерогенного індексу – в 2,1 раза ($p<0,05$), а також триацилгліцеролів ($p<0,05$). У 48,3% випадків встановлено II тип дисліпідемії.

Роль порушень ліпідного обміну є доведеною у розвитку не тільки ІХС, але й ХП [23, 24, 25]. Вважається, що порушення ліпідного обміну перебігають у взаємодії з розвитком інсулінорезистентності [26]. Ми встановили вірогідне підвищення рівня глюкози (в 1,4 раза, $p<0,05$), глікованого гемоглобіну (в 1,5 раза, $p<0,05$), імунореактивного інсуліну (в 2,9 раза, $p<0,05$), індексу HOMA-IR (в 4 рази, $p<0,001$) за високих показників тригліцеролів і ліпопротеїдів дуже низької щільності.

Імовірно, це відбувається при активації біологічної функції адаптації, біологічної реакції стресу і підвищення у міжклітинному середовищі рівня неетерифікованих жирних кислот (клітини пасивно поглинають їх і зразу окислюють), а також при порушенні біологічної функції травлення, тобто за високого вмісту пальмітинової жирної кислоти, при реакції переносу до клітин жирних кислот і блокаді апоЕ/В-100-ендоцитозу. Крім того, цей процес відбувається й за біологічної функції запалення, при синтезі ліпідпереадресувального СРБ, котрий, як вектор, переадресує жирні кислоти від міоцитів до інтерстиціальних клітин, що реалізують синдром системної запальної відповіді [21], викликаючи зміни в міокарді при кожному загострені навіть таких захворювань, як ХП, або при активації атеросклеротичного процесу, формуючи ХСН.

Залежно стану глобальної скоротливої функції міокарду виділяють ХСН зі зниженою (<45-50%) і збереженою (>50%) фракцією викиду (ФВ) ЛШ. Прогресуюче зниження ФВ ЛШ є індикатором тяжкості ХСН. За сучасними даними, існують суттєві розбіжності в патогенезі ХСН зі збереженою та зниженою функцією ЛШ. Слід відзначити, що ХСН зі зниженою функцією ЛШ властива рання і відносно швидка втрата кількості функціонуючих кардіоміоцитів. У патогенезі ХСН зі збереженою функцією превалюють фібропроліферативні процеси, які локалізуються в інтерстиції, з розповсюдженням фіброзу, що перебігають паралельно з такими й у тканині ПЗ і можуть сприяти декомпенсації ХСН при загострені хронічного панкреатиту. Отже, можливо, обидва фенотипи ХСН можуть бути сторонами одного процесу і вказувати на ризик виникнення кардіоваскулярних ускладнень, а відтак, можуть обтяжувати перебіг цих захворювань за їх коморбідності. Тому мішенями фармакотерапії повинні виступати як кардіоміоцити, так і інтерстиціальна тканина міокарда і підшлункової залози.

Встановлено зв'язок між ожирінням, інсулінорезистентністю і активністю ферментів печінки [27], що можуть змінюватися і при ХП, і за неалкогольної жирової хвороби ПЗ при ЦД (яка стає причиною розвитку стеатопанкреатиту) [28], і при ІХС за ХСН [9].

Гіперглікемія за розвитку інсулінорезистентності спочатку викликає компенсаторну гіперінсулінемію, що підвищує засвоєння глюкози периферичними тканинами і знижує утворення глюкози печінкою [29]. Відповідно, при прогресуванні інсулінорезистентності β-клітини ПЗ продукують недостатню кількість інсуліну для її компенсації. Такий відносний дефіцит інсуліну, у свою чергу, посилює гіперглікемію. При виснаженні резервних можливостей β-клітин ПЗ гіперінсулінемія призводить до підвищення рівня вільних жирних кислот і глюкози, посилюючи інсулінорезистентність і викликаючи дефіцит внутрішньоклітинної глюкози [8]. При цьому відбувається перехід на альтернативний енергетичний субстрат – жирні кислоти – і підсилюється продукція глюкози в печінці. Але підвищення продукції вільних жирних кислот іще більшому мірою знижує засвоєння глюкози.

Доведено, що гіперглікемія і гіперінсулінемія є факторами, які впливають на дисфункцію ендотеліальних клітин [30, 31].

Отже, особливості запальної відповіді (у тому числі й хронічної запальної) на пошкодження залежать від інтенсивності реагування ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП, sVCAM і СРБ, тісно пов'язані з типом цитокінового каскаду, реагуванням системи комплементу і клітинного імунітету, реакцією гемостазіологічної системи, особливостями ліпідного обміну й інсулінорезистентністю, які викликають розвиток атеросклерозу, атеротромбозу (через ендотеліальну дисфункцію), стану генної регуляції цих процесів (у тому числі ендотеліальної NO-синтази [32], оксидативним стресом, функціонуванням ПЗ (її ендокринного й екзокринного апарату), а також із функціональною здатністю печінки при ІХС за ХСН. Така множинність патогенетичних ланок виникнення та прогресування як ХП, так і ІХС визначає відповідні труднощі у діагностиці захворювань, у визначенні загострення ХП або декомпенсації ІХС і потребує знань особливостей діагностики кожного з них при коморбідному їх перебігу.

Особливості діагностики поєднаного перебігу хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця

З метою визначення відповідної тактики лікування необхідно звернути увагу на те, який із синдромів превалює у клінічній симптоматиці. Під час загострення ХП розрізняють такі синдроми:

- больовий синдром. Розрізняють: виразкоподібний – за типом лівосторонньої ниркової коліки; синдром «правого підребер'я» з жовтяницею; дисморторний – у поєднанні з відчуттям важкості після вживання їжі та блюванням; розповсюджений – без чіткої локалізації;
- диспепсичний синдром;
- синдром зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. Він проявляється мальдигестією, поліфекалією, лієнтереєю, стеатореєю, схудненням, гіповітамінозами, анемією, порушенням статевої функції, гіпотонією;
- ентеропанкреатичний синдром (дисбактеріоз, вторинний ентерит);
- алергічний синдром – проявляється у вигляді медикаментозної та харчової кропив'янки, екземи, риносинусопатії;
- синдром ендокринних порушень – спостерігається явища гіперінсулінізму з клінікою гіпоглікемічних станів або панкреатогенний ЦД;
- синдром запальної та ферментативної інтоксикації – характерний тільки для гіперферментних ХП і проявляється відсутністю апетиту, слабкістю, гіпотонією, тахікардією, лейкоцитозом, прискоренням ШОЕ;
- гіпотонія/атонія кишки;
- тромбогеморагічний синдром – розвивається при гіперферментних панкреатитах за вираженого відхилення рівня ферментів у крові;
- синдром стискання сусідніх із ПЗ органів – проявляється жовтяницею, дуоденостазом, частковою механічною кишковою непрохідністю, спленомегалією, підпечінковою портальною гіпертензією.

Больовий і диспепсичний синдроми визначають тільки на підставі скарг хворих, решта підтверджуються об'єктивними та лабораторно-інструментальними даними.

У клінічній картині при коморбідності перебігу з ІХС необхідно звертати увагу на характеристику больового синдрому, його тривалість, умови, за яких він виникає, на характер іррадіації тощо. Відомості про задишку, особливості й умови виникнення необхідні для діагностики, прогнозу перебігу захворювання та визначення тактики лікування. Слід прискіпливо вивчити документацію, яка підтверджує діагноз ІХС, ФК ІХС, ХСН.

Лабораторна діагностика

У разі ХП основною метою лабораторних методів дослідження функцій ПЗ є підтвердження загострення хвороби, виявлення порушень її функціонування та проведення диференційної діагностики (у тому числі новоутворень ПЗ).

Із метою діагностики ХП та стабільної ІХС у закладах, які надають першу медичну допомогу (на І етапі), проводиться мінімум досліджень.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові:

1. Збір анамнезу, при цьому оцінити:
   - наявність специфічного больового синдрому;
   - симптоми зовнішньосекреторної недостатності ПЗ;
   - симптоми внутрішньосекреторної недостатності ПЗ.
2. Фізикальне обстеження.
3. Лабораторні методи обстеження:
   - визначення рівня глюкози крові.
4. Інструментальні методи обстеження:
   - ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини та нирок;
   - електрокардіографія (ЕКГ).
5. Направити пацієнта на консультацію до:
   - хірурга – за наявності тривожних симптомів: лихоманки, інтоксикації, вираженого больового синдрому, немотивованої втрати ваги, у разі підозри на гострий панкреатит, наявності його ускладнень – негайно;
   - гастроентеролога протягом тижня для підтвердження або уточнення діагнозу ХП;
   - ендокринолога – при наявності симптомів ЦД протягом тижня.

Необхідні дії з метою діагностики ІХС

Обов'язкові

1. Проведення клінічного огляду пацієнта:
   - збір скарг та анамнезу;
   - виявлення факторів ризику;
   - фізикальне обстеження серця, легень, черевної порожнини.

Продовження на стор. 36.

Т.М. Христич, д. мед. н., професор, ВДНЗ України «Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича»;
Д.О. Гонцарюк, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Коморбідність хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця:
загальні етіологічні та патогенетичні ланки розвитку й особливості діагностики

Продовження. Початок на стор. 34.

2. Проведення оцінки стану пацієнта за результатами клінічного огляду:
- клінічна оцінка больового синдрому;
- претестова оцінка можливої ІХС;
- оцінка імовірності наявності нестабільної стенокардії та/або гострого коронарного синдрому;
- визначення тактики подальшого обстеження пацієнтів, зокрема необхідності направлення на вторинний етап надання медичної допомоги з метою верифікації діагнозу ІХС; визначення ФВ;
- у пацієнтів з імовірним діагнозом стабільної стенокардії – визначення ФК (класифікація Канадського кардіологічного товариства);
- проведення аналізу скринінгу депресії у пацієнтів із встановленим діагнозом ІХС відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги (УКПМД) «Депресія» (наказ МОЗ України від 25.12.2014 № 1003).

3. Лабораторні методи обстеження:
- загальний аналіз крові;
- загальний аналіз сечі;
- визначення рівня глікемії натще, загального холестерину, креатиніну.

4. Інструментальні методи обстеження:
- реєстрація ЕКГ в 12 відведеннях.

Бажані

Інструментальні:
- ЕхоКГ;
- УЗД сонних артерій.

5. Остаточна оцінка імовірності наявності ІХС і рівня ризику за результатами клінічного огляду та проведених обстежень.

На ІІ етапі – надання вторинної (спеціалізованої) амбулаторної допомоги – заходи спрямовані на встановлення діагнозу ХП та ІХС і проведення диференційної діагностики.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

1. Збір анамнезу. При цьому оцінити:
- наявність специфічного больового синдрому;
- симптоми зовнішньосекреторної недостатності ПЗ;
- симптоми внутрішньосекреторної недостатності ПЗ;

2. Фізикальне обстеження, особливо прискіпливо – органів травлення.

3. Лабораторні методи обстеження:
- біохімічний аналіз крові з визначенням рівня амілази, глюкози (якщо не був зроблений при наданні первинної медичної допомоги), глікозильованого гемоглобіну;
- аналіз сечі з визначенням рівня амілази;
- копроскопія;
- фекальна еластаза-1.

4. Інструментальні методи обстеження:
- УЗД органів черевної порожнини та нирок;
- езофагогастродуоденоскопія (ЕГДС) з оглядом ретробульбарного відділу дванадцятипалої кишки (ДПК);
- ЕКГ, ЕхоКГ.

5. Направити пацієнта на консультацію до:
- хірурга за наявності тривожних симптомів (лихоманки, інтоксикації, вираженого больового синдрому), немотивованої втрати ваги; у разі підозри на гострий панкреатит, наявності його ускладнень);
- онколога за підозри на злоякісне новоутворення;
- ендокринолога за наявності симптомів ЦД.

Бажані

6. Визначення генних мутацій в PRSS1, CFTR і SPINK1 CTRC пацієнтам із ХП невідомої етіології та сімейним анамнезом ХП.

За коморбідного або поєднаного перебігу ХП з ІХС важливо визначити ступінь стабільності стенокардії, її ФК, наявність ХСН із діастолічною або систолічною дисфункцією, тому обстеження слід проводити згідно з відповідними протокольними рекомендаціями.

Із метою діагностики ІХС необхідно провести клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження пацієнтів. Обґрунтуванням цього призначення є верифікація діагнозу ІХС, виявлення факторів ризику (ФР) та супутньої патології, що негативно впливають на перебіг ІХС, скринінг пацієнтів групи високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, визначення оптимальної тактики лікування та попередження ускладнень (ХСН).

Необхідні дії під час діагностики ІХС

Обов'язкові

1. Проведення клінічного огляду та обстеження пацієнта:
- збір скарг та анамнезу;
- визначення ФР;
- фізикальне обстеження серця, легень, черевної порожнини;
- клінічна оцінка больового синдрому;
- оцінка ефективності лікування, призначеного у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) і фізичними особами – підприємцями (ФОП), які надають первинну медичну допомогу;
- проведення ЕхоКГ з метою визначення ФВ ЛШ та оцінки регіональної скоротливості, а також виявлення інших патологічних змін у міокарді;
- визначення тактики подальшого обстеження пацієнтів для верифікації діагнозу ІХС і стратифікації ризику: тест з дозованим фізичним навантаженням, за неможливості виконання або наявності протипоказань – тести з візуалізацією міокарда в умовах ЗОЗ і ФОП, які надають вторинну стаціонарну, або в умовах ЗОЗ, що надають третинну медичну допомогу та мають відповідне матеріально-технічне оснащення;
- проведення додаткових інструментальних і лабораторних обстежень із метою діагностики супутніх захворювань та ефективності корекції ФР. Обсяг обстежень визначається індивідуально за результатами клінічного огляду та з урахуванням матеріально-технічних можливостей ЗОЗ. За необхідності проведення обстежень для діагностики ІХС або визначення рівня ризику, які не можуть бути виконані у ЗОЗ чи ФОП, які надають вторинну медичну допомогу, пацієнт направляється до ЗОЗ, що надають третинну медичну допомогу, у плановому або ургентному порядку.

2. Важливим завданням ЗОЗ і ФОП, які надають вторинну амбулаторну медичну допомогу, є визначення необхідності проведення реваскуляризації міокарда у пацієнтів зі стабільною ІХС, які будуть направлені до ЗОЗ, що надають третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, у плановому або ургентному порядку.

3. Усім пацієнтам зі встановленим діагнозом ІХС проводиться скринінг депресії відповідно до УКПМД «Депресія» (наказ МОЗ України від 25.12.2014 № 1003), якщо цього не було зроблено в ЗОЗ чи ФОП, які надають первинну медичну допомогу.

Критеріями для встановлення діагнозу ЦД є рівень глюкози крові натще 126 мг/дл і/або HbA1c 6,5%.

На ІІІ етапі (спеціалізоване стаціонарне лікування) госпіталізація здійснюється при:
- ХП у стадії загострення;
- псевдотуморозному ХП;
- обструктивному ХП;
- бактеріальних ускладненнях ХП;
- панкреатогенних гастродуоденальних виразках;
- виявленні при УЗД ділянок тканини ПЗ, що нагадують панкреонекроз;
- тромбозі селезінкової/портальної вени;
- псевдокістах ПЗ, що збільшуються в розмірах, ускладненнях псевдокіст;
- норицях ПЗ.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

1. Збір анамнезу. При цьому оцінити:
- наявність специфічного больового синдрому;
- симптоми зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (характеристика випорожнень);
- симптоми внутрішньосекреторної недостатності ПЗ;
- наявність ІХС, ФК стенокардії, ХСН (стадію ХСН).

2. Фізикальне обстеження з прискіпливим дослідженням серцево-судинної системи та системи органів травлення.

3. Лабораторні методи обстеження:
- загальний аналіз крові;
- біохімічний аналіз крові з визначенням рівня амілази панкреатичної ізоамілази, глюкози, глікозильованого гемоглобіну, аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лужної фосфатази, ліпази, ліпідограми;
- аналіз сечі з визначенням рівня амілази, протеїнурії;
- копроскопія;
- фекальна еластаза-1.

4. Інструментальні методи обстеження:
- ЕКГ, ЕхоКГ;
- УЗД органів черевної порожнини та нирок;
- ЕГДС з оглядом ретробульбарного відділу ДПК;
- комп'ютерна томографія (КТ) органів черевної порожнини та заочеревинного простору;
- магнітно-резонансна томографія (МРТ) / магнітно-резонансна холангіопанкреатографія (МРХПГ) – за недостатньої інформативності УЗД і КТ;
- ендоскопічне УЗД ПЗ – за необхідності;
- ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) – при недостатній інформативності всіх вищеперерахованих інструментальних методів обстеження, коли діагноз ХП не може бути встановлено за допомогою неінвазивних та менш інвазивних методів дослідження.

Вважаємо важливим звернути увагу практичних лікарів на такі факти. Багато ферментів ПЗ не є панкреатоспецифічними (D-амілаза, ліпаза та ін.), тому для більшої інформативності слід визначати рівень панкреатоспецифічних ферментів (панкреатичної ізоамілази, трипсину). Слід враховувати, що при панкреатичній недостатності активність цих ферментів у біологічних рідинах може навіть знижуватися. Зменшення вмісту D-амілази можна не виявити, оскільки дефіцит панкреатичної ізоамілази «перекривається» нормальною продукцією слинної ізоамілази (D-амілаза складається з панкреатичної та слинної ізоамілази). Про справжню гіперферментемію може йтися, коли показники підвищуються більш ніж втричі. Менш виражене підвищення рівня ферментів ПЗ може виникнути в разі позапанкреатичної патології (захворювання слинних залоз, кишечника, легень, хронічної ниркової недостатності тощо).

У літературі зустрічається велика кількість досліджень, які свідчать про швидку позитивну динаміку фекальної еластази-1 під впливом того чи іншого лікування. Проте ця інформація викликає сумніви. Зниження показників фекального еластазного тесту відображає наявність фіброзу й атрофії паренхіми ПЗ з погіршенням її функціонального стану. Важко собі уявити швидке усунення будь-яким видом лікування цих процесів. Фекальна еластаза-1 – дуже інертний показник. Призначають фекальний еластазний тест хворим на ХП не частіше ніж 1 раз на 3 роки. Зазвичай це відображення нашого суб'єктивного досвіду, оскільки доказових досліджень не проведено. Крім того, оцінюючи динаміку результатів тесту, ми лише контролюємо швидкість прогресування ХП і панкреатичної недостатності, але істотного впливу ця динаміка на лікування не чинить. Фекальний еластазний тест у всьому світі вважають скринінговим тестом для виявлення зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. Відомо, що еластаза-1 – панкреатоспецифічний фермент,

який майже не руйнується при пасажі травним трактом. Цей тест відрізняється вигідним співвідношенням «ціна / діагностична інформативність». Крім того, він неінвазивний і практично доступний. Ми вважаємо, що цей тест повинен бути рутинним у клінічній практиці. Він теж має недоліки, наприклад, низьку інформативність при легкій панкреатичній недостатності. Але ця інформативність у будь-якому разі набагато вища за інформативність копроскопії.

Динамічний контроль ступеня зниження показників фекальної еластази-1 має значення при призначенні належної дози замісної ферментної терапії в разі виявлення панкреатичної недостатності. Така доза становить 40 000-50 000 ОД FIP ліпази на основний прийом їжі і 10 000-20 000 ОД FIP ліпази на проміжний прийом їжі.

Отже, вчасно виявлена зовнішьосекреторна недостатність ПЗ і, відповідно, своєчасно призначена замісна ферментна терапія мають значення для підтримки задовільної якості життя хворих, збереження їх працездатності.

Більш інформативними для діагностики панкреатичної недостатності є дихальні тести, особливо тригліцеридний. Але його вартість вища і він не скрізь доступний. При можливості слід віддати перевагу цим тестам.

Діагноз ХП встановлюється за допомогою методів візуалізації на основі морфологічних змін ПЗ, які можуть бути дуже помітними на пізній стадії, але важко виявляються на ранніх стадіях. КТ є кращим неендоскопічним методом візуалізації для діагностики ХП і виявлення локалізації кальцифікації підшлункової залози. Як і УЗД, КТ є більш інформативною для діагностики ХП у пізніх стадіях. МРТ є більш чутливим методом у виявленні ранніх стадій ХП, коли можна спостерігати зміни сигналу перед появою морфологічних змін. МРХПГ забезпечує чудову візуалізацію жовчних проток і проток підшлункової залози, є більш надійним методом візуалізації.

Найчастіше призначають сонографію. Хочемо підкреслити, що це – доступний, але тільки скринінговий метод. За даними різних авторів, чутливість традиційного УЗД при ХП становить 37-94%, а специфічність – 48-82%. Важливо пам'ятати, що висновок «дифузні зміни ПЗ» без виявлення кальцифікатів, псевдокіст, розширення головної протоки залози не є достатньою підставою для діагнозу ХП. Частина хворих із такими дифузними змінами і типовою клінічною картиною ХП дійсно мають ранні стадії захворювання, але їм необхідна верифікація діагнозу більш точними методами (КТ, МРТ, МРХПГ).

При традиційній сонографії виявляють такі ознаки ХП: збільшення ПЗ, зміну її форми, контурів, ехогенності, структури і протокової системи, стискання або деформацію судин, сусідніх органів, наявність кістозних утворень. Виявлення й інтерпретація цих симптомів викликають труднощі через заочеревинне розташування ПЗ, метеоризм, надлишкову підшкірну жирову й парапанкреатичну клітковину, неспецифічність ехографічної картини. Особливо погано візуалізується хвіст ПЗ. Додаткові труднощі виникають у дітей, коли ліва частка печінки прикриває акустичне вікно, ускладнюючи локацію головки ПЗ. При оцінці контурів ПЗ необхідно враховувати, що в початковій стадії ХП і навіть гострого панкреатиту контури залози залишаються чіткими й рівними. Водночас у 10-20% здорових людей контури ПЗ нечіткі й нерівні. Виразність змін контурів органа залежить від ступеня розвитку парапанкреатичної клітковини. При слабкій або помірній вираженості зміни контурів визначають чітко, а при надмірній її масі – менш чітко.

Не завжди слід очікувати збільшення ПЗ при ХП через інфільтрацію і набряк залози. Часто ці процеси відбуваються на тлі атрофії та склерозування паренхіми, через що ПЗ не тільки не збільшується, але іноді (рідко) навіть зменшується.

Слід враховувати вік пацієнтів. У молодих осіб розміри ПЗ більші, ніж у літніх, оскільки з віком відбувається її атрофія. Розміри ПЗ залежать від площини сканування. У деяких випадках навіть тривалі запори сприяють збільшенню розмірів хвоста ПЗ без зміни її ехоструктури, а при проведенні УЗД після ліквідації запорів збільшення ПЗ може не визначатися.

Особливо вираженим є суб'єктивізм УЗД ХП при оцінці ехогенності ПЗ. Слід враховувати вік і характер харчування хворого. Ехогенність у молодих є нижчою, ніж у літніх, тобто підвищену ехогенність ПЗ у літнього пацієнта не слід вважати ознакою ХП, якщо немає інших симптомів захворювання. І навпаки, нормальна ехогенність ПЗ не виключає початкову стадію ХП. Надмірний розвиток парапанкреатичної клітковини і жирова інфільтрація ПЗ також підвищують її ехогенність при сонографії. Неспецифічною є неоднорідність структури.

Тільки сонографії недостатньо для діагностики ХП. Безумовно, необхідно враховувати клінічну картину. З інструментальних методів дослідження частіше використовується мультиспіральна КТ. Хотілося б ширше застосовувати на практиці ендоскопічну сонографію, яка на цей час є найбільш інформативним методом у панкреатології.

КТ виявляє такі ж зміни ПЗ при ХП, що й УЗД. Однак вказана методика є більш інформативною в диференційній діагностиці новоутворень, кіст, кальцинатів, конкрементів, перипанкреатичних змін. Більш висока роздільна здатність і незалежність від газоутворення кишечника й товщини підшкірної жирової клітковини дозволяє добре діагностувати дрібні вогнищеві зміни. Особливо важливого значення це набуває для виключення пухлин ПЗ.

ЕРХПГ відображає стан протокової системи ПЗ і біліарної системи. Вона дозволяє оцінити певні ознаки ХП (дилатацію чи звуження просвіту головної протоки, збільшення часу скидання контрастної речовини в ДПК й ін.), виявити додаткові зміни (кісти залози, сполучені з головною панкреатичною протокою, конкременти жовчних проток, стеноз загальної жовчної протоки тощо), обґрунтувати можливість і доцільність проведення ендоскопічної папілосфінктеротомії. Ця методика допомагає оцінити стан біліарних проток, морфологічні зміни яких можуть мати значення у розвитку біліарного панкреатиту. Недоліком ЕРХПГ є, безумовно, її інвазивність.

Цього недоліку позбавлена МРХПГ зі стимуляцією секретином, яка також дозволяє ефективно діагностувати протокову систему ПЗ і біліарну систему, але не вимагає ендоскопічного інвазивного введення контрасту в панкреатобіліарну зону. Зазначена методика дуже широко застосовується в розвинених країнах. На жаль, поки менш поширена в нашій країні. Ефективною візуалізуючою методикою також є МРТ ПЗ.

Інша дуже інформативна методика для діагностики ПЗ, але така, що мало застосовується в Україні, – це ендоскопічна ультрасонографія. Цей метод дозволяє поглиблено діагностувати стан паренхіми і проток ПЗ.

Як уже було сказано вище, дуже важливим є діагностування не тільки стану структури ПЗ, а й її функції. Однак тут є певні труднощі. Золотим стандартом діагностики зовнішньосекреторної недостатності ПЗ є пряме визначення ферментів у дуоденальному вмісті. Хворому вводиться зонд і після стимуляції аспірується панкреатичний сік. Методика є дуже інформативною, проте технічно важко здійсненною. Тому реально вона використовується лише в наукових центрах і рутинною методикою не є. Частковою альтернативою цього методу є отримання панкреатичного соку ендоскопічним шляхом. Цей метод також не є рутинним. Методику визначення коефіцієнта абсорбції жиру важко реалізувати в реальній клінічній практиці.

У складних діагностичних випадках, а при аутоімунному панкреатиті – обов'язково проводиться біопсія ПЗ під контролем ендоскопічної сонографії. Зазвичай йдеться про тонкоголкову біопсію, її інформативність є набагато вищою, ніж рутинних лабораторних та інструментальних методів.

За наявності коморбідного перебігу ХП з ІХС інформативним і безпечним інструментальним методом діагностики ІХС, ХСН вважається ехокардіографія та її різновид – стрес-ехокардіографія. Вони дозволяють визначити розмір порожнини ЛШ, діаметр аорти, товщину перегородок і задньої стінки ЛШ, зміни клапанів та отворів міокарда, виявити перікардіальний випіт. Дуже важливо, що цей метод дозволяє виявити локальні порушення скоротливості рубцевих або ішемічних зон міокарда.

Амбулаторний холтерівський моніторинг надає велику допомогу у постановці діагнозу та прогнозуванні перебігу ІХС. Він показаний пацієнтам із наявністю безсимптомних транзитних депресій сегмента ST під час навантажувальних проб (для об'єктивізації клінічного статусу; хворим, що перенесли безбольову форму ІМ; пацієнтам із встановленою безбольовою формою ІХС; для уточнення діагнозу «вазоспастична стенокардія (стенокардія Принцметала), з метою оцінки результатів лікування та корекції лікування.

У клінічній практиці широко використовується КТ серця, яка проводиться за допомогою двох методів: надшвидкісна КТ і мультиспіральна (багатошарова). Обидва методи дозволяють оцінити ступінь і протяжність коронарної кальцифікації. Чутливість і специфічність методу значно підвищуються у зв'язку з використанням КТ-ангіографії.

Золотим стандартом діагностики ІХС вважається селективна коронарографія. Вона дозволяє отримати інформацію про рентгенологічну анатомію коронарного русла, тип коронарного кровообігу, наявність або відсутність стенозу й оклюзій коронарних артерій, наявність колатералій. Крім того, цей метод дає змогу визначити ризик для життя і вирішити питання стосовно показання або протипоказання до аортокоронарного шунтування чи ангіопластики.

Показання для проведення коронарографії при ІХС за коморбідності з ХП:

- високий ризик розвитку ускладнень (наприклад, безсимптомний перебіг ІХС);
- пацієнти, які мають стенокардію або перенесли інфаркт міокарда у віці до 50 років;
- нестабільна стенокардія, яка не піддається лікуванню;
- неефективність лікування стенокардії;
- післяінфарктна стенокардія;
- виражена лівошлуночкова дисфункція після перенесеного ІМ;
- неможливість оцінити ризик розвитку ускладнень із застосуванням неінвазивних методів.

Призначення вказаних досліджень, необхідність їх проведення у пацієнтів за коморбідності ХП з ІХС визначають разом гастроентеролог, кардіолог, ендокринолог і хірурги з урахуванням клінічного перебігу ІХС і стану компенсації клініки ХП, екзо- й ендокринної функції ПЗ.

Слід зауважити, що коронарографія є найінформативнішим методом диференційної діагностики ІХС та інших захворювань серця. За даними цього методу можна з високим ступенем імовірності визначити прогноз і ризик для життя, а також 5-річну виживаність, тому що він деталізує, яка коронарна судина або їх комбінація вражається стенозуючим коронаросклерозом, особливо за наявності уражень у проксимальних відділах судин.

Підсумовуючи, можемо відмітити, що коморбідність ХП з ІХС зустрічається часто, це підтверджується даними вітчизняних і зарубіжних дослідників. Вказану коморбідність можна вважати закономірною у зв'язку з наявністю механізму транснозологічності, транссиндромальності, тобто впливу перебігу одного захворювання на механізми прогресування та симптоматику другого. За такої коморбідності виникає необхідність диференційованого підходу до призначення методів і способів діагностики ХП та ІХС, ХСН і обов'язково за рішенням консиліуму спеціалістів.

Література

1. Христич Т.М. Показники оксидативного, карбонільного стресу, антиоксидантного захисту і дисліпідемії в хворих на хронічний панкреатит залежно від віку / Т.М. Христич // Гастроентерологія: міжвідомчий збірник. – 2012. – Вип. 46. – С. 202-205.
2. Орловський В.Ф. Ефективність L-аргініну у комплексному лікуванні загострення хронічного панкреатиту / В.Ф. Орловський, Н.М. Кириченко // Гастроентерологія. Міжвідомчий збірник. – 2011. – Вип. 45. – С. 441-447.
3. Медведев В.В. Клиническая лабораторная диагностика. Иммунный статус организма: монография / В.В. Медведев, Ю.З. Волчек. – СПб: Медицина, 2006. – 304 с.
4. Бабінець Л.С. Порушення екскреторної функції підшлункової залози як фактор формування мінеральної недостатності при хронічному панкреатиті / Л.С. Бабінець // Укр. морфол. альманах. – 2006. – № 2. – С. 7-10.
5. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? // Рус. мед. ж. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 88-91.
6. Циммерман Я.С. Хронический панкреатит / Я.С. Циммерман // Вестник Клуба панкреатологов. – 2009. – № 1. – С. 38-41.
7. Головченко Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская // Consilium medicum Ukraina. – 2008. – № 11. – С. 38-45.
8. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца / Ф.Н. Палеев, И.С. Абудеева, О.В. Москалец [и др.] // Кардіологія. – 2009. – № 9. – С. 59-65.
9. Паталах І.І. Система гемостазу та білки гострої фази запалення при тромбогенних патологіях / І.І. Паталах, С.О. Кудінов // Укр. біохім. ж. – 2008. – Т. 80, № 1. – С. 3-11.
10. Губергриц Н.Б. Метаболическая панкреатология / Н.Б. Губергриц, А.Н. Казюлин. – Донецк: Лебедь. – 2011. – 464 с.

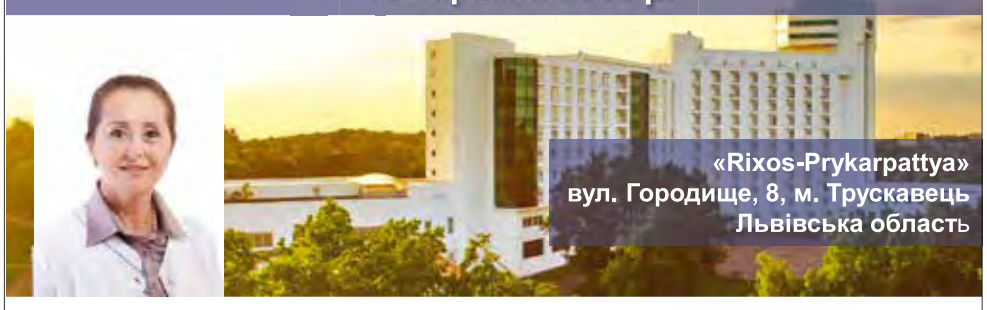
...

32. Алельний поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази при серцево-судинних захворюваннях / О.О. Мойбенко, В.Е. Досенко, Я.М. Лутай [та ін.] // Доповіді національної академії наук України. – 2005. – № 12. – С. 173-176.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ імені П.Л. Шупика
АСОЦІАЦІЯ ПЕДІАТРІВ М. КИЄВА
МІЖНАРОДНА АСОЦІАЦІЯ МЕДИЦИНИ

ЧЕТВЕРТА АКАДЕМІЧНА ШКОЛА З ПЕДІАТРІЇ
14-16 березня 2019 р.



Науковий керівник
Голова асоціації педіатрів м. Києва, завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО імені П.Л. Шупика, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор

Бекетова Г. В.

Теми конференції:
- хвороби дихальної системи;
- гастроентерологічні захворювання;
- захворювання сечо-видільних шляхів;
- хвороби серцево-судинної системи;
- захворювання ендокринної системи;
- невідкладні стани в педіатрії;
- принципи організації медичної допомоги в Україні та в країнах ЄС;
- міжнародні стратегії ВООЗ / ЮНІСЕФ та інші актуальні питання педіатрії.

В рамках Академічної школи заплановані пленарні засідання, сателітні симпозіуми, майстер-класи, дискусійний клуб, мультидисциплінарні розбори хворих під керівництвом провідних фахівців з педіатрії, дитячої гастроентерології, пульмонології, алергології, неврології, нефрології, ендокринології, кардіоревматології, генетики, а також доповіді та майстер-класи іноземних експертів з Німеччини, Польщі, Великобританії, Данії.

ОРГКОМІТЕТ:

Олег Могильний +38 067 548-49-09 oleg.mogilniy@mamo.kiev.ua
Наталія Пасічник +38 098 076-76-59 manager@mamo.kiev.ua
Артем Бараннік +38 067 499-83 -31 info@mamo.kiev.ua

АНОНС

Національна академія медичних наук України
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Асоціація педіатрів України

Науково-практична конференція

«Актуальні питання дитячої гепатології»

16-17 травня,
м. Київ

Куратор – завідувач відділення дитячої гепатології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», завідувач кафедри педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук **Березенко Валентина Сергіївна**

ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 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 2019 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 – 340,00 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

Повідомлення

Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
ПАТ «УкрСиббанк»
Код ЄДРПОУ: 38419785
Розрахунковий рахунок: 26007628853200
МФО банку: 351005
Призначення та період платежу:
Платник:
Контролер:
Касир:
Бухгалтер:

Квитанція

Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
ПАТ «УкрСиббанк»
Код ЄДРПОУ: 38419785
Розрахунковий рахунок: 26007628853200
МФО банку: 351005
Призначення та період платежу:
Платник:
Контролер:
Касир:

Инфицирование *Helicobacter pylori* повышает риск развития язв, вызванных приемом ацетилсалициловой кислоты в низких дозах: данные метаанализа

Ввиду широкого применения низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) в целях профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений имеет место связанное с этим повышение частоты развития лекарственных пептических язв. Современные руководства предоставляют неоднозначные рекомендации в отношении необходимости проведения эрадикации *Helicobacter pylori (Hp)* с целью профилактики язвообразования, обусловленного приемом низких доз АСК. Для того чтобы прояснить вопрос о том, насколько хеликобактерная инфекция модифицирует исходный риск возникновения пептических язв на фоне терапии АСК в низких дозах, ученые из Австралии выполнили метаанализ данных медицинской литературы, опубликованной вплоть до мая 2018 г. Поиск оригинальных исследований, в которых содержится информация о частоте развития неосложненных язв у принимающих низкие дозы АСК пациентов, осуществлялся в базах данных MEDLINE и EMBASE. В целом в метаанализ было включено 10 перекрестных исследований и 7 рандомизированных контролируемых клинических исследований (n=5964). Было показано, что обобщенные показатели относительного риска (ОР) развития язв у принимающих низкие дозы АСК *Hp*-положительных и *Hp*-отрицательных пациентов составляли 1,68 (95% доверительный интервал – ДИ – 1,40-2,02) и 1,65 (95% ДИ 1,29-2,08) при статистической оценке в модели с фиксированными и случайными эффектами соответственно. После поправки на протекторные эффекты антисекреторных препаратов ОР увеличился до 1,94 (95% ДИ 1,54-2,46). Таким образом, данные этого метаанализа демонстрируют, что инфицирование *Hp* повышает риск развития язв, обусловленный приемом низких доз АСК, почти на 70% в популяции пациентов, часть которых одновременно получала ингибиторы протонной помпы и/или другие кислотосупрессивные препараты. У лиц, которые не использовали антисекреторные препараты, этот риск практически удваивается. Как подчеркивают авторы метаанализа, с клинической точки зрения, полученные ими результаты поддерживают стратегию неинвазивного тестирования на *Hp*-инфекцию и последующего лечения (test-and-treat) пациентов, принимающих АСК в низких дозах, в особенности у больных с изначально высоким риском язвообразования.

J.L. Sarri et al., J Gastroenterol Hepatol. 2018 Nov 8 [Epub ahead of print]

Риск развития аденокарциномы пищевода после антирефлюксной операции у пациентов с ГЭРБ

Как известно, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) ассоциирована со значимым и зависящим от степени тяжести этого заболевания риском развития аденокарциномы пищевода (АП). Недавно группой ученых из Финляндии, Исландии, Дании, Швеции и Норвегии было завершено многоцентровое популяционное ретроспективное когортное исследование, в ходе которого оценивали влияние антирефлюксных операций на последующий риск развития АП, а также сравнили его с риском у пациентов, получающих медикаментозное лечение по поводу ГЭРБ. Медиана последующего наблюдения за перенесшими антирефлюксные операции пациентами составляла 12,7 года, а в группе сравнения (пациенты, получавшие только фармакотерапию) – 4,8 года. В исследование были включены данные о 48 414 пациентах с ГЭРБ, перенесших антирефлюксную операцию, и о 894 492 пациентах с официально диагностированной ГЭРБ, получавших только лекарственные препараты.

В когорте пациентов, которым были выполнены антирефлюксные операции, АП в последующем развилась у 177 человек. Риск развития АП снижался с течением времени после оперативного вмешательства по сравнению с таковым в фоновой популяции:

- от 5 до <10 лет после операции: стандартизированное отношение заболеваемости (СОЗ) – 7,63; 95% ДИ 5,42-10,43;
- 15 лет после операции: СОЗ – 1,34; 95% ДИ 0,98-1,80.

Среди пациентов с более тяжелой формой ГЭРБ показатели СОЗ составляли 10,08 (95% ДИ 6,98-14,09) в период от 5 до менее чем 10 лет после операции и 1,67 (95% ДИ 1,15-2,35) – через 15 и более лет после операции. Риск развития АП не изменялся с течением времени у прооперированных пациентов в сравнении с пациентами, которые получали только медикаментозное лечение (от 5 до <10 лет после операции: ОР 2,02; 95% ДИ 1,44-2,84; 15 лет: ОР 1,80; 95% ДИ 1,28-2,54). Риск оставался стабильным в подгруппе пациентов с тяжелым течением ГЭРБ (от 5 до <10 лет после операции: ОР 1,81; 95% ДИ 1,24-2,63; 15 лет после операции: ОР 1,69; 95% ДИ 1,14-2,51). Таким образом, медикаментозное и хирургическое лечение ГЭРБ было ассоциировано с аналогичным снижением риска развития АП.

J. Maret-Ouda et al., JAMA Oncol. 2018 Nov 1; 4 (11): 1576-1582.

Метотрексат не превосходит плацебо в поддержании бесстероидной ремиссии при язвенном колите

У пациентов с язвенным колитом (ЯК) парентеральное введение метотрексата индуцирует клиническую ремиссию, но не приводит к эндоскопическому улучшению воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника. Ученые из США выполнили рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с целью оценки эффективности метотрексата в поддержании бесстероидного ответа или ремиссии у пациентов с ЯК после индукционной терапии комбинацией метотрексата и стероидов. Длительность исследования составляла 48 недель; в него было включено 179 пациентов с активным ЯК (оценка по шкале Мейо – 6-12 баллов, по эндоскопической субшкале 2 баллов), несмотря на предшествующую традиционную либо биологическую терапию. В первые 16 недель исследования осуществлялась открытая индукция ремиссии метотрексатом, а затем следовал период двойной слепой плацебо-контролируемой поддерживающей терапии в течение 32 недель. Пациентам вводили метотрексат подкожно (25 мг/нед) и назначали стероиды с постепенным снижением их дозы в течение 12 недель. На 16-й неделе исследования пациенты с клиническим ответом без применения стероидов были рандомизированы в группу продолжения терапии метотрексатом (25 мг/нед, n=44) или в группу плацебо (n=40) до 48-й недели.

У 91 пациента (51%) был достигнут ответ на лечение на 16-й неделе, 84 пациента были включены в поддерживающий период исследования, во время которого у 60% пациентов в группе плацебо (24/40) и у 66% пациентов в группе метотрексата (29/44) развился рецидив ЯК (p=0,75). На 48-й неделе у 30% пациентов в группе плацебо (12/40) и у 27% пациентов в группе метотрексата (12/44) сохранялась бесстероидная клиническая ремиссия без необходимости в назначении дополнительной терапии (p=0,86). Таким образом, как заключают авторы исследования, парентеральное введение метотрексата (25 мг/нед) не превосходило плацебо по эффективности в профилактике рецидивов ЯК у пациентов, которые достигли бесстероидного клинического ответа во время индукционной терапии.

H. Herfarth et al., Gastroenterology. 2018 Oct; 155 (4): 1098-1108.e9. Epub 2018 Jun 30.

Подготовила ***Елена Терещенко***

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? .....
.....

сінево
synevo

АНАЛІЗ —
НЕ ТІЛЬКИ В ШАХАХ

ЗРОБИ ХІД РАЗОМ
З «СІНЕВО»

HBsAg —
ПОВЕРХНЕВИЙ АНТИГЕН
ВІРІОНА HBV

ВИКЛЮЧІТЬ ГЕПАТИТ В У СВОГО ПАЦІЄНТА! ПРИЗНАЧТЕ HBsAg!

Дослідження доступне у 230 центрах в Україні!

synevo.ua synevolab SYNEVOUkraine synevo_ukraine 0 800 50 70 30

Call-центр для лікарів: (044) 467-52-70; doctor@synevo.ua