

Современные подходы к лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы

22 октября на базе Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика при поддержке компании «Берлин Хеми» состоялась междисциплинарная научно-практическая конференция с участием ведущих отечественных гастроэнтерологов, а также хирургов и специалистов ультразвуковой диагностики.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Сергей Михайлович Ткач представил последние тенденции и достижения в лечении некоторых заболеваний органов пищеварения по материалам американской гастро-недели (Digestive Diseases Week – 2013, 18-21 мая, Орlando, США).



Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) по-прежнему остается одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения. В докладе, посвященном новым клиническим рекомендациям Американской коллегии гастроэнтерологии по диагностике и лечению ГЭРБ (2012), профессор D. Kleiman отметил, что предварительный диагноз ГЭРБ должен ставиться на основании типичных симптомов – изжоги и регургитации. Во всех таких случаях рекомендуется проводить начальное эмпирическое лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП), а проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) не требуется. Она рекомендуется только при наличии тревожных симптомов, у пожилых пациентов, для скрининга пациентов с высоким риском осложнений, при загрудинной боли, предположительно связанной с рефлюксом, и у пациентов, не отвечающих на прием ИПП. При отсутствии пищевода Барретта (ПБ) и отсутствии новых симптомов повторные эндоскопии проводить не рекомендуется. В новом консенсусе впервые отмечено, что скрининг на инфекцию *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ проводить не рекомендуется, а лечение инфекции как рутинного метода антирефлюксной терапии не показано. Для облегчения симптомов и заживления эрозивного эзофагита рекомендуется не 4-недельный, как раньше, а 8-недельный курс применения ИПП. При этом отмечается, что существенных различий в эффективности различных ИПП при ГЭРБ нет. Поддерживающее лечение ИПП должно проводиться у больных с ГЭРБ, у которых после отмены ИПП вновь появляются симптомы, а также у пациентов с осложнениями, включая эрозивные эзофагиты и ПБ. У пациентов, требующих длительного приема ИПП, они должны применяться в наименьших эффективных дозах, включая терапию «по требованию».

Эндоскопическое лечение или трансоральная инцизионная фундопликация как альтернатива медикаментозной или традиционному хирургическому лечению ГЭРБ не рекомендуются. FDA утвердила два новых лапароскопических метода лечения ГЭРБ – установку магнитного кольца (система LINX) в области НПС при его несостоятельности и электрическую стимуляцию нижнего пищеводного сфинктера с помощью специальной системы EndoStim.

Доклад Prateek Sharma, ведущего в мире специалиста по ПБ, назывался «Пищевод Барретта: хирургия, абляция или игнорирование?». Если у пациентов наблюдается только небольшая неровность Z-линии, то ПБ обычно не отмечается, и в этом случае оправдана выжидательная тактика. Согласно недавно проведенному Датскому популяционному исследованию, ПБ без дисплазии прогрессирует в рак с частотой примерно 0,12% в год (то есть, 1 на 800 пациентов в год), поэтому такие пациенты должны только периодически наблюдаться, причем риск прогрессии по мере увеличения сроков наблюдения снижается. Пациенты с дисплазией низкой степени также могут только наблюдаться, хотя этот диагноз, как и диагноз кишечной метаплазии, является весьма проблематичным. Отмечалось, что по данным только одной эндоскопии с биопсией диагноз кишечной метаплазии ставится ошибочно примерно у 20% больных. При повторных ЭГДС с множественными биопсиями он не подтверждается.

В настоящее время наличие дисплазии низкой степени не рассматривается как значимый фактор риска аденокарциномы пищевода, поскольку этот риск сопоставим с риском у больных с ПБ без дисплазии. Протяженность ПБ (больше или меньше 3 см) в настоящее время в качестве значимого фактора аденокарциномы пищевода также не рассматривается.

У больных с дисплазией высокой степени или ранней аденокарциномой пищевода должна проводиться абляция ПБ (чаще всего – радиочастотная абляция или эндоскопическая резекция/диссекция слизистой оболочки) либо хирургическое лечение, после которых пациент все равно должен обязательно наблюдаться в отношении нередких рецидивов.

Продолжается поиск альтернативных подходов к лечению функциональной диспепсии (ФД). Cynthia K. Cheung и соавт. показали, что у больных с ФД и постпрандиальным дистресс-синдромом снижен уровень постпрандиального серотонина. Применение эзомеразола повышает его уровень и снижает ощущение тошноты, что может объяснять эффективность ИПП у существенной части больных с ФД. Эти же авторы показали, что у больных с ФД нарушена регуляция выделения грелина и системы транспорта серотонина, а их модуляция может рассматриваться как перспективный метод лечения ФД.

Итальянские исследователи (Andrea Lisotti и соавт.) сообщили об эффективности при ФД средиземноморской диеты, которая в течение 8 нед значительно снижала симптомы постпрандиального дистресс-синдрома (тошноту, чувство переполнения), хотя при этом скорость опорожнения желудка не менялась.

Несколько заседаний было посвящено проблеме заболеваний поджелудочной железы (ПЖ). Установлено, что важным фактором прогрессирования хронического панкреатита (ХП), кроме алкоголя, является курение. В докладе испанских авторов (Margarita Castineira и соавт.) было представлено, что никотин в концентрации 0,1 мг/мл и выше индуцировал клеточную смерть и уменьшал пролиферацию панкреатических звездчатых клеток, однако его сочетание с алкоголем, наоборот, усиливало миграцию последних и стимулировало фиброгенез.

Диагностика ХП по-прежнему остается затруднительной и проблематичной, особенно на ранних стадиях. Кроме непосредственного диагноза ХП, во всех случаях желательно устанавливать его этиологию, поскольку это влияет на выбор лечения, его исходы и прогноз. По последним данным, представленным Amitasha Sinha и соавт. на основании морфологического исследования более 1400 больных ХП в США, большая часть всех ХП (75%) приходится на панкреатит мелких протоков, который на ранних стадиях даже с помощью эндоскопического ультразвукового исследования диагностируется только в 62% случаев. Согласно результатам последнего исследования, представленного Varham K. Abu Dayueh и соавт., у таких больных в панкреатическом соке, полученном во время эндоскопического функционального теста, значительно повышен уровень простагландина E2, а его определение с помощью эндоскопического УЗИ позволяет повысить информативность диагностики ХП с 62 до 72%. Эти данные позволяют предполагать потенциальную пользу ингибиторов циклооксигеназы-2 в предупреждении прогрессирования ХП на ранних стадиях.

Во всех случаях для подтверждения ХП также желательно определение функции ПЖ и выявление ее нарушений. Rajveer Hundal и соавт. предложили новый метод идентификации мальабсорбции жира, заключающийся в выявлении сниженного сывороточного уровня витамина А (ретино-эстеров), что значительно проще и дешевле, чем определение фекальной экскреции жира в течение трех суток.

Soren S. Olesen и соавт. представили результаты исследования, в котором показали, что применение прегабалина (150-300 мг 2 раза в сутки) является эффективным методом лечения болевых ХП, снижающим интенсивность боли примерно на 32%. Английские авторы (Frank J. Carey) сообщили, что регулярный прием статинов снижает риск развития панкреатического рака у курящих мужчин.

Член-корреспондент НАМН Украины, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «гастроэнтерология», заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Наталия Вячеславовна Харченко посвятила доклад проблеме лечения синдрома раздраженной кишки (СРК).



СРК – широко распространенное функциональное расстройство с относительно благоприятным течением, но недооцененными масштабами влияния на качество жизни больных и жизнедеятельность населения. В качестве примера лектор привела данные профессора Task J. и коллег, которые организовали специальный интернет-опрос репрезентативной выборки 1012 жителей Бельгии. Проявления СРК по Римским критериям III удалось выявить у 14% опрошенных, а с применением менее строгих критериев диагностики – у 19% выборки. Самыми «надоедливыми» симптомами СРК были названы спастическая боль, вздутие живота и флатуленция – их отметили более 50% респондентов, а среди наиболее тяжелых последствий этих симптомов назывались истощение, раздражительность, бессонница и тревога. В качестве провоцирующих факторов 67% опрошенных назвали стресс, 40% – погрешности в питании. Многие участники опроса подчеркнули, что симптомы СРК существенно снижают качество их жизни и работоспособность. Анализ частоты обращений за медицинской помощью выявил, что лица с симптомами СРК чаще посещают врачей, им чаще выполняется колоноскопия, чем у пациентов с органической патологией ЖКТ. Для купирования симптомов используется в среднем 1,6 препарата, но полностью удовлетворены результатом только 11% опрошенных; 30% оценили медикаментозную терапию как неэффективную или недостаточно эффективную.

В зависимости от клинического варианта СРК, тяжести и частоты симптомов пациентам могут быть предложены различные стратегии лечения.

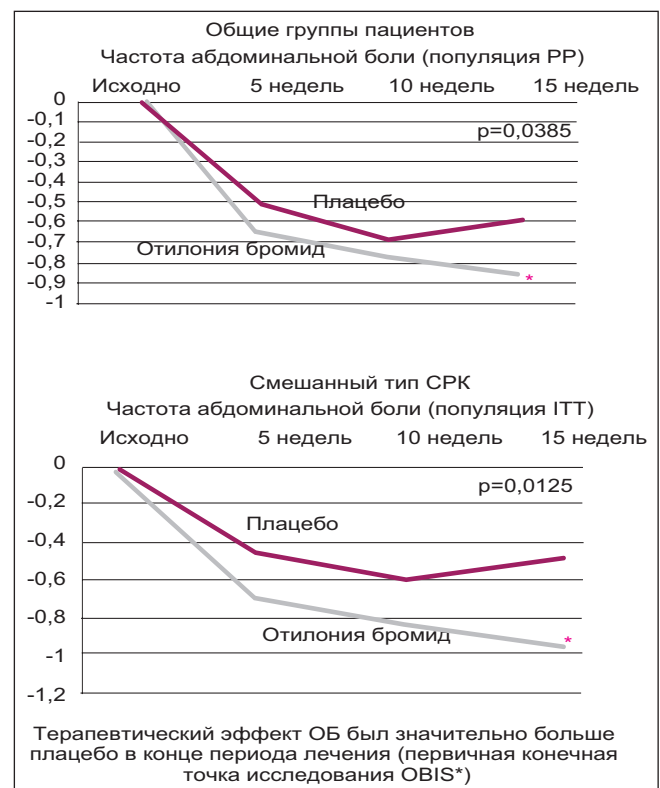


Рис. 1. Эффективность отилония бромид в отношении абдоминальной боли у пациентов с СРК по данным исследования OBIS

Медикаментозна терапія повинна призначатися на фоні корекції дієти та психологічної допомоги (корекція реагування на стреси). В якості оптимального варіанта початку медикаментозного лікування рекомендується короткий (2-3 міс) курс терапії препаратом, дія якого направлено на домінуючий симптом СРК. Для ефективного усунення абдоминальної болю лікарські засоби повинні впливати на скоротимість гладком'язового апарату кишечника і/або висцеральну перцепцію болю. На обох звенах патогенеза дозволяють впливати отилонія бромід – селективний спазмолітик, який сьогодні розглядається як базисний препарат для лікування цього розладу.

Отилонія бромід діє як антагоніст кальцієвих каналів L-типу на мембранах гладком'язових кліток ЖКТ, а також як модулятор рецепторів нейрокініну NK2 в кінцях чутливих афферентних нервових волокон кишечника. Посередством цих механізмів отилонія бромід ефективно подавляє скоротимість волокон кишечника і зменшує восприимчивість до болю (усуває висцеральну гіперчутливість). При цьому отилонія бромід слабо всасується в кров і не викликає побічних ефектів, характерних для холінергічних спазмолітиків.

Ефективність отилонія броміду в контролі абдоминальної болю та інших симптомів СРК підтверджена в багатоцентровому рандомізованому подвійному слепому плацебо-контрольованому дослідженні OBIS (Clave P. et al., 2012). Дослідження проводилося на базі 38 клінічних центрів восьми європейських країн з участю 356 пацієнтів з діагнозом СРК. Основним критерієм ефективності – частота епізодів болю в животі, оцінена по 4-бальній шкалі (від 0 до 8 і більше епізодів в тиждень) в кінці курсу лікування тривалістю 15 тижнів. Терапевтичний ефект отилонія броміду в відношенні абдоминальної болю, вздування живота та частоти дефекацій достовірно перевищував ефект плацебо (рис. 1, 2).

В цьому та інших дослідженнях ефективності спазмолітиків при СРК було встановлено, що частота рецидивів достатньо висока – 40-50%, але симптоми відновлюються не завжди одразу після припинення лікування. Циклічне лікування потребує багатьом пацієнтам з рецидивуючим або хронічним теченням СРК. Для такого лікування слід використовувати тільки безпечні препарати з доведеним впливом на відновлюючі симптоми розладу. Прикладом такого препарату на сьогодні є отилонія бромід.

Таким чином, отилонія бромід (в Україні представлений компанією «Берлін Хемі» під назвою Спазмомен®) є ефективним і безпечним спазмолітиком для зменшення частоти та тяжкості абдоминальної болю та вздування, а також профілактики рецидивування симптомів при СРК.

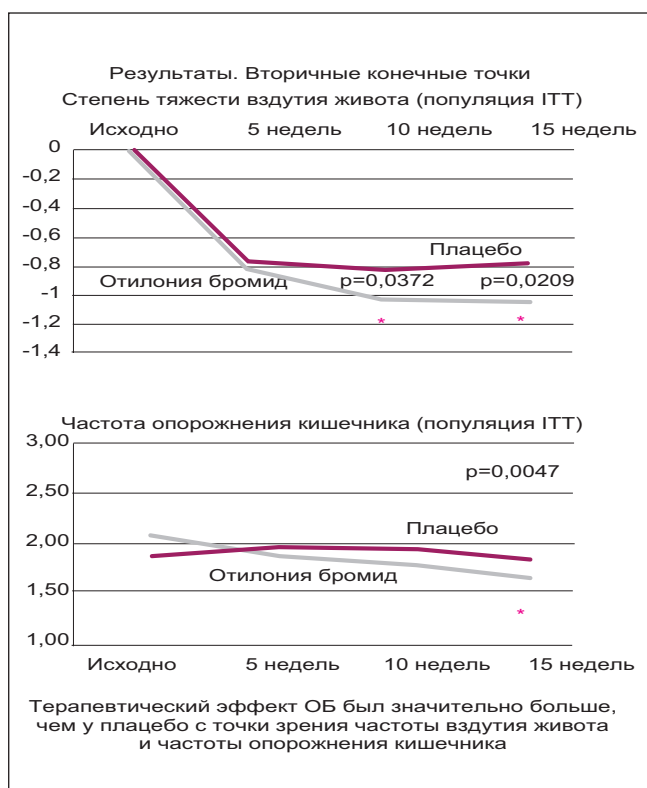


Рис. 2. Вплив отилонія броміду на симптом вздування живота та частоту дефекацій по даним дослідження OBIS

Президент Української асоціації спеціалістів ультразвукової діагностики, старший науковий співробітник відділу клінічної патофізіології Інституту фізіології ім. А.А. Богомольця НАН України, кандидат медичних наук Олег Борисович Динник представив



сучасні можливості ультразвукової діагностики захворювань печінки та кишечника. Вони всі час розширюються завдяки впровадженню різних модальностей ультразвуку, методів інтерпретації даних та способів доставки датчика до об'єкта дослідження. Найбільш доступний та масовий режим В-ехографії (двухмерне серошкарпальне зображення) доповнюється новими технологіями оптимізації, аналізу та представлення інформації. Завдяки підвищенню розрешаючої здатності УЗІ-апаратури та автоматичної оптимізації зображення стало можливим дослідити раніше недоступні цьому методу органи ЖКТ – жовудок, тонку та товсту кишку. Сьогодні В-ехографія дозволяє отримувати зрізи стінок порожнього органу, візуалізувати запальні

зміни в її шарах, ріст поліпів, їх кровопостачання, глибину проростання опухолей. Товсту кишку можна дослідити не тільки з допомогою традиційного доступу через передню брюшну стінку, але і трансперитонеально, трансректально або трансвагінально без підготовки або з введенням діагностичного розчину (дегазованої води температури тіла). Також існують методи УЗ-колоноскопії (датчик з розверткою 360°, інтегрований в колоноскоп) та ендоректального трохмерного УЗІ.

Метод доплерографії може доповнюватися кольоровим картированием кровотоку, трохмерної реконструкцією ангиоархитектоники органу в режимі реального часу. Доплерографія дозволяє дослідити кровоток в органах травлення, джерела кровопостачання та неоваскуляризовані поліпи, диференціювати істинні васкуляризовані поліпи від псевдополіпів.

Параметри кровотоку органів ЖКТ залежать від їх функціональної активності в момент дослідження. По мірі просування хімуса по траварительному каналу за рахунок регуляції тону артерій в його відділах

Продолжение на стр. 28.

Спазмомен®

- ➔ Спазмомен зменшує основні симптоми синдрому подразненого кишечника-абдоминальний біль та здуття в животі¹
- ➔ Спазмомен попереджує загострення синдрому подразненого кишечника після відміни лікування²
- ➔ Спазмомен добре переноситься²

ІНФОРМАЦІЯ* щодо застосування препарату СПАЗМОМЕН®

Склад:
діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить отилонію броміду 40 мг.

Показання
Синдром подразненого кишечника (СПК) і болю, пов'язані зі спазмом дистальних відділів кишечника.

Протипоказання
Наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Спосіб застосування та дози
По 1 таблетці 2-3 рази на добу за призначенням лікаря. Таблетки слід ковтати цілими та запивати склянкою води. Таблетки бажано приймати за 20 хвилин до їди. Тривалість лікування визначає лікар.

Побічні реакції
Препарат не спричинює атропіноподібних побічних дій.

* За більш детальною інформацією звертайтеся до повної інструкції для медичного застосування препарату СПАЗМОМЕН®.

Регістраційне посвідчення № ІА/7146/01/01
Інформація про лікарський засіб.
Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками.

1. Battaglia G. et al.; Aliment. Pharmacol Ther. 1998; 12(10):1003-10
2. Clave P. et al.; Aliment. Pharmacol Ther. 2011; 34(4):432-42



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Современные подходы к лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы

Продолжение. Начало на стр. 26.

последовательно активируется кровоток в бассейнах truncus coeliacus, a. mesenterica superior, a. mesenterica inferior. Определяя параметры кровотока в крупных артериях органов пищеварения, можно судить об их функциональной и метаболической активности. Кровоток магистрального типа с высоким сопротивлением в артериолах характерен для функционального покоя органа и обычно определяется натощак. Кровоток с выраженным диастолическим компонентом и низким сопротивлением в артериолах наблюдается в функционально активных отделах ЖКТ (во время пищеварения), а если он определяется натощак, то это может свидетельствовать о воспалении в соответствующем отделе, что можно использовать в диагностике энтеритов и колитов. В печени пищевая нагрузка усиливает венозный кровоток (в бассейне портальной вены) и ослабляет артериальный (в бассейне a. hepatica propria).

Ультразвуковая эластография — относительно новый неинвазивный метод измерения жесткости ткани печени, который с успехом применяется для оценки степени фиброза при вирусных гепатитах и других хронических диффузных заболеваниях органа.

Развивается направление УЗИ с контрастированием. Например, возможности доплерографии значительно расширяют контраст, состоящий из искусственных эритроцитов. В отличие от рентген-контрастов эхоконтрасты не покидают кровеносного русла и не вызывают побочных эффектов. В Украине перерегистрация эхоконтрастов планируется в 2014 г.

Совершенствование способов доставки и миниатюризация датчиков привели к созданию таких прогрессивных методов, как эндоскопическое, лапароскопическое УЗИ, катетерное эндоваскулярное УЗИ.

Независимо от модальности УЗИ (В-режим, доплерография, эластография) залогом успешного информативного обследования органов брюшной полости является подготовка больного — удаление газа из кишечника, для чего применяются нейтральные пеногасители и ферментные препараты.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 2 Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького Андрей Эдуардович Дорофеев представил доклад по проблеме коррекции внешнесекреторной функции ПЖ у больных воспалительными заболеваниями кишечника.



Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), как правило, поражают лиц молодого, трудоспособного возраста, а внекишечные проявления встречаются достаточно часто и становятся причиной ранней инвалидизации и смерти больных. Две основные нозологии в структуре ВЗК — неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона. Частота внекишечных проявлений при НЯК варьирует от 5 до 65%, при болезни Крона — от 35 до 62%, по данным разных авторов. Поражаться могут практически все органы и системы: печень, ПЖ, суставы и позвоночник, кожа (гангренозная пиодерма) и даже орган зрения. По нашим данным поражения ПЖ в популяции больных ВЗК встречаются с частотой 15,2% в виде функциональных нарушений, ХП, лекарственного панкреатита, жировой дистрофии.

Основными факторами, которые способствуют возникновению и прогрессированию панкреатических поражений у больных ВЗК, являются: генетическая предрасположенность, характер поражения кишечника (активность воспаления, распространенность процесса по толстой кишке), выраженность аутоиммунной агрессии, нарушений всасывания, детоксикации, состава кишечной микрофлоры.

В нашем исследовании при серологической диагностике ВЗК аутоантитела к панкреатическим протокам обнаружены у 2% больных НЯК и у 39% пациентов с болезнью Крона, что дает основание предполагать важную роль аутоиммунного компонента поражений ПЖ.

Коморбидная ВЗК-патология ПЖ, как правило, сопровождается снижением ее внешнесекреторной

функции. В совокупности с кишечными причинами нарушения пищеварения внешнесекреторная недостаточность ПЖ усиливает явления мальдигестии и мальабсорбции, которые проявляются потерей массы тела, гипопроотеинемией и гипоонкотическими отеками, полигиповитаминозом, анемией, кровотечениями, судорогами, парестезиями.

Лечебная тактика у больных с внекишечными проявлениями ВЗК должна включать два основных направления: базисную терапию ВЗК и адьювантную симптоматическую терапию, которая в свою очередь состоит из ступенчатой ферментной терапии, дезинтоксикации и метаболической терапии. Ступенчатая ферментная терапия (в англоязычной литературе известна как стратегии step-up и step-down) заключается в эмпирическом подборе оптимальной индивидуальной дозировки препаратов панкреатических ферментов по липазе. Стратегия step-up («шаг вверх») предусматривает назначение ферментных препаратов по восходящей, начиная с приема низких доз (10 тыс. ЕД липазы на прием пищи) и увеличивая их при отсутствии достаточного эффекта до средних или высоких (25-50 тыс. ЕД на прием пищи). Основным недостатком данной стратегии является то, что при постепенном повышении дозы существенно удлиняется время достижения внешней компенсации функции ПЖ, а также увеличивается стоимость лечения. Вторая стратегия — step-down («шаг вниз») заключается в назначении ферментных препаратов по нисходящей, начиная с высоких доз (не менее 36 тыс. ЕД на основной прием пищи и 20 тыс. ЕД — на перекусы). При достаточном клиническом ответе доза постепенно снижается до минимально эффективной, обеспечивающей устойчивый клинический эффект и нормальное пищеварение. Данная стратегия более предпочтительна и используется чаще. Ее несомненными преимуществами являются сокращение сроков достижения компенсации пищеварения, возможность существенного снижения дозы ферментного препарата при устойчивой ремиссии и финансовая целесообразность.

На украинском рынке компания «Берлин-Хеми» предлагает полный спектр препаратов (низко-, средне- и высокодозированные по липазе) для проведения ступенчатой ферментной терапии. Это такие известные продукты, как Мезим® форте (активность липазы 3500 ЕД Европейской Фармакопеи), Мезим® форте 10 000, а также Пангрол® 10 000 и Пангрол® 25 000.

Мы провели анализ эффективности ступенчатой ферментной терапии у больных с внекишечными проявлениями ВЗК и установили, что на частоту достижения ремиссии ступенчатая ферментная терапия практически не влияла, но достоверно пролежала период ремиссии после ее достижения (рис. 3). Важный критерий эффективности лечения — качество жизни больных. На фоне обострения ВЗК качество жизни пациентов, получавших и не получавших в рамках комплексного лечения ступенчатую ферментную терапию, достоверно не различалось, но уже в первый месяц ремиссии отмечалась тенденция к повышению качества жизни больных, получавших ферментные препараты, а к третьему месяцу эта тенденция достигла уровня статистической достоверности и сохранялась в течение всего периода наблюдения длительностью 12 мес. Таким образом, ступенчатая ферментная терапия у пациентов с ВЗК и ассоциированным поражением ПЖ увеличивает длительность ремиссии и повышает качество жизни.

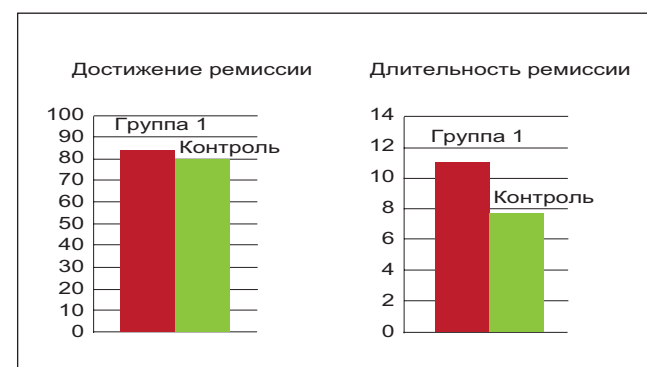


Рис. 3. Влияние ступенчатой заместительной ферментной терапии на вероятность достижения и удержание ремиссии у пациентов с ВЗК

Доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 2 НМУ им. А.А. Богомольца Игорь Владимирович Колосович поделился опытом коррекции экзокринной недостаточности ПЖ до и после операций по поводу осложненных ХП.



В нашей клинике получали лечение 124 пациента преимущественно трудоспособного возраста с различными формами ХП и его осложнениями. По хирургической классификации ХП, преобладала протоковая форма билиарнозависимого панкреатита (63% больных), второй по частоте была смешанная форма поражения ПЖ, как правило, алкогольного генеза.

Постнекротические кисты ПЖ были диагностированы у 47 больных, ретенционные кисты ПЖ — у 2 пациентов, панкреатические свищи — у 5 больных. У 96,8% пациентов ХП проявлялся болевым синдромом различной интенсивности, у 81,3% — кишечным дискомфортом после еды, у 69,4% пациентов наблюдались нарушения стула, у 25,8% — потеря массы тела.

Для компенсации явлений мальдигестии и мальабсорбции, а также обеспечения функционального покоя ПЖ в предоперационном периоде назначали заместительную терапию панкреатическими ферментами. Использовали как таблетированные (Мезим® форте 10 000, Пангрол® 20 000), так и микротаблетированные препараты (Пангрол® 10 000, Пангрол® 25 000). Дозы подбирали индивидуально, в зависимости от тяжести проявлений внешнесекреторной недостаточности ПЖ и характера питания, с учетом минимальной активности по липазе (30 тыс. ЕД), необходимой для ликвидации стеатореи и прерывания стимуляции панкреатической секреции по механизму обратной связи. Мезим® и Пангрол® были выбраны как оригинальные ферментные препараты с возможностью подбора оптимальной дозировки для продолжения ступенчатой заместительной терапии в послеоперационном периоде.

В результате уменьшение болевого синдрома до операции отметили 92,7% больных, уменьшение диспепсического синдрома и стабилизация массы тела наблюдалось у 63,2% пациентов, полное устранение стеатореи — у 48,5%. Однако при включении в рацион более калорийной пищи у 15% больных болевой синдром и диспепсия возобновлялись.

В нашей клинике выполняются в основном органосохраняющие операции по поводу ХП и его осложнений: папиллосфинктеротомия, продольная панкреатоеюностомия, панкреатоцистоеюностомия. После хирургического восстановления оттока панкреатического сока экзокринная недостаточность органа сохраняется, а у части больных прогрессирует, поскольку не все пациенты придерживаются рекомендаций по коррекции образа жизни, продолжается действие этиологических факторов (алкоголь, несбалансированное питание), а после резекционных операций происходит срыв адаптивных процессов вследствие утраты части паренхимы железы на фоне продолжающейся стимуляции панкреатической секреции. Поэтому после хирургического лечения ХП необходимо продолжать заместительную ферментную терапию.

Больным билиарнозависимым ХП с сохранной паренхимой ПЖ назначали Пангрол® 10 000 или Мезим® форте 10 000 с переходом на Мезим® форте по 1-2 таблетки 3-4 раза в сутки во время приема пищи в пределах адаптационного периода с рекомендацией в дальнейшем принимать ферментные препараты при пищевых нагрузках. Пациентам с протоковой формой ХП и потерей значительного объема паренхимы ПЖ показан длительный (пожизненный) прием ферментных препаратов с периодической коррекцией дозы в зависимости от степени внешнесекреторной недостаточности ПЖ и характера питания. Примером может служить следующая схема назначения ферментов по стратегии step down: Пангрол® 25 000 → Пангрол® 10 000 (или Мезим® форте 10 000) → Мезим® форте. Критериями эффективности ферментозаместительной терапии служат уменьшение или исчезновение болевого синдрома, диспепсии, нормализация массы тела и уровня панкреатической эластазы кала.

В нашем наблюдении отличным результатом считали отсутствие жалоб и симптомов экзокринной недостаточности ПЖ при уровне эластазы кала более 200 мкг/г. Хороший результат — полное восстановление трудоспособности с выявлением слабо выраженных симптомов при целенаправленном расспросе; уровень эластазы кала 150-200 мкг/г. Удовлетворительный

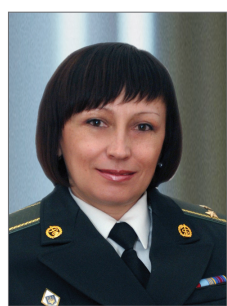
результат: преимущественно при пищевых нагрузках больные отмечают явления экзокринной недостаточности, однако они не оказывают существенного влияния на трудоспособность; эластаза кала 100-150 мкг/г. Неудовлетворительный результат: симптомы экзокринной недостаточности возвращались и нарушали трудоспособность; эластаза кала <100 мкг/л. Результаты лечения представлены в таблице.

Отдаленные результаты	Заместительная терапия (n=83)		Отсутствие заместительной терапии (n=22)		P
	Абсолютное количество	% больных	Абсолютное количество	% больных	
Отличные	11	13,3	4	18,2	>0,05
Хорошие	41	49,4	10	45,5	>0,05
Удовлетворительные	23	27,7	2	9,1	<0,05
Неудовлетворительные	8	9,6	6	27,3	<0,05

Частота отличных и хороших результатов достоверно не различалась между группами, что объясняется преобладанием этих результатов у больных с исходно более легкими формами билиарнозависимого ХП. Однако в когорте больных с более тяжелыми, протоковыми формами ХП вероятность достижения удовлетворительной компенсации экзокринной функции ПЖ была достоверно выше у тех пациентов, которые принимали ферментные препараты в послеоперационном периоде.

Отдельного внимания заслуживает связь экзокринной и эндокринной функций ПЖ. Развитие сахарного диабета в течение года после операции зарегистрировано у 3 и 83 пациентов (3,6%), которые получали заместительную ферментную терапию и у 5 из 22 (22,7%), которые не принимали ферментные препараты в послеоперационном периоде. Вероятно, основной причиной снижения эндокринной функции ПЖ при ХП является нарушение сложной гуморальной регуляции эндокринного аппарата органа, в которой принимают участие кишечные гормоны. Известно, что секретин и панкреозимин стимулируют синтез инсулина β -клетками ПЖ, что приводит сначала к гипертрофии, а затем к атрофии инсулярного аппарата. Ферментные препараты, подавляя синтез секретина и холецистокинина-панкреозимина, могут разрывать это патологическое звено.

Начальник кафедры военной терапии Украинской военно-медицинской академии (г. Киев), доктор медицинских наук Галина Васильевна Осёдло рассмотрела доказательную базу применения гепатопротекторов на основе эссенциальных фосфолипидов в терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей.



Несмотря на отсутствие убедительной доказательной базы, в терапии хронических диффузных заболеваний печени широко используются разные по происхождению, химической структуре и свойствам гепатопротекторы: растительные препараты биофлавоноидной природы (на основе расторопши пятнистой, куркумы длинной, артишока полевого и др.), препараты фосфатидилхолина или эссенциальных фосфолипидов, донаторы тиоловых соединений (адметионин), препараты на основе природных аминокислот (глутаргин), альфа-липоевая и урсодехолевая кислоты.

Лидирующие позиции в клинической практике занимают препараты эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ), которые успешно применяются в терапии таких заболеваний и состояний как неалкогольная и алкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП и АЖБП), хронические вирусные гепатиты, токсические поражения печени, печеночная кома при фульминантном и хроническом гепатите, фиброз и цирроз.

В систематическом обзоре K.J. Gundermann et al. (2011) дана оценка эффективности ЭФЛ в лечении заболеваний печени в сравнении с другими дополнительными и альтернативными средствами. В базах данных Medline, Embase, Cochran Library и др. содержится 255 клинических исследований, которые подтверждают эффективность и безопасность ЭФЛ. Из них 46 слепых, 21 двойное слепое, в 19 включали детей, в том числе грудного возраста. В 202 исследованиях применялись только клинические и биохимические критерии эффективности ЭФЛ, в 48 осуществлялось

гистологическое подтверждение результатов, в пяти использовались данные электронной микроскопии.

Как известно, жировая инфильтрация – это начальная стадия большинства хронических диффузных заболеваний печени. На этой стадии адекватное лечение может приводить к обратному развитию патологии. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Li J.H. et al.

(2000) применение ЭФЛ у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом на протяжении 3 мес приводило к статистически достоверному снижению уровня общего холестерина, триглицеридов и печеночных трансаминаз в плазме крови по сравнению с контрольной группой; наблюдалась обратная динамика степени жировой инфильтрации печени по данным УЗИ и компьютерной томографии в динамике. В сравнительном исследовании Arvind N. et al. (2006) ЭФЛ превзошли препараты урсодехолевой кислоты по влиянию на клинические симптомы НАЖБП, ультразвуковые признаки жировой инфильтрации печени и биохимические маркеры цитолиза и холестаза.

Эффективность ЭФЛ при хронических вирусных гепатитах В и С исследовалась в 32 европейских клинических центрах с участием 176 пациентов в рамках двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования Niederau C. et al. (1998). 92 пациента получали ЭФЛ в дозе 1,8 г/сут в течение 24 мес в дополнение к противовирусной терапии препаратами интерферона. Результаты исследования свидетельствуют о повышении вероятности положительного ответа на α -интерферонотерапию у пациентов с гепатитом С, при дополнительном назначении ЭФЛ, и уменьшении частоты рецидивов вирусного гепатита после окончания терапии.

В 2005 г. были опубликованы результаты открытого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования Lieber C.S. et al., в котором показано, что противовирусная терапия α -интерфероном и рибавирином в сочетании с длительным (36 мес) курсом терапии ЭФЛ в дозе 4,5 г/сут приводит к снижению индекса фиброза печени у пациентов с вирусным гепатитом С. Результаты экспериментальных исследований подтверждают наличие у ЭФЛ антифибротического эффекта, который реализуется посредством нескольких механизмов: подавления окислительного стресса, снижения активности клеток Ито, уменьшения продукции фактора некроза опухоли α , проколлагена III, альбуминсвязанного гидроксипролина и повышения активности коллагеназы липоцитов (Lieber C.S. et al., 1994, 2005).

Обоснована целесообразность включения ЭФЛ в комплексную терапию пациентов с компенсированным циррозом печени. ЭФЛ усиливают выведение из организма свободных фенолов, аммиака, уменьшают концентрацию неконъюгированного билирубина в плазме крови. В клинических исследованиях на фоне длительного (6 мес) приема препаратов ЭФЛ отмечалось повышение уровня альбумина, что свидетельствует о повышении белковосинтетической функции гепатоцитов и расценивается как положительный прогностический маркер при циррозе печени (Petera V. et al., 1986; Salvioi G. et al., 1991).

Существуют данные о том, что ЭФЛ повышают выживаемость пациентов при печеночной коме почти в 2 раза. В исследовании Xian C. et al. (1992) выживаемость пациентов с фульминантным гепатитом, которые в дополнение к базисной терапии получали внутривенные инфузии ЭФЛ в дозе 500-1000 мг/сут в течение 3 мес, составила 64,7% по сравнению с 36,4% в контрольной группе. В группе больных, у которых печеночная кома наступила вследствие хронического гепатита, эти цифры составили соответственно 87,5 и 50,5%.

В 2007 г. японские ученые продемонстрировали потенциальную способность ЭФЛ предупреждать канцерогенез. В исследовании *in vitro*, выполненном

на четырех культурах раковых клеток печени, показано, что ЭФЛ индуцируют апоптоз этих клеток. Двумя годами позже, в экспериментах по индукции канцерогенеза при помощи митогенов, дополнительное введение ЭФЛ способствовало уменьшению количества опухолевых узлов в печени животных (Sakakima Y. et al., 2007, 2009).

В отечественном исследовании показана высокая эффективность ЭФЛ в комплексной терапии медикаментозного гепатита гепатоцеллюлярного типа у онкогематологических больных, которые получали курсы химиотерапии. На фоне приема ЭФЛ у пациентов отмечалось не только уменьшение клинических проявлений гепатопатии, но и угнетение процессов перекисного окисления липидов, повышение белковосинтетической и детоксической функций печени (Скрыпник И.Н., 2009).

Обосновано применение ЭФЛ в комплексной терапии желчнокаменной болезни (ЖКБ), особенно на ранней, физико-химической стадии. Высокое насыщение желчи холестерином происходит вследствие ее концентрирования в межпищеварительный период, однако оптимальное соотношение желчных кислот и холестерина в условиях достаточного количества фосфатидилхолина (10 молекул холестерина, 60 молекул желчных кислот и 30 молекул фосфатидилхолина) способствует образованию мицелл и обеспечивает растворимость холестерина (рис. 4). Увеличение молярного соотношения



Рис. 4. Роль фосфолипидов в поддержании гомогенности желчи и профилактике ЖКБ

холестерин/фосфатидилхолин до критических значений приводит к перенасыщению желчи холестерином с преобладанием везикул, которые являются менее стойкими, чем мицеллы, и могут способствовать формированию билиарного сладжа. Моноламельарные везикулы, сливаясь между собой, образуют мультиламельарные структуры и жидкие кристаллики холестерина, в результате чего повышается вероятность появления истинных кристалликов холестерина и их выпадения в осадок. В большинстве случаев основными факторами появления и прогрессирования ЖКБ выступает именно перенасыщение желчи холестерином при одновременном дефиците антилитогенных фракций желчных кислот и фосфолипидов. Именно физико-химическая стадия холелитиаза является наиболее привлекательной с точки зрения эффективной медикаментозной коррекции и профилактики истинного камнеобразования.

При приеме фосфатидилхолина (основной действующий фосфолипид в составе ЭФЛ природного происхождения) уменьшается всасывание холестерина в кишечнике, угнетается его синтез в гепатоцитах и повышается окисление в соли желчных кислот, что способствует повышению антилитогенного потенциала, улучшению реологических свойств желчи и профилактике образования холестериновых конкрементов (Polichetti E. et al., 2000, Грищенко В.А., 2007, Белоусов Ю.В., 2009).

Украинским гастроэнтерологам и терапевтам хорошо знаком препарат Энерлив® в цельных желатиновых капсулах, которые сохраняют полезные свойства действующей субстанции. Благодаря специальным методам обогащения, содержание полиненасыщенного фосфатидилхолина (обладающего наиболее выраженными гепатопротекторными свойствами) в препарате Энерлив® достигает 76%, что в 4-5 раз выше по сравнению с природным лецитином бобов сои, из которых он производится. Практически при любой патологии печени образуются дефекты мембран гепатоцитов. Фосфолипиды встраиваются в клеточные мембраны, заполняя поврежденные участки и, таким образом, восстанавливают структуру и функции органа, независимо от этиологии повреждений, поэтому Энерлив® может рассматриваться как базисная терапия при большинстве заболеваний печени.

Подготовил Дмитрий Молчанов

