



№ 1 (39)

березень 2016 р.

15 000 примірників*

Передплатний індекс 37635

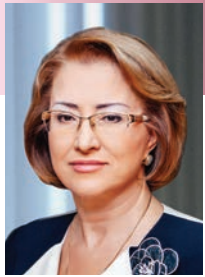
Здоров'я[®] України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

Гастроентерологія

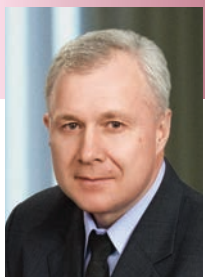
Гепатологія

Колопроктологія



Член-корреспондент
НАМН України
Наталія Харченко

**Первичная профилактика
рака желудка: приоритетная
задача современной
гастроэнтерологии**

Читайте на сторінці **19**

Доктор медицинских наук,
профессор
Сергей Ткач

**Дифференцированное
применение ингибиторов
протонной помпы
при кислотозависимой
патологии**

Читайте на сторінці **16**

Доктор медицинских наук,
профессор
Марина Щербина

**Гепатоцеллюлярная
карцинома: что можно
сделать сегодня для
ее ранней диагностики?**

Читайте на сторінці **22**

Доктор медицинских наук,
профессор
Николай Велигоцкий

**Современная концепция
этиопатогенеза язвенной
болезни и хирургические
методы лечения осложненных
гастродуоденальных язв**

Читайте на сторінці **32**

Доктор медицинских наук,
профессор
Лілія Бабінець

**Патогенетичні аспекти
клінічного перебігу
хронічного панкреатиту:
роль про- і антиоксидантного
статусу**

Читайте на сторінці **49**

НО-ШПА[®] — СПАЗМУ НЕМАЄ¹

НО-ШПА[®] ефективна при СПАЗМАХ ГЛАДКОЇ
мускулатури, пов'язаних із захворюваннями:²

шлунково-кишкового тракту

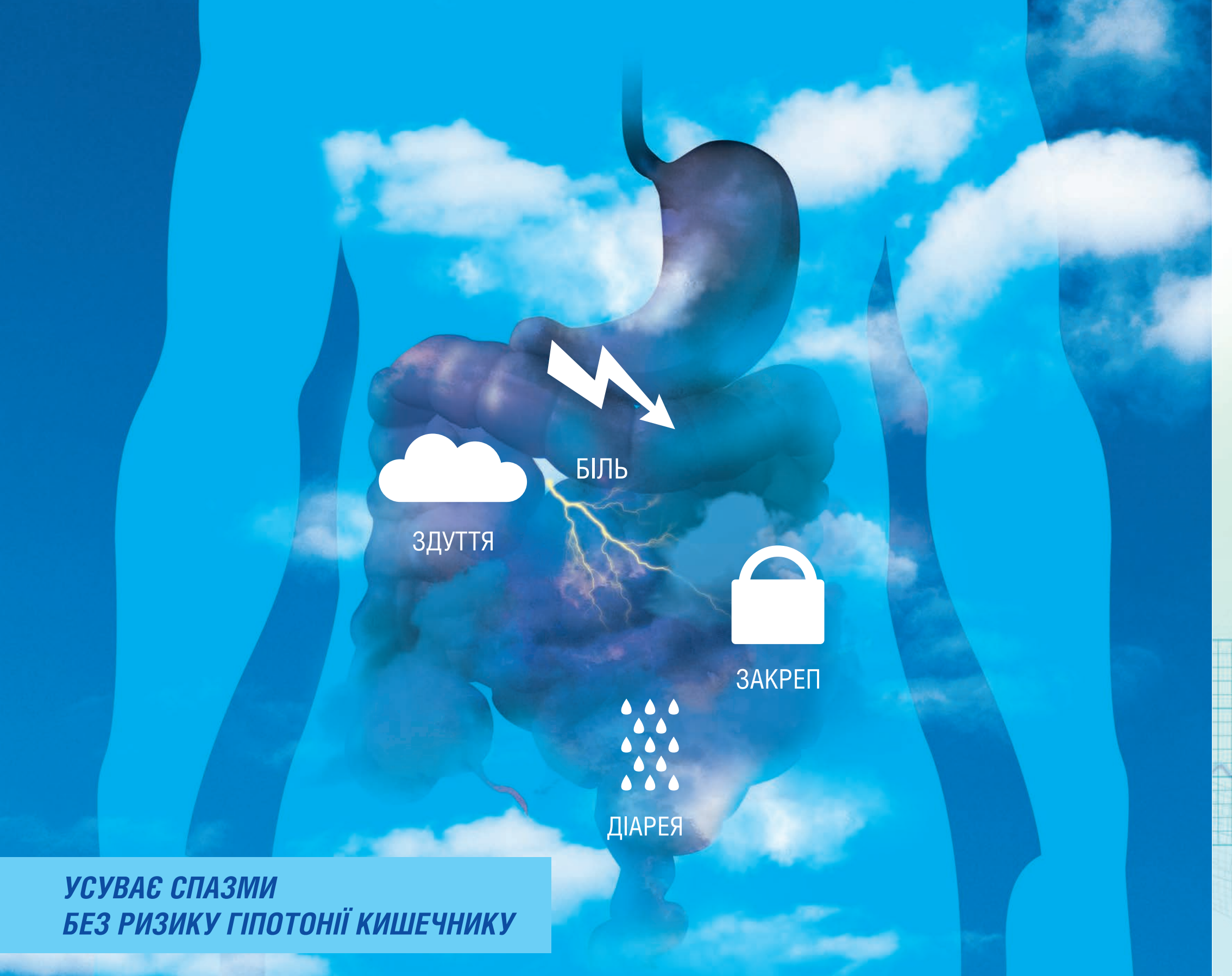
біліарного тракту

ДИСМЕНОРЕЄЮ

сечового тракту

**Швидко знімає СПАЗМ
і пов'язаний з ним
АБДОМІНАЛЬНИЙ БІЛЬ³**





**УСУВАЄ СПАЗМИ
БЕЗ РИЗИКУ ГІПОТОНІЇ КИШЕЧНИКУ**



Меверин® 

Діюча речовина: 1 капсула містить мебеверину гідрохлориду, пелети, що містять субстанцію, у перерахуванні на мебеверину гідрохлорид - 200 мг.

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Синтетичні антихолінергічні засоби, естерифіковані третинні аміни. Мебеверин. Код АТС А03А А04.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі та діти віком від 10 років:

- симптоматичне лікування болю, спазмів, кишкових розладів і відчуття дискомфорту у кишечнику при синдромі подразненого кишечника;
- лікування шлунково-кишкових спазмів вторинного генезу, спричинених органічними захворюваннями.

Протипоказання.

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого з неактивних компонентів препарату. Паралітичний ілеус.

Побічні реакції.

Спостерігаються алергічні реакції, які в основному, але не завжди, обмежуються шкірними проявами (частота не може бути оцінена за наявними даними).

Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу МЕВЕРИН®, капсули.

Міжнародне непатентоване найменування: Mebeverine.

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.

Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139).

Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників.

Для використання у професійній діяльності.

- **Антиспастичний ефект**
- **Вибірковість дії на гладенькі м'язи шлунково-кишкового тракту**
- **Нормалізація моторики**

Р.Л.: № UA/7725/01/01 від 01.02.2013 р. до 01.02.2018 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 **ARTERIUM**

Т-Тріомакс

морфолінієва сіль тіазотної кислоти

- протиішемічна дія
- мембраностабілізуюча дія
- антиоксидантна дія
- імуномоделююча дія



Т-Тріомакс

Р.П.: № UA 13848/01/01

Склад: діюча речовина: морфолінієва сіль тіазотної кислоти; 1 мл розчину містить морфолінієвої солі тіазотної кислоти 25 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій.

Показання. У комплексному лікуванні ішемічної хвороби серця: стенокардії, інфаркту міокарда, постінфарктного кардіосклерозу. Як додатковий засіб у терапії серцевих аритмій. У комплексному лікуванні хронічного гепатиту, алкогольного гепатиту, фіброзу та цирозу печінки.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Гостра ниркова недостатність.

Побічні реакції. Препарат зазвичай добре переноситься. Можливі: тахікардія, артеріальна гіпертензія, загальна слабкість, запаморочення, шум у вухах, задишка та ядуха (поодинокі випадки), реакції гіперчутливості, у тому числі шкірні висипання та інші (див. повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Як кардіо- та гепатопротекторний препарат можна застосовувати у комбінації з базисними засобами терапії ішемічної хвороби серця та поєднувати з традиційними методами лікування гепатитів відповідної етіології.

Спосіб застосування та дози.

Гострий інфаркт міокарда, хронічний гепатит з вираженою активністю процесу. Препарат застосовувати у перші 5 днів внутрішньом'язово у дозі 50 мг 2-3 рази на добу або внутрішньовенно повільно зі швидкістю 2 мл/хвилину у дозі 100 мг 1 раз на добу, або внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 20-30 крапель/хвилину у дозі 100 мг 1 раз на добу, розчиняючи у 150-250 мл 0,9% розчину натрію хлориду. З п'ятого дня препарат застосовувати у формі таблеток. Тривалість лікування – 20 діб. Стенокардія напруження та спокою, постінфарктний кардіосклероз, хронічний гепатит мінімального та помірного ступенів активності. Препарат застосовувати внутрішньом'язово у дозі 20 мг 3 рази на добу. Тривалість лікування – 20-30 діб. Цироз печінки. Препарат застосовувати у перші 5 днів внутрішньом'язово у дозі 50 мг 3 рази на добу. З п'ятого дня препарат застосовувати у формі таблеток. Тривалість лікування – 60 діб. Діти. Відсутній достатній досвід застосування препарату дітям.

Інформація призначена для розміщення в спеціалізованих виданнях та розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики серед лікарів

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

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

URSODEOXYCHOLIC ACID

УРСОХОЛ

50/100
КАПСУЛ

ВІЛЬНИЙ РУХ ЖОВЧІ!

ЗНИЖУЄ НАСИЧЕНІСТЬ
ЖОВЧІ ХОЛЕСТЕРИНОМ¹

ПОКРАЩУЄ СЕКРЕТОРНУ
ЗДАТНІСТЬ ГЕПАТОЦИТІВ¹

ЕФЕКТИВНИЙ ПРИ
ЗАХВОРЮВАННЯХ
ПЕЧІНКИ ТА ХОЛЕСТАЗИ¹

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

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Незначну кількість урсодеохсихолієвої кислоти знайдено у жовчі людини. Після перорального застосування урсодеохсихолієва 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 урсодеохсихолієвої кислоти при захворюваннях печінки та холестази обумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною урсодеохсихолієвою 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 від 08.07.2015. Інформація приведена в скороченні. Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.

Джерело інформації: ¹ Інструкція для медичного застосування препарату УРСОХОЛ®

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

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

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця



М.Б. Щербинина, д. мед. н., профессор, Днепропетровский национальный университет им. О. Гончара

Современные взгляды на диагностику и лечение холестатических заболеваний печени

По материалам рекомендаций EASL, ACG

Различные нозологии, входящие в группу холестатических заболеваний печени, отличаются этиологией, факторами риска, патогенетическими механизмами, характером течения, но все они имеют общий признак: в клинической картине доминирует тяжелый, иногда плохо поддающийся лечению холестатический синдром. Схожесть проявлений и малосимптомное течение заболевания порой ставят в тупик даже самых лучших специалистов, затрудняя своевременную диагностику и подбор необходимого метода лечения. В этой ситуации на помощь гастроэнтерологам и гепатологам пришла Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), опубликовавшая в 2009 г. практическое руководство «Лечение холестатических заболеваний печени». Положения этого документа содержат рекомендации по диагностике и лечению различных холестатических заболеваний печени, ознакомление с которыми чрезвычайно полезно как для профильных специалистов, так и для врачей первичного звена.

Определение и классификация холестаза

Вводя определение холестаза, эксперты EASL подчеркивают, что нарушение образования и/или отведения желчи может происходить на разных уровнях — дисфункция гепатоцитов приводит к развитию гепатоцеллюлярного холестаза, а обструкция периферических внутрипеченочных желчных протоков и желчных канальцев является причиной возникновения холангиоцеллюлярного холестаза. Кроме классификации холестатического синдрома в зависимости от уровня локализации патологического процесса и доминирующего патофизиологического механизма его возникновения, эксперты EASL указывают на необходимость подразделения холестаза по длительности существования последнего: различают острый и хронический (более 6 мес) холестаз.

Диагностика холестаза

Многочисленные холестатические заболевания печени объединяет одна черта — сходство клинических проявлений холестаза. Слабость и кожный зуд, желтуха и мальабсорбция — основные симптомы холестатического синдрома. Больных с бессимптомным течением заболевания, как правило, выявляют при лабораторном обследовании, определяя у них высокую активность сывороточных маркеров холестаза — щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТП), а также гипербилирубинемии за счет конъюгированной фракции билирубина. Вместе с тем в руководстве EASL подчеркивается, что изолированное увеличение сывороточной концентрации γ -ГТП или ЩФ не относится к надежным доказательствам внутрипеченочного холестаза, так как в первом случае оно может указывать на злоупотребление алкоголем или прием лекарственных средств, а во втором — являться следствием беременности, быстрого роста костной ткани у детей или деформирующей остеодистрофии (болезни Педжета). В случаях изолированного повышения уровня γ -ГТП или ЩФ основанием для проведения дальнейшего диагностического поиска с целью исключения холестатического заболевания печени, по мнению экспертов EASL, считается превышение верхней границы нормы для ЩФ в 1,5 раза, а для γ -ГТП — в 3 раза.

Регламентируя последовательность лабораторно-инструментального обследования, эксперты EASL настаивают на необходимости первоочередного проведения абдоминального ультразвукового исследования (III/C1) для осуществления быстрой неинвазивной дифференциальной диагностики между внутри- и внепеченочным холестазом. При условии достоверного исключения внепеченочного характера холестаза следующим обязательным диагностическим шагом при обследовании взрослых пациентов с хроническим внутрипеченочным холестазом должно стать определение антимитохондриальных антител — AMA (III/C1). Подчеркивая тот факт, что первичный билиарный цирроз (ПБЦ) является заболеванием малых билиарных протоков, эксперты EASL считают, что данную патологию можно диагностировать на основании обнаружения высоких титров AMA (1:40) и холестатического изменения сывороточных ферментов при условии отсутствия других альтернативных объяснений. В рекомендациях EASL отмечается, что в случае отсутствия AMA и специфических антинуклеарных антител (ANA), характерных для ПБЦ (антител к интегральному мембранному гликопротеину gp210 и ядерному белку sp100), дальнейшим шагом в обследовании пациентов с хроническим внутрипеченочным холестазом неизвестной этиологии может стать магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) (III/C1).

Кроме того, в руководстве подчеркивается, что при оценке непроходимости дистальных желчных протоков альтернативой МРХПГ может стать эндоскопическое УЗИ (ЭУЗИ) (II-2/B1). Гистологическое исследование в настоящее время не является обязательным для установления причины холестаза.

ПБЦ

ПБЦ — это медленно прогрессирующее аутоиммунное заболевание печени, характеризующееся поражением желчных путей в виде хронического деструктивного негнойного холангита, длительно протекающее без выраженной симптоматики, приводящее к развитию выраженного холестаза и лишь на поздних стадиях осложняющееся циррозом печени. Однако сегодня большинство международных экспертов предпочитают использовать термин «первичный билиарный холангит» (ПБХ), поскольку термин ПБЦ не отражает сути происходящих патоморфологических изменений, ведь при проведении адекватного лечения у большинства пациентов с этим заболеванием цирроз отсутствует. Кроме изменения названия заболевания международная группа экспертов дала еще и новое определение этой патологии. В соответствии с современным определением, ПБХ — это аутоиммунное заболевание печени, характеризующееся медленным разрушением малых желчных протоков печени, с поражением на ранних стадиях заболевания внутридольковых протоков и каналов Геринга. В 2015 г. введение нового определения заболевания и изменение терминологии поддержали различные уважаемые медицинские сообщества: EASL, Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD), Американская коллегия гастроэнтерологов (The American College of Gastroenterology, ACG), японское общество гастроэнтерологов.

Лечение ПБЦ

По единогласному мнению экспертов EASL и AASLD, в настоящее время препаратом выбора для лечения ПБЦ является урсодезоксихолевая кислота — УДХК (табл. 1).

Таблица 1. Рекомендации EASL по лечению ПБЦ (2009)
1. Больным ПБЦ, включая пациентов с бессимптомным течением заболевания, следует рекомендовать длительный (II-2/B1) прием УДХК (13-15 мг/кг/сут) (I/A1)
2. Благоприятный долгосрочный эффект от применения УДХК наблюдается у лиц с ранней стадией заболевания, а также у больных с хорошим биохимическим ответом (II-2/B1), который следует оценивать через 1 год терапии. Хороший биохимический ответ определяется как уровень сывороточного билирубина ≤ 1 мг/дл (17 мкмоль/л), ЩФ ≤ 3 верхних границ нормы, АСТ ≤ 2 верхних границ нормы (Парижские критерии) или как 40% снижение/нормализация уровня ЩФ (Барселонские критерии) (II-2/B1)
3. В настоящее время не существует единого мнения о том, как следует лечить пациентов с субоптимальным биохимическим ответом на терапию УДХК. Одним из возможных вариантов лечения может быть комбинация УДХК и будесонида (6-9 мг/сут) для больных, не имеющих признаков цирроза печени (стадия 1-3) (III/C2)
4. Трансплантация печени настоятельно рекомендуется пациентам с поздними стадиями заболевания и сывороточной концентрацией билирубина > 6 мг/дл, а также больным с декомпенсированным циррозом и низким качеством жизни или вероятным летальным исходом на протяжении года, обусловленным наличием резистентного асцита, спонтанного бактериального перитонита, рецидивирующих кровотечениях из варикозно расширенных вен, печеночной энцефалопатии и гепатоцеллюлярной карциномы (II-2/A1)



М.Б. Щербинина

Доказано, что назначение УДХК позволяет значительно снизить сывороточную концентрацию билирубина, ЩФ, γ -ГТП, холестерина и улучшить гистологические показатели по сравнению с плацебо, не влияя при этом на выраженность слабости и интенсивность кожного зуда. Имеются убедительные доказательства, подтверждающие способность УДХК замедлять прогрессирование заболевания при условии начала терапии на ранних стадиях. В некоторых исследованиях получены свидетельства благоприятного влияния УДХК на показатели долгосрочной выживаемости больных ПБЦ при условии длительного (10-20 лет) приема стандартных доз (13-15 мг/кг/сут) препарата. Лечение УДХК способствует выживанию пациентов без проведения трансплантации на таком же уровне, как больных с начальной стадией заболевания. Кратковременное назначение кортикостероидов позволяет улучшить биохимические и гистологические показатели печени, однако разнообразные побочные действия ограничивают возможность их длительного применения.

Перекрестный синдром ПБЦ/АИГ

Аутоиммунный гепатит (АИГ) и ПБЦ являются самостоятельными нозологическими единицами, однако у некоторых пациентов могут одновременно обнаруживаться клинические, биохимические, серологические и гистологические признаки, свойственные обоим заболеваниям. В таком случае используют термин «перекрестный синдром». Эксперты EASL рекомендуют проводить больным с перекрестным синдромом ПБЦ/АИГ комбинированную терапию УДХК и кортикостероидами (III/C2). Альтернативная методика лечения заключается в первоначальном назначении монотерапии УДХК с последующим постепенным добавлением кортикостероидов при условии, что монотерапия УДХК не сопровождается развитием адекватной биохимической реакции по истечении 3-месячного курса лечения (III/C2).

ПСХ

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — это хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся воспалительными и фиброзными изменениями, которые поражают внутри- и внепеченочные желчные протоки, приводят к их неравномерной облитерации, включая формирование мультифокальных стриктур. Прогрессирующее течение заболевания осложняется развитием цирроза печени и печеночной недостаточности.

Для ПСХ характерны следующие отличительные черты: подавляющее большинство (60-70%) больных являются лицами мужского пола, пик заболеваемости приходится на возраст 30-40 лет, 80% пациентов имеют тяжелую сопутствующую патологию — воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), преимущественно язвенный колит (ЯК). В отличие от ПБЦ, течение ПСХ редко бывает бессимптомным. У 50% больных при первом осмотре выявляют ряд патологических проявлений: зуд, боль в правом верхнем квадранте живота, усталость, снижение массы тела, эпизодическую лихорадку или озноб. При пальпации живота обращают внимание на гепато- и спленомегалию. На поздних стадиях заболевания присоединяются проявления остеопении, мальабсорбции жира (стеаторея и дефицит жирорастворимых витаминов). В руководстве EASL подчеркивается, что на момент установления диагноза концентрация ЩФ может оставаться в пределах нормативных значений, однако при наличии клинических подозрений на ПСХ неизменный уровень ЩФ не должен препятствовать проведению дальнейшей диагностики заболевания. Подобная ситуация складывается относительно гипербилирубинемии: на ранних стадиях заболевания у 70% больных уровень билирубина находится в рамках нормативных значений. У 60% пациентов с ПСХ отмечают увеличение сывороточной концентрации IgG, чаще всего в 1,5 раза выше верхней границы нормы.

Продолжение на стр. 6.

Современные взгляды на диагностику и лечение холестатических заболеваний печени

По материалам рекомендаций EASL, ACG

Продолжение. Начало на стр. 5.

В 2015 г. ACG опубликовала практическое руководство «Первичный склерозирующий холангит», в котором представила последние данные по диагностике и лечению этой патологии. Эксперты ACG полностью поддерживают руководство EASL, рекомендуя при установлении диагноза отдавать предпочтение МРХПГ, а не эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. В вопросе проведения биопсии печени американские рекомендации также соответствуют европейским: это исследование не считается целесообразным при получении положительных результатов диагностической холангиографии и допускается только у пациентов с подозрением на ПСХ малых желчных протоков или для исключения других заболеваний (АИГ). В отличие от экспертов EASL, представители ACG рекомендуют однократное определение AMA и IgG4 для исключения ПБЦ и IgG4-ассоциированного холангита соответственно.

Лечение ПСХ

Одним из эффективных способов медикаментозного лечения больных ПСХ может быть назначение УДХК, однако результативность ее применения ученые оценивают по-разному. В одних исследованиях показано, что прием УДХК в дозе 10-15 мг/кг/сут приводит к биохимическому и гистологическому улучшению, в других — что терапия УДХК в дозе 13-15 мг/кг/сут способствует улучшению серологических показателей, но не влияет на выраженность клинических и гистологических проявлений. Есть данные, доказывающие уменьшение гистологической выраженности фиброза и улучшение холангиографических, биохимических показателей при приеме УДХК из расчета 20-25 мг/кг/сут. Согласно существующим данным, назначение УДХК позволяет предотвратить развитие неоплазий у больных ПСХ с сопутствующим ВЗК. По результатам одного рандомизированного когортного исследования, в котором приняли участие больные ПСХ и ЯК с общей длительностью заболевания 355 пациенто-лет, прием УДХК способствовал значительному снижению относительного риска развития колоректальной дисплазии или карциномы толстого кишечника (0,26; 95% ДИ 0,06-0,92; $p=0,003$) по сравнению с больными, не получавшими УДХК. В отличие от экспертов EASL, представители ACG (2015) более категоричны в отношении медикаментозной терапии: они считают, что УДХК в дозе >28 мг/кг/сут не следует применять для лечения ПСХ, но допускают возможность использования более низких доз препарата.

Назначение кортикостероидов и других иммуносупрессантов (азатиоприна, циклоспорина, метотрексата, микофенолата), а также моноклональных антител, противифибротических препаратов (колхицина, D-пеницилламина), пентоксифиллина, не оказывает выраженного положительного влияния на течение ПСХ, а также не предупреждает появление осложнений заболевания. Основные рекомендации экспертов EASL по лечению ПСХ сформулированы в таблице 2.

Таблица 2. Рекомендации EASL по лечению ПСХ (2009)
1. Имеющиеся данные доказательной медицины дают основания утверждать, что УДХК в дозе 15-20 мг/кг/сут улучшает прогноз заболевания и результаты серологических печеночных показателей (I/B1), но не оказывает достоверного положительного влияния на выживаемость (III/C2). Ограниченность доказательной базы не позволяет дать более конкретные рекомендации по применению УДХК при ПСХ
2. В настоящее время отсутствуют достоверные данные, но имеются ограниченные доказательства эффективного применения УДХК для хемотрепии колоректального рака при ПСХ (II-2/C2). В первую очередь УДХК следует назначать пациентам из группы высокого риска, особенно больным с отягощенным семейным анамнезом в отношении колоректального рака, колоректальной неоплазии или длительно протекающего экстенсивного колита (III/C2)
3. Кортикостероиды и другие иммуносупрессивные препараты не используются в лечении взрослых больных ПСХ, за исключением лиц с наличием перекрестного синдрома (III/C2)
4. Доминантные стриктуры желчных протоков с явлениями выраженного холестаза следует лечить при помощи билиарной дилатации (II-2/B1). К установлению билиарного стента следует прибегать только тогда, когда дилатация стриктур или билиарный дренаж оказались неэффективными (III/C2); в таких случаях рекомендуется профилактическое назначение антибактериальных препаратов (III/C1)
5. Проведение трансплантации печени рекомендуется больным с поздними стадиями ПСХ (II-2/A1); целесообразность осуществления трансплантации печени может быть рассмотрена у пациентов с явлениями дисплазии холангиоцитов или тяжелым рецидивирующим течением бактериального холангита (III/C2)

Перекрестный синдром ПСХ/АИГ

Симптомы перекрестного синдрома ПСХ/АИГ включают клинические, биологические и гистологические характеристики АИГ, а также холангиографические проявления, типичные для ПСХ (III/C2). Этот overlap-синдром диагностируют преимущественно у детей, подростков и лиц молодого возраста. В лечении перекрестного синдрома ПСХ/АИГ широко используется комбинация УДХК и иммуносупрессантов. Результаты проспективного анализа данных 41 пациента с ПСХ/АИГ показали, что комбинированная терапия УДХК (15-20 мг/кг/сут), преднизолоном (0,5 мг/сут с постепенным увеличением дозы до 10-15 мг/сут) и 50-75 мг азатиоприна позволяет достичь хорошего биохимического ответа. Основываясь на имеющихся данных доказательной медицины, эксперты EASL рекомендуют проводить медикаментозное лечение перекрестного синдрома ПСХ/АИГ посредством назначения УДХК и иммуносупрессантов (III/C2). Трансплантация печени признана терапией выбора на поздних стадиях заболевания (III/A1).

IgG4-зависимый склерозирующий холангит

IgG4-ассоциированный холангит (IgG4-CX) — это относительно недавно описанное заболевание неутонченной этиологии, представляющее собой особую форму холангита, характеризующуюся преимущественным поражением внепеченочных желчных протоков и повышенным сывороточным уровнем IgG4, а также инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками стенок желчных протоков в сочетании с фибротическими изменениями в них, часто сопровождающуюся аутоиммунным панкреатитом (АИП) и хорошо отвечающую на противовоспалительную терапию кортикостероидами.

Особенно важным считается проведение дифференциальной диагностики между IgG4-CX и ПСХ, главным образом ввиду различий в прогнозе заболеваний и ответе на терапию кортикостероидами. В отличие от ПСХ, при котором первые признаки холестаза отмечаются у молодых мужчин в возрасте 30-40 лет, дебют IgG4-CX приходится на 50-60-летних. В подавляющем большинстве случаев IgG4-CX манифестирует механической желтухой, тогда как при ПСХ она обычно развивается на поздней стадии заболевания. IgG4-CX наиболее часто сочетается с АИП, а ПСХ — с воспалительным заболеванием кишечника (ЯК). Типичными признаками IgG4-CX являются повышение сывороточного уровня IgG4, инфильтрация IgG4-позитивными плазматическими клетками и хороший ответ на терапию кортикостероидами, что абсолютно не свойственно ПСХ.

Лечение IgG4-CX

По мнению экспертов EASL, терапией первой линии IgG4-CX являются кортикостероиды, так как назначение этих препаратов приводит к разрешению желтухи, улучшению биохимических показателей и обратному развитию стриктур. Полная ремиссия заболевания на фоне терапии кортикостероидами может развиваться уже к 3-му месяцу лечения. Одним из условий успешного применения иммуносупрессивных препаратов является максимально надежная верификация диагноза, направленная в первую очередь на исключение патологии, при которой данное лечение противопоказано.

Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз

Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (ДРВХ) 1-го и 2-го типа — острые холестатические заболевания, которые развиваются у подростков и лиц молодого возраста и являются доброкачественными формами ПСВХ 1-го и 2-го типа. К характерным проявлениям ДРВХ эксперты EASL относят периодическое обострение холестаза, желтухи и сильного зуда, которые полностью разрешаются через несколько недель или месяцев (III/C1). Течение ДРВХ 1-го типа может осложняться панкреатитом, а ДРВХ 2-го типа — патологией желчного пузыря. В настоящее время эффективная терапия ДРВХ не разработана. Современные методы лечения ДРВХ предполагают назначение УДХК и рифампицина, а также проведение наружного дренирования желчных протоков (III/C2).

Лекарственно-индуцированное холестатическое поражение печени

Рассматривая различные формы лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛИПП), эксперты EASL особое внимание уделили острому холестатическому ЛИПП, определив его как изолированное повышение уровня ЩФ в сыворотке крови (>2 верхних границ нормы) или снижение значений индекса АЛТ/ЩФ <2 (при этом значения обоих показателей, использованных для расчета указанного соотношения, превышают верхнюю границу нормы). В качестве сравнения в руководстве EASL приводятся также определения гепатоцеллюлярного и смешанного типа ЛИПП. Гепатоцеллюлярная форма ЛИПП характеризуется изолированным повышением АЛТ (>2 верхних границ нормы) или значением соотношения АЛТ/ЩФ >5, в то время как смешанный тип ЛИПП определяется только индексом АЛТ/ЩФ, уровень которого при данной патологии колеблется от 2 до 5. Подчеркивая клинические различия между типами ЛИПП, эксперты EASL отмечают, что прогноз при холестатическом поражении печени более благоприятный, чем при гепатоцеллюлярном повреждении. В качестве наиболее вероятных причин ЛИПП в руководстве EASL приводятся некоторые лекарственные препараты (табл. 3).

Таблица 3. Медикаменты, наиболее часто вызывающие холестатическое ЛИПП	
Гепатоцеллюлярный холестаз	Дуктулярный (протоковый) холестаз
Половые гормоны Карбамазепин, хлорпромазин Амоксициллин/клавуланат Триметоприм/сульфаметоксазол Эритромицин, кларитромицин Азатиоприн, циклоспорин Пропафенон, нифедипин Нестероидные противовоспалительные препараты Лекарственные травы	Аллопуринол Амоксициллин/клавуланат Азатиоприн Барбитураты Каптоприл Карбамазепин, сульпирид Клиндамицин Фенитоин Триметоприм/сульфаметоксазол Лекарственные травы

В руководстве EASL подчеркивается, что в настоящее время отсутствуют специфические диагностические тесты, позволяющие подтвердить или опровергнуть диагноз ЛИПП. В связи с этим диагностика ЛИПП требует клинического подтверждения, исключения других заболеваний и основывается на тщательном собранном медикаментозном анамнезе, анализе временной связи между приемом лекарственного средства и поражением печени.

Лечение холестатического ЛИПП

В руководстве EASL подчеркивается, что в настоящее время единственным эффективным методом лечения холестатического ЛИПП является быстрая отмена препаратов, спровоцировавших развитие заболевания, и проведение тщательного клинического и биохимического мониторинга (III/C2). В некоторых случаях явления гепатотоксичности протекают настолько тяжело, что могут привести к нетрудоспособности и даже угрожать жизни пациента. В таких ситуациях только отмены лечения недостаточно, необходимо обеспечить быстрое связывание остатков лекарственного препарата, выведение его из организма и максимальную защиту печени от повреждения. Достижение указанных целей возможно при проведении интенсивной дезинтоксикации и назначении УДХК. В руководстве приводятся данные, подтверждающие, что терапия УДХК оказывает положительное влияние на течение заболевания в 2/3 случаев. Есть также сообщения, описывающие эффективность кортикостероидов в лечении лекарственно-индуцированного холестаза. При неэффективности указанных методик может потребоваться проведение трансплантации печени.

Таким образом, несмотря на то что за последние несколько лет наши знания о холестатических заболеваниях печени значительно расширились, своевременная диагностика и лечение этих нозологий по-прежнему требуют от врачей всеобъемлющих знаний, а успешное ведение пациентов невозможно без пристального внимания и терпения. Опираясь на положения практических руководств, можно подобрать эффективную схему терапии практически любого холестатического заболевания печени, основная роль в медикаментозном лечении которого будет отведена УДХК или иммуносупрессантам.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.



Мощный антиоксидант Т-Триомакс: возможности применения в гепатологии

В комплексной фармакотерапии заболеваний печени традиционно используются как этиотропные лекарственные средства, так и препараты, которые влияют на различные патогенетические звенья поражения печени и способны улучшать структуру и функциональную активность гепатоцитов. Однако ввиду многофакторного патогенеза заболеваний печени у пациентов зачастую отмечаются нарушения функции и метаболизма не только самой печени, но и других жизненно важных органов и систем. Поэтому особое внимание ученых и практикующих врачей сегодня привлекают те лекарственные средства, которые обладают как собственно гепатопротекторным эффектом, так и общим органопротекторным действием. Именно таким препаратом является Т-Триомакс – мощный антиоксидант с гепатопротекторным, кардиопротекторным действием, который выпускается известной отечественной компанией «Фармацевтическая фирма «Дарница». Предлагаем читателям подробнее узнать о тех возможностях, которые открывает применение препарата Т-Триомакс перед врачами и пациентами с заболеваниями печени различной этиологии, а также при их сочетании с другой сопутствующей патологией.

Как работает Т-Триомакс?

Т-Триомакс представляет собой мощный антиоксидант, то есть относится к лекарственным средствам, ограничивающим избыточную активность процессов свободно-радикального окисления, которая сопровождает различную патологию, в первую очередь сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени, почек и нарушения обмена веществ. Действующим веществом препарата Т-Триомакс является морфолиниевая соль тиазотной кислоты, также хорошо известная врачам под названием тиотриазолин*. Основные эффекты морфолиниевой соли тиазотной кислоты проявляются на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях (В.М. Цыркунов и соавт., 2008) и связаны с наличием в его молекуле тиольной группы, придающей всей молекуле высокие восстановительные свойства и способность принимать от активных форм кислорода электроны. При этом сера в тиогруппе переходит из двух- в четырехвалентное неактивное состояние, а третичный азот молекулы связывает избыток ионов водорода. Кроме того, тиольная группа конкурирует за супероксид-радикал с цистеиновыми и метиониновыми фрагментами белков клеточной мембраны, органелл и ядра, препятствуя обратимой и необратимой модификации белковых молекул (А.В. Ткачев и соавт., 2012). Антиоксидантный эффект морфолиниевой соли тиазотной кислоты связан и с активацией антирадикальных ферментов – супероксиддисмутазы и каталазы, антиперекисного фермента глутатионпероксидазы. Применение морфолиниевой соли тиазотной кислоты также способствует экономии расхода эндогенного антиоксиданта токоферола (В.И. Козловский и соавт., 2007).

Морфолиниевая соль тиазотной кислоты блокирует окислительный стресс как на начальных этапах, так и в развернутой стадии. Мембраностабилизирующий эффект также обусловлен именно антиоксидантным эффектом препарата, в результате которого мембраны клеток в большей степени сохраняют свои физико-химические свойства: пластичность, текучесть, проницаемость, сохранение трансмембранного потенциала (Е.В. Голованова, И.А. Колечкина, 2012). Морфолиниевая соль тиазотной кислоты эффективно влияет на энергетический обмен клеток (кардиомиоцитов и гепатоцитов), снижает их потребность в кислороде, стабилизирует цитоплазматическую мембрану (В.М. Цыркунов и соавт., 2008). Благодаря выраженному антиоксидантному, противовоспалительному и противовоспалительному действию тиотриазолин* быстро нашел очень широкое применение в кардиологической практике в качестве средства метаболической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца и ее осложнениями (в частности, с инфарктом миокарда). Однако сегодня сфера клинического использования данного препарата существенно

расширилась и он успешно назначается врачами различных специальностей в терапевтической, неврологической, гастроэнтерологической практике.

Эффективность морфолиниевой соли тиазотной кислоты при различных заболеваниях печени

Т-Триомакс показан к применению в комплексном лечении хронического и алкогольного гепатита, фиброза и цирроза печени, поскольку оказывает мембраностабилизирующий, желчегонный, антиоксидантный, репаративный, и иммуномодулирующий эффекты. Кроме того, назначение препарата способствует уменьшению эндогенной интоксикации и воспалительного процесса в печени, подавляет цитолиз (А.В. Новицкая, В.И. Суховатенко, 2015). Оказывая антиоксидантный эффект, морфолиниевая соль тиазотной кислоты предотвращает разрушение гепатоцитов, снижает степень жировой инфильтрации и распространения центрлобулярных некрозов печени, способствует процессам репаративной регенерации гепатоцитов, нормализует в них белковый, углеводный, липидный и пигментный обмен (И.А. Мазур и соавт., 2005; В.М. Цыркунов и соавт., 2008; В.В. Дунаев и соавт., 2002). Следует отметить, что форма выпуска препарата Т-Триомакс в виде раствора для инъекций (1 мл раствора содержит 25 мг морфолиниевой соли тиазотной кислоты) делает его особенно востребованным при лечении в условиях стационара тех пациентов, у которых имеет место выраженная активность патологического процесса в печени.

Перечисленные клинико-фармакологические свойства морфолиниевой соли тиазотной кислоты были подтверждены в ходе клинических исследований у пациентов с заболеваниями печени различной этиологии, прежде всего с хроническими гепатитами. Установлено иммуномодулирующее влияние морфолиниевой соли тиазотной кислоты на иммунную систему, что делает его крайне перспективным в лечении вирусных гепатитов (И.А. Мазур и соавт., 2012). Так, на базе Гродненского гепатологического центра (Республика Беларусь) была изучена эффективность использования морфолиниевой соли тиазотной кислоты в комплексном лечении пациентов с таким серьезным в плане прогноза заболеванием, как хронический вирусный гепатит С. В ходе клинического исследования было показано, что у большинства пациентов применение препарата приводило к снижению уровня билирубина и трансаминаз (В.М. Цыркунов и соавт., 2008). Также была продемонстрирована эффективность морфолиниевой соли тиазотной кислоты при ее включении в комплексное лечение больных хроническими вирусными гепатитами В и С (М.А. Абдукадырова и соавт., 2007). Препарат быстрее, чем в группе контроля, устранял астено-вегетативные и диспептические

явления, боли в правом подреберье и ускорял нормализацию размеров печени. На фоне применения морфолиниевой соли тиазотной кислоты сокращалась длительность гиперферментемии, снижалось содержание общего билирубина и его фракций. Добавление морфолиниевой соли тиазотной кислоты к базисной терапии оказывало положительное влияние на динамику клинических проявлений болезни.

Еще одной из сфер потенциально широкого применения препарата Т-Триомакс по праву должна стать терапия пациентов с алкогольной болезнью печени, распространенность которой в мире и в Украине, к сожалению, растет с каждым годом. Морфолиниевая соль тиазотной кислоты может применяться как у пациентов с хроническим алкогольным гепатитом, так и у тех больных, у которых уже развился алкогольный цирроз печени. Высокая клиническая эффективность морфолиниевой соли тиазотной кислоты у пациентов с этими стадиями алкогольной болезни печени была продемонстрирована в клиническом исследовании, проведенном Е.В. Головановой и И.А. Колечкиной (2012) на базе Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы. Все больные, получившие курс лечения морфолиниевой солью тиазотной кислоты (20 дней), отметили улучшение самочувствия в виде уменьшения слабости, повышения аппетита, уменьшения выраженности исходно существующих диспепсических явлений. Наряду с регрессией клинической симптоматики была зафиксирована положительная динамика клинико-биохимической активности заболевания: значительное снижение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), а также снижение уровней билирубина и γ -глутамилтранспептидазы. Эффективность и безопасность морфолиниевой соли тиазотной кислоты также была подтверждена у пациентов с острым алкогольным гепатитом в ходе открытого рандомизированного клинического исследования (А.В. Ткачев и соавт., 2012): уже к 6-му дню лечения отмечалось существенное снижение выраженности болевого синдрома, уменьшались диспепсические явления и кожный зуд. К концу курса лечения (21 день) купировался астенический синдром. При лечении морфолиниевой солью тиазотной кислоты было зафиксировано статистически достоверное снижение уровня общего билирубина и фракции непрямого билирубина на 21-й день лечения; статистически достоверное снижение уровня АЛТ отмечалось уже на 6-е сутки лечения. В ходе этого исследования все больные с острым алкогольным гепатитом хорошо переносили лечение морфолиниевой солью тиазотной кислоты и ни у одного пациента не было зарегистрировано нежелательных явлений или побочных эффектов.

Особого внимания заслуживают и перспективы применения препарата Т-Триомакс в профилактике и лечении лекарственных поражений печени. В исследованиях*, которые уже проведены по данной проблеме к настоящему времени, были получены первые многообещающие результаты. Так, назначение морфолиниевой соли тиазотной кислоты пациенткам с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ), получавшим длительный курс антибиотикотерапии (которая, как известно, может оказывать отрицательное влияние на функциональное состояние печени), сопровождалось клинически выраженным гепатопротекторным эффектом. К концу лечения активность АСТ и АЛТ в группе пациенток, получавших морфолиниевую соль тиазотной кислоты, не отличалась от референтных значений, в то время как в группе больных, получавших только традиционную терапию ВЗОМТ, данные показатели по завершении лечения находились в пределах верхней границы нормы и в 2 раза превышали значения основной группы. Уровень общего билирубина в плазме крови в группе сравнения на 27% ($p < 0,05$) превышал таковой у пациенток, дополнительно получавших морфолиниевую соль тиазотной кислоты. Назначение морфолиниевой соли тиазотной кислоты как гепатопротектора позволило не только снизить интоксикационную нагрузку на печень, обусловленную как собственно воспалительным процессом в придатках матки, так и антибактериальными препаратами, но и в первую очередь повысить функциональную активность печени (Г.О. Гречканев, М.С. Чурикова, 2012).

Таким образом, применение гепатопротекторов с выраженными антиоксидантными свойствами (например, препарата Т-Триомакс) при поражениях печени различной этиологии является обоснованным с точки зрения универсальности механизмов патогенеза данной патологии. Морфолиниевая соль тиазотной кислоты, являющаяся действующим веществом препарата Т-Триомакс, представляет собой один из наиболее мощных современных антиоксидантов и цитопротекторов, способных предотвратить или уменьшить повреждение клеток путем стабилизации их энергетического обеспечения и снижения активности процессов свободно-радикального окисления. Т-Триомакс заслуживает пристального внимания врачей не только как эффективный и безопасный гепатопротектор, показанный к применению в составе комплексной терапии пациентами с заболеваниями печени, но и как метаболический препарат с более широкими органопротекторными возможностями. Эти его свойства особенно актуальны при ведении пациентов с различной сопутствующей патологией, например при сочетании заболевания печени с различными формами ишемической болезни сердца, нарушениями сердечного ритма и т.п. Назначение препарата Т-Триомакс пациентам со столь распространенной сочетанной патологией, несомненно, будет способствовать не только положительной динамике их клинических проявлений, но и даст возможность избежать необоснованной полипрагмазии благодаря реализации многоцелевого органопротекторного действия этого лекарственного средства.

Подготовила **Елена Терещенко**



* Примечание редакции: все данные, приведенные далее в статье, были получены в исследованиях оригинального препарата морфолиниевой соли тиазотной кислоты.

Ессенціалє® форте Н

є джерелом есенціальних фосфоліпідів
для відновлення клітин печінки*



по **2** капсули
під час їди** **3** рази
на добу **3** місяці¹



www.essentiale.ua

* Доведено в експериментальних дослідженнях.² ** Не розжовувати, запивати невеликою кількістю води. ¹ Інструкція для медичного застосування препарату Ессенціалє® форте Н. Наказ МОЗ України № 684 від 02.08.13. Р.П. № UA/8682/01/01. ² Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drozdik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Pharmacol Rep 2011; 63: 643–659.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів та для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Інформація подана скорочено. З повною інформацією можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату Ессенціалє® форте Н. Зберігати в недоступному для дітей місці. ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилинська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Неалкогольная жировая болезнь печени и риск будущих кардиоваскулярных событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
Дж. Таргер, Л. Бертолини, Ф. Поли и др. 10-11

Возможности репаративной терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей
В.М. Дудник 29

Глютеновый психоз:
подтверждение нового клинического состояния
Э. Лионетти, С. Леонарди, Ч. Франзонелло и др. 35

Кишечный микробиом и неалкогольная жировая болезнь печени: патогенетические взаимосвязи и коррекция пробиотиками
Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай, С.В. Гриднева 44-45

Патогенетичні аспекти клінічного перебігу хронічного панкреатиту:
роль про- і антиоксидантного статусу
Л.С. Бабінець, І.М. Галабіцька. 49,51

Возможности канцеропревенции с применением урсодезоксихолевой кислоты
И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди. 50-51

Оптимізація лікування хворих на хронічний біліарний панкреатит у поєднанні з ожирінням
Л.С. Бабінець, К.Ю. Кицай 64-65

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Новости Европейской гастроинтестинальной недели
Н.В. Харченко, И.Н. Скрыпник, И.А. Коруля и др. 12-13

Дифференцированное применение ингибиторов протонной помпы при кислотозависимой патологии
С.М. Ткач 16-17

Первичная профилактика рака желудка – приоритетная задача современной гастроэнтерологии
Н.В. Харченко 19

Синдром раздраженного кишечника:
новые подходы к спазмолитической терапии 20-21

Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – сравнительная эффективность и результаты применения декслансопрозола с модифицированным высвобождением
J.W. Frye, D.A. Peura 26-28

Болевой синдром при билиарной патологии:
механизмы развития и возможности коррекции
Н.В. Харченко 30-31

Современная концепция этиопатогенеза язвенной болезни и хирургические методы лечения осложненных гастродуоденальных язв
Н.Н. Велигоцкий 32-34

Синдром диспепсии: нові підходи до класифікації та оптимізація лікування
М.Ю. Зак 41-42

Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Роль эмпирической кислотосупрессивной терапии рабепразолом в диагностике та лікуванні ГЕРХ
В.Ю. Приходько, Д.Ю. Морєва 53-54

Алгоритм диагностики и лечения дисфункций билиарного тракта
Т.Е. Полунина 61-62

Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии
В.И. Боброва, О.Г. Шадрин, М.Ф. Денисова и др. 66-67

ГЕПАТОЛОГІЯ

Современные взгляды на диагностику и лечение холестатических заболеваний печени
М.Б. Щербинина 5-6

Мощный антиоксидант Т-Триомакс:
возможности применения в гепатологии 7

Гепатоцеллюлярная карцинома:
что можно сделать сегодня для ее ранней диагностики?
М.Б. Щербинина, М.В. Патратий 22-24

Выбор оптимальных гепатопротекторов:
практические аспекты
О.Я. Бабак 36-37

Современные взгляды на диагностику и лечение сосудистых заболеваний печени (по материалам рекомендаций EASL и AASLD) 38-39

Лечение гепатита С:
антифибротическая и антипролиферативная активность интерферона
И.А. Зайцев 46-48

Эффективность и безопасность использования бопревира в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином для лечения больных гепатитом С: украинский опыт
И.А. Зайцев, Д.С. Паниева, А.Б. Архипенко и др. 55-57

Конгрес Американої асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD): останні досягнення сучасної гепатології
Е.Г. Манжалій, О.М. Бака 58-59

Эозинофильная инфильтрация печени – возможное лекарственное поражение на фоне применения монтелукаста
М.Б. Щербинина 68-69

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Сучасна лабораторна діагностика вірусних гепатитів
В.С. Копча, О.Я. Кадубець 70



16-17
червня
2016 р.
Україна,
м. Дніпропетровськ

Науково-практична конференція з міжнародною участю:
«IV наукова сесія Інституту гастроентерології
НАМН України. Новітні технології в теоретичній
та клінічній гастроентерології»

Значне поширення патології органів травлення, пов'язане з порушенням екології, режиму харчування, стресовими ситуаціями, якістю продуктів харчування, обумовлює гостру необхідність широкої дискусії щодо проблем розвитку гастроентерологічної науки і практики.

Наукова програма заходу охоплює питання:

- епідеміології захворювань органів травлення;
- етіології та патогенезу (зокрема, експериментальні дослідження);
- профілактики, діагностики та лікування (у т. ч. хірургічного) захворювань органів травлення;
- дитячої гастроентерології;
- міждисциплінарного підходу до вирішення проблеми;
- нутриціології, дієтології та лікувального харчування.

Планується участь провідних вчених України та зарубіжних колег.

Конференція буде працювати в режимі пленарних і секційних засідань, сателітних симпозіумів, у т. ч. у формі дискусійної панелі, клінічних розборів, консиліумів.

Участь у конференції безкоштовна.

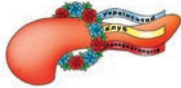
До проведення конференції приурочено видання збірника наукових праць «Гастроентерологія» № 2 (60). Роботи в збірнику публікуватимуться безкоштовно. Правила оформлення статей дивіться на сайті інституту gastro.org.ua в розділі: Збірник «Гастроентерологія».



Конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які відбудуться в 2016 р.

Більш детальна інформація про конференцію буде розміщена на сайті інституту – gastro.org.ua

АНОНС



Европейский и Украинский Клуб панкреатологов,
Каролинский университет (Швеция),
Украинская Гастроэнтерологическая Ассоциация,
Национальный Институт хирургии и трансплантологии им А.А. Шалимова,
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, НМАПО
им. П.Л. Шупика, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
(г. Красный Лиман)

приглашают Вас принять участие

в Европейском Мастер-курсе по панкреатологии
для гастроэнтерологов, терапевтов, семейных врачей, хирургов,
эндоскопистов, онкологов, диетологов,

который состоится

26-27 мая 2016 г. в Киеве

Лекции и клинические разборы будут проводить ведущие профессора из стран Европы (Германии, Швеции, Великобритании, Венгрии), из Украины и Беларуси.

В рамках обучающего курса будут освещены вопросы диагностики, консервативного, эндоскопического и хирургического лечения острого и хронического панкреатита, кист, опухолей поджелудочной железы. Отдельные лекции будут посвящены диетологии, диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Вся представленная информация основана на результатах доказательных исследований.

Основные направления

- Острый и хронический панкреатит
- Ферментная заместительная терапия
- Опухоли и кисты поджелудочной железы
- Современные методы диагностики патологии поджелудочной железы
- Питание при различной патологии поджелудочной железы
- Консервативное, эндоскопическое и хирургическое лечение заболеваний поджелудочной железы
- Хирургическая панкреатология
- Комплексный подход к лечению осложнений заболеваний поджелудочной железы

Международные рекомендации по диагностике и лечению различных заболеваний поджелудочной железы

Курс организован совместно со встречей Украинского Клуба панкреатологов. Участники получают сертификаты, подтверждающие прохождение Европейского курса по панкреатологии.

Приглашаем к участию спонсоров.

По вопросам участия:

Президент Украинского Клуба панкреатологов профессор Наталья Борисовна Губергриц: profnbg@m.ail.ru
Исполнительный директор Украинского Клуба панкреатологов

доцент, кандидат медицинских наук Алексей Николаевич Агибалов +38 050 368 0266

Технический организатор ООО «Ворлдсервис групп» Нина Дзуенко +38 067 209 69 07

Президент Украинского Клуба панкреатологов

Н.Б. Губергриц

Неалкогольная жировая болезнь печени и риск будущих кардиоваскулярных событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время является наиболее распространенной патологией в гепатологической практике. НАЖБП представляет собой клинико-патологический синдром, тесно коррелирующий с висцеральным ожирением, дислипидемией, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом (СД) 2 типа. Это позволяет считать НАЖБП одним из проявлений метаболического синдрома (МС).

Поскольку МС является достоверным предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), можно предположить, что пациенты с НАЖБП могут иметь повышенный кардиоваскулярный риск, а сама НАЖБП может повышать риск ССЗ в большей степени, чем отдельные компоненты МС. В недавно проведенных срезовых исследованиях было четко продемонстрировано, что по сравнению с лицами без НАЖБП у пациентов с данной патологией помимо других признаков МС отмечается значительное утолщение стенки сонных артерий. Однако толщина стенки сонных артерий является маркером только раннего генерализованного атеросклероза, и пока неизвестно, обуславливает ли НАЖБП значительное повышение риска будущих кардиоваскулярных событий.

Целью настоящего исследования, проведенного на крупной выборке пациентов с СД 2 типа (популяции, отличающейся очень высокой распространенностью МС и ассоциированных состояний, таких как НАЖБП), было оценить прогностическую значимость НАЖБП в отношении кардиоваскулярных событий и доказать, что эта взаимосвязь не зависит от традиционных факторов риска и других компонентов МС.

Материалы и методы

В анализ включили пациентов – участников проспективного наблюдательного исследования Valpolicella Heart Diabetes Study, первичной целью которого было изучить взаимосвязь между СД 2 типа и впервые выявленными хроническими сосудистыми осложнениями. В исследовании участвовали пациенты с СД 2 типа (n=2103) без ССЗ на момент включения, которые не злоупотребляли алкоголем и не имели других причин хронической болезни печени (вирусный, аутоиммунный гепатит, лечение гепатотоксическими препаратами и др.) по данным анамнеза, лабораторных и визуализирующих исследований. Каждые 4-6 мес пациенты проходили рутинное обследование, включавшее контроль гликемии и хронических диабетических осложнений.

В среднем в течение 5 лет наблюдения у 248 пациентов были диагностированы нефатальная ишемическая болезнь сердца (ИБС – инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование или коронарная ангиопластика), ишемический инсульт или кардиоваскулярная смерть. Этих больных («случаи») сравнили с 496 случайно отобранными пациентами аналогичного пола и возраста без ССЗ (контроль). У всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Оцениваемые кардиоваскулярные исходы включали кардиоваскулярную смерть, нефатальный ишемический инсульт и нефатальную ИБС. Клинические конечные точки не включали стенокардию, «немую» ИБС и ишемические изменения на электрокардиограммах без соответствующих клинических симптомов.

При включении в исследование у большинства пациентов (86,3%) отмечались нормальные уровни печеночных ферментов – аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гамма-глутамил-трансферазы (ГГТ) (10-35 и 10-50 ЕД./л для женщин и мужчин соответственно). Известно, что у больных СД с НАЖБП уровни аминотрансфераз могут быть повышенными или нормальными независимо от стеатоза. У всех пациентов были получены отрицательные результаты тестов на вирусные гепатиты В и С. Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда. Гликозилированный

гемоглобин (HbA_{1c}) определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Экскрецию альбумина с мочой оценивали по отношению альбумин/креатинин с использованием иммунонефелометрического метода; микро- и макроальбуминурию определяли как отношение альбумин/креатинин $\geq 2,5$ и ≥ 25 мг/ммоль соответственно.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали путем деления показателя веса (кг) на показатель роста в квадрате (м²). Окружность талии измеряли в положении стоя на уровне пупка. Систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление измеряли с помощью стандартного ртутного манометра. Информацию по употреблению алкоголя и другим характеристикам образа жизни получали с помощью опросника. На момент включения большинство участников воздерживались от употребления алкоголя (75%) или употребляли его в минимальных количествах (<20 г/сут; 16,3%), и только 8,7% пациентов употребляли в среднем 50 г алкоголя в сутки.

МС определяли по критериям, предложенным для взрослых пациентов Национальной образовательной программой по холестерину (АТР III). В соответствии с этим определением у пациента с СД 2 типа МС

диагностируется при наличии по крайней мере 2 признаков из следующих: окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин; триглицериды $\geq 1,70$ ммоль/л; холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,28 ммоль/л у женщин или гиполипидемическая терапия; АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. или антигипертензивная терапия.

У всех пациентов для подтверждения стеатоза печени проводили ультразвуковое исследование с использованием линейного датчика 3,5 МГц. Стеатоз диагностировали при наличии соответствующих эхо-признаков, таких как диффузная гиперэхогенность печени по отношению к селезенке, ослабление эхо-сигнала, плохая визуализация внутрипеченочных структур.

Результаты

В течение 5 лет наблюдения было зарегистрировано 248 кардиоваскулярных событий, в том числе 142 случая нефатальной ИБС (101 инфаркт миокарда, 41 аортокоронарное шунтирование коронарной артерии/чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика), 29 нефатальных ишемических инсультов и 77 летальных исходов, обусловленных кардиоваскулярными событиями.

Клинические и биохимические характеристики пациентов представлены в таблице 1. Учитывая дизайн исследования, пациенты с ССЗ («случаи») и участники без ССЗ (контроль) практически не отличались по полу и возрасту. МС и все его отдельные компоненты чаще наблюдались у пациентов с ССЗ. Кроме того, у последних отмечались значительно более высокие уровни печеночных ферментов и несколько более высокий уровень HbA_{1c}. По длительности диабета, уровню ХС ЛПНП и анамнезу курения группы не различались. Из числа пациентов, принимавших пероральные гипогликемические препараты (в целом 62%), примерно треть больных получали производные сульфонилмочевины в монотерапии, остальные пациенты – в комбинации с метформином без существенных различий между группами. Тиазолидиндионы не получал ни один из участников исследования. Относительное количество больных, принимавших антигипертензивные препараты, было выше в группе ССЗ (72 vs 58% в контрольной группе), тогда как по использованию гиполипидемических (около 35%) и антитромбоцитарных препаратов (около 50%) группы не различались. Примечательно, что пациентов с НАЖБП было значительно больше среди больных, у которых впоследствии диагностировались ССЗ, и эта зависимость была достоверной как для женщин, так и для мужчин.

Распространенность НАЖБП в исследованной популяции была ожидаемо высокой – 75%. По сравнению с участниками без НАЖБП пациенты с НАЖБП в среднем были старше (p<0,001), имели более высокие уровни печеночных ферментов (p<0,001) и тенденцию к большей длительности диабета (p=0,064). МС и все его компоненты достоверно чаще наблюдались у пациентов с НАЖБП (p<0,001). По полу, статусу курения, уровням ХС ЛПНП, HbA_{1c} и антидиабетической терапии группы пациентов с НАЖБП и участников без НАЖБП не различались.

Как показано в таблице 2, в одномерном регрессионном анализе НАЖБП, МС, возраст, пол, анамнез курения, уровни HbA_{1c}, ГГТ и других печеночных ферментов (данные не приведены) достоверно ассоциировались с повышенным риском развития ССЗ, тогда как концентрация ХС ЛПНП, длительность диабета и использование лекарственных препаратов на этот риск не влияли. В многомерных регрессионных анализах выявленная взаимосвязь между наличием НАЖБП и развитием ССЗ практически не изменялась с учетом пола и возраста (модель 1), а также при дополнительной поправке на анамнез курения, длительность диабета, уровни HbA_{1c}, ХС ЛПНП, ГГТ и использование препаратов. Дополнительная поправка на наличие МС ослабила,

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов (n=744)			
Характеристика	Пациенты без ССЗ (контроль)	Пациенты с ССЗ («случаи»)	p
n	496	248	-
Мужской пол (%)	62	62	n/z
Возраст, лет	65±3	66±4	n/z
ИМТ, кг/м ²	26±3	29±4	<0,001
Окружность талии, см	93±13	101±14	<0,001
Длительность диабета, лет	13±3	14±3	n/z
Пероральные гипогликемические препараты, %	61,9	63,3	n/z
Только инсулинотерапия, %	12	14	n/z
Курильщики, %	20	22	n/z
САД, мм рт. ст.	124±13	131±15	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	79±12	83±10	<0,001
HbA _{1c} , %	6,9±0,8	7,2±0,9	0,059
Триглицериды, ммоль/л	1,24±0,6	1,62±0,9	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,39±0,3	1,25±0,4	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,29±0,4	3,27±0,5	n/z
АСТ, ед./л	20±10	26±12	<0,01
АЛТ, ед./л	23±12	33±14	<0,001
ГГТ, ед./л	27±14	38±16	<0,001
Микроальбуминурия, %	20	23	n/z
МС по критериям АТР III, %	52	73	<0,001
НАЖБП, %	56	94	<0,001
Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Н/з – разница статистически не значима.			

Таблица 2. Одномерный и многомерные логистические регрессионные анализы факторов, связанных с впервые выявленными кардиоваскулярными событиями у пациентов с СД 2 типа				
Факторы	Одно-мерный анализ	Много-мерная модель 1	Много-мерная модель 2	Много-мерная модель 3
НАЖБП				
ОР	1,91	1,9	1,84	1,53
95% ДИ	1,4-2,2	1,4-2,2	1,4-2,1	1,1-1,7
p	0,001	0,001	0,001	0,02
МС по критериям АТР III				
ОР	1,64	1,64	1,62	1,58
95% ДИ	1,3-2,5	1,3-2,3	1,3-2,1	1,3-2
p	0,001	0,001	0,001	0,01
Возраст				
ОР	1,14	1,13	1,13	1,12
95% ДИ	1,07-1,16	1,07-1,14	1,07-1,14	1,06-1,14
p	0,001	0,001	0,001	0,001
Пол				
ОР	1,50	1,48	1,46	1,46
95% ДИ	1,2-2	1,2-2	1,2-1,9	1,2-1,9
p	0,001	0,001	0,001	0,001
Длительность диабета				
	1,08	н/з	н/з	н/з
	0,8-1,3	н/з	н/з	н/з
	н/з	н/з	н/з	н/з
HbA _{1c}				
ОР	1,51	1,46	н/з	н/з
95% ДИ	1,1-4,9	1,02-4,2	н/з	н/з
p	0,02	0,05	н/з	н/з
Курение				
ОР	1,44	1,42	1,40	1,40
95% ДИ	1,1-2,0	1,1-2,0	1,1-1,9	1,1-1,9
p	0,01	0,01	0,01	0,01
ХС ЛПНП				
ОР	1,18	н/з	н/з	н/з
95% ДИ	0,9-1,4	н/з	н/з	н/з
p	н/з	н/з	н/з	н/з
ГГТ				
ОР	1,42	1,40	1,27	н/з
95% ДИ	1,1-2,0	1,1-1,9	1,05-1,7	н/з
p	0,001	0,001	0,01	н/з
Прием препаратов				
ОР	1,0	н/з	н/з	н/з
95% ДИ	0,7-1,2	н/з	н/з	н/з
p	н/з	н/з	н/з	н/з
Примечание: модель 1 – с поправкой на пол и возраст; модель 2 – с дополнительной поправкой на статус курения, длительность диабета, уровни HbA _{1c} , ХС ЛПНП, ГГТ, прием препаратов (гипогликемических, антигипертензивных, гиполипидемических, антитромбоцитарных); модель 3 – с дополнительной поправкой на наличие МС или НАЖБП (для первых двух переменных в таблице) или дополнительной поправкой на наличие МС и НАЖБП (для остальных переменных); н/з – разница статистически не значима.				

но не нивелировала эту взаимосвязь (модель 3). В регрессионной модели с поправкой на все оцениваемые факторы наличие МС, старший возраст и курение также независимо ассоциировались с повышенным риском развития ССЗ. Практически идентичные результаты были получены в моделях, также учитывающих соотношение АСТ/АЛТ, и в моделях, в которые одновременно включались концентрации АСТ, АЛТ и ГГТ (данные не приведены). После поправки на НАЖБП и другие потенциальные вмешивающиеся факторы ни один печеночный фермент самостоятельно не проявлял независимой корреляции с риском развития ССЗ. В моделях, в которых отдельные компоненты МС включались как категориальные или непрерывные переменные (вместо МС как единого синдрома), только артериальная гипертензия и дислипидемия (в обоих случаях $p=0,001$) наравне в возрастом, курением и наличием НАЖБП продемонстрировали независимую корреляцию с ССЗ. Исключение участников, употреблявших алкоголь в небольших или умеренных/больших количествах, не изменило выявленную ассоциацию между НАЖБП и риском ССЗ (ОР 1,62; 95% ДИ 1,2-1,9; $p=0,01$).

Обсуждение

Результаты настоящего проспективного исследования подтвердили, что у пациентов с СД 2 типа наличие НАЖБП ассоциируется с повышенным риском последующих кардиоваскулярных событий. Важно, что эта взаимосвязь не зависит от классических факторов риска, уровней печеночных ферментов и МС – высокоатерогенного состояния, тесно коррелирующего с НАЖБП. Полученные данные согласуются с результатами предыдущих проспективных исследований, в которых повышенные уровни печеночных ферментов (в особенности ГГТ) как суррогатный маркер НАЖБП достоверно ассоциировались с развитием кардиоваскулярных осложнений как у больных с СД 2 типа, так и у пациентов без диабета. В частности, в финском исследовании, включившем 14874 мужчин и женщин среднего возраста, умеренно повышенные уровни ГГТ независимо ассоциировались с повышенным риском инсульта (P. Jousilahti et al., 2000). В популяции 7613 британских мужчин среднего возраста, находившихся под наблюдением в среднем 11,5 лет, повышенные уровни ГГТ были независимым предиктором значительно повышенного риска смерти от всех причин и вследствие ССЗ (G. Wannamethee et al., 1995). В проспективном исследовании, включившем 132 пациента с верифицированной по данным биопсии НАЖБП, после 18 лет наблюдения ССЗ были второй по распространенности причиной смерти, уступая только злокачественными новообразованиям (C.A. Matteoni et al., 1999). В срезовых исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с НАЖБП (как с СД, так и без диабета) отмечаются значительное утолщение стенки сонных артерий и повышенная распространенность каротидных атеросклеротических бляшек (G. Targher et al., 2004; A. Brea et al., 2005; Volzke H. et al., 2005).

Биологические механизмы, посредством которых НАЖБП ускоряет атеросклероз, остаются малоизученными. Результаты настоящего исследования указывают на то, что у пациентов с СД 2 типа взаимосвязь между НАЖБП и повышенным кардиоваскулярным риском наиболее вероятно отражает глобальный атерогенный эффект свойственного МС фенотипа, прежде всего артериальной гипертензии и дислипидемии (данные многомерных анализов). Однако поскольку НАЖБП коррелировала с кардиоваскулярными событиями независимо от МС и классических факторов риска, очевидно участие и других атерогенных механизмов. К сожалению, прямое определение инсулинорезистентности в исследовании не осуществлялось. Недавно полученные доказательства свидетельствуют о том, что определение МС по критериям АТР III имеет низкую чувствительность в выявлении пациентов с инсулинорезистентностью. С другой стороны, в многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что инсулинорезистентность является предиктором кардиоваскулярных событий и играет ведущую роль в развитии неблагоприятных клинических исходов у пациентов с НАЖБП. Следовательно, НАЖБП в ее более поздних формах может быть стимулом для дальнейшего усугубления общей инсулинорезистентности и дислипидемии, таким образом ускоряя атеросклероз. Эта гипотеза отчасти подтверждается результатами ряда проспективных исследований, показавших, что повышенные уровни печеночных ферментов являются независимым предиктором развития СД 2 типа и других компонентов МС. Еще один атерогенный механизм, связанный с НАЖБП и повышенным риском ССЗ, может быть

обусловлен окислительным стрессом и субклиническим воспалением, которые, предположительно, способствуют прогрессированию простого стеатоза в более поздние формы НАЖБП. Активные формы кислорода, образующиеся при стеатоз-стимулированном окислении жирных кислот, вызывают повреждение гепатоцитов и высвобождение провоспалительных цитокинов. Это замыкает порочный круг повреждения печени при НАЖБП и создает новые атерогенные стимулы при и без того высокоокислительном и провоспалительном состоянии, характерном для МС. Недавно было установлено, что у пациентов без диабета НАЖБП статистически значимо ассоциируется с нарушенной фибринолитической активностью, повышенными уровнями С-реактивного белка и фибриногена в плазме; эта взаимосвязь не зависела от возраста, ИМТ, артериального давления, липидного профиля и инсулинорезистентности.

Потенциальным механизмом, связывающим НАЖБП и ССЗ, также может быть снижение плазменных уровней адипонектина – секретируемого жировой тканью цитокина, обладающего антиатерогенными свойствами. Так, известно, что у пациентов с ожирением гипoadипонектинемия тесно коррелирует с НАЖБП. Имеются также доказательства в пользу того, что НАЖБП может ускорять атерогенез вследствие нарушенного метаболизма липопротеинов. При НАЖБП отмечается значительное снижение синтеза аполипопротеина В-100 в печени, ограничивающего скорость образования ЛПВП и выведения липидов из гепатоцитов. Постпрандиальные ответы аполипопротеина В-100 у таких больных плоские и диссоциированы от сопутствующих постпрандиальных повышений триглицеридов. Нарушения сборки ЛПВП, являющиеся значимым фактором естественного течения НАЖБП, могут способствовать повышению уровней атерогенных ремнантных частиц, богатых триглицеридами и холестерином. У пациентов с НАЖБП также могут отмечаться повышенные уровни атерогенных малых плотных частиц ЛПНП.

Поскольку биопсия в настоящем исследовании не проводилась, нельзя исключить возможность дифференцированной взаимосвязи между различными стадиями НАЖБП и риском ССЗ. В работе других авторов было продемонстрировано, что тяжесть гистологических изменений печени у пациентов с НАЖБП достоверно коррелирует с увеличением количества компонентов МС, утолщением стенки сонных артерий и нарушением потокзависимой вазодилатации. Результаты проведенного исследования имеют большую ценность для клинической практики и здравоохранения в целом. Пациентов с СД 2 типа, имеющих также НАЖБП, следует относить к популяции с высоким кардиоваскулярным риском. Случайное выявление НАЖБП по данным ультразвукового исследования у таких больных может указывать не только на риск прогрессирования хронической болезни печени, но и на наличие множественных сопутствующих факторов кардиоваскулярного риска, что обуславливает необходимость всестороннего обследования и назначения соответствующего лечения. На сегодня не известно, может ли лечение, направленное на уменьшение выраженности НАЖБП, предотвращать развитие ССЗ. Однако следует отметить, что вмешательства, доказанно эффективные в профилактике кардиоваскулярных событий у пациентов с СД 2 типа, в том числе снижение веса и прием препаратов, повышающих чувствительность к инсулину, также могут улучшать течение НАЖБП. Проведение сонографии для диагностики НАЖБП всем участникам исследования, низкое потребление алкоголя и отсутствие экспозиции гепатотоксических химических и вирусных агентов в исследованной популяции повышают достоверность полученных данных.

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на то, что у пациентов с СД 2 типа НАЖБП ассоциируется с повышенным риском последующих кардиоваскулярных событий независимо от классических факторов риска, уровней печеночных ферментов и наличия МС. Представляется целесообразным дальнейшее изучение связи между НАЖБП и ССЗ на более крупных выборках, включающих как больных СД, так и пациентов без гликемических нарушений.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

Targher G., Bertolini L., Poli F. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. Diabetes. 2005 Dec; 54 (12): 3541-3546.

Перевел с англ. Алексей Терещенко



Н.В. Харченко, член-корреспондент НАМН України, д. мед. н., професор,
И.Н. Скрипник, д. мед. н., професор, **И.А. Коруня**, к. мед. н., **И.Я. Лопух**, кафедра гастроентерології, дієтології та ендоскопії
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Новости Европейской гастронедеи



24-28 октября 2015 г. в Барселоне (Испания) традиционно состоялась Европейская гастронедеа (UEG Week Barcelona 2015), организатором проведения которой стала Объединенная европейская гастроэнтерологическая федерация (UEGF). В рамках многочисленных параллельных сессий и симпозиумов выступили ведущие ученые Европы и мира, были обговорены проблемы патологии всех отделов пищеварительной системы, достижения и дальнейшие направления развития диагностической и лечебной эндоскопии органов пищеварения. В этой публикации мы продолжаем освещать некоторые из услышанных докладов.



Н.В. Харченко

Продолжение. Начало в №4 2015 г.

Хронические заболевания печени

Эффективность эластографии сдвиговой волны (SWE) при использовании техники ElastPQ у пациентов с хроническим гепатитом была проанализирована в докладе **R.G. Mare, I. Sporea и соавт. (Тимишоара, Румыния)**. В исследовании сравнивалась эффективность SWE с использованием техники ElastPQ и стандартной эластографии (Fibroscan) при оценке степени фиброза печени у пациентов с различными хроническими заболеваниями печени (вирусный гепатит В и С, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), алкогольная болезнь печени (АБП), холестатическая болезнь печени). Результаты исследования показали значительно более высокую эффективность ElastPQ в оценке цирроза, чем фиброза печени: достоверность 93,3% vs 82% ($p=0,03$).

Оценка фиброза печени с помощью SWE у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В была приведена в докладе **J. Ye, Y. Wu и соавт. (Китай)**. Основываясь на данных исследования, включавшего 248 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), авторы сделали вывод о том, что SWE имеет хорошую ценность при оценке фиброза печени у данной категории пациентов. При этом они отметили, что данные SWE могут искажаться в зависимости от индекса массы тела пациента, уровня ГГТП и билирубина в сыворотке крови.

A. Carroon, S. Quarta и соавт. (Италия) рассказали о роли ингибитора протеазы SERPINB3 в регуляции белков семейства WNT в моноцитах. Недавние публикации показали, что WNT-путь регулирует активацию и дифференциацию стволовых клеток печени. Дисрегуляция этого пути связана с развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Целью данного исследования была оценка роли SERPINB3 в модуляции Notch WNT сигнального пути в макрофагах. Результаты показали увеличение жизнеспособности моноцитов человека на 30% на 7 день при добавлении SERPINB3. Также в моноцитах, стимулированных SERPINB3, отмечалось значительное повышение регуляции WNT-1. Таким образом, SERPINB3 предотвращает естественную гибель клеток первичных моноцитов человека *in vitro*. Предполагается, что SERPINB3 может влиять на стволовые клетки печени путем регуляции WNT сигнального пути.

M. Niriella, N. Cato (Шри-Ланка) представили популяционное когортное длительное исследование по изучению заболеваемости и факторов риска развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) среди взрослого городского населения Шри-Ланки. Целью данного исследования была оценка заболеваемости и выявление факторов риска НАЖБП после 7-летнего наблюдения за этой популяцией. Выявлено, что ежегодная заболеваемость НАЖБП в указанной группе населения составляет 6,6% и связана с наличием метаболического синдрома, а также полиморфизмом генов PNPLA3 и PPP1R3B.

Участие тирозинкиназного рецептора MERTK в фиброгенезе при НАЖБП обсуждалось в докладе **G. DiMaira, S. Petta (Италия)**. НАЖБП включает спектр заболеваний печени от стеатоза до НАСГ с последующим прогрессированием в фиброз, цирроз печени (ЦП) и ГЦК. Ассоциацией геномных исследований (GWAS) были идентифицированы некоторые генетические

факторы, обуславливающие тяжесть прогрессирования НАЖБП. Однако их определения по-прежнему недостаточно, чтобы точно прогнозировать риск прогрессирования НАЖБП. Цель настоящего исследования заключалась в оценке возможной роли MERTK (тирозинкиназный рецептор, обладающий онкогенными свойствами, который часто экспрессируется при различных злокачественных опухолях в фиброгенезе) при НАЖБП. Генетические анализы проводились на образцах от больных, перенесших биопсию печени при подозрении на НАСГ без тяжелого ожирения. Было обнаружено, что MERTK rs4374383 AA генотип связан с более низким уровнем клинически значимого фиброза у пациентов с НАЖБП, и этот полиморфизм связан со снижением экспрессии MERTK. Также показано, что экспрессия MERTK коррелирует с тяжестью фиброза. Эти данные убедительно свидетельствуют, что MERTK может играть важную роль в процессе фиброгенеза, но необходимы дополнительные исследования, чтобы охарактеризовать этот путь в патогенезе НАЖБП.



X. Zhang, W. Wang (Гонг Конг) показали, что хемокин CXCL10 является ключевым медиатором воспаления в развитии НАСГ и опосредует повреждение аутофагосомально-лизосомальной системы путем дисфункции лизосом при стеатогепатите. Аутофагосомально-лизосомальная система играет решающую роль в прогрессировании НАСГ. Однако неясно, регулирует ли CXCL10 аутофагосомально-лизосомальную систему при НАСГ. Целью исследования было изучение механизмов повреждения аутофагосомально-лизосомальной системы при НАСГ, индуцированном CXCL10. Результаты исследования впервые продемонстрировали, что CXCL10 ингибирует процесс аутофагии путем повреждения лизосом. CXCL10-индуцированное нарушение функции лизосом вызывает развитие стеатогепатита в эксперименте через дисфункцию митохондрий и накопление убиквитина.

Геномные мутации и пути, определенные с помощью секвенирования экзона у пациентов с НАЖБП-ассоциированной ГЦК рассматривались в докладе **J. Yu, J. Shen (Гонг Конг)**. Эпидемиологические исследования показали, что ожирение и связанная с ним НАЖБП способствуют развитию ГЦК. Авторы задались целью определить генетические механизмы развития ГЦК, связанной с ожирением. В результате были выявлены мутации CEL и hRas, которые играют важную роль в развитии НАЖБП-ассоциированного гепатоцеллюлярного канцерогенеза.

Смертность от заболеваний печени в Великобритании выше, чем в большинстве других европейских стран. **H. Otete, E. Orton (Лондон, Великобритания)** описали закономерности использования ресурсов здравоохранения для больных с алкогольным ЦП с целью выявления факторов, которые могут быть полезны в ранней идентификации пациентов из группы риска. Результаты показывают, что путем мониторинга медицинской посещаемости можно выявить больных, у которых может развиваться алкогольный ЦП, и, следовательно, вмешаться на более ранней стадии заболевания.

M. Rapp, T. Tornai (Венгрия) рассмотрели персепсин как новый биомаркер в диагностике и прогнозе бактериальной инфекции при ЦП. Бактериальные инфекции являются частыми осложнениями цирроза со значительным уровнем смертности. При ранней диагностике большое значение имеют как клинические, так и лабораторные методы исследования. Цель проведенного исследования состояла в оценке и сравнении диагностической и прогностической ценности уровней персепсина, С-реактивного белка и прокальцитонина в сыворотке крови при бактериальных инфекциях у больных с ЦП. Результаты показали, что персепсин является новым информативным биомаркером для определения степени тяжести инфекции при ЦП, настолько же эффективным, как и прокальцитонин. Тем не менее оценки по печеночным шкалам и определение уровня острофазовых белков (в частности, прокальцитонина) являются наиболее подходящими методами для прогнозирования краткосрочной смертности.

Спонтанный перитонит является наиболее распространенным инфекционным осложнением ЦП. Целью исследования **M. Gravito-Soares, E. Gravito-Soares (Португалия)** было определение факторов риска и прогноз заболевания при спонтанном грибковом перитоните (СГП). Несмотря на небольшую распространенность, по мнению авторов, СГП является тяжелым осложнением ЦП, вызывающим высокую смертность. Уровень лактатдегидрогеназы в асцитической жидкости, количество лейкоцитов и мочевины сыворотки крови, инвазивные процедуры и более длительная госпитализация, очевидно, являются факторами риска для СГП. Учитывая только культуру асцитической жидкости для дифференциальной диагностики спонтанного бактериального перитонита (СБП) и СГП, клиническая картина имеет решающее значение для ранней диагностики и лечения.

Доклад **T. Salman, G. El-Azab (Египет)** был посвящен влиянию различных терапевтических методик на системную, почечную и печеночную гемодинамику у больных ЦП с СБП, который является основным фактором риска развития гепаторенального синдрома (ГРС). У трети пациентов с СБП развивается ГРС, несмотря на лечение нефротоксическими антибиотиками. Инфузии альбумина

способны предотвратить нарушение функции почек и снизить смертность у пациентов с высоким риском развития СБП. Тем не менее альбумин стоит дорого, имеет ограниченный запас и потенциальный риск передачи инфекции. Авторы рассматривают другие терапевтические методики для лечения таких пациентов. Показано, что применение терлипрессина, либо низких доз альбумина в сочетании с терлипрессином или мидодрином можно использовать в качестве терапевтической альтернативы стандартным дозам альбумина у пациентов группы высокого риска развития ГРС при СБП.

Вопросу метаболизма в головном мозге у больных с минимальной печеночной энцефалопатией (МПЭ) на 3,0-Тл МРТ был посвящен доклад **K. Sawara, Y. Kooka (Япония)**. Как известно, МПЭ, являясь клинической проблемой у больных ЦП, включающей когнитивную дисфункцию и плохие навыки вождения, приводит к снижению качества жизни пациента. Изменения метаболизма головного мозга были зарегистрированы у больных с выраженной печеночной энцефалопатией. Тем не менее эти патологические изменения остаются не исследованными у пациентов с МПЭ. Целью данного исследования была оценка изменения метаболизма головного мозга у больных МПЭ с использованием магнитно-резонансной спектроскопии (MRS) высокого разрешения (3Тл). Показано, что у больных с МПЭ наблюдалось выраженное увеличение уровня мозгового глутамина и существенное снижение уровня мозгового миоинозитола, в то время как уровень аммиака в крови не отличался от такового у пациентов без МПЭ. Эти данные доказывают, что нарушения обмена веществ в головном мозге при МПЭ аналогичны тем, что наблюдаются у больных с выраженной печеночной энцефалопатией. Таким образом, количественное определение этих показателей с использованием MRS может быть полезным для ранней и объективной диагностики МПЭ.

Согласно последним рекомендациям, находящимся в реанимации пациентам с ЦП при желудочно-кишечном кровотечении (ЖКК) необходимо измерять мозговую сатурацию кислорода с помощью ближней инфракрасной спектроскопии. Этому вопросу был посвящен доклад **D. Thabut, M. Mallet (Франция)**. Ближняя инфракрасная спектроскопия является неинвазивным оптическим методом, позволяющим непрерывно измерять мозговое насыщение гемоглобина кислородом (rSO₂). Она рассматривается в качестве суррогатного маркера мозгового инсульта и считается полезным инструментом как в сердечно-сосудистой хирургии, так и в нейромониторинге. Целью данного исследования была оценка оксигенации мозга с использованием ближней инфракрасной спектроскопии у госпитализированных в реанимацию больных ЦП с острым ЖКК и установление связи между поражением головного мозга и уровнем гемоглобина. Результаты исследования показали, что у 85% пациентов с ЦП и острым ЖКК rSO₂ было ниже 50% в течение 24 часов после поступления в реанимацию. Низкие уровни гемоглобина в первые 24 часа связаны с мозговой десатурацией. Дальнейшие исследования являются обязательными для оценки влияния уровня гемоглобина на развитие печеночной энцефалопатии.

I. Gîrleanu, A. Trîfan и соавт. (Румыния) посвятили доклад вопросам антикоагулянтной терапии и частоте декомпенсации у пациентов с ЦП. Как известно, терапия антикоагулянтами у больных с ЦП остается спорным вопросом. Последние исследования показали, что лечение антикоагулянтами может снизить декомпенсацию и смертность у таких пациентов. Авторы оценили скорость декомпенсации у больных с ЦП и фибрилляцией предсердий, получавших аценокумарол для профилактики тромбообразования. Были сделаны выводы, что лечение антикоагулянтами больных с ЦП является относительно безопасным и может улучшить исход у данных пациентов, снизить темпы декомпенсации, несмотря на наличие у них фибрилляции предсердий.

A.R. Alves (Португалия) в докладе о распространенности недостаточности питания на поздних стадиях ЦП и потенциальной оценке питания у госпитализированных

пациентов акцентировал внимание на том, что неполноценное питание является фактором риска повышенной заболеваемости и смертности от ЦП. Пищевая оценка была признана в качестве важного шага для выявления пациентов с ЦП, подверженных большему риску осложнений в клинической практике. Целью исследования являлась оценка состояния питания госпитализированных пациентов с декомпенсированным ЦП. Было выявлено, что распространенность недостаточности питания на поздних стадиях ЦП была выше на 70% по всем методам оценки (кожные складки и окружности, биохимические параметры, динамометрия и данные опросников), кроме индекса массы тела.

Связь между развитием бактериальных инфекций у пациентов с ЦП во время приема кислотосупрессивных лекарств (ингибиторов протонной помпы – ИПП) изучалась в исследовании **A.-N. Elzouki, N. Nefati (Катар)**. Настоящее исследование показывает, что прием ИПП и пожилой возраст (старше 60 лет) являлись независимыми факторами риска развития бактериальной инфекции у госпитализированных пациентов с ЦП. Таким образом, у этой группы пациентов следует избегать назначения ИПП.

Оценка воздействия на активность цитохрома P450 ИПП пантопразола в сравнении с рабепразолом, проведенная с помощью 13С-аминопиринового дыхательного теста у больных с ЦП была приведена в докладе **A. Rocco, D. Angrisani (Италия)**. Практически все ИПП подвергаются метаболизму в печени системой цитохрома (СYP), прежде всего CYP2C19. У пациентов с прогрессирующими заболеваниями печени активность системы СYP нарушена, что приводит к снижению клиренса препарата и повышению риска межлекарственного взаимодействия. Дыхательный тест с 13С-аминопирином (13С-АВТ) является неинвазивным методом оценки активности фермента СYP. Цель исследования заключалась в оценке влияния различных ИПП на активность СYP системы методом 13С-АВТ у пациентов с ЦП, ассоциированным с ВГС. В результате исследования никаких различий между использованием пантопразола и рабепразола у пациентов с HCV-циррозом печени обнаружено не было. Оба препарата не ухудшали активность системы СYP у этих пациентов, поэтому их следует считать безопасными для лечения на поздних стадиях заболевания печени.

Результаты ранней госпитализации пациентов с АБП, осуществляемой с целью повышения качества медицинского обслуживания, были приведены в докладе **C. Mason, I. Huang-Doran (Великобритания)**. В Великобритании увеличивается как заболеваемость АБП, так и связанная с ней смертность. Показано, что учреждение рабочих групп по заболеваниям печени улучшает как качество медицинской помощи, так и результат лечения пациентов, поступивших во время острой декомпенсации, что

во многом связано с возможностью раннего осмотра специалистом. С целью оптимизации медицинского обслуживания пациентов с заболеваниями печени внедрение разносторонних групп по оказанию им помощи требует тесного сотрудничества между медицинскими специалистами и представителями смежных специальностей системы здравоохранения, таких как диетологи.



Более тяжелое течение заболевания связано с высокой распространенностью недостаточности питания.

Действительно ли нормальный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) означает, что у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (HCV), здоровая печень? Этот вопрос был поднят в докладе **G. Par, H. Hajdu (Венгрия)**. Носители HCV постоянно нормальным уровнем АЛТ имеют, как правило, более мягкое и стабильное течение заболевания печени с благоприятным прогнозом по сравнению с пациентами с повышенным уровнем АЛТ. Тем не менее результаты ряда исследований говорят об ухудшении состояния печени у 20-30% пациентов с нормальным уровнем АЛТ при развитии цирроза. Целью исследования было сравнение стадии фиброза печени и прогрессирования фиброза у пациентов с нормальным и повышенным уровнем АЛТ при ХВГС. Результаты исследования доказывают, что нормальный уровень АЛТ при ХГС не всегда говорит о здоровой печени, поскольку большая часть этих пациентов имеет минимальный или умеренный фиброз печени. Авторы предполагают, что у пациентов с нормальным уровнем АЛТ не должна быть исключена противовирусная терапия, поскольку ее назначение зависит не только от уровня АЛТ, но и от других факторов, таких как гистология, симптомы, сопутствующие заболевания.



Нексіум – швидка допомога пацієнтам з кислотозалежними захворюваннями¹⁻⁵



Нексіум
ОРИГІНАЛЬНИЙ
ЕЗОМЕПРАЗОЛ

- Ефективно і швидко знижує кислотність¹
- Забезпечує максимальну тривалість ремісії при ГЕРБ і виразковій хворобі^{4,5}
- Доведена ефективність при прийомі «за вимогою»⁵

ВИТЯГ З МЕДИЧНОЇ ІНСТРУКЦІЇ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ НЕКСІУМ (ЕЗОМЕПРАЗОЛ) 20 МГ, 40 МГ ТАБЛЕТКИ.

Склад – езомепразол 20 мг, 40 мг **Показання:** лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту, у комбінації з антибактеріальними засобами для ерадикації *Helicobacter pylori*, лікування та профілактика виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, лікування синдрому Золлінгера-Еллісона. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до езомепразолу, до замінених бензimidазолів або до інших компонентів препарату. Нексіум, як і інші інгібітори протонного насоса, не слід застосовувати разом з атазанавіром, нелфінавіром. Дитячий вік до 12 років. **Спосіб застосування та дози.** Таблетки Нексіум слід ковтати цілими, запиваючи достатньою кількістю рідини. Таблетки не можна розжовувати або подрібнювати. Пацієнтам, які мають труднощі з ковтанням, можна рекомендувати розчинити таблетку у 100 мл негазованої води. **Обмеження у застосуванні:** Пацієнти літнього віку Корекція дози для пацієнтів літнього віку не потрібна. Діти віком до 12 років Нексіум не слід застосовувати дітям віком до 12 років, оскільки дані щодо такого застосування відсутні. **Виробник.** АстраЗенека АБ, Швеція/AstraZeneca AB, Sweden. Авторські права – ТОВ «УА «Про-фарма».

1. Miner P et al. Am J Gastroenterol 2006;101:404-5, 406. 2. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:1249-58. 3. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:739-46. 4. Galmiche J.P., Haltebakk J., Attwood S., et al. JAMA. 2011; 305(19):1969-1977. 5. Bytzer P. Blum; Al Pharmacol Ther 2004; 20:389-98.

Даний матеріал призначений виключно для медичних спеціалістів для поширення під час спеціалізованих заходів. Перед призначенням будь-якого препарату, згаданого в даному матеріалі, будь-ласка, ознайомтесь з повним текстом інструкції виробника. «Про-фарма» не рекомендує застосовувати продукти в цілях, які відрізняються від тих, що описані в інструкції по застосуванню даних препаратів. Авторські права компанії 2016р ТОВ «УА «Про-фарма». Всі права захищені. Матеріал затверджений до друку: квітень 2016р. Матеріал дійсний до: квітня 2018р. При виникненні запитань, щодо препаратів компанії «Про-фарма», Ви можете звернутись до нас за адресою для листування: ТОВ «УА «Про-фарма», вул.Козацька 120/4, корпус Ж, 2 пов. м.Київ, Україна, 03680. www.pro-pharma.com.ua зателефонувати: тел./факс 044-422-50-70(77)

Дифференцированное применение ингибиторов протонной помпы при кислотозависимой патологии



С.М. Ткач

Открытие и внедрение в клиническую практику ингибиторов протонной помпы (ИПП) стало одним из наиболее весомых достижений гастроэнтерологии XX века, поскольку их применение совершило революцию в лечении кислотозависимой патологии и прочно вошло в стандартные схемы антихеликобактерной терапии, позволяющие полностью излечивать большинство больных с хроническими гастритами и пептической язвенной болезнью. ИПП начали включать в клиническую практику более 25 лет назад, и на сегодняшний день они являются одними из самых применяемых медикаментов в клинике внутренней медицины. В настоящее время ИПП занимают первое место среди 5 наиболее распространенных препаратов как по количеству потребителей, так и по общей стоимости. Их постоянно или эпизодически принимает приблизительно 5% всего взрослого населения. Ввиду своей высокой доказанной эффективности и безопасности некоторые ИПП уже перешли в разряд безрецептурных препаратов.

Основные показания для назначения ИПП. Классические ИПП отсроченного высвобождения (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол) используют в лечении нарушений, обусловленных действием хлористоводородной кислоты: гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и пищевода Барретта, пептической язвенной болезни, функциональной и неисследованной диспепсии, синдрома Золлингера — Эллисона и других более редких кислотозависимых заболеваний. Кроме того, ИПП являются обязательным компонентом эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* и применяются для профилактики и лечения гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также для снижения всасывания железа при гемохроматозе и повышения эффективности заместительной ферментной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

- Основные показания к применению ИПП:**
- диагностика и лечение ГЭРБ и пищевода Барретта, включая ИПП-тест;
 - лечение пептических язв;
 - профилактика и лечение НПВП-гастропатий;
 - лечение и профилактика язвенных кровотечений, профилактика образования стрессовых язв;
 - эрадикация инфекции *H. pylori*;
 - эмпирическое лечение диспепсии;
 - синдром Золлингера — Эллисона и другие редкие гиперсекреторные состояния;
 - повышение эффективности заместительной ферментной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы;
 - уменьшение всасывания железа при гемохроматозе.

Классификация ИПП. Условно классические ИПП делятся на препараты I и II поколения (табл. 1). К ИПП I поколения относят омепразол и лансопразол, к препаратам II поколения — пантопразол и рабепразол. Кроме того, отдельно выделяют стереоизомеры ИПП — эзомепразол и декслансопразол.

Учитывая такое разнообразие ИПП и то, что в Украине имеются как брендовые препараты, так и множество генериков 6 основных ИПП (омепразола, лансопразола, пантопразола, рабепразола, эзомепразола и декслансопразола), практикующие врачи часто сталкиваются с проблемой их выбора, при этом нередко возникают важные в клиническом отношении вопросы. В частности, какой ИПП является наиболее безопасным? Какой ИПП имеет преимущество в отношении межлекарственных взаимодействий? Какой ИПП

обладает наиболее сильным и предсказуемым кислотоснижающим эффектом? Какой ИПП имеет преимущество при проведении эрадикации инфекции *H. pylori*? Какой ИПП имеет доказанные преимущества при лечении конкретной кислотозависимой патологии (ГЭРБ, язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, НПВП-гастропатии и т.д.)?

Преимущества ИПП II поколения. При ответе на первые два вопроса следует вспомнить основные моменты, отличающие ИПП I и II поколения. Хотя по конечному кислотоснижающему эффекту через 4 недели все ИПП примерно одинаковы, относительным недостатком препаратов I поколения является зависимость их эффективности от генетического полиморфизма печеночного изофермента *CYP2C19*, ответственного за их метаболизм, а также определенный риск нежелательных межлекарственных взаимодействий при одновременном применении с другими лекарственными препаратами, также метаболизирующимися *CYP2C19*, такими как антиконвульсанты, седативные препараты и миорелаксанты (например, фенитоин, мефенитоин, диазепам, флуниотразепам, фенобарбитал, гексобарбитал, мефобарбитал и кариспродол). К еще более важным субстратам *CYP2C19* относятся также антидепрессанты (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин, венлафаксин, имипрамин, кломипрамин, тримипрамин, амитриптилин, нортриптилин и моклобемид) и некоторые другие часто применяемые лекарства, например пропранолол, варфарин и клопидогрель.

Учитывая перечисленные выше недостатки ИПП I поколения, в середине 1990-х годов в Германии и Бельгии были синтезированы ИПП II поколения (соответственно, пантопразол и рабепразол), которые в меньшей степени зависели от генетического полиморфизма *CYP2C19*, обладали более выраженным антисекреторным эффектом, оказывали меньшее количество межлекарственных взаимодействий и были более безопасными. Самый изученный в этом отношении ИПП, который к тому же является наиболее рН-селективным и безопасным, — пантопразол (Проксимум™).

Напомним, что рН-селективность, которая во многом определяет безопасность ИПП, — это значение рН внутри париетальной клетки, при котором ИПП активируется, начинает блокировать протонные помпы и оказывать кислотоснижающий эффект. Чем меньше диапазон и время активации, тем более безопасен ИПП. Установлено, что омепразол и лансопразол активируются в диапазоне 1,0–4,0, а рабепразол быстро активируется в диапазоне рН 1,0–5,0 (наименее рН-селективный) и создает предпосылки для повреждения

лизосом иммунных клеток и протонных помп других органов (миокард, почки, костная ткань), тем самым повышая вероятность возникновения нежелательных побочных эффектов. Пантопразол медленно активируется в более узком диапазоне 1,0–3,0, не блокирует протонные помпы в других органах и тканях, является наиболее рН-селективным и поэтому считается самым безопасным ИПП.

В отличие от омепразола, пантопразол не вызывает межлекарственных взаимодействий при одновременном введении с фенитоином, варфарином, диазепамом, R-варфарином, β-блокаторами, теофиллином, диклофенаком, фенацетином, ацетаминофеном, кларитромицином и другими препаратами, метаболизирующимися с участием *CYP2C19* и *CYP3A4*. Поэтому при необходимости длительного сочетанного применения ИПП и этих медикаментов он рассматривается как препарат выбора. Пантопразол также не оказывает клинически значимых перекрестных реакций с НПВП, в первую очередь с диклофенаком, который является одним из наиболее часто применяемых препаратов этой группы. Поэтому при высоком риске возникновения НПВП-гастропатий, когда требуется дополнительное превентивное назначение ИПП или при необходимости продолжения приема диклофенака даже в случае развития НПВП-гастропатии, дополнительным лечебным препаратом выбора также является пантопразол.

В последнее время в центре внимания кардиологов и гастроэнтерологов оказались появившиеся сведения о якобы негативном влиянии некоторых ИПП (в первую очередь омепразола и лансопразола) на антитромбоцитарное действие клопидогреля, который, как и ИПП, подвергается метаболизму в печени до своей активной формы с участием изофермента *CYP2C19* (*CYP3A4*). Этот феномен, по-видимому, возникает по причине конкуренции между ИПП и клопидогрелем за один и тот же фермент *CYP2C19*. Как известно, клопидогрель назначается после острого инфаркта миокарда или постановки коронарного стента, при этом очень часто для профилактики гастроинтестинального кровотечения назначаются и ИПП. В нескольких недавних исследованиях сообщалось об ухудшении прогноза среди пациентов, одновременно принимающих клопидогрель и ИПП. Так, в исследовании 8205 ветеранов, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома, смерть вследствие повторной госпитализации была отмечена у 615 (20,8%), получавших клопидогрель без ИПП, и у 1561 (29,8%), получавших клопидогрель в сочетании с ИПП, что повышало риск смерти или повторной госпитализации (добавочный относительный риск — 1,25). Большое ретроспективное исследование стентированных пациентов, в течение 1 года получавших клопидогрель, показало большую частоту развития острого коронарного синдрома у 4521 больного, принимавшего клопидогрель и ИПП, чем у 9862 больных, принимавших клопидогрель как монотерапию (32,5 против 21,2%). В другом ретроспективном исследовании Juurlink и соавт. показали, что среди 13636 пациентов, которым клопидогрель назначался после выписки из больницы, где они находились по поводу острого инфаркта миокарда, дополнительное назначение ИПП в течение 30 дней ассоциировалось с повторными инфарктами (дополнительный относительный риск — 1,27). Было отмечено также, что назначение только пантопразола, который не ингибирует изофермент *CYP2C19*, не ассоциировалось с реинфарктами.

Таблица 1. Современная классификация ИПП	
Группы ИПП	Представители
Традиционные ИПП I поколения	Омепразол, лансопразол
Традиционные ИПП II поколения	Пантопразол, рабепразол
ИПП немедленного высвобождения	Омепразол + гидрокарбонат натрия
Комбинированные препараты	ИПП + H ₂ -гистаминоблокаторы
Новые бензимидазольные и небензимидазольные ИПП	Илапразол, тенатопразол
Изомерные формы ИПП	Эзомепразол
Изомерные формы ИПП с модифицированным двухфазным пролонгированным высвобождением	Декслансопразол
K ⁺ -конкурентные блокаторы кислоты	Вонопразан

Кроме того, пантопразол (**Проксиум™**) также является наилучшим ИПП по переносимости. При его приеме незначительные побочные эффекты фиксируются всего у 1,1% больных. Программы контроля за результатами клинического применения показали, что среди 100 000 пациентов с кислотозависимыми расстройствами, получавших пантопразол, какие-либо неблагоприятные эффекты наблюдались только у 0,77%. Очень важно и то, что фармакокинетика пантопразола существенно не отличается у молодых и пожилых людей — основного контингента пациентов, которым назначаются многочисленные препараты по поводу сопутствующей патологии. Кроме того, даже легкая и среднетяжелая дисфункция печени не влияет на фармакокинетику пантопразола, что обеспечивает стабильность его фармакологического эффекта.

Генетические полиморфизмы изофермента CYP2C19 и преимущества стереоизомеров ИПП. Существует такое понятие, как полиморфизм изоферментов CYP450. Его смысл заключается в различном генетическом контроле активности некоторых ферментов цитохрома P450 в разных популяциях. Этот феномен обуславливает различную ферментативную активность этой системы у разных людей. К полиморфным энзимам относят CYP2C19, 2D6 и 1A2. Феномен полиморфизма указанных изоферментов имеет по крайней мере 2 клинически значимых последствия. Во-первых, он может предопределять генетически обусловленную индивидуальную вариабельность фармакологического эффекта некоторых препаратов, взаимодействующих с указанными энзимами, включая ИПП. Во-вторых, если два препарата или более метаболизируются одним из этих ферментов, то это неизбежно приведет к их взаимодействию и, возможно, к взаимному антагонизму, что может вызвать повышение концентрации препарата в сыворотке крови, увеличить период его полураспада и в худшем случае — привести к побочным действиям.

В настоящее время наиболее изученный пример этого феномена — полиморфизм фермента CYP2C19, определяющий выраженные индивидуальные и межэтнические колебания в фармакокинетических показателях ИПП. Исходя из скорости метаболизма субстратов CYP2C19, выделяют три группы пациентов в зависимости от их генотипа. В целом быстрым метаболитатором (с повышенной ферментативной активностью) называют пациента с комбинацией $*1/*1$, промежуточным метаболитатором (с умеренной ферментативной активностью) — с $*1/*2$ и $*1/*3$ и медленным метаболитатором (со сниженной ферментативной активностью) — с $*2/*2$, $*2/*3$ и $*3/*3$. Кроме того, известен вариантный аллель (аллель CYP2C19*17, -806C>T и -3402C>T), ответственный за ультрабыстрый метаболизм CYP2C19.

По данным исследований, проведенных еще в конце 1990-х годов, во всех изученных популяциях большинство пациентов относилось к группе быстрых метаболитаторов, и только меньшинство принадлежало к медленным. Так, считается, что в европеоидной популяции частота индивидуумов с медленным метаболизмом CYP2C19 находится в пределах 2,5-8,5%, тогда как распространенность медленных метаболитаторов среди китайцев и японцев оценивается на уровне 8-23%. У пациентов, которых принято считать медленными и промежуточными метаболитаторами (характеризуются сниженной активностью гидроксилазы CYP2C19), обычно выявляются повышенные концентрации ИПП в плазме крови и их клиническая эффективность выше, тогда как у ультрабыстрых и быстрых метаболитаторов плазменные концентрации препаратов могут отмечаться на уровне ниже оптимальных, и, соответственно, их антисекреторный эффект и клиническая эффективность как при лечении кислотозависимой патологии, так и при проведении антихеликобактерной терапии существенно ниже. Например, средние показатели pH желудочного содержимого после приема однократной дозы 20 мг омепразола у медленных метаболитаторов (4,1-4,47) выше по сравнению с промежуточными (3,3) и быстрыми метаболитаторами (2,1-2,3). После 8-дневного лечения средние показатели pH желудочного содержимого составляли соответственно 5,9, 4,7 и 4,1. Доля времени с pH>4 у медленных метаболитаторов (92%) была существенно выше по сравнению с промежуточными (72%) или быстрыми метаболитаторами (37%).

К сожалению, ИПП I поколения (омепразол и лансопразол), большей частью метаболизирующиеся при участии CYP2C19, в стандартных рекомендованных дозах не могут обеспечивать необходимый уровень

подавления секреции кислоты у быстрых метаболитаторов, составляющих большинство популяции. Поэтому данной группе пациентов при лечении серьезной кислотозависимой патологии, например тяжелых эзофагитов, необходимо по меньшей мере вдвое повышать дозы препаратов либо применять ИПП с другим типом метаболизма, менее зависящим от генетического полиморфизма CYP2C19. Именно с этой целью были синтезированы стереоизомеры ИПП. Синтез, изучение особенностей метаболизма, клинической эффективности и безопасности эзомепразола — первого оптического стереоизомера среди ИПП, а также его последующий выход на фармацевтический рынок ознаменовали новый этап в лечении кислотозависимой патологии. За технологию создания эзомепразола (препарата **Нексиум**) в 2000 году была присуждена Нобелевская премия по химии.

Установлено, что эзомепразол, являющийся левовращающим стереоизомером омепразола, демонстрирует более высокую метаболическую устойчивость с более высокой биодоступностью по причине самостоятельного ингибирующего действия на CYP2C19. Поскольку меньшее количество S-изомера подвергается клиренсу после воздействия изофермента CYP2C19, возникающий в результате этого рост показателя плазменной концентрации для эзомепразола обеспечивает более эффективный контроль секреции желудочного сока, чем при приеме всех прочих ИПП в стандартных дозах, независимо от генотипа CYP2C19. Предполагается, что эзомепразол преобразует фенотип быстрого метаболитатора в фенотип медленного, в связи с чем контроль кислотности желудка при приеме эзомепразола более предсказуемый, выраженный и стабильный.

Клинические преимущества эзомепразола. По сравнению со своими предшественниками, эзомепразол характеризуется улучшенными свойствами: после приема внутрь он быстрее и лучше усваивается, выделяет большее количество активного вещества, блокирующего выработку кислоты, действует более длительно, при краткосрочном применении практически не вызывает каких-либо существенных побочных эффектов. В отличие от других подобных препаратов этого класса, при использовании эзомепразола кислотоснижающий эффект более предсказуемый и более продолжительный. В связи с этим в настоящее время большинство гастроэнтерологов мира рассматривают эзомепразол как самый эффективный кислотоснижающий препарат. Этот факт подтверждает и то, что оригинальный эзомепразол (**Нексиум**) является третьим по продажам среди всех применяемых в мире медикаментов.

Эзомепразол в дозе 40 мг в сутки более эффективен в поддержании внутрижелудочного pH на уровне 4 или выше (уровень, необходимый для контроля симптомов ГЭРБ и заживления эзофагитов) по сравнению с другими ИПП, назначаемыми в стандартных дозах. В 4-х слепых рандомизированных перекрестных исследованиях пациентов с ГЭРБ однократный прием эзомепразола в дозе 40 мг сравнивался с приемом других ИПП в стандартных дозах один раз в сутки в отношении их воздействия на интрагастральный pH. Средний процент общего времени с интрагастральным pH>4 в первый день при приеме эзомепразола оказался достоверно выше по сравнению с лансопразолом 30 мг (соответственно, 9,7 и 8 час; p=0,0182), пантопразолом 40 мг (12,1 и 7 час; p<0,001) и рабепразолом 20 мг (9,8 и 7,1 час; p=0,002). Так же и на 5-й день приема эзомепразол сопровождался достоверно более высоким процентом времени интрагастрального pH>4 по сравнению с лансопразолом 30 мг (13,8 и 10,7 час; p<0,001), омепразолом 20 мг (16,8 и 10,5 час; p<0,001), пантопразолом (16,1 и 10,8 час; p<0,001) и рабепразолом 20 мг (14,3 и 10,7 час; p<0,001).

В нескольких клинических испытаниях проводилось сравнение эзомепразола с другими ИПП для заживления ГЭРБ. Всего в эти исследования были включены 13 797 пациентов с эрозивной ГЭРБ, контрольные эндоскопические исследования проводились на 4-й и 8-й неделе лечения. В 5 из 8 исследований было показано, что однократный прием 40 мг эзомепразола приводил к более высокой частоте заживления эрозивного эзофагита после 4-й и 8-й недель терапии по сравнению с однократным приемом 20 мг омепразола, 30 мг лансопразола, 40 мг пантопразола. В одном из исследований было установлено, что уровни заживления у пациентов с исходным умеренным или тяжелым эрозивным эзофагитом (степень C или D по Лос-Анджелесской классификации) при использовании эзомепразола были

значительно выше, чем для омепразола на 4-й (60,8 против 47,9%, p=0,02) и 8-й неделях (88,4 против 77,5%, p=0,007), но статистически значимая разница отсутствовала у пациентов с легким (степень A или B по Лос-Анджелесской классификации) эрозивным эзофагитом.

Имеется пять метаанализов по эффективности различных ИПП, три из которых фокусировались на эффектах различных ИПП (включая эзомепразол) на заживление эрозивного эзофагита. В последний метаанализ, сравнивающий эффективность ИПП при кратковременном использовании, были включены два исследования, оценивающие степень заживления рефлюкс-эзофагитов при использовании 40 мг эзомепразола по сравнению с 20 мг омепразола один раз в сутки. Авторы пришли к заключению, что эзомепразол превосходил по эффективности омепразол. Другой метаанализ (S. Edwards et al., 2004) по сравнению эффективности ИПП в лечении ГЭРБ и пептических язв включал три исследования, сравнивающих эзомепразол в дозе 40 мг один раз в сутки с омепразолом в дозе 20 мг один раз в сутки или лансопразолом в дозе 30 мг один раз в сутки. Авторы пришли к заключению, что эзомепразол превосходил по эффективности в заживлении эрозивного эзофагита и скорости исчезновения симптомов оба ИПП, с которыми проводилось сравнение. Еще один метаанализ тех же исследователей, сравнивающий эзомепразол с другими ИПП в заживлении эрозивного эзофагита, включал все рандомизированные исследования, проведенные к 2006 г. (S. Edwards et al., 2009). Авторы пришли к заключению, что применение эзомепразола было связано с более высокой степенью заживления по сравнению со стандартными дозами всех других ИПП на 4-й неделе (относительный риск 0,92; 95% ДИ 0,90-0,94; p<0,00001) и на 8-й неделе (относительный риск 0,95; 95% ДИ 0,94-0,97; p<0,00001).

Кроме того, эзомепразол и другие ИПП обладают самостоятельной антихеликобактерной активностью и всегда входят во все схемы эрадикационного лечения инфекции *H. pylori*. Совместное применение эзомепразола и основного антихеликобактерного антибиотика кларитромицина повышает концентрацию эзомепразола в плазме крови и продлевает его действие, что в конечном итоге приводит к усилению кислотоснижающего эффекта, более выраженному и продолжительному подъему интрагастрального pH, что, в свою очередь, усиливает антихеликобактерную эффективность кларитромицина. Метаанализ 35 исследований (A.G. McNicholl et al., 2012) показал, что использование схем эрадикационной терапии с эзомепразолом дает более высокий процент эрадикации, чем схемы с ИПП I поколения (эзомепразол в составе эрадикационной терапии был эффективнее эзомепразола в 1,8 раза).

Заключение: преимущественные показания для назначения разных ИПП. Таким образом, ИПП являются основными препаратами для лечения кислотозависимой патологии и инфекции *H. pylori*. До настоящего времени в качестве золотого стандарта лечения любой кислотозависимой патологии рассматривается омепразол. По своему конечному клиническому эффекту при кислотоснижающей патологии через 4-8 недель применения каких-либо различий между омепразолом и другими ИПП нет, поскольку механизм действия всех этих препаратов одинаков: блокада протонной помпы париетальных клеток и глубокое угнетение желудочной секреции. Тем не менее в определенных клинических ситуациях некоторые ИПП имеют существенные преимущества и должны применяться в первую очередь. Поэтому назначение ИПП следует проводить дифференцированно в зависимости от силы их кислотоснижающего эффекта, особенностей метаболизма, преимущественных показаний и безопасности. Несмотря на то что ИПП в целом являются безопасными препаратами, в определенных случаях (НПВП-гастропатия, риск межлекарственных взаимодействий при лечении коморбидной патологии, прием клопидогреля, пожилые пациенты) предпочтение следует отдавать наиболее безопасному из них — пантопразолу (препарату **Проксиум™**). В тех случаях, когда у быстрых метаболитаторов, составляющих не менее 90% всей европеоидной популяции, необходимо предсказуемо достичь быстрого и сильного кислотоснижающего эффекта (при ГЭРБ, пептических язвах, эрадикации инфекции *H. pylori*), предпочтение следует отдавать наиболее сильному ИПП — эзомепразолу (препарату **Нексиум**).

Де-Нол®

вісмуту субцитрат колоїдний



НА ЗАХИСТІ КЛІТИНИ

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

* у складі антихелікобактерної терапії

Література: 1. Коллектив авторов. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (Пятое Московское соглашение). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2013; 5: 3–11. 2. Malfeltheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Gut 2012; 61(5): 646–664. 3. Инструкция для медичного застосування препарату Де-Нол. 4. Аруин Л.И. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2006; 5: 40–49.

Коротка інформація про лікарський засіб ДЕ-НОЛ®. Склад. Діюча речовина: вісмуту субцитрату колоїдний; 1 таблетка містить: вісмуту субцитрату колоїдного еквівалентного 120 мг Bi₂O₃, який міститься у розчині сухого вісмуту субцитрату. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Вісмуту субцитрат. Код АТС A02B X05. Показання. Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, гастрит, у тому числі спричинені *Helicobacter pylori* (у складі схем антихелікобактерної терапії); хронічний гастрит і гастродуоденіт у фазі загострення, в тому числі спричинений *Helicobacter pylori*. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної субстанції або до будь-якої допоміжної речовини. Тяжка ниркова недостатність. Спосіб застосування та дози. Дорослим і дітям віком від 14 років призначати по 1 таблетці 4 рази на добу за 30 хвилин до їди та на ніч або по 2 таблетки 2 рази на добу. Дітям віком від 8 до 14 років призначати по 1 таблетці 2 рази на добу за 30 хвилин до їди. Дітям віком від 4 до 8 років призначати у дозі 8 мг/кг/добу; добове дозування розподіляти на 2 прийоми, але не більше 2 таблеток на добу. Таблетки необхідно запивати невеликою кількістю води. Тривалість курсу лікування — 4–8 тижнів. Протягом наступних 8 тижнів не слід приймати препарати, які містять вісмут. При наявності *Helicobacter pylori* використовувати у схемах лікування: при квадротерапії рекомендується поєднання прийому Де-Нолу® 120 мг 4 рази на добу з тетрацикліном 500 мг 4 рази на добу, метронідазолом 500 мг 3 рази на добу та інгібітором протонної помпи (омепразолом, лансопрозол, рабепразолом, пантопрозол або езомепразолом) у стандартній терапевтичній дозі 2 рази на добу. Тривалість комбінованої терапії — 10–14 днів. Для поліпшення регенерації виразкового дефекту можливе подальше лікування Де-Нолом®: по 1 таблетці 4 рази на добу за 30 хвилин до сніданку, обіду і вечері, 4-й раз — перед сном. Загальна тривалість терапії Де-Нолом® — до 6 тижнів (максимум — 8 тижнів). Побічні ефекти. З боку травного тракту: випорожнення чорного кольору, нудота, блювання, запор, діарея. З боку шкіри і підшкірної клітковини: висипання, свербіж. З боку імунної системи: анафілактична реакція. Р.п. №UA/4355/01/01 від 28.10.2013. Перед застосуванням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України, на www.driz.kiev.ua/.

Інформація для фахівців охорони здоров'я, що розповсюджується на спеціалізованих заходах
ТОВ «Астеллас Фарма». 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, оф. 41, тел. (044) 490-68-25, факс (044) 490-68-26

 **astellas**
Світло, що веде до життя

Первичная профилактика рака желудка — приоритетная задача современной гастроэнтерологии

Рак желудка (РЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований во всем мире. Согласно официальным статистическим данным, приведенным в Бюллетене Национального канцер-регистра Украины (№ 16 «Рак в Україні, 2013-2014»), в нашей стране РЖ входит в число 10 основных нозологических форм в структуре как заболеваемости, так и смертности от злокачественных новообразований. Так, в структуре заболеваемости населения Украины злокачественными новообразованиями РЖ занимает 4-е место у мужчин и 8-е — у женщин. Показатели смертности от РЖ являются еще более удручающими: у мужчин в структуре смертности от онкологических заболеваний он занимает 2-е место, уступая лишь раку трахеи, бронхов и легкого, а у женщин — 3-е место. При этом обращает на себя внимание тот факт, что почти 60% пациентов с впервые выявленным РЖ не прожили и одного года с момента установления диагноза, что, очевидно, свидетельствует о несвоевременной диагностике заболевания и, соответственно, об упущенных возможностях радикального лечения. С другой стороны, приведенные статистические данные показывают, что первичная профилактика РЖ как очень распространенного онкологического заболевания должна стать одной из приоритетных задач гастроэнтерологической службы, и именно работа в этом направлении сможет раскрыть реальные резервы снижения заболеваемости и смертности. О том, что может сделать сегодня каждый гастроэнтеролог для профилактики РЖ с учетом уже известных факторов риска его развития, мы беседуем с авторитетным отечественным ученым-гастроэнтерологом, главным внештатным специалистом Министерства здравоохранения Украины по специальности «Гастроэнтерология», заведующей кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования (НМАПО) им. П.Л. Шупика, член-корреспондентом НАМН Украины, доктором медицинских наук, профессором Наталией Вячеславовной Харченко.



Н.В. Харченко

Уважаемая Наталия Вячеславовна, чем можно объяснить тот факт, что зачастую диагноз РЖ устанавливается уже на поздних стадиях?

— Несвоевременная диагностика РЖ обусловлена, прежде всего, отсутствием ранних специфических симптомов этого заболевания, а также отсутствием программ популяционного скрининга. Однако эта ситуация не уникальна для Украины: тотальный популяционный скрининг РЖ может быть экономически оправдан только в странах с самым высоким в мире уровнем заболеваемости РЖ, таких как Япония и Южная Корея. При уровне заболеваемости, характерном для Украины, стран ЕС и США (хотя он также достаточно высок), целесообразно выделять группы пациентов с высоким риском РЖ и проводить в них прицельные скрининговые обследования, а также осуществлять первичную профилактику этого заболевания и других злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Меры, направленные на первичную профилактику злокачественных новообразований, сегодня обозначают термином «канцеропревенция». Это одно из приоритетных направлений как научных исследований, так и практической работы в современной гастроэнтерологии. В идеале профилактика должна проводиться еще у практически здоровых людей, но особенно она необходима лицам с высоким риском развития злокачественных новообразований ЖКТ, которые имеют несколько факторов риска или предраковые заболевания.

Расскажите, пожалуйста, об известных факторах риска развития рака желудка. Какие из них можно модифицировать?

— В настоящее время доказанными факторами риска развития РЖ являются инфекция *H. pylori*, высокое содержание соли в рационе, пернициозная анемия, аденоматозные полипы желудка, хронический атрофический гастрит, воздействие облучения и перенесенная резекция желудка. Особого внимания заслуживают также особенности питания, которые могут способствовать развитию онкологической патологии ЖКТ. Сегодня есть все основания говорить о непосредственной роли питания в возникновении новообразований желудка. Обобщая различные сведения о зависимости между определенными особенностями рациона и РЖ, следует отметить, что его возникновению способствует рафинированная и жареная пища, содержащая мало пищевых волокон, но излишне богатая растительным крахмалом и поваренной солью. Определенное значение имеет и недостаточное потребление свежей зелени и микроэлементов, а также голодание.

Однако ведущим этиологическим фактором желудочного канцерогенеза в настоящее время безоговорочно признан *H. pylori*: с 1994 года он отнесен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) к канцерогенам 1 группы. Учитывая высокую распространенность хеликобактерной инфекции во всем мире и в Украине в частности, именно на устранение этого модифицируемого фактора риска должны быть направлены основные усилия врачей по первичной профилактике РЖ. Иными словами, успешная эрадикация *H. pylori* — залог существенного снижения риска развития РЖ у пациента с хеликобактерной инфекцией.

За счет каких механизмов реализуется канцерогенное действие *H. pylori*?

— Хеликобактерная инфекция вызывает как непосредственное повреждение эпителия слизистой оболочки желудка (ферменты и цитотоксин), так и опосредованное — за счет иммунных факторов и биологически активных веществ. Персистенция *H. pylori* вызывает изменение нормальных процессов регенерации желудочного эпителия: обуславливает дисрегуляторные процессы, влияет

и на пролиферацию, и на апоптоз эпителиоцитов. Штаммы *H. pylori* продуцируют такие ключевые факторы патогенности, как цитотоксин CagA и вакуолизирующий токсин VacA, которые определяют канцерогенный потенциал этого патогенного микроорганизма. Высокоиммунотогенный белок CagA повреждает клетки эпителия и межклеточные контакты, стимулирует пролиферацию и воспаление. Вакуолизирующий цитотоксин VacA также представляет собой высокоиммунотогенный белок, который изменяет проницаемость мембраны, нарушает эндосомальную и лизосомальную активность, повреждает цитоскелет клетки. VacA индуцирует процессы воспаления и апоптоза париетальных клеток, что может приводить к развитию атрофии. С целью выявить штаммы *H. pylori*, обладающие канцерогенным потенциалом, в сыворотке крови определяют IgG к CagA методом ИФА. Тесты на антитела к VacA, к сожалению, пока недоступны для коммерческого использования.

H. pylori — это «бактерия-хамелеон», образующая в неблагоприятных условиях жизнеспособные, но не культивируемые кокковые формы, которые нечувствительны к антибиотикам, действующим на вегетативные формы (кларитромицин, амоксициллин).

Есть ли научные данные, оценивающие эффективность эрадикации *H. pylori* с точки зрения канцеропревенции?

— Сейчас есть веские доказательства, что эрадикация *H. pylori* снижает риск развития РЖ (уровень доказательности А). РЖ редко развивается при отсутствии активного гастрита. Между распространенностью и тяжестью гастрита, а также атрофией и кишечной метаплазией и РЖ имеется четкая положительная ассоциация. В рекомендациях консенсуса Маастрихт IV, основанных на современных и достоверных результатах с позиций доказательной медицины, прямо указано, что именно эрадикация *H. pylori* является основным методом канцеропревенции. Однако каждый гастроэнтеролог должен четко понимать, что с точки зрения канцеропревенции эрадикация *H. pylori* наиболее эффективна при ее проведении на ранних стадиях заболевания. Так, при неатрофическом гастрите она обеспечивает регресс патологических гистологических изменений слизистой оболочки практически в 100% случаев, при атрофическом гастрите — в 50% случаев, при метаплазии — в 40%, при дисплазии — в 8%, при РЖ — в 1% случаев (P. Malfertheiner et al., 2012). Однако даже при наличии атрофии и кишечной метаплазии желудочного эпителия можно добиться регресса этих гистологических изменений с помощью успешной эрадикации *H. pylori*. Так, в недавно проведенном метаанализе 16 клинических исследований (Y.G. Kong, 2014) было продемонстрировано, что эрадикация *H. pylori* приводит к статистически значимому регрессу атрофии слизистой оболочки как в теле, так и в антральном отделе желудка. Что же касается регресса кишечной метаплазии после эрадикации *H. pylori*, то он отмечается только в антральном отделе, но, к сожалению, не в теле желудка.

Перечислите, пожалуйста, заболевания, при выявлении которых врач обязательно должен добиваться эрадикации *H. pylori* с целью канцеропревенции.

— Наиболее распространенным заболеванием, при котором показана эрадикация *H. pylori*, в том числе с целью канцеропревенции, является хронический хеликобактерный гастрит (включая атрофический). Кроме того, эрадикационную терапию обязательно следует проводить у тех пациентов с хеликобактерной инфекцией, у которых планируется длительное лечение с помощью ингибиторов протонной помпы — ИПП (например, при эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни — ГЭРБ). Это предотвращает возможную «миграцию» *H. pylori* из антрального отдела желудка в его тело и кардиальный

отдел, которая сопровождается развитием в них соответствующих воспалительных, а затем и атрофических изменений. О необходимости первичной профилактики РЖ путем диагностики и лечения инфекции *H. pylori* обязательно нужно задумываться при ведении гастроэнтерологических больных, у которых в семейном анамнезе есть сведения об этом заболевании у близких родственников.

Наталия Вячеславовна, к сожалению, эрадикация не всегда оказывается эффективной, и сегодня гастроэнтерологов все больше тревожит проблема растущей резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам, входящим в состав схем эрадикационной терапии. Какими возможностями повышения ее эффективности располагает современная гастроэнтерология?

— Действительно, в настоящее время проблема антибиотикорезистентности *H. pylori* (особенно к метронидазолу и кларитромицину) приобретает все большее клиническое значение, в связи с этим гастроэнтерологи рассматривают различные пути повышения эффективности антихеликобактерной терапии. К ним относят увеличение длительности терапии (до 10-14 дней), применение двойных доз ИПП, дополнительное назначение *Saccharomyces boulardii*, а также включение в схему терапии висмута субцитрата коллоидного (действующее вещество оригинального препарата Де-Нол®). При этом применение висмута субцитрата коллоидного в составе схем антихеликобактерной терапии сегодня считается одним из наиболее эффективных способов повышения вероятности успешной эрадикации. Добавление к схеме эрадикации висмута субцитрата коллоидного повышает ее эффективность на 15-20% (P. Malfertheiner et al., 2012; A.F. Cicciaglione et al., 2012; И.В. Маев и соавт., 2012), что считается очень значимым показателем. Кроме того, важнейшее клиническое значение имеет способность висмута субцитрата коллоидного посредством разрушения клеточной стенки бактерий оказывать бактерицидное действие как на вегетативные, так и на кокковые формы *H. pylori*, на которые не удается воздействовать с помощью антибиотиков. У *H. pylori* отсутствует как первичная, так и вторичная резистентность к висмута субцитрату коллоидному. Помимо антихеликобактерного действия висмута субцитрат коллоидный обладает целым рядом цитопротективных свойств: снижает активность пепсина желудка, предохраняя эпидермальный фактор роста от расщепления пепсином, обладает прямым нейтратирующим эффектом в отношении свободных радикалов, подавляет продукцию цитокинов клетками воспалительного инфильтрата и улучшает кровоток в слизистой оболочке желудка. Таким образом, Де-Нол® фактически представляет собой гастроцитопротектор с антибактериальными свойствами. Кроме того, Де-Нол® подавляет патогенную и условно-патогенную микрофлору кишечника, улучшая тем самым переносимость схем антихеликобактерной терапии. Де-Нол® не угнетает кислотопродукцию, что особенно важно при лечении пациентов с атрофическим гастритом.

Поскольку у пациентов с хеликобактерной инфекцией залогом успешной канцеропревенции является эффективная эрадикация *H. pylori*, именно она должна стать приоритетной задачей гастроэнтеролога при ведении пациентов с хроническим гастритом и предраковыми изменениями слизистой оболочки желудка. С этой целью должны использоваться современные схемы антихеликобактерной терапии, обладающие максимальной эффективностью.

— Спасибо Вам за столь интересную и познавательную беседу!

Подготовила Елена Терещенко

Синдром раздраженного кишечника: новые подходы к спазмолитической терапии

С момента публикации Римских критериев III (2006) одно из первых мест в лечении синдрома раздраженного кишечника (СРК) отводится спазмолитикам. Несмотря на активное внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств, предназначенных для нивелирования симптомов этого функционального заболевания, спазмолитики не сдают позиции и продолжают успешно использоваться в терапии СРК.

Пинаверия бромид и мебеверин, отилония бромид и альверина цитрат, тримебутин, феноверин, дротаверин и мята перечная широко применяются в лечении абдоминальной боли и дискомфорта. Разнородные по химической структуре и механизму действия, фармакодинамике и фармакокинетике, каждый из этих спазмолитиков уменьшает неприятные ощущения, увеличивает время транзита кишечного содержимого, улучшает консистенцию каловых масс и снижает частоту стула. Какой же препарат наиболее эффективен в лечении СРК? Как не заблудиться в «джунглях» спазмолитических средств? Чтобы найти ответы на эти вопросы, прибегнем к проверенному способу — обратимся к доказательной медицине и ознакомимся с результатами рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), данными систематических обзоров и положениями действующих руководств.

Пинаверия бромид

Несмотря на то что пинаверия бромид относительно давно применяется в лечении СРК, в настоящее время продолжается изучение его эффективности и безопасности. Современные доводы в пользу назначения пинаверия больным СРК представили L. Zheng и коллеги (2015). Они провели многоцентровое РКИ, в котором приняли участие 227 пациентов. В соответствии с дизайном исследования больных с СРК рандомизировали для приема пинаверия бромида (50 мг 3 р/сут; n=218) или плацебо (n=209). В качестве первичной конечной точки были выбраны два показателя: уменьшение интенсивности абдоминальной боли и форма/консистенция кала по Бристольской шкале. Вторичными конечными точками стали снижение выраженности болевого синдрома и абдоминального дискомфорта, уменьшение частоты дефекации. Основываясь на данных анализа в соответствии с исходно назначенным лечением (intention-to-treat), исследователи установили, что подавляющее большинство пациентов, получавших пинаверия бромид, достигли первичной конечной точки (50% больных достигли первичной конечной точки к концу 2-й недели лечения, 77,5% пациентов — к концу 4-й недели терапии) по сравнению с плацебо (p<0,001). Прием исследуемого спазмолитика чаще сопровождался достижением и вторичных конечных точек исследования (76,1% больных достигли их к концу 2-й недели терапии, 91,7% участников — к 4-й неделе). L. Zheng и соавт. проанализировали мнение пациентов об эффективности использованной спазмолитической терапии. Часть больных полагали, что пинаверия бромид превосходно купирует симптомы заболевания по сравнению с плацебо (60 vs 34% соответственно; p<0,001), другие считали, что выраженность клинических проявлений СРК на фоне лечения не изменилась (29 vs 29%), а третьи утверждали, что течение заболевания несколько ухудшилось (11 vs 37%). Пациенты хорошо переносили терапию пинаверия бромидом: побочные действия развивались редко (тошнота — 3,7%; повышение артериального давления — 2,3%; абдоминальный дискомфорт — 2,3%) и достаточно быстро купировались.

Мебеверин

Мебеверин — представитель группы блокаторов быстрых натриевых каналов, который уже на протяжении многих лет используется в лечении СРК благодаря своему двойному механизму действия. Этот препарат способен изменять ток ионов натрия в клетку и ингибировать внутриклеточную аккумуляцию кальция, способствуя тем самым расслаблению гладкой мускулатуры кишечника. На протяжении почти 50-летнего применения у больных с СРК мебеверин получал как хвалебные, так и порицательные отзывы. Лестную клиническую

характеристику мебеверину дали M. Darvish-Damavandi и соавт. (2010). Проанализировав результаты 8 РКИ (n=555), исследователи установили, что назначение мебеверина больным СРК позволяет достичь клинического улучшения (суммарный относительный риск — ОР — 1,13; 95% ДИ 0,59-2,16) и уменьшить интенсивность абдоминальной боли (суммарный ОР 1,33; 95% ДИ 0,92-1,93). Ученые зафиксировали еще один интересный факт: оказывается, эффективность мебеверина зависит от дозы препарата и формы выпуска. Прием капсулированной формы, содержащей 200 мг действующего вещества, более эффективно купирует болевой синдром (ОР 1,08; 95% ДИ 0,87-1,34) и улучшает клиническое состояние пациентов (ОР 1,12; 95% ДИ 0,96-1,3), чем применение таблеток, содержащих 135 мг мебеверина. Акцентируя внимание на хорошем профиле безопасности препарата, исследователи также отметили, что мебеверин не оказывает значимого влияния на общее состояние больных с СРК.

Отилония бромид

Подавляющее большинство исследований эффективности отилония бромида проведено с участием больных СРК. Одним из таких РКИ является работа, выполненная D. Chmielewska-Wilkon и соавт. (2014). В рамках этого исследования больных СРК (n=93) рандомизировали для приема 20 мг (n=24), 40 мг (n=23), 80 мг (n=23) отилония бромида или плацебо (n=23) на протяжении 4 нед. Проанализировав полученные результаты, исследователи установили, что терапия отилония бромидом способствовала уменьшению субъективных проявлений заболевания (интенсивности и периодичности возникновения абдоминального дискомфорта, вздутия живота или боли), однако выявленные межгрупповые различия были статистически недостоверными. В то же время частота дефекации у пациентов, получавших 80 мг/сут отилония бромида, была значительно ниже по сравнению с участниками, принимавшими плацебо (−41,9 vs −8,36% соответственно; p<0,01). Прием более низкой суточной дозы препарата (40 мг) способствовал восстановлению регулярного опорожнения кишечника в отличие от плацебо (p<0,01). Используя такую комбинированную переменную, как общий индекс дискомфорта, исследователи установили, что отилония бромид в дозе 40 мг (p=0,0130) и 80 мг (p=0,001) более эффективно купирует проявления СРК и нормализует общее самочувствие пациентов, чем плацебо.

Альверина цитрат

Альверина цитрат — спазмолитик, ингибирующий захват кальция и модулирующий активность гладкомышечных клеток. Клинические исследования, оценивавшие прием альверина в качестве монотерапии СРК, немногочисленны. В настоящее время подавляющее большинство РКИ проводится с применением комбинации альверина цитрата и симетикона. Среди ряда таких работ следует выделить исследование, выполненное T. Wittmann и соавт. (2010). Всех больных с СРК, принявших в нем участие (n=412), ученые рандомизировали для приема 60 мг альверина цитрата и 300 мг симетикона 3 р/сут или плацебо на протяжении 4 нед. Проанализировав данные визуальной аналоговой шкалы, исследователи установили, что на момент завершения курса медикаментозного лечения интенсивность абдоминальной боли/дискомфорта у пациентов основной группы была ниже, чем в группе плацебо (40 vs 50 мм соответственно; p=0,047). Кроме того, количество участников, достигших ремиссии заболевания и улучшения состояния на фоне комбинированной терапии

альверин/симетиконом, превосходило аналогичный показатель при приеме плацебо (46,8 vs 34,3% соответственно; ОР 1,3; p=0,01).

Еще одно исследование эффективности комбинированной терапии альверин/симетиконом было недавно представлено P. Ducrotte и соавт. (2014). Работа этих ученых интересна тем, что изучение эффективности комбинированного препарата проводилось в условиях реальной клинической практики; в ней приняли участие 87 врачей общей практики и 436 больных СРК. В соответствии с дизайном этого испытания одним пациентам рекомендовали использовать альверина цитрат/симетикон по требованию (n=222), а другим больным (n=214) назначали стандартную терапию с преимущественным применением спазмолитических препаратов. Через 6 мес после завершения лечения качество жизни пациентов, получавших комбинацию альверина цитрата/симетикона, превосходило аналогичный показатель у больных, принимавших стандартную терапию (13,8 vs 8,4 баллов; p<0,0008). В группе комбинированной терапии по требованию выраженность симптомов СРК, оцененная при помощи шкалы IBS-SSS, была значительно меньше, чем в группе стандартного лечения (средние различия: 170,0±6,6 vs 110,7±6,7 балла соответственно; p=0,0001). Кроме того, терапия альверина цитратом/симетиконом позволяла значительно снизить интенсивность абдоминальной боли и вздутия живота. Основываясь на полученных данных, P. Ducrotte и коллеги считают терапию по требованию более эффективным методом лечения, чем общепринятое стандартное лечение СРК.

Тримебутин

Тримебутин — агонист периферических опиоидных рецепторов, оказывающий модулирующее влияние на моторику желудочно-кишечного тракта и обладающий обезболивающим эффектом. По мнению G.S. Karabulut и соавт. (2013), тримебутин является эффективным препаратом для купирования симптомов СРК у детей. Назначение этого агониста опиоидных рецепторов позволяет достичь клинического выздоровления у 94,9% больных, тогда как спонтанное выздоровление при отсутствии медикаментозного лечения наступает только у 20,5% детей.

В сравнительных исследованиях у пациентов с СРК тримебутин продемонстрировал эффективность, сопоставимую с таковой мебеверина и феноверина. Примером данного факта может быть проспективное исследование, выполненное M.Z. Rahman и соавт. (2014). Отобрав 140 больных с СРК и рандомизировав их для приема тримебутина (100 мг 2 р/сут) или мебеверина (135 мг 2 р/сут) на протяжении 6 нед, ученые зафиксировали достоверное и сопоставимое уменьшение интенсивности болевого синдрома у пациентов обеих групп.

Феноверин

Феноверин — антагонист кальция, который останавливает быстрый приток кальция и ингибирует его высвобождение из внутриклеточного депо, обеспечивая тем самым синхронизацию подвижности гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта. Количество РКИ, изучавших целесообразность применения феноверина в лечении СРК, относительно невелико. Одно из таких исследований было выполнено группой корейских ученых под руководством S.H. Kang (2013), которые сравнили эффективность феноверина и тримебутина в лечении СРК. В соответствии с дизайном РКИ пациентов (n=197) рандомизировали для приема феноверина (100 мг 3 р/сут) или тримебутина (150 мг 3 р/сут) на протяжении 8 нед. Первичной конечной точкой исследования было количество больных, у которых на фоне медикаментозного лечения интенсивность болевого синдрома или абдоминального дискомфорта снизилась на 30% по сравнению с исходными показателями. Вторичными конечными точками послужили динамика метеоризма и выраженность диареи/запора на фоне лечения, а также удовлетворенность пациентов.

Исследователи установили, что феноверин обладает не меньшей эффективностью в купировании болевого синдрома при СРК (разница между использованными методами лечения — 1,76%; $p=0,81$) по сравнению с тримебутином. Количество больных, достигших первичной конечной точки на фоне приема феноверина, было сопоставимо с аналогичным показателем в когорте участников, принимавших тримебутин (69,23 vs 67,47% соответственно). Подобную зависимость исследователи зафиксировали относительно достижения вторичных конечных точек в основной и контрольной группах.

Масло мяты перечной

Масло мяты перечной обладает способностью блокировать кальциевые каналы, способствуя расслаблению гладкой мускулатуры кишечника и уменьшая тем самым интенсивность болевого синдрома при СРК. Эффективность масла мяты перечной в лечении СРК изучали M.S. Alam и соавт. (2013). Исследователи отобрали 65 пациентов, у которых в клинической картине заболевания доминировали проявления диарейного синдрома, и рандомизировали их для приема масла мяты перечной или плацебо 3 р/сут на протяжении 6 нед. После завершения курса терапии оказалось, что интенсивность абдоминального болевого синдрома у лиц, получавших масло мяты перечной, была значительно меньше, чем у больных, принимавших плацебо ($4,94 \pm 1,30$ vs $6,15 \pm 1,24$ балла соответственно; $p<0,001$). Однако через 2 нед этот обнадеживающий результат лечения практически нивелировался: болевой синдром стал беспокоить представителей основной группы с прежней интенсивностью ($6,09 \pm 1,93$ балла). Основываясь на полученных данных, исследователи пришли к выводу, что масло мяты перечной позволяет эффективно, но лишь временно купировать болевой синдром у больных с СРК с преобладанием диареи.

Подобные выводы прозвучали и в метаанализе 9 РКИ ($n=726$), представленном R. Khanna и соавт. (2014). Исследователи утверждают, что масло мяты перечной превосходит плацебо в нивелировании симптомов СРК (данные 5 РКИ, $n=392$; ОР 2,23; 95% ДИ 1,78-2,81) и в уменьшении интенсивности абдоминальной боли (данные 5 РКИ, $n=357$; ОР 2,14; 95% ДИ 1,64-2,79). По сравнению с плацебо прием масла мяты перечной чаще сопровождается развитием изжоги, но это неприятное побочное действие быстро и самостоятельно проходит при отмене приема данного средства.

Дротаверин

Хорошо известный неселективный ингибитор фосфодиэстеразы IV типа — дротаверина гидрохлорид — эффективно купирует проявления СРК.

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включили 62 пациента с СРК в возрасте в среднем 50,8 года (A. Par et al., 1998). Больные регистрировали свои жалобы ежедневно в течение 2 нед до начала лечения и на протяжении 8 нед лечения дротаверином перорально в дозе 80 мг 3 р/сут. Параллельной группе было назначено плацебо. На фоне терапии дротаверином наблюдалось достоверное уменьшение боли в животе на 47%, тогда как в группе плацебо интенсивность боли снизилась на 3% ($p<0,05$). Прием дротаверина также способствовал уменьшению метеоризма (на 21 vs 6% на фоне плацебо). Эффективность лечения дротаверином, по мнению пациентов и врачей, составила 62,5 и 70,8% соответственно.

В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективность дротаверина изучали у 70 больных в возрасте 18-60 лет с диагнозом СРК (S. Misra, R. Pandey, 2000). Пациенты получали дротаверин перорально в дозе 80 мг 3 р/сут в течение 4 нед, а затем их наблюдали еще на протяжении 4 нед после отмены терапии. Согласно результатам исследования, применение дротаверина уменьшало частоту и интенсивность боли на 47% ($p<0,001$), выраженность диспепсии — на 20% ($p<0,001$), метеоризма — на 21%, сокращало время пассажа по толстой кишке по сравнению с таковым на фоне плацебо.

R.R. Rai и соавт. (2014) наблюдали за течением заболевания у 180 больных с СРК, принимавших дротаверин или плацебо для улучшения самочувствия. Исследователи установили, что на фоне приема дротаверина болевой синдром возникал гораздо реже: к концу 2, 3-й и 4-й недели лечения соответственно

25,9; 60 и 77,7% пациентов основной группы не испытывали неприятных ощущений, тогда как в контрольной группе в указанные сроки абдоминальная боль не беспокоила только 9,4; 21,2 и 30,6% больных соответственно ($p<0,01$). После 4 нед терапии интенсивность абдоминального болевого синдрома значительно уменьшилась у пациентов, получавших дротаверин (77,7%), в отличие от участников, принимавших плацебо (30,6%). Пациенты и лечащие врачи высоко оценили эффективность этого миотропного спазмолитика: по мнению больных, прием дротаверина гидрохлорида позволял достичь более значимого клинического улучшения и контроля над возникновением абдоминальной боли по сравнению с плацебо (85,9 vs 39,5% соответственно). Заключение клиницистов полностью совпало с отзывами больных: по мнению врачей, эффективность дротаверина в лечении СРК значительно превосходит таковую плацебо (82,4 vs 36,5% соответственно). Авторы РКИ выделили еще одно преимущество этого препарата: назначение дротаверина больным с СРК способствовало нормализации консистенции каловых масс.

Со времени создания дротаверина проведено много клинических исследований, которые позволили оценить уровень безопасности препарата. Проанализировано 37 клинических исследований с участием 12 111 пациентов, получавших дротаверин перорально в дозах 120-240 мг/сут или инъекционно в дозе 40-80 мг (максимально — 120 мг) для купирования симптомов или в дозе 20-40 мг/сут для поддерживающего лечения.

В отношении безопасности дротаверина за более чем 50-летний период проведено свыше 76 клинических, наблюдательных и фармакоэпидемиологических исследований с участием 30 502 пациентов (30 034 взрослых и 468 детей), из которых 26 531 больной получал дротаверин, а именно оригинальный препарат Но-Шпа (A. Tag, J. Singer, 2002). Убедительно доказаны высокая эффективность и безопасность препарата. За все время применения Но-Шпы более чем в 20 странах мира не было зарегистрировано ни одного случая серьезного побочного эффекта.

Таким образом, дротаверин остается одним из наиболее востребованных спазмолитиков в клинической практике, в частности у пациентов с СРК. В качестве преимуществ препарата необходимо отметить универсальный спектр действия (независимо от патогенеза болевого синдрома и локализации спазмов), высокую скорость достижения купирующего спазмолитического эффекта даже при пероральном применении, благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость, а также экономичность при длительном использовании.

Мнение экспертов

Эксперты Кокрановского сотрудничества, чье авторитетное мнение признают практически все медицинские сообщества мира, также оценили роль фармакотерапии в лечении СРК. L. Ruepert и соавт. (2011) провели титанический труд — проанализировали результаты 56 РКИ, в 29 ($n=2333$) из которых изучалась эффективность спазмолитиков в купировании клинических симптомов СРК. Эксперты Кокрановского сотрудничества установили, что спазмолитики превосходят плацебо в нивелировании болевого синдрома (58 vs 46% соответственно; данные 13 РКИ; $n=1392$; ОР 1,32; 95% ДИ 1,12-1,56; $p<0,001$; NNT=7), улучшении общего состояния больных (57 vs 39%; данные 22 РКИ; $n=1983$; ОР 1,49; 95% ДИ 1,25-1,77; $p<0,0001$; NNT=5) и уменьшении выраженности патологических симптомов (37 vs 22%; данные 4 РКИ; $n=586$; ОР 1,86; 95% ДИ 1,26-2,76; $p<0,01$; NNT=3).

В систематическом обзоре и метаанализе 23 РКИ ($n=2585$), выполненном M.A. Martinez-Vazquez и соавт. (2012), были сделаны подобные выводы. В этой работе анализировалась эффективность различных спазмолитических препаратов. Ученые доказали, что применение спазмолитиков эффективно купирует проявления абдоминального болевого синдрома (ОР 1,52; 95% ДИ 1,28-1,80; $n=2394$) и улучшает общее состояние пациентов (ОР 1,55; 95% ДИ 1,33-1,83).

Положения действующих руководств

С момента публикации Римских критериев III, модифицировавших диагностические критерии СРК и рекомендовавших проведение спазмолитической терапии (G.F. Longstreth et al., 2006), прошло уже немало времени. За этот период различные международные гастроэнтерологические организации выпустили локальные

руководства по лечению СРК. Например, в руководстве Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG) подчеркивается транзиторная эффективность спазмолитических препаратов (L. Graham et al., 2009).

Руководство ACG «Практические рекомендации по лечению СРК» (2009)

Прием спазмолитиков, включая масло мяты перечной, может временно облегчить абдоминальную боль или дискомфорт при СРК (уровень 2C). Доказательства долгосрочной эффективности спазмолитиков отсутствуют. Доказательства безопасности и переносимости ограничены (уровень 2C).

В 2009 г. Всемирная гастроэнтерологическая организация (WGO) опубликовала практическое руководство «СРК: глобальная перспектива» (E. Quigley et al.), в котором целесообразность назначения спазмолитиков больным с СРК решена достаточно просто. Эксперты WGO сослались на указанные выше рекомендации ACG, предложив тем самым гастроэнтерологам всего мира придерживаться такого же мнения.

2014 год ознаменовался публикацией сразу двух авторитетных документов. В одном из них, подготовленном и представленном экспертами ACG, рассматриваются нюансы клинического применения спазмолитиков при СРК (A.C. Ford et al.).

Монография ACG по лечению СРК и хронической идиопатической констипации (2014)

Спазмолитики могут временно облегчать симптомы СРК. Побочные эффекты чаще развиваются при применении спазмолитиков, чем при приеме плацебо.

В другом из них, опубликованном экспертами Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), также высказывается мнение о целесообразности назначения спазмолитиков больным с СРК (D.S. Weinberg et al., 2014).

Руководство AGA «Фармакотерапия СРК» (2014)

AGA рекомендует использовать спазмолитики (по сравнению с отсутствием медикаментозного лечения) у больных с СРК.

В руководстве AGA подчеркивается, что применение спазмолитиков позволяет достичь клинического улучшения и уменьшить интенсивность абдоминальной боли по сравнению с плацебо.

В 2015 г. Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE) обновил рекомендации по лечению СРК, сформулированные еще в 2008 г. Эксперты внесли коррективы в положения, раскрывающие фармакологические возможности терапии СРК. В последней редакции руководства эксперты NICE рекомендуют практикующим врачам назначать спазмолитики всем больным с СРК, считая их препаратами первой линии в лечении данного заболевания.

В этом году вышло в свет еще одно руководство по диагностике и лечению СРК, разработанное и представленное экспертами Японского общества гастроэнтерологии (S. Fukudo et al., 2015).

Руководство Японского общества гастроэнтерологии (2015)

Модуляторы моторики желудочно-кишечного тракта эффективны в лечении СРК (слабая рекомендация, уровень доказательств В, степень рекомендации 2). Антихолинергические препараты эффективны у некоторых больных СРК (слабая рекомендация, уровень доказательств В, степень рекомендации 2).

Таким образом, несмотря на отсутствие единогласия в выборе эффективного спазмолитического препарата, эксперты международных научных медицинских сообществ солидарны во мнении, что спазмолитики были и остаются основой терапии СРК.

Подготовила **Лада Матвеева**

Список литературы находится в редакции.



М.Б. Щербинина, д. мед. н., профессор, Днепропетровский национальный университет им. О. Гончара,
М.В. Патратий, к. мед. н., доцент, Буковинский государственный медицинский университет

Гепатоцеллюлярная карцинома: что можно сделать сегодня для ее ранней диагностики?

В последние годы в Украине так же, как в Европе и во всем мире в целом, отмечается рост распространенности гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Серьезность данной проблемы заключается в том, что это заболевание имеет прогрессирующий характер течения с крайне неблагоприятным прогнозом. Так, в среднем при отсутствии лечения с момента установления диагноза больные ГЦК живут всего 2-6 мес. По данным статистики, рак печени, включая ГЦК и внутрипеченочную холангиокарциному (ВПХК), является 2-й по значимости причиной смерти от раковых заболеваний. Заболеваемость ГЦК растет по мере увеличения возраста людей во всех странах, достигая пика к 70 годам. Более заметен рост распространенности данной патологии среди мужского населения. В среднем заболеваемость у мужчин в 2,4 раза выше, чем у женщин. Примерно 90% случаев ГЦК связано с известными факторами риска: чаще всего она возникает на фоне хронической патологии печени (гепатит, цирроз), ассоциированной с вирусами гепатита В или С, злоупотреблением алкоголем, врожденными метаболическими заболеваниями (такими как гемохроматоз или дефицит α 1-антитрипсина), а также с неалкогольной жировой болезнью печени.

В то же время за последнее десятилетие наметился существенный прорыв в нашем понимании этой проблемы. Современные лабораторные технологии позволили выявить несколько генетических аномалий, существенно повышающих риск ГЦК (в частности, вариативную точку онкогенной мутации *TP53*), что является первым шагом в разработке новой классификации и выбора оптимального лечения на основе клинических критериев в сочетании с данными молекулярной диагностики. Однако уже сегодня доступны несколько вариантов лечения ГЦК с доказанной выживаемостью пациентов: трансплантация печени, абляция как потенциальная терапевтическая опция, химиоэмболизация и системная терапия с использованием сорафениба. Их применение является составной частью хорошо известной стратегии классификации и лечения рака печени, разработанной специалистами барселонской клиники (Barcelona Clinic Liver Cancer – BCLC) (рис.).

На рисунке представлен первый подход к оценке пациентов с ожидаемым прогнозом

и рассматриваемый у них вариант начального лечения. Как показано, верхняя часть схемы определяет прогноз в соответствии со значимыми клиническими показателями и параметрами, связанными с самой опухолью. Нижняя часть схемы отражает процесс принятия решения в отношении выбора варианта лечения для первого рассмотрения. Как и во всех рекомендациях, окончательное показание к лечению должно принимать во внимание подробную оценку дополнительных характеристик (возраст, сопутствующие заболевания) пациента, которые подразумевают принятие персонализированного решения.

Сегодня ГЦК относят к одному из видов рака с возможным быстрым темпом снижения смертности, связанной с заболеванием. Полагают, что это достижимо путем контроля известных факторов риска и за счет ранней диагностики ГЦК, обеспечивающей последующее результативное лечение. Предусмотрено внедрение программ скрининга ГЦК, поскольку при этом заболевании легко выявляются группы риска – пациенты с вирусным гепатитом или другими заболеваниями печени.

Онкологи готовы оказывать квалифицированную помощь пациентам с ГЦК, но этих пациентов к ним нужно своевременно направить. Задача скрининга ГЦК стоит перед теми врачами, которые в своей повседневной работе сталкиваются с пациентами, страдающими заболеваниями с высоким риском формирования ГЦК. Среди врачебных специальностей это прежде всего гастроэнтерологи, инфекционисты и эндокринологи.

Разъяснения по скринингу ГЦК представлены в клинических рекомендациях EASL–EORTC, посвященных выявлению, диагностике и лечению ГЦК. Данный документ разработан в 2012 г. совместными усилиями Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver – EASL) и Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC). Эти клинические рекомендации составлены с указанием уровня доказательности данных (по адаптированной классификации Национального института рака США) (табл. 1) и степени обоснованности рекомендаций по системе (GRADE) (табл. 2).

В рекомендациях EASL–EORTC подчеркнуто, чтобы скрининг был эффективным, необходимо принять во внимание ряд условий. Во-первых, в системе здравоохранения должны активно использоваться оптимальные варианты диагностики и лечения, в том числе – доступные с экономической точки зрения. У пациентов, включенных в программу скрининга, при выявлении ГЦК не должно быть противопоказаний для предполагаемого лечения. Так, при тяжелом циррозе (класс С по классификации Чайльда-Пью) радикальные методы лечения практически неприменимы, поэтому скрининг у таких пациентов экономически неэффективен. Исключение составляют пациенты, включенные в список ожидания трансплантации печени, у которых независимо от функции печени скрининг ГЦК должен проводиться для выявления опухоли, выходящей за рамки допустимых критериев, и определения приоритетных кандидатов для трансплантации. Открытым остается вопрос, касающийся возраста пациента, после которого скрининг перестает быть целесообразным, однако сведения по этому поводу отсутствуют.

Основным фактором для формирования групп высокого риска ГЦК является частота развития опухоли на фоне хронического заболевания печени в течение года. В группы высокого риска развития ГЦК попадают лица с отягощенным по данному заболеванию семейным анамнезом, пациенты с циррозом печени (независимо от его причины), а также пациенты с хроническими поражениями печени, вызванными вирусами гепатита В или



М.Б. Щербинина



М.В. Патратий

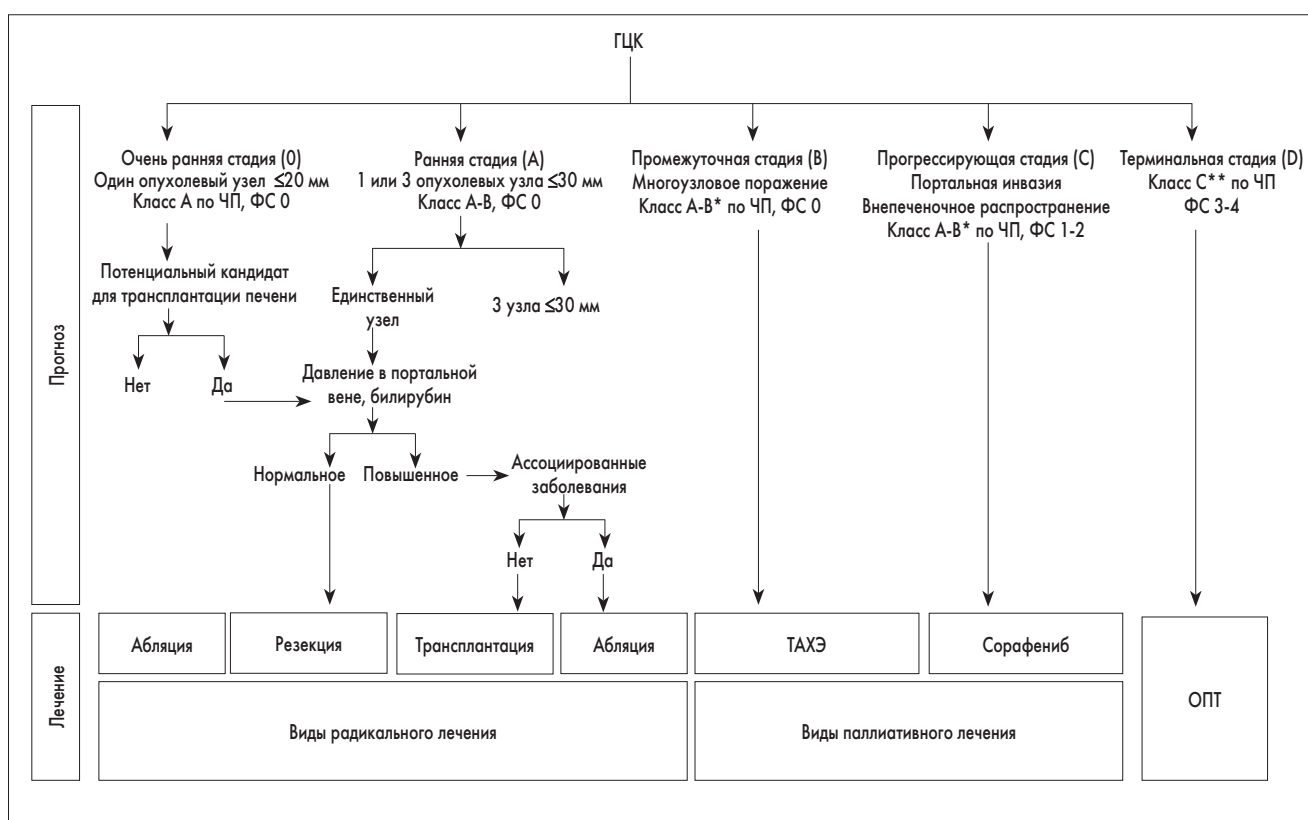


Рис. Стратегия классификации и лечения рака печени [по материалам Semin Liver Dis. 2014 Nov; 34 (4): 444-55].

Примечания: ЧП – классификация Чайльда-Пью; ФС – функциональный статус; ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация; ОПТ – оптимальная поддерживающая терапия.

*Обратите внимание, что классификация Чайльда-Пью не обладает достаточной чувствительностью для точной идентификации тех пациентов с прогрессирующей печеночной недостаточностью, у которых стоит рассмотреть возможность трансплантации печени. Некоторые пациенты, у которых стадия печеночной недостаточности соответствует стадии В и даже А по классификации Чайльда-Пью, могут иметь неудовлетворительный прогноз вследствие клинических событий, не охватываемых этой системой классификации – например, спонтанного бактериального перитонита, рецидивирующего варикозного кровотечения, рефрактерного асцита (с гепаторенальным синдромом или без него), рецидивирующей энцефалопатии, тяжелой мальнутриции.

**У пациентов с терминальной стадией цирроза ввиду выраженного нарушения функции печени (стадия С или более ранние стадии по классификации Чайльда-Пью с наличием предикторов неудовлетворительного прогноза, высокой балльной оценкой по Шкале модели терминальной стадии заболевания печени – MELD) следует рассмотреть выполнение трансплантации печени. У них ГЦК может стать противопоказанием, если характеристики опухоли выходят за рамки критериев включения в список ожидания.

Таблица 1. Уровни доказательности данных в соответствии с дизайном и основными оцениваемыми показателями исследований лечения рака у взрослых и детей, принятые Национальным институтом рака США
Доказательность данных в соответствии с дизайном исследования
Уровень 1: рандомизированные контролируемые клинические исследования или метаанализ рандомизированных исследований ^б (I) Двойные слепые (II) Неплепое лечение
Уровень 2: нерандомизированные контролируемые клинические исследования ^а
Уровень 3: серии случаев ^в (I) Популяционные последовательные серии (II) Последовательные случаи (не популяционные) (III) Непоследовательные случаи
Доказательность данных в соответствии с основными оцениваемыми показателями
A. Общая смертность (или общая выживаемость с определенного момента)
B. Причинно-специфическая смертность (или причинно-специфическая смертность с определенного момента)
C. Тщательная оценка качества жизни
D. Косвенные показатели ^г (I) Бессобытийная выживаемость (II) Безрецидивная выживаемость (III) Выживаемость без прогрессирования (IV) Частота ответа опухоли
Примечания: ^а National Cancer Institute: PDQ® Levels of Evidence for Adult and Paediatric Cancer Treatment Studies. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Дата последнего обновления 26 августа 2010 г. Доступно на сайте http://cancer.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-adult-treatment/HealthProfessional . Ссылка от 1 марта 2011 г. ^б Рандомизированное двойное слепое контролируемое клиническое исследование (II) – золотой стандарт дизайна исследований. Метаанализ рандомизированных исследований относится к той же категории доказательности данных, что и рандомизированные исследования. ^в К этой категории относятся исследования, в которых распределение на группы лечения проводилось по дате рождения, номеру медицинской карты (так называемые квазирандомизированные исследования), а также подгрупповые анализы рандомизированных исследований (или рандомизированные исследования II фазы). ^г Все остальные проспективные (когортные) или ретроспективные («случай-контроль», серии случаев) исследования. ^д Эти показатели могут зависеть от интерпретации исследователя. Еще важнее, что они могут означать, хотя и не всегда, непосредственную пользу для пациента, как, например, увеличение выживаемости или повышение качества жизни. Во многих случаях целесообразно применять лечение, которое улучшает эти суррогатные показатели, не дожидаясь доказательств его пользы более строгими показателями.

С. Что касается хронического вирусного гепатита В, то к группе высокого риска относятся: пациенты с гепатитом даже при отсутствии цирроза, проживающие в западных странах; взрослые носители вируса из стран Азии и Африки; пациенты азиатского происхождения с вирусной нагрузкой более 10 тыс. копий/мл. По хроническому гепатиту С информации пока недостаточно, однако известно, что при этой инфекции риск ГЦК высок у пациентов с легким фиброзом, а также при мостовидном фиброзе в отсутствие цирроза (Metavir F3). Поскольку переход от выраженного фиброза к циррозу точно определить нельзя, рекомендуются проводить скрининг и у пациентов с мостовидным фиброзом. Успешное лечение, при котором достигается сероконверсия по HBeAg или устойчивая супрессия ДНК HBV и устойчивый вирусологический ответ при хроническом гепатите С снижает риск ГЦК, но не устраняет его.

При хронических заболеваниях печени невирусной этиологии без цирроза, таких как неалкогольный и алкогольный стеатогепатит, аутоиммунный гепатит, наследственный гемохроматоз, дефицит α1-антитрипсина и болезнь Вильсона, ГЦК возникает, как правило, после развития цирроза печени. Таким образом, у пациентов с метаболическим синдромом или неалкогольным стеатогепатитом, у которых развивается цирроз печени, должен проводиться скрининг ГЦК, тогда как у больных без цирроза риск развития ГЦК пока не установлен.

На риск развития ГЦК у больных циррозом влияют такие факторы, как тяжесть поражения печени (тромбоцитопения с уровнем тромбоцитов менее 100×10⁹/л, варикозное расширение вен

Таблица 2. Уровни доказательности данных и обоснованности рекомендаций (адаптированная система GRADE)		
Уровень данных	Примечание	Обозначение
Высокое качество	Вероятность того, что дальнейшие исследования изменят весомость эффекта, очень низка	A
Среднее качество	Вероятность того, что дальнейшие исследования изменят весомость эффекта, существует	B
Низкое или очень низкое качество	Вероятность того, что дальнейшие исследования изменят весомость или сам эффект, очень высока. Оценка эффекта неопределенная	C
Уровень рекомендации	Примечание	Обозначение
Высокая обоснованность	Факторы, влияющие на обоснованность рекомендации, включают качество жизни, важные с точки зрения пациента исходы, а также затраты	1
Слабая обоснованность	Вариабельность предпочтений и оценок или более высокая неопределенность. Рекомендация дана с меньшей степенью очевидности: более высокие затраты или затрачиваемые ресурсы	2

Таблица 3. Категории взрослых пациентов, которым рекомендован скрининг ГЦК (группы риска)
1. Пациенты с циррозом печени, классы A и B по классификации Чайльда-Пью (данные 3A; рекомендация B1).
2. Пациенты с циррозом печени, класс C по классификации Чайльда-Пью, ожидающие трансплантации печени (данные 3D; рекомендация B1).
3. Пациенты с активным гепатитом В без цирроза или с ГЦК в семейном анамнезе (данные 1B, рекомендация A1 – для пациентов азиатского происхождения; 3D и C1 – для европейцев).
4. Пациенты с хроническим гепатитом С и выраженным фиброзом печени F3 (данные 3D, рекомендация B1 – для пациентов азиатского происхождения; 3D и B2 – для европейцев).

пищевода), пожилой возраст и мужской пол. Недавние исследования показали, что риск развития рака печени повышается по мере увеличения портального давления (при прямом измерении) и жесткости печени по данным ультразвуковой эластографии.

В связи с этим, по рекомендациям EASL–EORTC, выделены категории взрослых пациентов (данные 1B/3A; рекомендация 1A/B), подлежащие включению в программу скрининга ГЦК (табл. 3).

Цель скрининга – выявление в печени одиночного опухолевого образования <20 мм в диаметре. В данном случае вероятность сосудистой инвазии или внутripеченочного распространения опухоли довольно низка, при этом возможно достижение положительных результатов терапии.

Скрининг ГЦК в группах риска основывается на проведении каждые 6 мес ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости. Этот метод характеризуется приемлемой диагностической точностью (чувствительность – 58-89%, специфичность – более 90%). Однако в условиях цирроза печени выявление ГЦК с помощью УЗИ затруднено. Цирроз печени характеризуется наличием фиброзных перегородок и множественных регенеративных узлов, создающих «пятнистую» картину при УЗИ. При регенеративных узлах диаметром <10 мм выявление малых форм опухолей становится крайне сложным. Поэтому в рекомендациях EASL–EORTC оговаривается специальная подготовка специалистов для проведения УЗИ с целью скрининга ГЦК и высокое качество оборудования. Недавно в распоряжении врачей появилось УЗИ с контрастированием, но его более высокие диагностические возможности в отношении выявления ГЦК малого размера не доказаны.

Перспективным методом для выделения групп риска ГЦК считают ультразвуковую эластографию, с помощью которой без инвазивных манипуляций можно судить о морфологической стадии фиброза печени (жесткость печени) и дифференцировать очаговые образования в ее ткани. Так, масштабные проспективные когортные исследования среди проживающих в Азии пациентов с гепатитом В или С продемонстрировали корреляцию между значением жесткости печени и появлением ГЦК (Fung et al., 2011; Jung et al., 2011; Masuzaki et al., 2009). У 866 японских пациентов с вирусным гепатитом С кумулятивная заболеваемость ГЦК в течение 3 лет составляла до 38,5% при исходном значении жесткости печени более 25 кПа по сравнению с 0,4% среди пациентов с исходным значением до 10 кПа (Masuzaki et al., 2009).

В настоящее время наиболее актуальны две отдельные методики ультразвуковой эластографии: эластография сдвиговой волны (акустическая импульсно-волновая эластография, англ. – Acoustic Radiation Force Impulse, ARFI) и статическая эластография в режиме реального времени (компрессионная, англ. – Real-Time Elastography, RTE). С их помощью специалист в области сонографии может оценивать очаг в печени с позиции «доброкачественное/злокачественное образование», а также проводить предположительную оценку его гистологической структуры и определять область биопсии. Доказано, чем выше жесткость новообразования, тем выше вероятность того, что оно злокачественное. Для качественной оценки очагового образования применяется цветовая шкала Tsukuba Elasticity Scorepattern, которая уже на этапе исследования позволяет предположить доброкачественный или злокачественный характер образования. Особая ценность этих методик заключается в том, что они с высокой чувствительностью выявляют изоэхогенные очаговые образования (независимо от степени их васкуляризации), диагностика которых затруднена не только при рутинном УЗИ, но и в ряде случаев при выполнении контрастной компьютерной томографии (КТ). Поэтому, несмотря на то, что ультразвуковая эластография печени находится на этапе интеграции в программу скрининга и наблюдения при ГЦК, этот метод, как и рутинное УЗИ, находит широкое применение на практике благодаря неинвазивности, отсутствию осложнений, хорошей переносимости пациентами и относительно невысокой стоимости.

Пока нет данных в пользу использования мультidetекторной КТ или динамической магнитно-резонансной томографии (МРТ) в качестве скрининговых методов. Эти исследования оправданы у пациентов, ожидающих трансплантации печени, для которых они могут быть альтернативой при определенных состояниях, затрудняющих УЗИ (например, при ожирении, скоплении газов в кишечнике, деформациях грудной клетки). Однако даже в таких случаях применение этих методов для долгосрочного наблюдения ставится под вопрос из-за риска, связанного с повторным облучением при КТ и высокой стоимостью МРТ.

Что касается серологических тестов, все еще используемых в практическом здравоохранении для скрининга и ранней диагностики ГЦК, то в настоящее время считается, что они не приносят

Продолжение на стр. 24.

Гепатоцеллюлярная карцинома: что можно сделать сегодня для ее ранней диагностики?

Продолжение. Начало на стр. 22.

ощутимой пользы. Наиболее широко известный биомаркер ГЦК — α -фетопроtein (АФП). Однако в рекомендациях EASL—EORTC подчеркнуто, что АФП в основном определяют в диагностических целях, а не для скрининга. Это важно, поскольку ценность метода для диагностики не равна его ценности при скрининге.

АФП является показателем поздних стадий заболевания с неблагоприятным прогнозом. Следовательно, если ГЦК обнаружена с помощью определения АФП, вероятнее всего эта опухоль находится уже в поздней стадии своего развития.

Недостаточная ценность определения АФП в качестве скринингового метода обусловлена двумя основными причинами. Во-первых, колебания уровня АФП у пациентов с циррозом могут быть следствием как развития ГЦК, так и активности основного заболевания печени. Во-вторых, лишь небольшая часть опухолей (10–20%) на ранней стадии сопровождается повышенным уровнем сывороточного АФП. Все остальные серологические маркеры (по отдельности или в комбинации) также изучались в основном в диагностических, а не скрининговых целях.

Таким образом, в настоящее время ни один из серологических маркеров не рекомендуют использовать для скрининга ГЦК.

Для успеха скрининга большое значение имеет наблюдение в динамике. Такой алгоритм должен учитывать так называемую идеальную мишень для скрининга, то есть выявление ГЦК на очень ранней стадии (диаметр опухоли <20 мм), когда возможно радикальное лечение с наибольшей вероятностью долгосрочного излечения. Патологической находкой при УЗИ считается впервые выявленное очаговое образование либо выявленное ранее образование, которое увеличилось в размере или изменило свою экоструктуру.

При УЗИ с целью скрининга ГЦК действует следующее правило: считать аномальным результатом скрининга, требующим дальнейшего обследования, обнаружение любого узла диаметром >10 мм.

Такие новые узлы требуют исследования в динамике с применением неинвазивных или инвазивных (биопсия) методов. Динамика проведения обследования указана в таблице 4, а диагностические критерии ГЦК — в таблице 5.

Неинвазивные критерии применимы только у пациентов с циррозом и основаны на результатах визуализации печени с помощью четырехфазной мультidetекторной КТ или динамической МРТ с контрастированием. Диагноз должен ставиться на основании типичной картины ГЦК (усиленное контрастирование в артериальную фазу и вымывание контраста в венозную и отсроченную фазы). Для узлов диаметром >10 мм требуется один метод визуализации без необходимости подтверждения диагноза биопсией (данные 2D; рекомендация 2B), в субоптимальных условиях необходим более консервативный подход с использованием двух методов визуализации.

Органоспецифические контрасты еще ожидают надлежащей оценки, и их рутинное использование в настоящее время не одобрено (табл. 4). Для диагностики ВПХК обязательна биопсия. Определение АФП используется ограниченно,

поскольку его уровень может повышаться как при ГЦК, так и при ВПХК; позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) не обладает какой-либо диагностической ценностью.

При оценке состояния пациентов с целью определения прогноза следует принимать во внимание такие факторы, как опухолевая нагрузка, функция печени и общее состояние здоровья. Наличие симптомов, обусловленных раком (оцениваются с помощью тестирования функционального статуса и определения индекса Карновского), ассоциировано с неблагоприятным исходом. Оценка функции печени должна основываться не только на классификации Чайльда-Пью, поскольку простое определение класса не позволяет выполнить надлежащую стратификацию пациентов. Такие показатели, как эпизоды печеночной энцефалопатии, почечной недостаточности, бактериального перитонита, гипонатриемии и другие патологические состояния указывают на наличие терминальной стадии заболевания печени с необходимостью оценки возможности выполнения трансплантации независимо от того, какой класс цирроза печени (А или В) имеется у пациента по классификации Чайльда-Пью. Оценка по шкале MELD также характеризуется ограниченными возможностями стратификации пациентов в случае, если функция печени не соответствует терминальной стадии заболевания. Фактически, если функция печени будет иметь первостепенное значение при оценке возможности трансплантации при отсутствии ГЦК, то наличие ГЦК может стать противопоказанием для ее выполнения и, таким образом, пациентов следует классифицировать как имеющих терминальную стадию заболевания печени.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, если относительно недавно ГЦК в подавляющем большинстве случаев представляла собой фатальное заболевание, то сегодня при условии своевременного

Таблица 4. Обследование в динамике

У пациентов с циррозом печени, у которых при УЗИ выявлены узлы <10 мм в диаметре, в течение первого года обследование рекомендуется повторять каждые 4 мес, а в последующие годы — каждые 6 мес (данные 3D; рекомендация 2B).
У пациентов с циррозом при наличии узлов 10–20 мм в диаметре диагностика ГЦК должна быть основана на неинвазивных критериях или результатах биопсии. Рекомендуется, чтобы биопсия проводилась опытным специалистом по патоморфологии печени. При неопределенных результатах или выявленном при дальнейших обследованиях росте узла, или при изменении характера его контрастирования рекомендуется повторная биопсия (данные 2D; рекомендация 1B).
У пациентов с циррозом и узлами диаметром >20 мм диагноз ГЦК можно поставить по типичной картине одного метода визуализации. При неопределенных или нетипичных данных диагноз следует подтвердить биопсией (данные 2D; рекомендация 1A).

Таблица 5. Диагностические критерии ГЦК

Биопсия опухоли
Неинвазивные критерии (только для пациентов с высоким риском ГЦК (EASL, AASLD): усиленное контрастирование узлов диаметром >10 мм в артериальную фазу и вымывание контраста в венозную и отсроченную фазы четырехфазной мультidetекторной КТ или динамической МРТ с контрастированием (AASLD, EASL, IIRADS)
Метод органоспецифического контрастирования не был валидирован для использования с целью диагностики
АФП и другие опухолевые маркеры не рекомендуется использовать для постановки диагноза ГЦК

выявления на ранних стадиях оно вполне излечимо. Очевидно, что по мере углубления наших знаний о факторах риска развития ГЦК и получения новых доказательных данных об информативности тех или иных биомаркеров и методов обследования, программы и инструменты как скрининга ГЦК, так и ее ранней диагностики будут нуждаться в динамическом пересмотре и усовершенствовании. Но уже сегодня грамотно организованный скрининг и ранняя диагностика ГЦК, дающая возможность своевременного направления пациента в специализированные онкологические клиники для проведения радикального лечения, позволяют вселить надежду на полное выздоровление многим из тех больных, у которых раньше ее не было. Сегодня при наличии достаточных диагностических возможностей и инновационных технологий радикального оперативного и консервативного лечения ГЦК выполнить эту задачу реально, объединив усилия организаторов здравоохранения, практикующих врачей-специалистов (в первую очередь — гастроэнтерологов, инфекционистов, эндокринологов, специалистов в области визуализационных методов диагностики, хирургов) и врачей-онкологов.

Основные рекомендации для клинической практики по скринингу и диагностике ГЦК:

Скрининг

- Пациентов с высоким риском ГЦК следует включать в программы скрининга. Группы риска перечислены в таблице 3 (данные 1B/3A; рекомендация 1A/B).

- Скрининг должен проводиться во всех группах риска опытными специалистами с помощью абдоминального УЗИ каждые 6 мес (данные 2D; рекомендация 1B).

Исключение: меньший интервал между обследованиями (3–4 мес) рекомендуется в следующих случаях:

- 1) выявлен узел диаметром <10 мм (см. Обследование в динамике);
- 2) проведена резекция или локорегионарная терапия (данные 3D; рекомендация 2B).

- Скрининг на ГЦК обязателен для ожидающих трансплантации печени пациентов с целью выявления, контроля прогрессирования опухоли и оказания помощи в выборе приоритетов для трансплантации (данные 3D; рекомендация 1B).

Обследование в динамике

- У пациентов с циррозом печени, у которых при УЗИ выявлены узлы <10 мм в диаметре, в течение первого года обследование рекомендуется повторять каждые 4 мес, а в последующие годы — каждые 6 мес (данные 3D; рекомендация 2B).

- У пациентов с циррозом при наличии узлов 10–20 мм в диаметре диагностика ГЦК должна быть основана на неинвазивных критериях или результатах биопсии. Рекомендуется, чтобы биопсия проводилась опытным специалистом по патоморфологии печени. При неопределенных результатах или выявленном при дальнейших обследованиях росте узла, либо при изменении характера его контрастирования рекомендуется повторная биопсия (данные 2D; рекомендация 1B).

- У пациентов с циррозом и узлами диаметром >20 мм диагноз ГЦК можно поставить по типичной картине при использовании одного метода визуализации. При неопределенных или нетипичных данных диагноз следует подтвердить биопсией (данные 2D; рекомендация 1A).

Список литературы находится в редакции.

Прием ИПП связан с повышенным риском хронической болезни почек

Проспективное исследование с участием более 10 тыс. взрослых пациентов и периодом наблюдения около 14 лет показало, что использование ингибиторов протонной помпы (ИПП) связано с повышением риска развития хронической болезни почек (ХБП) на 20-50%.

ИПП являются одной из наиболее широко назначаемых групп препаратов. Исследования показывают, что в США от 25 до 70% пациентов принимают ИПП при отсутствии соответствующих медицинских показаний. Ученые отметили, что с момента появления ИПП на фармацевтическом рынке прошло более 20 лет. За это время были получены данные, подтверждающие связь между использованием ИПП и повышением риска развития пневмонии, инфекции, вызванной *C. difficile*, острого интерстициального нефрита и острого повреждения почек.

Для изучения ассоциации между развитием ХБП и приемом ИПП были использованы данные 10482 участников исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), средний возраст которых составил 63 года (из них 43,9% – мужчины). Исходно у всех участников определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ), в качестве критерия включения рассматривали показатель >60 мл/мин/1,73 м². Наблюдение осуществляли с начала 1996 г. до конца 2011 г. Для сравнения использовали данные 248751 участника Geisinger Health System (GHS) с аналогичными уровнями СКФ на момент включения в анализ.

Исходно пациенты, принимавшие ИПП, чаще страдали ожирением, принимали антигипертензивные препараты, аспирина и статины. В когорте ARIC использование ИПП было связано с повышением риска ХБП (ОР 1,45), в том числе после поправки на демографические, социально-экономические и клинические показатели (ОР 1,50). Следует отметить, что подобная зависимость прослеживалась только для ИПП, тогда как использование антагонистов H₂-рецепторов по тем же показаниям не было связано с развитием ХБП.

В когорте GHS применение ИПП ассоциировалось с повышенным риском развития ХБП по результатам всех анализов (ОР 1,39), при этом прием ИПП 2 р/сут был связан с более высоким риском (скорректированный ОР 1,46) в сравнении с однократным приемом препаратов (скорректированный ОР 1,15).

Автор исследования М.Е. Grams из Университета Джонса Хопкинса (США) допускает, что ИПП могут приводить к хронической почечной недостаточности.

Результаты исследования были представлены в журнале JAMA Internal Medicine 11 января 2016 г. Ученые считают, что ИПП следует с осторожностью назначать пациентам с высоким риском заболеваний почек, а также с состояниями, которые могут быть связаны с приемом препаратов этой группы, в том числе гипомagneмией, инфекцией, вызванной *C. difficile*, остеопоротическими переломами. «У пациентов с симптомами желудочно-кишечного рефлюкса, язвенной болезнью и тяжелой диспепсией польза от использования ИПП неоспорима, – считают авторы исследования. – В то же время применение ИПП в случае незначительно выраженных симптомов рефлюкса и с целью профилактики желудочно-кишечных кровотечений у пациентов низкого риска потенциальный вред терапии может нивелировать ее преимущества».

Lazarus B. et al. JAMA Intern Med 2016; DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.7193.

Применение безафибрата у пациентов с первичным билиарным циррозом: результаты системного метаанализа

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) – это хроническое заболевание печени, возникающее в результате нарушения оттока желчи по внутрипеченочным и внепеченочным желчевыводящим путям. Оно характеризуется прогрессирующим повреждением паренхимы печени с последующим образованием фиброза, цирроза и печеночной недостаточности.

В соответствии с результатами метаанализа сочетанное назначение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) с безафибратом может улучшить биохимические показатели функции печени и прогноз пациентов с ПБЦ, которые не демонстрируют адекватный ответ на монотерапию УДХК.

Безафибрат – производное фиброевой кислоты – первоначально был разработан как лекарственное средство для лечения гиперлипидемии и используется для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Препарат тормозит периферический липолиз, уменьшает печеночную экстракцию свободных жирных кислот и синтез триглицеридов в печени.

Q. Yin и его коллеги из Shanghai Tenth People’s Hospital (Китай) провели метаанализ данных PubMed, Кокрановской библиотеки, биомедицинской базы данных Китая, EMBASE и Medline с целью оценить влияние безафибрата на эффективность лечения пациентов с ПБЦ. Всего было обнаружено 9 рандомизированных клинических исследований, посвященных этой тематике и включавших 269 пациентов. Из них 144 были рандомизированы в группу монотерапии УДХК и 125 – в группу комбинированного лечения УДХК и безафибратом. Средний возраст пациентов составил 54-64 года, средний период наблюдения – 3-96 мес, суточные дозы УДХК – 600-1500 мг/сут, безафибрата – 400 мг/сут.

Было показано, что у пациентов с ПБЦ комбинированное лечение более значимо, по сравнению с монотерапией УДХК, улучшало оценку по шкале риска Мэйо (в среднем на 0,60 балла; p=0,0008) и биохимические показатели функции печени, такие как:

- щелочная фосфатаза (-238,21 МЕ/л; p<0,00001);
- гамма-глутамилтрансфераза – ГГТП (-38,23 МЕ/л; p<0,00001);
- иммуноглобулин М (-128,63 МЕ/л; p<0,00001);
- общий билирубин (-0,20 мг/дл; p=0,002);
- триглицериды (-26,84 мг/дл; p<0,0001);
- общий холестерин (-21,58 мг/дл; p<0,0001);
- сывороточная аланинаминотрансфераза (-10,24 МЕ/л; p<0,00001).

1 из 144 пациентов в группе монотерапии и 3 из 125 пациентов в группе комбинированного лечения за период исследования умерли. Существенных различий между группами в показателях смертности не обнаружено (ОР 0,41; p=0,31). Выраженность зуда снизилась у 22 из 68 пациентов в группе монотерапии и у 12 из 63 больных в группе комбинированного лечения (ОР 1,60; p=0,11). Как отметили ученые, несмотря на отсутствие достоверных различий по параметру смертности от всех причин и частоте развития зуда, прием лекарственной комбинации ассоциировался с большим количеством неблагоприятных событий: у 14 из 166 пациентов vs 1 из 186 больных соответственно (ОР 0,22; p=0,008).

Результаты исследования были опубликованы в журнале Drug Design, Development and Therapy. Весомым ограничением работы признан небольшой размер выборки (в анализ было включено только 1 долгосрочное исследование комбинированной терапии), что предопределяет целесообразность выполнения масштабных испытаний и экспериментов с использованием модели аутоиммунного заболевания печени на животных в дальнейшем. «Комбинированная терапия, включающая УДХК, показана пациентам, не отвечающим на монотерапию данным препаратом (приблизительно 1/3 от общего

количества), – считает Keith Lindor (Arizona State University, США). – Безафибрат недоступен в США, его аналог из этой группы – фенофибрат. Кроме того, получены положительные результаты исследований селективного агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) – обетихолеовой кислоты – в лечении ПБЦ. В настоящее время обетихолеовая кислота рассматривается FDA как кандидат на одобрение для терапии ПБЦ».

Yin Q. et al. Drug Design, Development and Therapy 2015; DOI: 10.2147/DDDT.S92041.

НАЖБП как фактор развития АГ: результаты исследования KoGES-ARIRANG

Корейские ученые провели анализ медицинских карт 1521 пациента в возрасте от 40 до 70 лет, принимавших участие в исследовании KoGES-ARIRANG (Korean Genome and Epidemiology Study on Atherosclerosis Risk of Rural Areas in the Korean General Population), посвященном оценке распространенности факторов сердечно-сосудистого риска. Исходно и в последующем участники заполняли стандартизированный опросник, описывающий особенности образа жизни, а также прошли комплексное обследование состояния здоровья.

Выраженность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) оценивали по индексу FLI, который был разработан итальянскими исследователями G. Bedogni и соавт. и рассчитывается с учетом уровня триглицеридов в сыворотке крови, индекса массы тела (ИМТ), ГГТП и окружности талии (ОТ).

В зависимости от уровня FLI участники исследования были классифицированы на 3 группы:

- FLI <30 – отсутствие НАЖБП;
- FLI 30-59 – промежуточный уровень;
- FLI ≥60 – наличие НАЖБП.

Ученые определили связь между FLI и исходными метаболическими характеристиками участников исследования с помощью статистического анализа, включая коэффициент корреляции Пирсона. 72% (1098) участников были классифицированы как не страдающие НАЖБП, 20% (299) – как имеющие промежуточные значения FLI, 8% (124) – как пациенты с НАЖБП. Была отмечена прямая зависимость между увеличением FLI и мужским полом, курением, ожирением и резистентностью к инсулину. Зарегистрирована прямая корреляция между высоким исходным уровнем FLI и показателями артериального давления, глюкозы в плазме крови, триглицеридов, АСТ, АЛТ, ГГТП в сыворотке крови, экскреции альбумина/креатинина с мочой, обратная – с содержанием холестерина липопротеинов высокой плотности.

За период наблюдения (в среднем 2,6 года) у 153 участников исследования (10%) возникла артериальная гипертензия (АГ). Значения FLI были выше у пациентов с АГ, чем в группе тех, у которых данное заболевание не развилось (30,95±22,16 vs 21,69±20,15 соответственно; p<0,001). Было отмечено, что пациенты, у которых впоследствии развилась АГ, исходно были старше, имели более высокие значения ОТ, ИМТ, артериального давления, общего холестерина, креатинина в сыворотке, чем участники без АГ. Кроме того, значения FLI на момент завершения исследования у них также были выше (32,87±22,23 vs 22,15±19,49 у участников без АГ; p<0,001). После поправки на наличие резистентности к инсулину отношение шансов (95% ДИ) касательно возникновения АГ составило 2,22 для больных с FLI ≥60 и 1,87 при FLI 30-59.

Исследование имело некоторые ограничения (например, в качестве дополнительного маркера НАЖБП использовали исключительно уровень FLI, а для подтверждения диагноза заболевания не применяли методы визуализации – УЗИ или магнитно-резонансную спектроскопию с биопсией печени). Следует также учитывать тот факт, что некоторые параметры, использующиеся для определения FLI, такие как ОТ и ИМТ, сами по себе являются фактором риска АГ.

Однако полученные результаты исследования показывают, что FLI – независимый фактор риска АГ – может использоваться для идентификации пациентов с высокой вероятностью ее развития.

Huh J.H. et al. PLoS One 2015; DOI: 10.1371/journal.pone.0143560.

Пробиотики неэффективны в поддержании ремиссии при язвенном колите

Язвенный колит (ЯК) – это хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки толстой кишки. Основными препаратами для лечения ЯК являются препараты 5-аминосалициловой кислоты, такие как сульфасалазин и месалазин. Они обладают противовоспалительным действием и оказывают заживляющий эффект на воспаленную слизистую оболочку толстой кишки. Поскольку определенную роль в патогенезе ЯК играет изменение кишечной флоры, допускается, что применение пробиотиков может ослабить воспалительный процесс и предотвратить рецидивы заболевания.

Несколько лет назад были представлены результаты Кокрановского обзора, который включал данные только 4 исследований. Тогда был сделан вывод об эффективности пробиотиков в поддержании ремиссии ЯК, но опубликованные данные новых испытаний послужили причиной обновления обзора.

В новый анализ включали данные только рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которых сравнивалась эффективность приема пробиотиков с другими препаратами или плацебо в течение не менее 3 мес.

Всего в анализ включили 7 испытаний с участием 887 пациентов. За период наблюдения, который варьировал от 3 до 12 мес, было зафиксировано 140 случаев рецидива ЯК среди пациентов, получавших пробиотики, и 128 – среди больных, принимающих месалазин. В 4 исследованиях, сравнивавших эффективность пробиотиков с месалазином, вероятность клинических или эндоскопических рецидивов между группами лечения не отличалась (ОР 1,29; p=0,46). Кроме того, в 2 небольших исследованиях с участием 92 пациентов продолжительность сохранения ремиссии в группе пробиотиков и в группе плацебо оказалась сопоставимой (ОР 0,56, 95% ДИ 0,22-1,40).

В одном из исследований (n=187) пациенты в течение года получали месалазин в дозе 2400 мг/сут, препарат, содержащий Lactobacillus GG, или оба препарата. За время наблюдения рецидив ЯК возник, соответственно, у 10; 12 и 10 пациентов этих групп (p=0,77), при этом его продолжительность была большей у пациентов, получающих пробиотики.

Частота неблагоприятных событий в рассматривавшихся исследованиях была сопоставимой: 80 событий в группе пробиотиков и 75 – в группе месалазина (ОР 1,16; p=0,42).

Результаты Кокрановского систематического обзора продемонстрировали, что использование пробиотиков не обеспечивает значительного улучшения в поддержании ремиссии у пациентов с ЯК.

Gordon M. et al. AIBD2015; Abstract P054.

Подготовила Ольга Татаренко

Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни — сравнительная эффективность и результаты применения декслансопразола с модифицированным высвобождением

Определение ГЭРБ

Определение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) изменялось с течением времени. Первоначально между термином ГЭРБ и тканевым повреждением ставился знак равенства, однако затем было признано, что многие пациенты с ГЭРБ испытывают стойкие симптомы заболевания (включая изжогу и регургитацию) при отсутствии эндоскопических и гистологических повреждений. По мере роста распространенности рефлюксной болезни, а также с учетом ее разнообразных клинических проявлений, возникла необходимость сформулировать краткое определение проблемы и дать рекомендации по лечению для пациентов и специалистов здравоохранения. В 2006 г. Монреальский консенсус определил ГЭРБ как «состояние, которое развивается, когда рефлюкс желудочного содержимого вызывает беспокоящие пациента симптомы и/или осложнения» [1]. Исходя из этого унифицированного определения, ведение пациентов с ГЭРБ должно быть направлено на лечение как осложнений рефлюкса, так и значимых симптомов, связанных с данным расстройством.

Эпидемиология ГЭРБ

Недавно обновленный обзор эпидемиологических данных по ГЭРБ, включающий исследования с 1997 по 2011 гг., выявил, что распространенность ГЭРБ в США составляет 18,1-27,8% [2], в Южной Америке — 23%. Для Европы и Ближнего Востока характерен аналогичный диапазон показателей. В Европе распространенность составляла 8,8-25,9%, тогда как на Ближнем Востоке была в пределах от 8,7 до 33,3%. Напротив, в Восточной Азии и в Австралии наблюдалась меньшая распространенность ГЭРБ, при этом в Восточной Азии она варьировала в диапазоне от 2,5 до 7,8%, а в Австралии составляла 11,6% [3].

Факторы риска и патогенез ГЭРБ

Существует много факторов риска, которые способствуют развитию ГЭРБ. Было показано, что ожирение (в особенности абдоминальное) достоверно повышает риск ГЭРБ, предположительно — посредством повышения внутрибрюшного давления [4]. Старение также может играть определенную роль, поскольку у пожилых пациентов чаще отмечается более выраженное повреждение слизистой оболочки пищевода [5]. Как и определение ГЭРБ, которое изменилось с течением времени, изменились представления о механизмах, лежащих в основе патогенеза заболевания. Они включают аномалии функции желудочно-пищеводного соединения, в том числе влияние транзиторного расслабления нижнего пищеводного сфинктера, гипотонию нижнего пищеводного сфинктера и грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, а также сниженный пищеводный клиренс кислоты и рефлюкс, связанный с постпрандиальным кислотным карманом [4].

Современное лечение ГЭРБ

Современные подходы к лечению ГЭРБ сфокусированы на изменении образа жизни, а также на фармакологической терапии. Традиционные рекомендации по изменению образа жизни включают снижение массы тела, поднятие изголовья кровати и избегание приема пищи за 2-3 ч до сна. Рекомендуется отказаться от табакокурения и употребления алкоголя, а также изменить рацион, в том числе — избегать употребления шоколада, кофеина, острой пищи, цитрусовых и газированных напитков [6, 7]. В последних руководствах, опубликованных Американской коллегией гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology) и Американской гастроэнтерологической ассоциацией (American Gastroenterological Association), для пациентов с ГЭРБ с ночными симптомами рекомендуется снижение массы тела (для имеющих избыточную массу тела и ожирение), а также поднятие изголовья кровати

и отказ от приема пищи перед сном, поскольку имеются доказательства в поддержку этих мер [6, 7]. К сожалению, отсутствуют исследования, в которых было бы продемонстрировано клиническое улучшение у пациентов с ГЭРБ на фоне других изменений образа жизни и диеты; поэтому рекомендуются скорее изменения, специфичные для определенного течения ГЭРБ, нежели советы по широкому применению этих мер у каждого пациента с ГЭРБ. Действующие в настоящее время руководства Американской коллегии гастроэнтерологов и Американской гастроэнтерологической ассоциации рекомендуют использование ингибиторов протонной помпы (ИПП) как для лечения, так и для поддержания процесса заживления эрозивного эзофагита. Пациентам с неэрозивной формой заболевания следует рекомендовать применение антагонистов H₂-рецепторов или ИПП с целью облегчения симптоматики [6, 7].

Неудовлетворенные потребности при ведении больных с ГЭРБ

Очевидно, что ведение больных с ГЭРБ значительно улучшилось после появления ИПП. Однако многие пациенты все равно продолжают страдать от изжоги, несмотря на терапию ИПП, что обусловлено фармакокинетическими и фармакодинамическими ограничениями, присущими традиционным препаратам этой группы [8-11]. Например, при опросе 1013 пациентов с ГЭРБ 35% больных, получавших терапию ИПП один раз в сутки, сообщили, что их текущий режим приема ИПП не смог обеспечить полное купирование симптоматики. При опросе компактно проживающей группы из 617 пациентов с ГЭРБ 42% тех, кто получал терапию один раз в сутки, дополнительно к своему ИПП принимали другой лекарственный препарат (безрецептурный или рецептурный), а 22% — принимали ИПП два раза в сутки [9]. Эта тенденция не является исключительной только для популяции стран Запада. Данные опроса 450 пациентов с ГЭРБ в Азиатско-Тихоокеанском регионе выявили, что 45% респондентов сообщили об ограниченном ослаблении ночных симптомов, а у 49% пациентов симптомы сохранялись и для их устранения требовалась дополнительная терапия [12].

Обзор фармакологии, механизма действия и фармакокинетики декслансопразола

ИПП с модифицированным высвобождением (MR) действующего вещества представляют собой слабые

основания, которые захватываются в кислой среде, подвергаются перестройке катализируемой кислотой и в последующем необратимо связываются с активной протонной помпой париетальной клетки и ингибируют ее [13]. Секреция кислоты восстанавливается, когда новые протонные помпы переходят из своего неактивного состояния в активную форму [10]. Традиционные ИПП не полностью устраняют секрецию кислоты; однако однократные дозы этих препаратов обычно ингибируют 70-80% активных помп [10]. Хотя разработка ИПП совершила революцию в лечении кислото-зависимых заболеваний, к сожалению, у традиционных ИПП имеются изначально присущие им ограничения, и многие пациенты страдают от сохраняющихся симптомов несмотря на терапию ИПП, как было отмечено выше. Недостатки терапии традиционными ИПП в первую очередь связаны с ограничениями в основополагающих фармакокинетических и фармакодинамических свойствах препаратов [11]. Это проявляется в необходимости дозирования во время приема пищи и коротких периодах полувыведения этих препаратов. Декслансопразол MR (прим. ред. — в Украине зарегистрирован под торговым названием Дексилант) был разработан с целью эффективного решения этих проблем путем пролонгирования фармакокинетических и фармакодинамических профилей ИПП [14].

Проблема № 1: традиционные ИПП имеют короткий период полувыведения, периодически приводящий к возникновению симптомов прорыва и требующий более частого дозирования.

Декслансопразол представляет собой R-энантиомер лансопразола [15]. Он в высокой степени связывается с белками и подвергается элиминации путем биотрансформации в печени. В последующем R-энантиомер ассоциируется со сниженным клиренсом по сравнению с S-энантиомером; однако это не является единственным механизмом, который продлевает эффект декслансопразола MR, поскольку период полувыведения декслансопразола аналогичен таковому у других ИПП (приблизительно 1-2 ч) [14, 16-18]. Время, в течение которого декслансопразол MR присутствует в плазме крови, увеличивается благодаря системе доставки действующего вещества, а не благодаря изначально более медленному печеночному клиренсу. Технология двухфазного высвобождения подразумевает наличие двух отличающихся друг от друга наборов покрытых кишечнорастворимой оболочкой гранул, которые специально

Дексилант содержит комбинацию из двух типов покрытых кишечнорастворимой оболочкой гранул, каждый из которых характеризуется pH-зависимым высвобождением для увеличения продолжительности кислотосупрессии

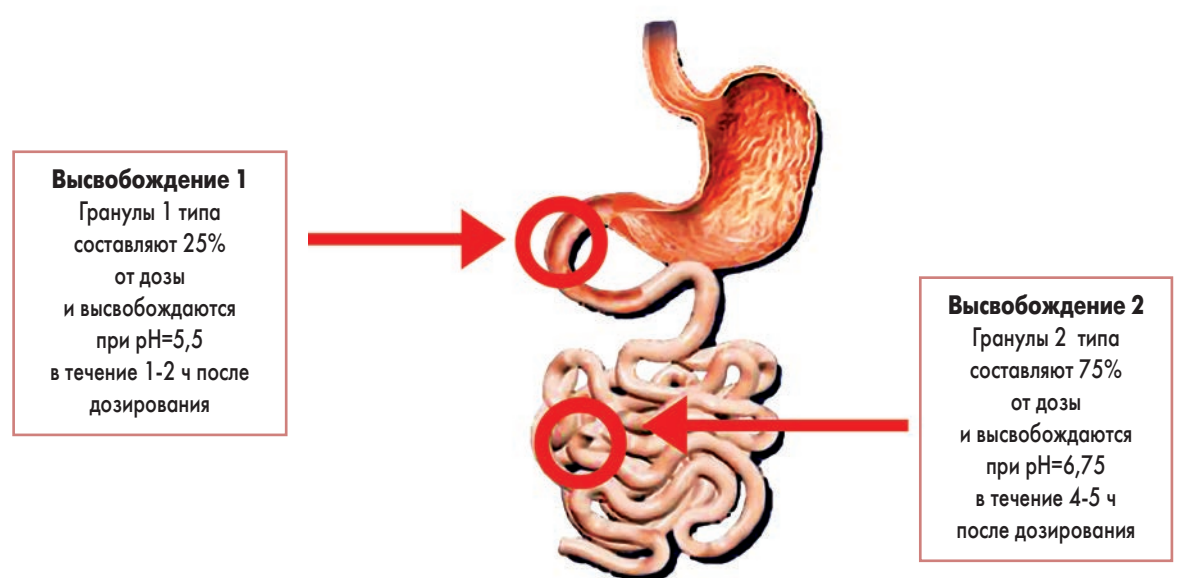


Рис. Технология двухфазного высвобождения декслансопразола

Примечание: данные из работы B.W. Behm, D.A. Peura. Dexlansoprazole MR for the management of gastroesophageal reflux disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2011; 5: 439-445.14

разработаны для того, чтобы обеспечить рН-зависимое высвобождение в различных отделах ЖКТ. После приема внутрь содержащая гранулы желатиновая капсула растворяется в желудке, и первый набор гранул (~25% от дозы лекарственного препарата) высвобождается в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки (рН=5,5). Это приводит к быстрому повышению плазменной концентрации препарата (1-2 ч), аналогичному таковому при применении других ИПП. Остальные гранулы (75%) специально разработаны для высвобождения в дистальных отделах тонкого кишечника (рН=6,75), что приводит к получению второго пика концентрации препарата через 4-5 ч после его приема внутрь. Эта система доставки действующего вещества обеспечивает увеличение продолжительности кислото-супрессии и помогает ограничить необходимость дозирования препарата чаще, чем один раз в сутки (рис.) [14, 17-19].

В ходе рандомизированного открытого перекрестного исследования с двумя периодами сравнивали фармакодинамические эффекты, которые оказывают однократные дозы декслансопразола MR 60 мг и эзомепразола 40 мг на значения внутрижелудочного рН в течение 24 ч у здоровых взрослых лиц. Его результаты продемонстрировали, что среднее 24-часовое значение внутрижелудочного рН после приема однократной дозы декслансопразола MR было выше по сравнению с таковым после приема однократной дозы эзомепразола (58 в сравнении с 48%; $p=0,0003$). Наиболее выраженное различие было отмечено во второй половине дня – предположительно по причине большей продолжительности действия декслансопразола MR [20].

Проблема № 2: для достижения максимальной эффективности обычные ИПП следует принимать до еды.

Протонные помпы париетальных клеток активируются на фоне приема пищи, а большинство помп – во время утреннего приема пищи. Обычные ИПП ингибируют стимулированную секрецию соляной кислоты и, чтобы обеспечить максимальную кислотосупрессию, их рекомендуется принимать перед приемом пищи, в частности, за 30-60 мин до завтрака. Это требование может быть обременительным для многих пациентов, что приведет к проблемам, связанным с сохранением симптомов. С другой стороны, ввиду своего пролонгированного действия декслансопразол MR ингибирует как базальную, так и стимулированную секрецию соляной кислоты в желудке, и будет эффективен независимо от употребления пищи [21]. При использовании рандомизированного открытого перекрестного дизайна исследования с целью оценки влияния пищи на фармакодинамику декслансопразола MR участники исследования принимали натощак плацебо за 30 минут до, за 5 минут до или через 30 минут после употребления завтрака с высоким содержанием жиров в 1-й день исследования, а на 3-й день исследования – получали декслансопразол MR в течение каждого перекрестного периода. Плазменные концентрации декслансопразола измерялись в 1-й и 3-й дни исследования. Также измеряли 24-часовые значения внутрижелудочного рН. Между двумя периодами не наблюдалось каких-либо клинически значимых различий в фармакокинетических или фармакодинамических показателях. Исследователи пришли к выводу, что пища, равно как и время приема декслансопразола MR по отношению ко времени приема пищи, не влияют на способность препарата к ингибированию секреции соляной кислоты в желудке [22]. В ходе дополнительного рандомизированного открытого перекрестного 4-этапного исследования 48 здоровых

лиц получали декслансопразол MR 60 мг один раз в сутки за 30 минут до завтрака, второго завтрака, обеда или вечернего приема пищи. Не отмечалось клинически значимых различий в среднем 24-часовом значении внутрижелудочного рН или в выраженном в процентах времени, в течение которого 24-часовое значение внутрижелудочного рН было более 4, что означает отсутствие влияния времени приема пищи на контроль секреции соляной кислоты в желудке в течение дня [23].

Безопасность, эффективность и переносимость декслансопразола MR

Декслансопразол MR хорошо переносится; было показано, что он имеет профиль безопасности, аналогичный таковому у лансопразола. Данные шести контролируемых исследований с участием 4270 пациентов и данные 12-месячного исследования безопасности продемонстрировали меньшее количество нежелательных явлений на 100 пациенто-месяцев в группе декслансопразола MR в сравнении с группами лансопразола и плацебо (15,64-18,75 в сравнении с 21,06 и 24,49 соответственно) [20]. Кроме того, меньшее число пациентов, получавших декслансопразол MR, прекратили терапию в сравнении с плацебо ($p<0,05$) [24]. При выполнении биопсий слизистой оболочки желудка не было обнаружено ничего, что могло бы вызвать беспокойство [21]. Наиболее частым нежелательным явлением была диарея; за ней следовали абдоминальная боль, тошнота, инфекция верхних дыхательных путей, рвота и вздутие живота [17]. В таблице 1 приведены наиболее частые нежелательные явления, которые наблюдались у пациентов во время клинических исследований декслансопразола MR.

Кроме того, существует несколько потенциальных рисков, ассоциированных с ИПП как с классом, а именно: вероятность возникновения инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, и других кишечных инфекций, возможное повышение риска внебольничной пневмонии у лиц, получающих короткие курсы лечения, а также неясная ассоциация между переломами костей и применением ИПП.

Декслансопразол MR и эрозивный эзофагит

Эрозивный эзофагит представляет собой тяжелое осложнение ГЭРБ. Было показано, что применение ИПП является наиболее эффективным лечением для эрозивного эзофагита, которое способно поддерживать достигнутое заживление [26]. В ходе двух идентичных двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований была оценена роль декслансопразола MR в заживлении эрозивного эзофагита. Пациенты с эндоскопически подтвержденным эрозивным эзофагитом (как минимум 30% участников имели умеренный или тяжелый эзофагит – степень С или D согласно Лос-Анджелесской классификации) из 188 центров США и из 118 центров, расположенных в других странах, были рандомизированы на три группы для получения в течение 8 недель одного из следующих видов лечения: декслансопразол MR 60 мг или 90 мг либо лансопразол 30 мг. Первичной конечной точкой оценки эффективности являлось количество пациентов, у которых наблюдалось полное эндоскопическое заживление эрозивного эзофагита в течение 8 недель. Анализ таблиц вероятности дожития в популяции пациентов, которые начали получать назначенное лечение, свидетельствовал о том, что заживление наступило у 92-95% пациентов, получавших декслансопразол MR в сравнении с 86-92% пациентов в группе лансопразола. Индивидуальные

результаты исследования с использованием более консервативных статистических методов (анализ общего коэффициента) продемонстрировали, что показатели частоты заживления эзофагита при использовании обеих доз декслансопразола MR (60 мг и 90 мг) на 8-й неделе превосходили таковые у лансопразола в одном исследовании, тогда как в другом исследовании декслансопразол MR в дозе 60 мг обладал не меньшей эффективностью, а в дозе 90 мг – превосходил лансопразол [26]. При объединенном анализе частота заживления умеренного и тяжелого эзофагита (степень С или D согласно Лос-Анджелесской классификации) была достоверно выше при использовании декслансопразола MR 90 мг, чем лансопразола. Во всех группах лечения отмечался хороший контроль симптомов и переносимость исследуемых препаратов [26]. Декслансопразол MR продемонстрировал не только эффективность в обеспечении первоначального облегчения симптомов и заживлении эрозивного эзофагита, но и способность обеспечивать постоянное облегчение симптомов и поддерживать эндоскопическое заживление у пациентов с эрозивным эзофагитом. В процессе рандомизированного двойного слепого многоцентрового плацебо-контролируемого исследования III фазы продолжительностью 6 месяцев оценивали эффективность декслансопразола MR в дозе 30 мг и 60 мг в сутки при заживлении эрозивного эзофагита и обеспечении облегчения симптоматики. В него были включены пациенты, которые ранее участвовали в одном из двух исследований по изучению лечения эзофагита и достигли полного заживления слизистой оболочки. Первичной конечной точкой оценки эффективности являлось число пациентов, у которых сохранялось заживление эзофагита в течение 6 месяцев согласно эндоскопической оценке. Декслансопразол MR был достоверно более эффективен в поддержании процесса заживления эрозивного эзофагита, чем плацебо. Кумулятивные показатели частоты заживления в течение 6 месяцев на основе анализа в популяции в соответствии с исходно назначенным лечением и анализа времени до наступления события (таблицы дожития) составили 74,9 и 82,5% в группах декслансопразола MR 30 мг и 60 мг соответственно по сравнению с 27% в группе плацебо. Кроме того, декслансопразол MR в дозе как 30 мг, так и 60 мг был высокоэффективен в купировании имеющихся у пациентов симптомов. Медиана выраженного в процентах количества дней без изжоги в течение 24 ч в течение 6-месячного исследования составляла 96 и 91% у пациентов, получавших декслансопразол MR 30 мг и 60 мг соответственно, по сравнению с 29% у пациентов, получавших плацебо [21].

Декслансопразол MR и неэрозивная ГЭРБ

Неэрозивная ГЭРБ (НЭРБ) – термин, использующийся для описания симптомов, которые свидетельствуют о наличии ГЭРБ у пациентов без эндоскопических доказательств эзофагита [18]. Лечение НЭРБ может быть проблематичным, поскольку многие пациенты не отвечают на терапию традиционными ИПП. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование сравнивало 4-недельный курс лечения декслансопразолом MR 30 мг и 60 мг с применением плацебо у пациентов с НЭРБ. Требовалось, чтобы включенные в исследование пациенты испытывали симптомы изжоги в течение как минимум 6 месяцев до включения в исследование, а также отмечали их в течение ≥ 4 дней из 7 дней до рандомизации. Также требовалось, чтобы у этих пациентов отсутствовали доказательства эрозий пищевода при эндоскопии. Первичной конечной точкой исследования являлось выраженное в процентах количество дней без изжоги в течение 24-х часов. Результаты исследования продемонстрировали достоверное различие в купировании симптомов (оцененное по количеству дней без изжоги в течение 24-х часов) у пациентов, которые получали декслансопразол MR в сравнении с теми, кто получал плацебо (54,9 и 50% в сравнении с 18,5% соответственно; $p>0,00001$) [18]. Кроме того, достоверно большее число пациентов в группах декслансопразола MR (30 мг и 60 мг) достигали стойкого избавления от изжоги на момент окончания лечения в сравнении с плацебо (59 и 42% в сравнении с 14% соответственно; $p<0,00001$). Систематический обзор и не прямое сравнение рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивалась эффективность декслансопразола MR

Таблица 1. Наиболее частые нежелательные явления: декслансопразол в сравнении с лансопразолом					
Нежелательное явление (%)	Плацебо (n=896)	Декслансопразол 30 мг (n=445)	Декслансопразол 60 мг (n=2218)	Декслансопразол в целом (n=2261)	Лансопразол 30 мг (n=1363)
Диарея	2,9	5,1	4,7	4,8	3,2
Абдоминальная боль	3,5	3,5	4	4	2,6
Тошнота	2,6	3,3	2,8	2,9	1,8
ИВДП	0,8	2,9	1,7	1,9	0,8
Рвота	0,8	2,2	1,4	1,6	1,1
Вздутие живота	0,6	2,6	1,4	1,6	1,2

Примечание: по материалам E.T. Wittbrodt, C. Baum, D.A. Peura. Delayed release dexlansoprazole in the treatment of GERD and erosive esophagitis. Clin Exp Gastroenterol. 2009; 2: 117-128.17
ИВДП – инфекция верхних дыхательных путей.

Продолжение на стр. 28.

Jeanetta W. Frye, David A. Peura, отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Научный центр здоровья Университета штата Виргиния, Шарлотсвилль, США

Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни — сравнительная эффективность и результаты применения декслансопразола с модифицированным высвобождением

Продолжение. Начало на стр. 26.

и эзомепразола у пациентов с НЭРБ, свидетельствовали о достоверно лучшем контроле симптомов у пациентов с НЭРБ, получавших декслансопразол MR 30 мг в сравнении с эзомепразолом 20 мг или 40 мг [27].

Декслансопразол MR и индекс массы тела

Более высокое значение индекса массы тела (ИМТ) является мощным и независимым фактором риска развития ГЭРБ, а также осложнений этого заболевания, таких как эрозивный эзофагит, пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода [28]. Влияние ИМТ на ответ на терапию ИПП изучалось лишь в незначительном количестве исследований. Результаты этих исследований были противоречивыми; при этом некоторые исследования показывали положительное влияние ИМТ на ответ на терапию ИПП, а другие — отсутствие либо отрицательное влияние ИМТ на терапию ИПП [28]. Проведенное в 2012 г. исследование с участием как пациентов с НЭРБ, так и пациентов с эрозивным эзофагитом подтвердило ассоциацию между более высокими значениями ИМТ и тяжестью эзофагита, а также с увеличением частоты возникновения симптомов ГЭРБ, оцениваемой с помощью дневника регистрации симптомов [28]. Пациенты с НЭРБ и более высокими значениями ИМТ, которым было назначено лечение декслансопразолом MR, имели большее преимущество в плане купирования симптомов по сравнению с теми, у кого были меньшие значения ИМТ. Это преимущество было достоверно более выражено у пациентов с эрозивным эзофагитом, которые получали лечение декслансопразолом MR. Более того, показатели частоты заживления у пациентов, получавших лечение декслансопразолом (но не лансопразолом), были выше у пациентов с ожирением в сравнении с теми, у кого ИМТ составлял <30 кг/м² [28]. В результате исследования было отмечено, что как пациенты с НЭРБ, так и пациенты с эрозивным эзофагитом имели более выраженную симптоматику по мере увеличения ИМТ. В то время как у пациентов с НЭРБ это являлось тенденцией, у пациентов с эрозивным эзофагитом это было статистически достоверным. Хотя преимущество от лечения декслансопразолом MR получали все пациенты, у лиц с более высокими значениями ИМТ оно, по-видимому, было наиболее выраженным [28].

Декслансопразол MR, ночная изжога и связанные с ГЭРБ нарушения сна

Многие пациенты с ГЭРБ страдают от ночных симптомов и ассоциированных с ними нарушений сна.

Фактически, почти 89% пациентов с ГЭРБ испытывают ночные симптомы [29]. Была отмечена эффективность декслансопразола MR в отношении уменьшения этих ночных симптомов. В процессе проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценивали эффект применения декслансопразола MR 30 мг для облегчения ночных симптомов во время 4-недельного периода у пациентов, которые отмечали умеренные или тяжелые симптомы изжоги в течение трех или более ночей в неделю до рандомизации. Вторичная конечная точка исследования оценивала результат применения декслансопразола MR для купирования связанных с ГЭРБ нарушений сна. Декслансопразол MR 30 мг был достоверно эффективнее, чем плацебо, в уменьшении ночных симптомов: в группе декслансопразола было зарегистрировано 73,1 ночи без изжоги в сравнении с 35,7 ночами без изжоги в группе плацебо (p<0,0001) [29]. Кроме того, у большего числа пациентов в группе декслансопразола (47,5%) отмечалось облегчение ночных симптомов изжоги в течение последней недели исследуемого периода в сравнении с плацебо (19,6%; p<0,001) [29]. Наконец, было обнаружено, что декслансопразол был более эффективен в снижении выраженности связанных с ГЭРБ нарушений сна (69,7% в группе декслансопразола в сравнении с 47,9% в группе плацебо; p<0,001) [29].

Декслансопразол MR и ступенчатый переход к терапии один раз в сутки

Многие пациенты с ГЭРБ имеют симптомы, которые недостаточно хорошо контролируются на фоне терапии ИПП один раз в сутки. Проведенный в 2009 г. опрос 619 пациентов с ГЭРБ выявил, что 22,2% пациентов с ГЭРБ использовали режим приема ИПП два раза в сутки ввиду неконтролируемых симптомов ГЭРБ либо персистирующих ночных симптомов [9]. Возможность уменьшения частоты дозирования при сохранении контроля симптомов могла бы быть полезна в силу многих причин, включая удобство, комплайенс и стоимость лечения. Многоцентровое простое слепое исследование оценивало эффективность приема декслансопразола MR 30 мг один раз в сутки в поддержании контроля изжоги у пациентов с симптомами изжоги, которые ранее хорошо контролировались на фоне приема ИПП два раза в сутки. Исследование выявило, что после ступенчатого перехода с терапии два раза в сутки на прием декслансопразола MR 30 мг один

раз в сутки контроль симптомов сохранялся у 88% пациентов [30].

Декслансопразол MR и регургитация

Регургитация является значимым симптомом манифестации ГЭРБ и, к сожалению, она часто не поддается адекватному лечению традиционными ИПП [31]. Фактически, регургитация может быть важной причиной развития неполного ответа на лечение ИПП у пациентов с ГЭРБ. Симптомы регургитации были недавно оценены в ходе апостериорного анализа (*post hoc analysis*) данных пациентов с НЭРБ и эрозивным эзофагитом, получавших декслансопразол MR, плацебо или лансопразол. Это исследование использовало опросник PAGI-SYM (оценка пациентом выраженности симптомов со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта) для анализа эффективности воздействия терапии ИПП на симптомы регургитации. Пациенты с НЭРБ с наличием как минимум легких симптомов регургитации получали декслансопразол MR 30 мг, 60 мг или плацебо в течение 4-х недель. Через 2 и 4 недели декслансопразол MR в дозе как 30 мг, так и 60 мг обеспечивал статистически значимое ослабление симптомов регургитации по сравнению с плацебо. Пациенты с эрозивным эзофагитом и как минимум легкой регургитацией получали декслансопразол MR 60 мг либо лансопразол 30 мг. Отмечалось статистически значимое ослабление симптомов регургитации на 4-й неделе лечения в группе декслансопразола по сравнению с лансопразолом. В обеих группах аналогичное ослабление симптомов регургитации было зафиксировано на 8-й неделе [32].

Декслансопразол MR и качество жизни

Было показано, что у пациентов с ГЭРБ декслансопразол MR улучшает несколько показателей качества жизни, связанных со здоровьем. В ходе проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах сравнивали декслансопразол MR 30 мг с плацебо и выявили достоверно большее снижение производительности труда и повседневной деятельности в группе декслансопразола MR, а также уменьшение количества часов, в течение которых была нарушена трудовая деятельность по сравнению с плацебо [29]. В исследовании с участием 178 пациентов с хорошо контролируемыми симптомами ГЭРБ на фоне приема ИПП два раза в сутки, которые были впоследствии переведены на маскированный прием декслансопразола MR 30 мг один раз в сутки и плацебо в течение 6 недель, наблюдалось статистически значимое улучшение показателей балльной оценки качества жизни (p=0,16) (PAGI-QOL) у пациентов с хорошо контролируемыми симптомами на фоне применения декслансопразола MR 30 мг [30].

Вывод — место декслансопразола MR в терапии

Декслансопразол MR представляет собой ИПП с уникальной системой доставки действующего вещества, которая увеличивает продолжительность его действия. Было показано, что он эффективен в контроле многих аспектов симптоматики ГЭРБ. Его отличительные фармакокинетические и фармакодинамические свойства делают его полезным инструментом в арсенале средств терапии ГЭРБ. Применение декслансопразола MR может рассматриваться у пациентов с различными клиническими проявлениями ГЭРБ, в том числе у пациентов с впервые установленным диагнозом ГЭРБ, эрозивным эзофагитом (или при необходимости поддержания заживления эрозивного эзофагита), а также у пациентов с симптомной НЭРБ. Кроме того, превосходными кандидатами для лечения декслансопразолом MR являются пациенты, которые нуждаются в 24-часовом купировании симптомов, испытывают ночные симптомы, имеют неполный ответ на терапию традиционным ИПП при его приеме один раз в сутки, страдают ожирением, а также те, кому необходима гибкость дозирования препарата (табл. 2).

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции. Therapeutics and Clinical Risk Management 2015: 11 1649-1656.

Перевод с англ. **Елена Терещенко**

UA/(PPIF)/0316/0004

Таблица 2. Пациенты, которым можно назначать декслансопразол MR
Впервые установленный диагноз ГЭРБ
Необходимость заживления и поддержания заживления эрозивного эзофагита
Симптомная неэрозивная ГЭРБ
Необходимость в 24-часовом купировании изжоги
Необходимость гибкого дозирования
Ночная изжога и связанное с ГЭРБ нарушение сна
Переход к однократному дозированию ИПП
Неудовлетворительный ответ при приеме ИПП один раз в сутки
Пациенты с ожирением
Регургитация
Примечание: ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ИПП – ингибитор протонной помпы.

Возможности репаративной терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей

Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются одной из наиболее распространенных патологий в детском и подростковом возрасте и уступают по своей частоте только респираторным заболеваниям. И хотя наиболее часто педиатры сталкиваются в своей практике с функциональными гастроинтестинальными расстройствами, диагностика и лечение органической патологии ЖКТ у детей – очень ответственная задача. Для ее решения детскому врачу необходимо не только располагать современными диагностическими возможностями, но и быть в курсе последних достижений в области изучения ее этиопатогенеза и оптимальных схем терапии. Одним из наиболее распространенных органических заболеваний верхних отделов ЖКТ в детской популяции по-прежнему остается язвенная болезнь (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ДПК). Это хроническое рецидивирующее заболевание, которое характеризуется повреждением слизистой оболочки ДПК с формированием достаточно длительно существующего дефекта. Как правило, в возрасте 6–10 лет ЯБ ДПК встречается у мальчиков и девочек с одинаковой частотой, однако после 10 лет мальчики болеют значительно чаще. В последнее время отмечается тенденция к «омоложению» ЯБ ДПК: данное заболевание все чаще диагностируется у педиатрических пациентов в возрасте 5–6 лет. Стоит отметить, что неадекватное лечение, особенно в детском возрасте, может приводить к повышению риска развития осложнений, угрожающих жизни больного. Одним из важных компонентов комплексной терапии у пациентов с ЯБ ДПК является репаративная терапия, проводимая с учетом основных механизмов этиопатогенеза данного заболевания. Репаративные особенности слизистой оболочки ЖКТ при ЯБ ДПК у детей были подробно рассмотрены в рамках научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии», состоявшейся 26 ноября 2015 года в г. Киеве, в докладе заведующей кафедрой педиатрии № 2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктора медицинских наук, профессора Вероники Михайловны Дудник.

— Слизистая оболочка является одним из важнейших элементов гастроинтестинального барьера, состоящего из внутреннего и внешнего слоя. Внутренний слой барьера представлен эпителиальными клетками и нервными синапсами, внешний – веществами, секретируемыми эпителиальными клетками. Как известно, здоровое состояние слизистой оболочки ЖКТ зависит от стойкого преобладания факторов защиты (достаточная продукция слизи, нормальный уровень содержания бикарбонатов, гормонов, цитокинов, простагландина E₂, простагландин, пептидов, эпидермального фактора роста (ЭФР) и фактора некроза опухоли – ФНО) над факторами агрессии, способствующими развитию хронического воспалительного повреждения слизистой оболочки (избыток соляной кислоты, пепсина, колонизация слизистой *H. pylori*, продолжительный прием нестероидных противовоспалительных средств, антибиотиков, воздействие свободных радикалов, стресс, погрешности в диете). Именно дисбаланс этих двух факторов приводит к образованию так называемого «замкнутого круга» (рисунк).

Вследствие дисбаланса факторов агрессии и факторов защиты закономерно развивается нарушение барьерной функции слизистой оболочки ЖКТ, снижение ее репаративных возможностей и ухудшение регионарной микроциркуляции. Стоит учитывать, что наиболее чувствительными факторами защиты, изменения в качественном и количественном составе которых приводят к рецидивирующему течению заболевания, являются ЭФР и ФНО. ЭФР – это белок, стимулирующий клеточный рост и клеточную дифференцировку эпителиального покрова, тем самым ускоряя рост и деление эпителиальных клеток. ФНО представляет собой многофункциональный внеклеточный цитокин белковой природы, который, согласно современным представлениям, обладает не только селективной цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток, но и играет важную роль в развитии воспалительной реакции и иммунного ответа.

Еще одним значимым компонентом врожденных механизмов иммунной защиты, регулирующим воспалительные процессы, являются Toll-подобные рецепторы (TLR). Они представляют собой

центральный элемент многоуровневой системы распознавания патоген-ассоциированных молекулярных структур и отвечают за синтез противомикробных пептидов, медиаторов воспаления и стимулирующих молекул.

Как правило, клинические симптомы ЯБ у детей проявляются в виде болевого, диспептического и астено-вегетативного синдрома. При этом наиболее тревожными симптомами ЯБ принято считать четко локализованную постоянную боль за грудиной или при глотании, стойкую многократную рвоту, рвоту с кровью, наличие крови в кале или мелены, выраженное снижение веса или отставание в физическом развитии, анемия, отказ от еды.

Согласно диагностическим критериям, представленным в приказе № 59 от 29.01.2013 МЗ Украины, диагноз ЯБ устанавливается после выполнения:

- клинического обследования (выявление локальной болезненности, напряжения брюшных мышц при пальпации);
- лабораторных исследований: общеклинические и биохимические анализы, гистологическое исследование биоптата слизистой оболочки на наличие *H. pylori*;
- инструментальных методов диагностики: pH-метрия, фиброгастроуденоскопия с биопсией, ультразвуковое исследование органов брюшной полости для исключения сопутствующих патологий.

После установления диагноза ЯБ последующая тактика лечения должна соответствовать трем основным принципам:

- купировать симптомы ЯБ и достигать репарации слизистой оболочки;
- обеспечивать эрадикацию *H. pylori*;
- исключать риск развития осложнений.

Современная тактика лечения детей с ЯБ предусматривает проведение эрадикационной терапии (тройная терапия или квадротерапия – в зависимости от конкретной клинической ситуации), назначение антисекреторных препаратов, прокинетики и спазмолитиков, цитопротекторов, а также репаративных и поливитаминных комплексов.

В последнее время особенно возрос интерес врачей к стандартизированным лекарственным средствам, содержащим растительные компоненты. Особенно это касается лечения педиатрических пациентов, в том числе и детей с ЯБ ДПК. Одним из перспективных для применения при данной патологии фитопрепаратов, который благодаря своему грамотно подобранному составу обладает многогранными клиническими эффектами и обеспечивает как локальное воздействие на слизистую оболочку ЖКТ, так и центральное регулирующее действие на моторную и секреторную функцию, является поликомпонентный фитоэкстракт **Гастритол**. Он содержит экстракты 7 растений: лапчатки гусиной (*Potentilla anserina*), ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla* L.), кардобенедикта (*Carduus benedictus* Aust.), зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), солодки голой или

лакричника (*Glycyrrhiza glabra*), полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.), дягиля лекарственного (*Archangelica officinalis*).

Растительные экстракты, входящие в состав этого высококачественного препарата, оказывают эффективное влияние:

- на желудочно-кишечный тракт:
 - спазмолитическое (лапчатка гусиная, корень дягиля, ромашка аптечная);
 - болеутоляющее (лапчатка гусиная, корень дягиля, ромашка аптечная, полынь горькая, зверобой продырявленный);
 - вяжущее (лапчатка гусиная);
 - нормализующее перистальтику (лапчатка гусиная, трава кардобенедикта, зверобой продырявленный);
- на центральную и вегетативную нервную системы:
 - седативное (ромашка аптечная, корень дягиля, полынь горькая);
 - вегетостабилизирующее (зверобой продырявленный);
 - антидепрессантное (трава кардобенедикта, зверобой продырявленный).

При внимательном рассмотрении состава препарата **Гастритол** обращает на себя внимание тот факт, что в него включены сразу 3 растительных компонента, которые способствуют скорейшей репарации эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки ЖКТ: корень солодки стимулирует образование грануляционной ткани, ромашка лекарственная глубоко проникает в слизистую оболочку и оказывает местное регенерирующее действие, а кардобенедикт улучшает кровоснабжение органов ЖКТ, тем самым ускоряя заживление эрозий и язв.

Гастритол уже успел хорошо зарекомендовать себя в клинической практике. Возможности его применения при различной патологии ЖКТ на протяжении уже нескольких лет активно изучаются отечественными педиатрами и гастроэнтерологами (К.Д. Дука и соавт., 2007; Т.Д. Звягинцева, 2006; И.С. Лембрик, 2008). Так, в исследовании Л.Н. Боярской и соавт. (2012) было показано, что применение фитопрепарата **Гастритол** в комплексной терапии ГЭРБ у детей и подростков (n=40) с первых дней лечения позволяло достичь у половины больных полного регресса клинической симптоматики, включая астено-невротические жалобы, а у остальных – уменьшения болевого и диспепсического синдромов до слабой степени выраженности уже к 7-му дню лечения. К 14-му дню лечения с применением фитопрепарата **Гастритол** клиническая симптоматика полностью регрессировала у большинства детей (80%). Побочных эффектов и рецидивов заболевания на фоне приема препарата не отмечено. В исследовании Н.В. Нагорной (2012) была отмечена положительная динамика объективного состояния пациентов (n=45) с функциональными нарушениями моторики желчевыводящих путей на фоне терапии поликомпонентным фитоэкстрактом **Гастритол** уже на 7-й день лечения, с исключительно позитивными показателями на 21-й день. Положительное влияние



В.М. Дудник

терапии отмечалось на фоне уменьшения частоты проявлений тревоги, депрессии, астении, нарушений сна и поведения.

Таким образом, рациональное лечение детей с заболеваниями гастродуоденальной зоны, в частности с ЯБ ДПК, должно быть максимально эффективным в купировании клинической симптоматики и нацеленным на полную элиминацию инфекционного агента. В период эпителизации и рубцевания целесообразным является назначение комплексной цитопротекторной и репаративной медикаментозной терапии. Репаративная терапия подбирается индивидуально; ее продолжительность определяется исходными показателями воспалительного ответа и степенью выраженности клинических проявлений заболевания. При проведении комплексного лечения детей с ЯБ ДПК можно рекомендовать к широкому применению высококачественный поликомпонентный фитоэкстракт **Гастритол**, который обладает мультифакторным механизмом воздействия, а за счет своего натурального состава – хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности.

Подготовил **Антон Вовчек**



Рис. Дисбаланс факторов агрессии и защиты

ПРИРОДНЕ КРАЩЕ!

Гастритол
«Др. Клейн»

Гастритол – комплексний німецький фітопрепарат. Ефективність, перевірена часом. На ринку Німеччини з 1954 року!

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ:

- диспепсії
- метеоризму
- гастритів, у т.ч. хронічного гіперацидного гастриту
- у складі комплексного лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки

По 20 мл або 50 мл у флаконі з крапельницею; по 1 флакону.

Рослинний засіб для лікування захворювань шлунка 50 мл

По 20 мл або 50 мл у флаконі з крапельницею; по 1 флакону.

Р.С. НАВІДНОСТІ № 12.11.2015

Апен Фарма Група

Виробник: Др. Готтлоб Клейн (Dr. Klein) 77720 Готтлоб-ам-Арденбург, Німеччина. Др. Готтлоб Клейн & С.П. - член Апен Фарма Група. Для отримання інформації про фітопрепарат та його застосування зверніться до офіційного дистрибутора. Звертайтеся до офіційного дистрибутора.

Болевой синдром при билиарной патологии: механизмы развития и возможности коррекции

По данным ряда последних исследований, боль в животе остается одной из ведущих причин обращения пациентов за медицинской помощью (А. Viniol et al., 2014). Поскольку причины абдоминальной боли весьма многочисленны и разнообразны, правильная ее оценка, а также выбор адекватной тактики обследования и лечения пациента порой представляют собой непростую задачу даже для опытного гастроэнтеролога. При определении тактики ведения пациента с абдоминальной болью врачи традиционно ориентируются на патогенетический механизм ее возникновения и клиническую классификацию, согласно которой выделяют висцеральную, париетальную, иррадиирующую и психогенную боль в животе. По продолжительности и течению абдоминальная боль может быть острой или хронической, которая, в свою очередь, подразделяется на органическую и функциональную. Трудности в установлении точной причины абдоминальной боли во многом обусловлены тем, что между органами пищеварения существуют тесные анатомические и функциональные связи, в результате чего при поражении одного органа в патологический процесс с течением времени неизбежно вовлекаются и другие. Классическим примером этого может служить билиарная патология (дискинезии желчевыводящих путей, желчнокаменная болезнь, холецистит), которая очень часто сопровождается такими патогенетически взаимосвязанными заболеваниями, как функциональная диспепсия, рефлюкс-гастрит, дуоденит и хронический билиарный панкреатит. При этом функциональные и органические заболевания билиарного тракта, распространенность которых в общей популяции экономически развитых стран достигает 15% (В.Т. Ивашкин, 2005), являются одной из основных причин в этиологической структуре абдоминальной боли, обусловленной гастроэнтерологической патологией. О механизмах развития хронической абдоминальной боли (в частности, обусловленной патологией билиарного тракта), а также о современных возможностях ее диетологической и фармакотерапевтической коррекции нам рассказала известная отечественный ученый-гастроэнтеролог, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Гастроэнтерология», заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последиplomного образования им. П.Л. Шупика, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталия Вячеславовна Харченко.



Н.В. Харченко

Уважаемая Наталия Вячеславовна, расскажите, пожалуйста, какие заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) наиболее часто сопровождаются синдромом хронической абдоминальной боли?

— Абдоминальная боль является ведущим симптомом большинства заболеваний ЖКТ и представляет собой одну из основных жалоб, с которой пациенты обращаются к врачам различных специальностей. В целом развитие синдрома хронической абдоминальной боли у пациентов гастроэнтерологического профиля может быть обусловлено как функциональными заболеваниями ЖКТ (функциональная диспепсия, дискинезии желчевыводящих путей, синдром раздраженного кишечника и др.), так и органическими заболеваниями (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желчнокаменная болезнь и хронический холецистит, хронический панкреатит, воспалительные заболевания кишечника и т.д.), в основе развития болевого синдрома при которых лежит структурное повреждение тканей, в первую очередь воспалительные процессы. Следует отметить, что наибольшие диагностические трудности возникают при наличии у пациента хронической абдоминальной боли функционального характера (в том числе билиарной боли), при которой во время проведения клинического и лабораторно-инструментального обследования не удается обнаружить органической патологии ЖКТ и патоморфологического субстрата, вызвавшего боль. Функциональная абдоминальная боль является висцеральной по своему патогенетическому механизму; как правило, она возникает на фоне феномена висцеральной гиперчувствительности и сопровождается нарушениями моторики ЖКТ.

А какие патогенетические механизмы лежат в основе развития болевого синдрома при таких распространенных органических заболеваниях ЖКТ, как хронический холецистит и хронический панкреатит?

— В целом патогенетические механизмы формирования хронической абдоминальной боли крайне разнообразны.

Если при функциональных расстройствах ЖКТ в патогенезе синдрома хронической абдоминальной боли преобладают спастический и дистензионный механизмы, то при органических заболеваниях ведущую патогенетическую роль играют воспалительные и ишемические изменения. Так, именно воспалительные процессы, приводящие к структурному повреждению тканей и нервных окончаний, лежат в основе развития болевого синдрома при хроническом холецистите и хроническом панкреатите. Однако следует отметить, что спастический механизм формирования боли может иметь место и в воспаленном органе, поскольку спазм является универсальным звеном в развитии многих гастроэнтерологических заболеваний. Механизмами развития упорного болевого синдрома при хроническом панкреатите (в том числе при билиарном) являются воспаление тканей поджелудочной железы и внутрипротоковая гипертензия, вызванная как нарушением оттока панкреатического сока (в результате наличия белковых пробок, конкрементов, стриктур и пр.), так и увеличением его объема.

Как известно, хронический панкреатит может сопровождаться развитием экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Оказывает ли она какое-либо влияние на выраженность абдоминального болевого синдрома?

— Развитие экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом клинически всегда сопровождается диспептическим синдромом, который проявляется болью, тошнотой, метеоризмом, диареей, стеатореей и др. Эти симптомы существенно ухудшают качество жизни пациентов. Помимо того, что боль в животе сама по себе является составным компонентом в структуре синдрома экзокринной недостаточности поджелудочной железы, вследствие практически постоянного вздутия живота к патогенезу синдрома хронической абдоминальной боли дополнительно подключается дистензионный механизм. Метеоризм обуславливает изменение процесса ноцицепции, повышая чувствительность болевых

рецепторов органов к растяжению, и может являться самостоятельной причиной абдоминальной боли. Хочу подчеркнуть, что наличие метеоризма всегда требует тщательного обследования пациента с целью точного установления его причины и последующего проведения этиопатогенетического лечения выявленного заболевания.

Какую роль в развитии хронической абдоминальной боли при функциональных и органических заболеваниях желчевыводящих путей и поджелудочной железы играет такое распространенное функциональное расстройство, как дисфункция сфинктера Одди?

— Дисфункция сфинктера Одди, под которой понимают нарушение его функции с частичным нарушением проходимости общего желчного и панкреатического протоков на уровне сфинктера, является одной из основных причин возникновения билиарной боли, а также может выступать важным фактором в развитии хронического панкреатита. Следует отметить, что дисфункция сфинктера Одди весьма часто отмечается у пациентов, перенесших холецистэктомию. Значительное количество случаев постхолецистэктомического синдрома, сопровождающегося хроническим болевым и диспептическим синдромами, обусловлено именно развитием дисфункции сфинктера Одди. Нарушение сократительной функции сфинктера Одди при его дисфункции затрудняет нормальный отток желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку, обуславливая переполнение и растяжение желчного пузыря, а также повышение давления в протоках поджелудочной железы, что закономерно приводит к формированию болевого синдрома и усилению выраженности уже имевшейся у больного симптоматики патологии билиарной системы и поджелудочной железы.

Наталия Вячеславовна, перейти к вопросу о современных принципах лечения синдрома хронической абдоминальной боли, обусловленной патологией билиарного тракта и поджелудочной железы, логично было бы с рассмотрения

возможностей использования немедикаментозных методов, в первую очередь, диетотерапии...

— Прежде всего я хотела бы напомнить врачам о том, что диетотерапия фактически представляет собой основу немедикаментозного лечения любых заболеваний внутренних органов, а не только заболеваний органов пищеварения: она является неотъемлемым компонентом комплексной терапии пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, почек, эндокринными заболеваниями и нарушением обмена веществ. К сожалению, уровень знаний практикующих врачей о здоровом и лечебном питании в настоящее время все еще остается неудовлетворительным. Что же касается возможностей диетотерапии у пациентов с патологией билиарного тракта и поджелудочной железы (в том числе с хроническим холециститом и панкреатитом), то она является основой лечения и должна обязательно использоваться как в фазе обострения, так и во время ремиссии. Строгое соблюдение принципов правильного питания с учетом индивидуального характера имеющихся у пациента органических и/или функциональных нарушений способствует более быстрой реабилитации пациентов и улучшает качество жизни. Конечно же, питание пациентов с билиарной патологией и хроническим панкреатитом должно быть полноценным, адекватным, индивидуально подобранным, а также учитывать аспекты правильного сочетания продуктов и их надлежащей кулинарной обработки. У пациентов с хроническим холециститом и хроническим панкреатитом диетотерапия играет важную роль и собственно в купировании хронической абдоминальной боли, особенно в фазе обострения. Поэтому при обострении заболевания пациентов следует переводить на более щадящую диету с сохранением в рационе квоты белка, при этом несколько уменьшая квоту простых углеводов и жиров. Жиры нужно употреблять дробно и в сочетании с другими продуктами. Продукты, богатые сложными углеводами, рекомендуются употреблять после кулинарной обработки. Сырые овощи и фрукты в период обострения противопоказаны.

При наличии абдоминальной боли принципиально важным для пациента является ее купирование. Какими возможностями патогенетического лечения и симптоматического облегчения абдоминальной боли, вызванной патологией билиарной системы и поджелудочной железы, располагают гастроэнтерологи сегодня?

— Да, купирование или максимально возможное облегчение хронической абдоминальной боли действительно имеет решающее значение для качества

жизни пациента с билиарной патологией и хроническим панкреатитом. Поскольку универсальным механизмом формирования болевого синдрома при функциональной патологии желчевыводящих путей, а также неотъемлемым компонентом в комплексе причин возникновения боли при органических заболеваниях билиарного тракта и поджелудочной железы является спазм, то препаратами выбора обоснованно можно считать спазмолитики. Фактически спазмолитическая терапия показана при наличии любой боли спастического характера, которая не купируется немедикаментозными методами (модификацией образа жизни и диетотерапией). Современные спазмолитики, способные эффективно купировать висцеральную абдоминальную боль, представлены различными группами лекарственных средств. Расслабление гладкой мускулатуры органов пищеварения, которое посредством различных механизмов действия вызывают спазмолитики, приводит к снижению тонуса стенок полых органов и внутрипросветного давления. Тем самым спазмолитики опосредованно воздействуют и на дистензионный механизм развития синдрома абдоминальной боли.

? Что можно сказать о комбинированных спазмолитических препаратах, предназначенных для облегчения абдоминального болевого и диспептического синдромов? Каковы их клинические преимущества?

— При ведении каждого конкретного пациента с абдоминальным болевым и диспептическим синдромами терапевтическая тактика должна строиться, прежде всего, исходя из особенностей клинической картины заболевания и общего состояния пациента. В каждом случае врач должен учитывать множество факторов: фазу заболевания (обострение или ремиссия), его характер (острое или хроническое), наличие сопутствующей патологии, эффективность ранее проводившейся терапии и т.п. Поскольку спазмолитическая терапия представляет собой один из методов, используемых в комплексной терапии заболеваний пациентов с вышеуказанными синдромами на фоне правильно организованного питания и нормализации образа жизни, из множества представленных на фармацевтическом рынке спазмолитиков важно выбрать оптимальный для применения в конкретной клинической ситуации. В частности, при длительной боли в животе, которая в ряде случаев помимо спазма может быть также обусловлена и другими механизмами (связанными с нарушениями пищеварения, метеоризмом, психосоматическими расстройствами и др.), поддерживающими нарушенное восприятие боли, монотерапия спазмолитиками может оказаться неэффективной. В таком случае предпочтительнее использовать комбинированные препараты, содержащие помимо спазмолитика и другие активные фармацевтические ингредиенты. Одним из таких комбинированных препаратов является Энтероспазмил, в состав которого входит спазмолитик флороглюцинол дигидрат в дозе 80 мг и антифлатулент симетикон в дозе 125 мг. Энтероспазмил воздействует сразу на три различных механизма возникновения абдоминальной боли: спазм, вздутие живота и висцеральную гиперчувствительность. Следует отметить, что Энтероспазмил выпускается во Франции в соответствии со стандартами надлежащей производственной практики (GMP) и широко применяется в странах Европы в качестве средства

патогенетической и симптоматической терапии при функциональных и органических заболеваниях ЖКТ. Спазмолитический компонент препарата — флороглюцинол дигидрат — представляет собой неатропиновый селективный блокатор кальциевых каналов гладких мышц ЖКТ. Он уменьшает избыточную перистальтику тонкой и толстой кишки, не вызывая гипотонии, и нормализует моторику желчевыводящих путей. Кроме того, флороглюцинол дигидрат уменьшает висцеральную болевую чувствительность ЖКТ, оказывая влияние на передачу нервных импульсов в периферической и центральной нервной системе по афферентным нервным волокнам.

Вторым действующим веществом препарата Энтероспазмил является хорошо известный гастроэнтерологам симетикон — нетоксическое инертное поверхностно активное вещество, которое не всасывается в ЖКТ и эффективно устраняет метеоризм, тем самым облегчая вызванный им дискомфорт и напрямую влияя на дистензионный механизм формирования абдоминальной боли. Благодаря фармакологическим свойствам флороглюцинол дигидрата и симетикона препарат Энтероспазмил может успешно применяться в составе комплексного лечения пациентов с функциональными и органическими заболеваниями ЖКТ, сопровождающимися хроническим абдоминальным

синдромом различной интенсивности, в патогенезе которого ведущую роль играет спазм гладкой мускулатуры, а также метеоризмом (в частности, при дискинезиях желчевыводящих путей, холелитиазе, хроническом холецистите, хроническом панкреатите и др.). Энтероспазмил следует принимать до еды (доза для взрослых пациентов составляет 2 капсулы 3 раза в день), запивая небольшим количеством воды. Длительность лечения врач определяет индивидуально, в зависимости от выраженности и длительности соответствующей клинической симптоматики.

Подготовили **Александра Меркулова** и **Елена Терещенко**

3

**СЕЛЕКТИВНИЙ СПАЗМОЛІТИК
В КОМБІНАЦІЇ З СИМЕТИКОНОМ²**

ЕНТЕРОСПАЗМІЛ

Капсули №30

**ШВИДКО І ЕФЕКТИВНО УСУВАЄ БІЛЬ,
ВИКЛИКАНИЙ СПАЗМОМ СФІНКТЕРА
ОДДІ І МЕТЕОРИЗМОМ²**

2

**АКТИВНІ СУБСТАНЦІЇ
ПРОТИ БОЛЮ:²**

Флороглюцинол дигідрат 80 мг

— усуває спазм гладких м'язів
шлунково-кишкового тракту¹

Симетикон 125 мг

— усуває здуття кишківника¹



PROPHARMA

ВИТЯГ З МЕДИЧНОЇ ІНСТРУКЦІЇ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ЕНТЕРОСПАЗМІЛ. Склад лікарського засобу: 1 капсула містить флороглюцинолу дигідрату 80 мг, симетикону 125 мг; **Ентероспазмил** — комбінований препарат, який включає неатропіновий спазмолітичний засіб флороглюцинол дигідрат та симетикон, що запобігає накопиченню газів у кишечнику. Клінічні дослідження підтверджують розслаблюючий ефект гладкої мускулатури шлунково-кишкового тракту. **Показання для застосування.** Спазми гладкої мускулатури, у тому числі ті, що супроводжуються больовим синдромом різної інтенсивності, та метеоризм різної етіології: диспепсія, гастрит, ентерит, коліт, спастичний коліт із запором, синдром подразненої товстої кишки, холецистит. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до флороглюцинолу дигідрату, симетикону або інших компонентів препарату. Кишкова непрохідність, обструктивні стани шлунково-кишкового тракту. **Особливі застереження.** Препарат застосовують дітям старше 6 років. **Спосіб застосування та дози.** Діти віком від 6 до 12 років: приймати по 1 капсулі 3 рази на день. Дорослі та діти віком від 12 років: — по 2 капсули 3 рази на день. **Назва і місцезнаходження виробника.** Лабораторія РОДАЕЛЬ, вул. Сокс, 1, Ф 59380, Бьєрн, Франція.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Энтероспазмил. 2. Ткач С.М. Современные подходы к лечению болевого синдрома билиарного и панкреатического генеза. Новости медицины и фармации. №537 Гастроэнтерология 2015.

Даний матеріал призначений виключно для медичних спеціалістів для поширення під час спеціалізованих заходів. Перед призначенням будь-якого препарату, згаданого в даному матеріалі, будь-ласка, ознайомтесь з повним текстом інструкції виробника. Про-фарма не рекомендує застосовувати продукти в цілях, які відрізняються від тих, що описані в інструкції по застосуванню даних препаратів. Авторські права компанії 2016р УА Про-фарма. Всі права захищені. Матеріал затверджений до друку: квітень 2016р. Матеріал дійсний до: квітня 2018р. При виникненні запитань, щодо препаратів компанії Про-фарма, Ви можете звернутись до нас за адресою для листування: ТОВ «УА «Про-фарма», вул.Коцацька 120/4, корпус Ж, 2 пов. м.Київ, Україна, 03680. www.pro-pharma.com.ua зателефонувати: тел./факс 044-422-50-70(77)

Современная концепция этиопатогенеза язвенной болезни и хирургические методы лечения осложненных гастродуоденальных язв

Проблему совершенствования хирургических методов лечения осложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ДПК) и желудка нельзя рассматривать в отрыве от научных достижений последних десятилетий в этиопатогенезе и консервативном лечении язвенной болезни (ЯБ). Австралийскими учеными B.J. Marshall и J.R. Warren была сформулирована новая бактериальная теория этиопатогенеза ЯБ, за которую в 2005 г. они были награждены Нобелевской премией, а *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) безоговорочно признан основным фактором риска в возникновении этого заболевания.

Известный с 1910 г. классический постулат австрийского хирурга К. Schwartza «нет кислоты — нет язвы» был дополнен другим постулатом знаменитого американского хирурга-гастроэнтеролога D.Y. Graham «нет *H. pylori* — нет язвы» [41]. Однако позднее стало появляться все больше работ о так называемой *H. pylori*-негативной ЯБ. Было доказано, что в 25-30% случаев имеет место ЯБ, при которой *H. pylori* не выявляется [18, 32].

Появился новый постулат: «нет *H. pylori* — нет *H. pylori*-ассоциированной ЯБ» [49]. Установлено, что хеликобактерная инфекция широко распространена во всем мире: до 60% населения планеты инфицированы *H. pylori*, начиная с детского возраста. Путь передачи — фекально-оральный, особенно при диарее, орально-оральный и эндоскопический. Бессимптомными бактерионосителями являются 70% зараженных *H. pylori*, и лишь 12-15% инфицированных страдают ЯБ. В неблагоприятных условиях происходит трансформация спиралевидных (вегетативных) форм *H. pylori* в кокковидные с резким снижением обмена веществ и репродуктивной способности, но с сохранением потенциальной реверсии.

В большинстве случаев *H. pylori* является «комменсалом» (от франц. commensal — «сотрапезник») и частью микробиоценоза желудка человека, комфортно существуя тысячелетиями в своей экологической нише и не причиняя никакого вреда [27, 28, 31]. В определенных условиях, особенно на фоне антибиотикотерапии, эти «комменсалы» начинают выступать в роли патогенов. Следование стратегии «test and treat», подкрепленной лозунгом «хороший *H. pylori* — только мертвый *H. pylori*», приводило во многих случаях к мутациям и трансформации *H. pylori* в патоген с цитотоксическими свойствами.

К настоящему времени стало известно, что в процессе эволюции *H. pylori* появляются «островки патогенности» (PAI), в которых находятся гены цитотоксичности: *Cag A*, *Vac A*, *Ice A* и *Bab A*, способные вызывать патологические изменения в слизистой желудка [42].

Одновременно с этим практически всеми специалистами признается роль кислотно-пептического фактора — второго важнейшего агрессивного предиктора в возникновении ЯБ. В разработку вопросов патогенетической роли кислотно-пептического фактора, нейрогуморальной регуляции желудочной секреции и обоснования применения ваготомии большой вклад внесли работы А.А. Шалимова, В.Ф. Саенко, А.С. Лаврика, Б.С. Полинкевича, В.Т. Зайцева, П.Д. Фомина, В.В. Бойко, С.Д. Гройсмана и других авторов [14, 17, 21, 24, 26, 29].

На последнем Всеукраинском съезде гастроэнтерологов была озвучена принятая за рубежом современная гипотеза этиопатогенеза ЯБ: «нет цитотоксических штаммов *H. pylori* и кислоты — нет язвы» (О.Я. Бабак, Г.Д. Фадеенко, С.М. Ткач). Однако при наличии цитотоксических штаммов и высокой кислотности не всегда возникает ЯБ.

В 90-е годы сотрудники нашей клиники (И.Б. Брикульский, К.М. Курбанов, К. Шамун) провели исследование иммунного статуса тканей желудка и ДПК [1, 19, 20]. Иммуноферментным и гистохимическими методами исследовано содержание секреторных иммуноглобулинов А, G и Е. Было доказано наличие местной иммунной системы желудка и обнаружено отклонение от нормы всех показателей

в зоне язвенного поражения. По материалам этих работ нами сделаны следующие выводы:

1) желудок — первый секреторный орган желудочно-кишечного тракта, встречающий внешнюю агрессивную среду в виде поступающих в организм нестерильных, наполненных чужеродными белками и различными химическими соединениями пищевых продуктов;

2) желудок имеет свой местный защитный механизм в виде локальной иммунной системы, являющейся частью общей иммунной системы организма, которая в силу различных причин может оказаться ослабленной и не способной к самозащите, тогда желудочная микрофлора, в первую очередь *H. pylori*, проявляет себя как патоген.

Фундаментальные работы последних лет убедительно продемонстрировали, что цитотоксические штаммы *H. pylori* проявляют себя лишь в случае снижения иммунного статуса [27-28, 34-35].

В настоящее время выделены 3 основных фенотипа заболеваний, вызываемых *H. pylori*: I — простой (доброкачественный) гастрит (75-80%); II — дуоденальная язва (15%); III — рак желудка (1-2%). I и II фенотипы перекликаются с забытой воспалительной гастритической теорией J. Konyetzn (1925), а III — характеризуется мультифокальной атрофией слизистой, гипохлоргидрией и часто переходит в онкопроцесс [45]. Примечательно, что больные с язвой ДПК (по II фенотипу) фактически защищены от развития рака желудка.

В работах последнего десятилетия уделяется большое внимание роли генетических факторов человека при болезнях, вызванных *H. pylori*. Люди с группой крови 0(I), генотипами IL-1β T31C и 2/2 IL1RN с высоким содержанием ФНО подвержены более высокому риску развития гипохлоргидрии и атрофии желудка в ответ на инфицирование *H. pylori*. Эти генотипы повышают риск кишечной и диффузной форм рака желудка, но не кардиального отдела, не эзофагеальной аденокарциномы и не эзофагеального плоскоклеточного рака [35-38].

На основании сказанного нами предлагается следующий постулат этиопатогенеза ЯБ: «без цитотоксических штаммов *H. pylori*, кислоты и снижения иммунитета — нет язвы».

При этом также следует учитывать индивидуальную генетическую предрасположенность.

Остаются неполностью раскрытыми механизмы образования *H. pylori*-негативных язв. При этом, по данным разных источников (С.М. Ткач, 2012; О.Я. Бабак и Г.Д. Фадеенко, 2014), следует выделять 2 группы *H. pylori*-негативных язвенных поражений: 1 — нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ацетилсалициловая кислота (АСК) — индуцированные язвы; 2 — идиопатические *H. pylori*-негативные язвы (механизм патогенеза не раскрыт). Ко второй группе следует отнести стрессорные язвы, развивающиеся остро в ответ на стресс, травму, тяжелую эндогенную интоксикацию (могут осложняться кровотечениями и перфорацией).

Первая группа язвенных поражений сопровождается НПВП и АСК-гастропатиями, требующими применения гастропротекторов (лучше, на наш взгляд, селективный ингибитор протонной помпы (ИПП) — пантопразол), а при образовании язвы — классических схем лечения. Идиопатические *H. pylori*-негативные язвы часто сопровождаются кишечной метаплазией



Н.Н. Велигоцкий

и дисплазией, рассматриваемой как предраковый процесс. Следует помнить, что именно *H. pylori* — официально признан Международной ассоциацией по изучению рака (IARC) канцерогеном I класса, доказана его роль в развитии атрофии и дисплазии слизистой, железодефицитной и В₁₂-дефицитной анемии, МАЛТ-лимфомы и рака желудка.

На основании сказанного необходимо сделать два важных практических вывода:

1) следует чаще выполнять тест на *H. pylori* (во время эндоскопии);

2) при наличии *H. pylori*-негативной язвы желудка обязательно проводить мультифокальную биопсию (не менее 6 биоптатов) из краев и дна язвы. По данным А. Misumi (2000), одиночная биопсия может быть не только бесполезной, но и вредной.

Доказано, что большинство желудочных малигнизирующих язв изначально являются первично-язвенной формой рака. При этом может наблюдаться даже процесс временного заживления, как правило, неполный. Большинство ведущих терапевтов-гастроэнтерологов считают, что современные схемы лечения (Маастрихт 2-4) с эрадикацией *H. pylori* способствуют успешному заживлению язв, предотвращению рецидивов, что дает право рассматривать ЯБ как сугубо терапевтическое заболевание. Однако, по данным ведущих клиник Европы, наблюдается 8-10% неудачных результатов консервативной терапии с развитием острых и хронических осложнений ЯБ, требующих применения хирургического лечения. К этому числу следует добавить еще больший процент больных, которые попадают на операционный стол с острыми осложнениями ЯБ без язвенного анамнеза (чаще всего при перфорациях). Поэтому полностью исключить хирургическое вмешательство в лечении ЯБ невозможно, однако следует признать, что число операций и показаний к ним существенно сократилось.

Хирургическому лечению в настоящее время подлежат лишь осложненные формы ЯБ: перфорации, кровотечения (профузные, повторные), пенетрации (обширные, глубокие), гигантские язвы, органические стенозы, длительно незаживающие желудочные и дуоденальные язвы, малигнизации. Операции при осложненной ЯБ должны основываться на органосохраняющих или органосохраняющих методиках. При этом, по нашему мнению, обязательным элементом органосохраняющих операций (ОСО) должно быть удаление язвенного субстрата с адекватным восстановлением просвета, а также проведение кислотоснижающей процедуры (оперативной или медикаментозной ваготомии).

Методика удаления язв передней стенки ДПК и желудка не представляет большой сложности,

известна давно и часто используется при перфоративных язвах в сочетании с дуодено- или пилорoduоденопластикой, ваготомией или без нее, что в последнее время встречается намного чаще (рис. 1). При этом после иссечения производится ревизия задней стенки ДПК, где часто (15-18% случаев) обнаруживается вторая – потенциально кровоточащая язва, требующая также соответствующей обработки (при небольших размерах – до 1 см – достаточно прошивания).

Наибольшую сложность представляют варианты атипично расположенных перфоративных язв. Прежде всего, довольно часто встречается так называемая седловидная язва с перфорацией по передней стенке и пенетрацией по боковой и задней стенкам, а также циркулярные язвенные поражения (рис. 2). Такие язвы при обработке только передней прободной части чаще всего осложняются реперфорацией и кровотечением.

В 12-15% случаев имеются сочетания отдельно расположенных прободной язвы передней стенки и кровоточащей язвы задней стенки (рис. 3). Поэтому ушивание одной язвы передней стенки в таких случаях опасно и недопустимо.

Поскольку при перфоративной язве, сопровождающейся распространенным перитонитом, практически всегда в послеоперационном периоде применяются антибиотики, мы рекомендуем кроме аминогликозидов (для подавления кишечной микрофлоры) включать кларитромицин, амоксициллин (амоксициллина клавуланат) и метронидазол (лучше – орнидазол) для одновременной эрадикации *H. pylori*-инфекции. При этом аминогликозиды спустя 3-4 сут при благоприятном течении послеоперационного периода можно отменить, а эрадикацию следует продлить до 7 сут.

Если не проводилась ваготомия, то с первых суток послеоперационного периода следует применять современные ингибиторы желудочной секреции, вначале в/в препараты – лучше селективный ингибитор пантопразол (Контролок®).

Вторым наиболее частым осложнением ЯБ являются кровотечения, общая частота которых превышает количество случаев перфораций. Однако с точки зрения хирургии наиболее актуальными являются массивные профузные кровотечения, которые трудно остановить консервативно и приходится проводить операции «на высоте кровотечения». Хирургическая тактика при язвенных кровотечениях на протяжении последнего столетия имела ряд

изменений: от выжидательной (в начале XX в.) до активно-выжидательной (середина XX в.) и активной (2-я половина XX в.). С начала 80-х годов прошедшего столетия за счет широкого внедрения фиброгастроуденоскопии появилась возможность составлять индивидуальный эндоскопический прогноз и проводить хирургическую тактику, которую мы назвали «индивидуально активной», а А.И. Горбашко – «индивидуализированно активной» тактикой [3, 12]. Суть индивидуально активной тактики заключается во введении в арсенал хирургии отсроченных операций (кроме экстренных и ранних плановых). Отсроченные операции должны выполняться в течение 1-2-х сут от начала кровотечения, несмотря на его остановку. Показаниями к отсроченным операциям служат неустойчивый гемостаз и высокий риск рецидива кровотечения. Эффективность гемостаза определялась по трем параметрам:

- неэффективный гемостаз – продолжающееся кровотечение (F-1A, F-1B по классификации Forrest);
- неустойчивый гемостаз – высокий риск рецидива кровотечения (F-2A, F-2B, F-2C);
- устойчивый гемостаз (F-3).

Доказана корреляция между использованием ИПП (в/в) и снижением частоты повторных язвенных кровотечений (C.J. van Rensburg et al. Pantoprazole for the Treatment of Peptic Ulcer Bleeding and Prevention of Rebleeding Clinical Medicine Insights: Gastroenterology 2012; 5: 51-60). Так, по результатам исследования N.J. Chahin и соавт., при использовании оригинального пантопразола (Контролок®) в сочетании с эндоскопическим гемостазом удается существенно снизить частоту повторных язвенных кровотечений, необходимость хирургических вмешательств и длительность госпитализации. Причем эти показатели существенно лучше, чем при использовании омепразола. Частота повторных кровотечений в исследовании при использовании пантопразола и омепразола составила 3,7 vs 10,2% соответственно. (N.J. Chahin, M. Meli, F. Zaca, P. Gilbertini. Can J Gastroenterol 2006; 20, Suppl A: 112).

Наибольшую трудность представляла разработка методов локального удаления пенетрирующих язв. К 1982 г. нами были разработаны, внедрены в клиническую практику и защищены авторскими свидетельствами основные методики удаления пенетрирующих язв ДПК [7, 8, 10]. Суть этих разработок заключалась в выведении пенетрирующей язвы за пределы просвета ЖКТ, методика была названа «экстерриторизацией»

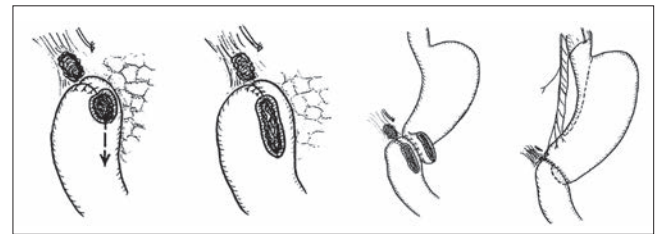


Рис. 7. Методика перемещенного ГДА

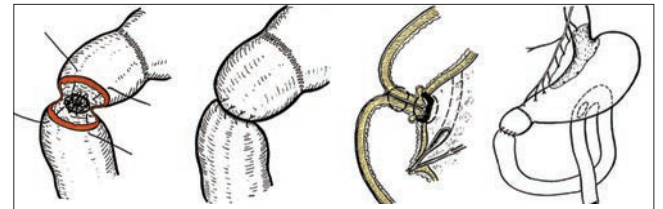


Рис. 8. Вариант прошивания язвы с выведением швов через переднюю стенку с тампонадой кратера язвы

язвы с последующей субциркулярной или сегментарной дуоденопластикой (рис. 4).

Предложена методика циркулярного иссечения с пилорoduоденоанастомозом по Б-1 и пилорoэнтероанастомозом по Б-2 [11] (рис. 5).

При сочетании пенетрирующей язвы с органическим стенозом предложены три методики расширяющей дуоденопластики [10] (рис. 6).

В дальнейшем были разработаны методики перемещенного гастродуоденоанастомоза (ГДА) [23] (рис. 7), низкий ГДА, антирефлюксные и некоторые другие методики. Все они объединены одной общей идеей – выведения пенетрирующей язвы (экстерриторизация, экстрауденизация) за пределы ЖКТ, где эта «язва» – просто участок фибрина – рубцовой ткани, не представляющий никакой опасности для организма.

При низких постбульбарных кровоточащих язвах предлагается вариант прошивания язвы с выведением швов через переднюю стенку с тампонадой кратера язвы, ваготомией и гастроэнтероанастомозом (ГЭА) (рис. 8).

К настоящему времени по разработанным методикам нами выполнено более 2500 операций с практически нулевой несостоятельностью швов в зонах дуоденопластики и пилорoduодено- или пилорoэнтероанастомоза при плановых операциях и минимальным количеством осложнений (4-5%) при urgentных вмешательствах.

В последние годы произошли значительные изменения в консервативном лечении язвенных кровотечений. В схему гемостаза введены современные ингибиторы желудочной секреции – прежде всего ИПП. Созданы их внутривенные формы. В Лондоне (2010) достигнут консенсус по дозировкам и эффективности ИПП (пантопразол, рабепразол, эзомепразол); определены уровни ингибирования кислотопродукции ($\text{pH} > 6$), при которых не разрушается формирующийся тромб; сделан вывод о недостаточности блокаторов H_2 -рецепторов. В схему гемостатической терапии введены препараты транексамовой кислоты и соматостатина (октреотид), производные вазопрессина – терлипессин и др. В последние годы наметился заметный прогресс в эндоскопическом гемостазе. Практически повсеместно используются орошения и пленкообразующие жидкости. Шире стал применяться инъекционный гемостаз, а также коагуляционный, аргонплазменный и лазерный гемостазы, клипирование (рис. 9 а-г). Эти достижения вносят изменения в хирургическую тактику. С нашей точки зрения она должна оставаться индивидуально активной, но с усилением консервативной части с целью достижения стойкого гемостаза и сокращения числа операций на высоте кровотечения.

Неоспоримым показанием для оперативного лечения являются органические стенозы. Общее правило: декомпенсированный стеноз является абсолютным показанием к операции, субкомпенсированный – условно абсолютным, а компенсированный – относительным. Во всех случаях должен быть индивидуальный подход с исключением затянувшейся терапии и недооценки степени тяжести стеноза.

Работы сотрудников Национального института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова и нашей клиники показали, что при сохранившемся

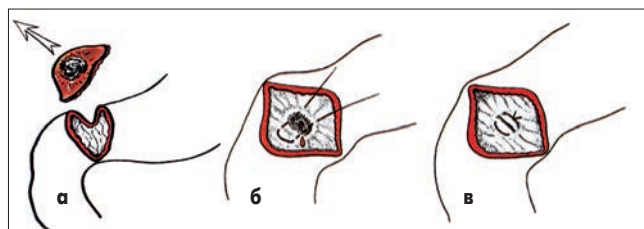


Рис. 1. Методика удаления язв передней стенки ДПК (а – иссечение язвы; б, в – прошивание язвы)

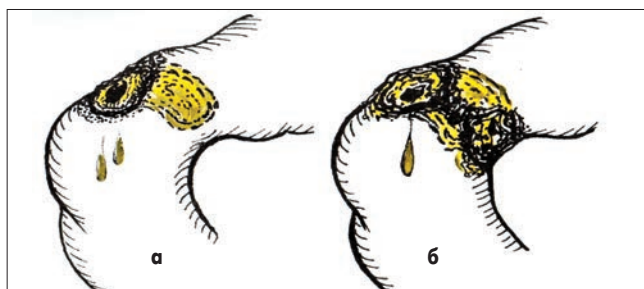


Рис. 2. «Седловидная» язва с перфорацией по передней стенке и пенетрацией (а – по задней стенке; б – циркулярная)

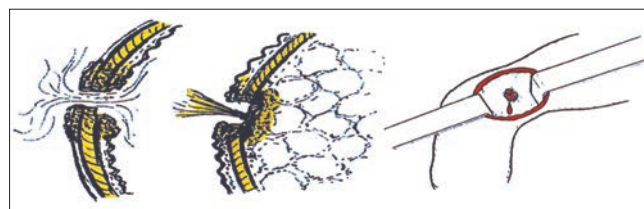


Рис. 3. Сочетание прободных язв передней и задней стенок, осложненных кровотечением



Рис. 4. Методики экстерриторизации пенетрирующих язв ДПК

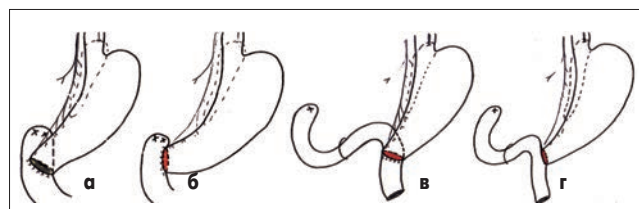
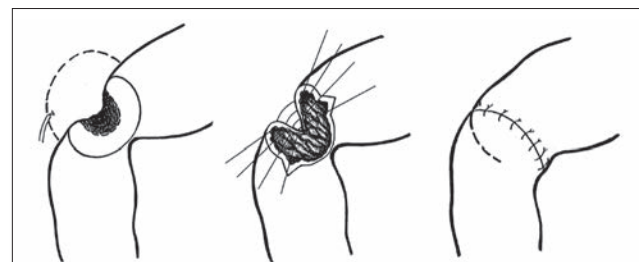
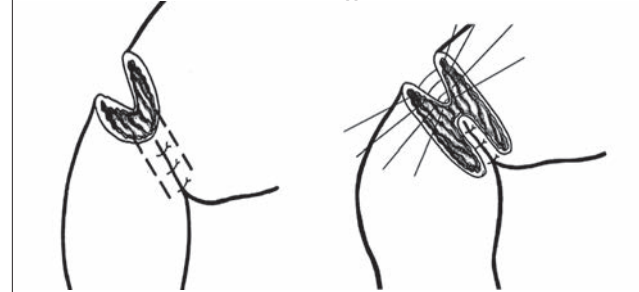


Рис. 5. Методика циркулярного иссечения язвы с пилорoduоденоанастомозом (а, б – по Б-1; в, г – по Б-2)



1-я методика



2-я методика



3-я методика

Рис. 6. Методики расширяющей дуоденопластики

Продолжение на стр. 34.

Н.Н. Велигоцкий, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой торакоабдоминальной хирургии,
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Современная концепция этиопатогенеза язвенной болезни и хирургические методы лечения осложненных гастродуоденальных язв

Продолжение. Начало на стр. 32.

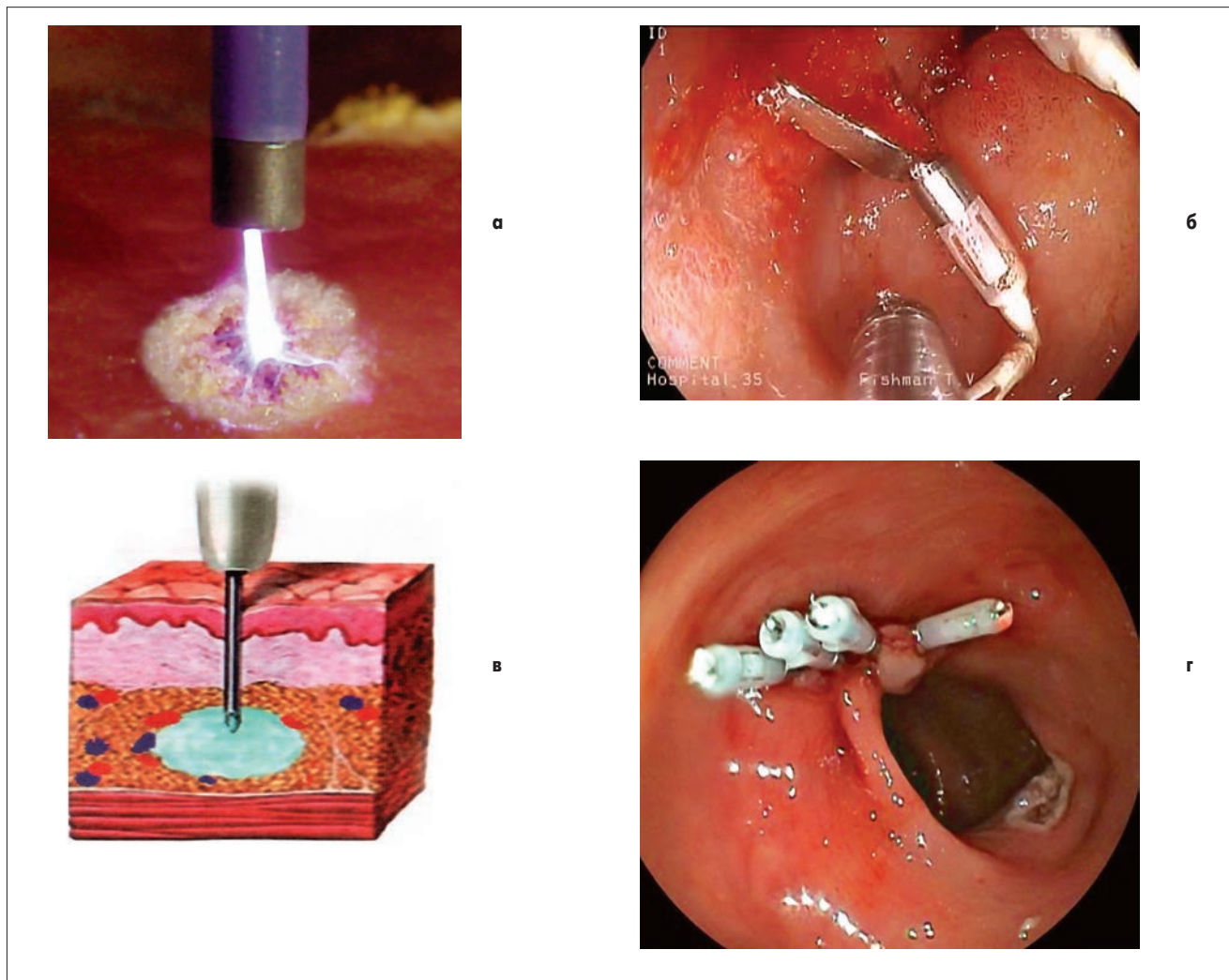


Рис. 9. Варианты эндоскопического гемостаза (а – аргонплазменный; б – лазерный; в – инъекционный; г – клипирование)

тонусе желудочной стенки, даже при декомпенсированном стенозе, можно успешно выполнять ОСО. Декомпенсированные стенозы следует разделять на две группы: с сохраненным мышечным тонусом желудочной стенки (показаны ОСО); со сниженным или отсутствующим (дилатация) мышечным тонусом, когда преимущественно применяются резекционные методы.

При органических стенозах часто встречается как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, так и патологический дуоденогастральный рефлюкс. Причинами этой сопутствующей патологии могут быть грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, дуоденостаз, недостаточность кардиального и пилорического жома, конституционно-генетические особенности, недифференцированная дисплазия соединительной ткани и другие факторы. Такая сочетанная патология может быть успешно скорригирована симультанными операциями, направленными на устранение язвенного субстрата и ликвидацию рефлюксной болезни [5-6]. Во многих случаях эти вмешательства, а также операции по поводу язвенных кровотечений и перфораций, можно выполнять видеолaparоскопическими методами [2, 4, 15-16].

Отдельно следует рассматривать рецидивные послеоперационные язвы. Чаще всего встречаются рецидивы после ушивания перфоративной язвы без иссечения и без ваготомии. Реже – пептическая язва ГЭА, язвы ГДА (после методики Джабулея), а также низкие постбульбарные и юктапипиллярные рецидивные язвы. Как правило, больные с такой осложненной формой ЯБ требуют лечения в специализированных хирургических центрах.

Таким образом, несмотря на значительное снижение общего числа хирургических вмешательств (особенно за счет плановых операций), осложненная язвенная патология не стала проще, а осложнения

ЯБ – не менее опасны. Хирургические методы при ЯБ должны сочетаться с современными терапевтическими средствами (ИПП, эффективными гемостатиками, препаратами для эрадикации *H. pylori* и др.). Вследствие резкого сокращения количества операций при ЯБ к подготовке хирургов выдвигаются более высокие требования, что накладывает большую ответственность на центры, где еще работают специалисты с опытом ургентной хирургии ЯБ, которая имела место в течение предыдущих десятилетий, а также центры, продолжающие научные разработки и внедряющие современные технологии в такой сложный раздел хирургии, каким является осложненная ЯБ.

Литература

- Брикульский И.Б. Влияние хирургического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на состояние местного иммунитета желудка и двенадцатиперстной кишки. Автореф. дис. кан. мед. наук. Харьков. – 1993. – 24 с.
- Велигоцкий Н.Н. Выбор метода пластики при выполнении симультанных антирефлюксных операций у больных с осложненными формами язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Н.Н. Велигоцкий, В.В. Комарчук, А.В. Горбулич, Е.В. Комарчук // Харьковська хірургічна школа. – 2014. – № 1(64). – С. 11-15.
- Велигоцкий Н.Н. Обоснование необходимости иссечения кровоточащей хронической язвы двенадцатиперстной кишки и желудка / Н.Н. Велигоцкий и соавт. // Хирургия. – 1989. – № 4. – С. 18-20.
- Велигоцкий Н.Н. Опыт лечения перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки с учетом кислотопродуцирующей функции желудка / Н.Н. Велигоцкий, В.В. Комарчук, А.С. Трушин, А.В. Горбулич и соавт. // Харьковська хірургічна школа. – 2012. – № 3(54). – С. 47-49.
- Велигоцкий Н.Н. Опыт лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в сочетании с рефлюксной болезнью / Н.Н. Велигоцкий, В.В. Комарчук, А.С. Трушин, С.С. Раззадорин // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2011. – Т. 11, вип. 1(33). – С. 34-36.
- Велигоцкий Н.Н. Опыт лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в сочетании с рефлюксной болезнью / Н.Н. Велигоцкий, В.В. Комарчук, А.С. Трушин, С.С. Раззадорин // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2011. – Т. 11, вип. 1(33). – С. 34-36.
- Велигоцкий Н.Н. Органосохраняющие методы хирургического лечения острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки / Н.Н. Велигоцкий, В.Ф. Саенко, П.Г. Кондратенко, В.П. Хохла // Методические рекомендации МЗ СССР. – 1985. – 20 с.

- Велигоцкий Н.Н. Органосохраняющие операции при кровоточащей язве двенадцатиперстной кишки / Н.Н. Велигоцкий, В.Т. Зайцев // Клини. Хирургия. – 1982. – № 4. – С. 9-13.
- Велигоцкий Н.Н. Органосохраняющий подход в реконструктивной хирургии рецидивных послеоперационных язв двенадцатиперстной кишки / Н.Н. Велигоцкий, А.Н. Велигоцкий, Г.Ю. Бука, В.В. Комарчук и соавт. // Харьковська хірургічна школа. – 2008. – № 2(29). – С. 31-34.
- Велигоцкий Н.Н. Расширяющая пилородуоденопластика в хирургическом лечении кровоточащих и стенозирующих язв двенадцатиперстной кишки / Н.Н. Велигоцкий и соавт. // Хирургия. – 1985. – № 2. – С. 34-36.
- Велигоцкий Н.Н. Способ хирургического лечения кровоточащих низких постбульбарных язв двенадцатиперстной кишки // Авторское свидетельство № 3617451 от 08.07.83.
- Велигоцкий Н.Н. Хирургическая тактика при осложнении язвенной болезни кровотечением в сочетании с перфорацией / Н.Н. Велигоцкий и соавт. // Клини. Хирургия. – 1985. – № 8. – С. 48-50.
- Горбашко А.И. Диагностика и лечение кровопотери (руководство для врачей) / А.И. Горбашко // Москва: Медицина. – 1982. – 224 с.
- Гройсман С.Д. Влияние ваготомии на моторику желудка / С.Д. Гройсман // Моторная функция желудочно-кишечного тракта. – Киев. – 1965. – С. 67-68.
- Грубник В.В. Результаты лечения язвенной болезни ДПК, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, с применением лапароскопических технологий / В.В. Грубник, О.Н. Загороднюк // Харьковська хірургічна школа. – 2003. – № 1. – С. 11.
- Грубник В.В. Роль селективной проксимальной ваготомии при лапароскопической фундопликации по Тупе / В.В. Грубник, А.В. Малиновский, Ш.Т. Гиуашвили, М.А. Кидалзе // Эндоскопическая хирургия. – 2011. – № 3. – С. 24-26.
- Зайцев В.Т. Нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка у больных после органосохраняющих операций с ваготомией / В.Т. Зайцев, В.В. Бойко, А.Е. Ладога, Г.О. Григорян и соавт. // Хирургия. – 1992. – № 2. – С. 9-13.
- Исаков В.А. Хеликобактериоз / В.А. Исаков, И.В. Домарадский // М. Медпрактика. – М. – 2003. – 412 с.
- Шамун К. Состояние защитного слизистого барьера и хеликобактериоз при язвенных пилородуоденальных стенозах: Дис... канд. мед. наук / ХИУВ. – Х. – 1997. – 125 с.
- Курбанов К.М. Органосохраняющие методы в хирургии постбульбарных язв двенадцатиперстной кишки. – Харьков. – 1990. – 24 с.
- Лаврик А.С. Выбор метода хирургического лечения хронической язвенной болезни желудка: Автореф. канд. мед. наук. – Киев. – 1988. – 22 с.
- Маев И.В. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Н.Г. Андреев, Д.Н. Андреев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 4. – С. 17-26.
- Пат. 24597 А Україна, МПК6 А 61В 17/00. Спосіб хірургічного лікування ускладнених виразок дванадцятипалої кишки / Велигоцький М.М., Комарчук В.В., Трушин О.С., Сербул М.М.; заявник і патентовласник Харківський інститут удосконалення лікарів. – № 97063138. Заявл. 26.06.97; опубл. 30.10.98. Бюл. № 5.
- Полинкевич Б.С. Влияние ваготомии на интрамуральные нервные сплетения желудка, проблема реиннервации желудка после ваготомии / Б.С. Полинкевич, М.П. Ковальский, С.Д. Гройсман // Клини. хирургия. – 1990. – № 8. – С. 24-26.
- Ткач С.М. Современные подходы к оптимизации терапии инфекции *Helicobacter pylori* / С.М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. – Харків: Дніпропетровськ. – 2012. – № 5. – С. 83-90.
- Фомін П.Д. Спосіб селективної проксимальної ваготомії / П.Д. Фомін, Є.М. Шепетько, О.А. Повч, Г.М. Шепетько // Промислова власність. Офіційний бюлетень. – 1998. – № 3. – С. 31-41.
- Циммерман Я.С. Гастроэнтерология / Я.С. Циммерман // М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2012. – 800 с.
- Циммерман Я.С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии (Unsolved and Debatable Issues of Modern Gastroenterology). – М.: МЕДпресс-информ. – 2013. – 224 с.
- Шалимов А.А. Хирургия желудка и двенадцатиперстной кишки / А.А. Шалимов, В.Ф. Саенко. – Киев: Здоровье. – 1972. – 388 с.
- Amieva M.R., El-Omar E.M. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2008 Jan; 134(1): 306-23. doi: 10.1053/j.gastro.2007.11.009.
- Blaser M.J. (1998) *Helicobacter* are indigenous to the human stomach: duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era. *Gut* 43: 721-727.
- Bytzer P. *Helicobacter pylori* – negative duodenal ulcers: Prevalence, clinical characteristics and prognosis: Results from a randomized trial with 2-year follow-up / P. Bytzer, P.S. Taglibjaerd // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 1409-1416.
- Cheng H., Hu F., Zhang L., Yang G., Ma J., Hu J. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and identification of risk factors in rural and urban Beijing, China. *Helicobacter*. 2009; 14: 128-33.
- El-Omar E.M., Oien K., Murray L.S., et al. (2000) Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *H. pylori*. *Gastroenterology* 118: 22-30.
- El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H., et al. Interleukin-1 polymorphism associated with increased risk of gastric cancer (erratum appears in *Nature* 2001; 412: 99). *Nature* 2000; 404: 398-402.
- El-Omar E.M., Chow W.H., Gammon M.D., et al. Pro-inflammatory genotypes of IL-1B, TNFa and IL-10 increase risk of distal gastric cancer but not of cardia or esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2001; 120 (suppl): A86.
- El-Omar E.M., Chow W.H., Rabkin C.S. Gastric cancer and *H. pylori*: host genetics open the way. *Gastroenterology* 2001; 121: 1002-4.
- El-Omar E.M., You W.H., Chow W.H., et al. IL-1B and IL-10 genotypes in a high gastric cancer risk province in China. *Gastroenterology* 2001; 120: A 3994.
- Ford A.C., Axon A.T. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter*. 2010; 15 (Suppl. 1): 1-6.
- Go M.F. Review article: natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16: 3-15.
- Graham D.Y. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease // *Gastroenterology*. – 1989. – Vol. 96. – P. 615-625.
- Laine L. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia: A meta-analysis of randomized, controlled trials / L. Laine, P. Schoenfeld; M.B. Fennert // *Mar 6 2001 In: Annals of Internal Medicine*. 134, 5, P. 361-369.
- Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984; 1(8390): 1311-5.
- Misumi A., Misumi K., Murakami A. et al. Endoscopic diagnosis for minute, small and flat early gastric cancers. *Endoscopy*, 1989; 21: 159-164.
- Naylor G.M., Gotoda T., Dixon M., Shimoda T., Gatta L., Owen R., Tompkins D., Axon A. Why does Japan have a high incidence of gastric cancer? Comparison of gastritis between UK and Japanese patients. *Gut* 2006; 55: 1545-52.
- Ruggiero P. *Helicobacter pylori* infection: what's new. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2012; 25(3): 337-44.
- Salih B.A. *Helicobacter pylori* infection in developing countries: The burden for how long? *Saudi J. Gastroenterol.* – 2009. – 15(3): 201-7.
- Tonkic A., Tonkic M., Lehours P., Megraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2012; 17 (Suppl. 1): 1-8.
- Tytgat G.N. Endoscopic transmission of *H. pylori* // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995. Vol. 9(2). P. 105-110.

Э. Лионетти, С. Леонарди, Ч. Франзонелло, М. Манкарди, М. Ругьери, К. Катасси, Италия

Глютеновый психоз: подтверждение нового клинического состояния

Непереносимость глютена без целиакии (НГБЦ) – синдром, диагностируемый у пациентов с симптомами, отвечающими на элиминацию глютена из рациона, после исключения целиакии и аллергии на пшеницу. Это состояние описано преимущественно у взрослых пациентов, у большинства из которых ранее диагностировали синдром раздраженного кишечника или психосоматическое расстройство. Классическим проявлением НГБЦ, очевидно, является сочетание гастроинтестинальных симптомов (абдоминальная боль, вздутие, запор или диарея) и системных нарушений, в том числе расстройств нейронапатической сферы, таких как «затуманный разум», депрессия, головная боль, патологическая усталость, онемение верхних или нижних конечностей. В недавних исследованиях синдром НГБЦ ассоциировался с появлением нейропсихических расстройств: аутизма, шизофрении и депрессии. Предполагаемый механизм развития этих состояний не связан с целиакией и представляет собой первичное нарушение тонкокишечного барьера, приводящее к патологической абсорбции глютенных пептидов, которые в итоге могут достигать центральной нервной системы и стимулировать опиоидные рецепторы головного мозга и/или вызывать нейровоспаление. F. Biagi и соавт. (2009) описали случай ассоциированной с галлюцинациями НГБЦ у взрослого пациента, при которой отмечалась очевидная корреляция между глютеном и психотическими симптомами. В данной статье представлено клиническое наблюдение психотического расстройства, связанного с НГБЦ.

Клинический случай

Девочка 14 лет поступила в амбулаторную клинику с психотическими симптомами, явно ассоциированными с употреблением глютена.

Локальный педиатрический этический комитет одобрил доступ к медицинской карте пациентки. Кроме того, от родителей ребенка было получено письменное информированное согласие.

Пациентка – первенец от нормальных родов, родители неединоровные. Рост и развитие были нормальными. Семейный анамнез не примечателен, за исключением аутоиммунного тиреоидита у матери. До появления симптомов (2 года назад) была в целом здорова. В мае 2012 г. после фебрильного эпизода появилась и прогрессировала раздражительность, наблюдалась частая головная боль и трудности с концентрацией. Спустя месяц симптомы усугубились: головная боль стала тяжелой, нарушились сон и поведение, периодически наблюдались приступы немотивированного плача и апатии. Успешность в школе ухудшилась, о чем сообщила учитель. Мама девочки отметила тяжелый галитоз, ранее никогда на наблюдавшийся. Пациентку направили в местную нейропсихиатрическую амбулаторную клинику, где было диагностировано конверсионное соматическое расстройство и назначено лечение бензодиазепином (бромазепам). В июне 2012 г. во время школьных экзаменов усугубились психиатрические симптомы, которые в последние 2 мес наблюдались спорадически. Появились комплексные галлюцинации варибельного типа, не отличимые от реальности. Галлюцинации включали живые сцены с участием членов семьи (слышала ссоры своей сестры и ее друга) или незнакомых людей (люди выходили из телевизора, преследовали и пугали ее), также наблюдались гипнагогические галлюцинации во время отхода на кровати. На фоне гастроинтестинальных симптомов (вздутие живота, тяжелый запор) снизилась масса тела примерно на 5%. Пациентку направили в психиатрическую клинику. Детальное психическое и неврологическое обследование, а также общеклинический анализ крови продемонстрировали нормальные результаты. Для исключения органической нейропсихиатрической причины психоза были проведены следующие тесты: ревматоидный фактор; антитела против сахаромикетов; антифосфолипидные, антимитохондриальные, антистафилококковые антитела; анти-SSA-Ro; анти-SSB/La; анти-tTG IgA; антиэндомизальные (EMA) и антиглиадиновые (AGA) антитела класса IgA, также был выполнен скрининг на инфекционные и метаболические заболевания – все результаты были в пределах нормы. Единственной патологической находкой были антитела против тиреоглобулина и тиреопероксидазы (103 и 110 МЕ/л соответственно при норме 0–40 МЕ/л). Компьютерная томография головного мозга и холтеровское мониторирование артериального давления отклонений не выявили. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) показала легкие неспецифические изменения и медленноволновую активность. На основании отклонений аутоиммунных параметров и рецидива психотических симптомов был установлен предварительный диагноз аутоиммунный энцефалит, начато лечение стероидами. Стероидная терапия привела к частичному клиническому улучшению, однако негативные симптомы персистировали (эмоциональная апатия, бедность речи, социальная изоляция, пренебрежительное отношение к себе). По словам мамы, ее дочь более не являлась «нормальной девочкой». В сентябре 2012 г. после употребления макаронных изделий появились плач, спутанность сознания, атаксия, выраженная тревога и параноидный делирий. После этого эпизода пациентку снова госпитализировали в психиатрическую клинику с подозрением на рецидив аутоиммунного энцефалита; была назначена внутривенная терапия стероидами и иммуноглобулинами. В течение следующих месяцев девочку несколько раз госпитализировали с рецидивами психотических симптомов. Магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга, лумбальная пункция и исследование глазного дна патологии не выявили. ЭЭГ-исследования, проведенные в динамике, подтвердили билатеральную медленноволновую активность. Лабораторные исследования показали только легкую микроцитарную анемию со сниженными уровнями ферритина и незначительное повышение фекального кальпротектина (350 мг/дл при норме 0–50 мг/дл). В сентябре 2013 г. пациентку госпитализировали с интенсивной болью в животе, сопровождающейся астенией, замедленной речью, депрессией, искаженным и параноидальным мышлением и суицидальными мыслями вплоть до состояния прекомы. Ранее подозреваемый

аутоиммунный энцефалит был переключен на флюктуирующее психотическое расстройство. На фоне лечения оланзапином (антипсихотический препарат II поколения) психотические симптомы сохранялись. В ноябре 2013 г. на основании гастроинтестинальных симптомов и прогрессирующего снижения массы тела (примерно 15% за год) пациентка была проконсультирована диетологом, который порекомендовал исключить из рациона глютен в качестве симптоматической терапии жалоб со стороны кишечника. После 1 недели безглютеновой диеты неожиданно произошло драматическое улучшение симптомов (как гастроинтестинальных, так и психотических), и диету продолжили еще на 4 мес. В течение этого периода произошло несколько эпизодов непреднамеренного употребления глютена, сопровождавшихся развитием психотических симптомов в течение 4 ч после экспозиции. При этом симптомы разрешались через 2–3 дня. В апреле 2014 г. (через 2 года после появления первых симптомов) пациентка была направлена в амбулаторное отделение детской гастроэнтерологии с подозрением на НГБЦ. Ранее проведенные исследования позволили исключить целиакию (отрицательная серология – EMA, tTG). Аллергия на пшеницу также была исключена на основании отсутствия специфических IgE, негативных результатов прик-теста и патч-теста на пшеницу. Было принято решение выполнить двойную слепую провокационную пробу с пшеничной и рисовой мукой (1 капсула, содержащая 4 г пшеничной или рисовой муки, в 1-й день, затем 2 капсулы во 2-й день и 4 капсулы с 3-го по 15-й день; период вымывания между двумя пробами – 7 дней). Во время приема рисовой муки симптомы отсутствовали. На 2-й день приема пшеничной муки появились головная боль, галитоз, вздутие живота, изменения настроения, патологическая усталость и снижение концентрации; произошло три эпизода тяжелых галлюцинаций. После проведения пробы были получены отрицательные результаты на серологию по целиакии (EMA и tTG) и специфические IgE, кожного прик-теста на пшеницу (экстракт и свежий продукт), атопического патч-теста на пшеницу и гистологического исследования биоптата двенадцатиперстной кишки. В то же время были повышены сывороточные антиглиадиновые антитела и фекальный кальпротектин.

По согласованию с родителями девочка перешла на безглютеновую диету, что сопровождалось полной регрессией симптомов в течение недели. Приверженность к диете оценивали с помощью валидированного опросника. Через 1 мес тесты на антиглиадиновые IgG и фекальный кальпротектин были отрицательными, электроэнцефалография продемонстрировала нормальные результаты. Пациентка была проконсультирована теми же специалистами по нейропсихиатрии, которые наблюдали ее ранее; поведение было расценено как нормальное, терапия оланзапином была постепенно отменена без каких-либо отрицательных последствий. Через 9 мес после перехода на безглютеновую диету симптомы полностью отсутствовали; со слов матери, ее дочь снова стала «нормальной девочкой».

Обсуждение

Насколько нам известно, это первое описание тяжелого психотического расстройства в препубертатном возрасте, связанного с употреблением глютенсодержащих пищевых продуктов и полностью разрешившегося после перехода на безглютеновую диету.

Не так давно спектр глютен-ассоциированных расстройств включал только целиакию и аллергию на пшеницу. Соответственно, если бы данный случай произошел несколько лет назад, пациентка вернулась бы домой как «психически больная» и получила бы пожизненное лечение антипсихотическими препаратами.

На сегодня доказано существование еще одной формы непереносимости глютена, известной как НГБЦ. При этом состоянии триггером симптомов является употребление глютена, однако специфические для целиакии антитела и классическая атрофия кишечных ворсинок отсутствуют. Статус HLA и наличие антиглиадиновых антител I поколения могут быть варибельными. Симптомы обычно появляются спустя непродолжительное время после употребления глютена, проходят после его элиминации из рациона и возобновляются (в пределах нескольких часов или дней) после провокационной пробы с глютеном. Специфические тесты с пищевыми продуктами для диагностики НГБЦ отсутствуют.

В представленном клиническом случае корреляция психотических симптомов с употреблением глютена и последующим установлением диагноза НГБЦ была хорошо документирована.

Девочка, очевидно, не страдала целиакией, поскольку у нее отсутствовали специфические для этого заболевания аутоантитела (анти-tTG и EMA) и признаки поражения тонкой кишки по данным биопсии. Признаки аллергической реакции на глютен также не наблюдались, о чем свидетельствовало отсутствие IgE и опосредуемых Т-клетками отклонений иммунного ответа на белки пшеницы. Двойная слепая провокационная проба с глютеном, считающаяся сегодня золотым стандартом для диагностики НГБЦ, четко показала, что элиминация и повторное введение глютена сопровождалась исчезновением и возобновлением симптомов.

Недавно было опубликовано похожее клиническое наблюдение 23-летней пациентки с визуальными и слуховыми галлюцинациями, которые разрешились после исключения глютена из рациона.

Представленный клинический пример подтверждает, что:

- психотические расстройства могут быть проявлением НГБЦ;
- нейропсихиатрические симптомы также могут развиваться у детей с НГБЦ;
- диагноз установить непросто, многие случаи остаются нераспознанными.

Возможные причины психоза у детей и молодых пациентов не совсем понятны. Предположительно, они являются результатом комплексного взаимодействия генетических, биологических, психологических и социальных факторов. Тем не менее роль специфических генов и факторов внешней среды, а также взаимодействие этих факторов и механизм развития психотических симптомов остаются малоизученными. В ряде исследований наблюдалась корреляция между глютеном, с одной стороны, и психозом и прочими нейропсихиатрическими расстройствами – с другой. Однако эта тема остается в значительной степени дискуссионной и неоднозначной. Таким образом, необходимы хорошо спланированные проспективные исследования с целью определения истинной роли глютена в качестве триггерного фактора этих заболеваний.

По мнению ряда авторов, некоторые нейропсихиатрические симптомы, связанные с глютеном, могут быть следствием избыточной абсорбции пептидов с опиоидной активностью, образующихся в результате неполного расщепления глютена. Повышенная кишечная проницаемость может приводить к тому, что эти пептиды проходят через интестинальную мембрану, попадают в кровоток и проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), оказывая влияние на эндогенную опиатную систему и нейротрансмиссию. Следует отметить, что в представленном клиническом случае наблюдалось повышение фекального кальпротектина, разрешившееся на фоне безглютеновой диеты, что указывает на определенный воспалительный компонент в кишечнике при НГБЦ. Роль фекального кальпротектина в качестве биомаркера НГБЦ требует дальнейшего изучения.

Недавно было установлено, что у взрослых пациентов с шизофренией чаще, чем в общей популяции, выявляются антитела к tTG6 – трансглутаминазе, которая экспрессируется преимущественно в головном мозге. Это указывает на возможную роль данных антител в патогенезе нейропсихиатрических симптомов, наблюдаемых при НГБЦ. Глютеновые пептиды непосредственно либо через активацию макрофагов/дендритных клеток могут запускать врожденный иммунный ответ в головном мозге, подобный таковому в стенке кишечника, что приводит к экспозиции tTG6 нейронов. Поступление глютенных пептидов и/или активированных иммунных клеток в головной мозг может облегчаться вследствие нарушения целостности ГЭБ. Данные литературы свидетельствуют о том, что у определенной подгруппы пациентов с психозом наблюдается повышенная экспрессия воспалительных маркеров, в частности цепей α и β гаптоглобина-2. Зонулин – модулятор плотных соединений, высвобождаемый слизистого тонкого кишечника в ответ на стимуляцию глютеном. Рецептор зонулина, известный как предшественник гаптоглобина-2, обнаружен в головном мозге человека. Гиперэкспрессия зонулина или гаптоглобина-2 может повышать проницаемость ГЭБ так же, как и проницаемость кишечной стенки. В подтверждение этой гипотезы аналоги зонулина могут модулировать ГЭБ, повышая его проницаемость для высокомолекулярных маркеров и химиотерапевтических агентов.

В последние годы большое внимание уделяется раннему выявлению и коррекции психотических симптомов с целью отсрочить или предотвратить развитие психоза либо шизофрении. У детей и пациентов молодого возраста с шизофренией наблюдается тенденция к уменьшению продолжительности жизни по сравнению с общей популяцией, преимущественно вследствие повышенной частоты суицида, травм и сердечно-сосудистых заболеваний (в определенной степени в связи с хроническим лечением антипсихотическими препаратами). Кроме того, психотические расстройства у детей и подростков (в возрасте до 17 лет) являются ведущей причиной инвалидности из-за нарушенного социального и когнитивного развития. Установление потенциальной роли глютена в патогенезе этих заболеваний может кардинально изменить жизнь значительной части пациентов, в чем позволяет убедиться рассмотренный клинический пример.

Заключение

Представленный клинический случай свидетельствует о том, что психоз может быть проявлением НГБЦ, в том числе у детей. Из-за трудностей диагностики многие случаи, очевидно, не распознаются. Патогенез нейропсихиатрических проявлений НГБЦ остается малоизученным. Чтобы установить истинную роль глютена как триггерного фактора при этих заболеваниях, необходимы хорошо спланированные проспективные исследования.

Список литературы находится в редакции.
Lionetti E. et al. Gluten Psychosis: Confirmation of a New Clinical Entity. *Nutrients* 2015; 7: 5532-5539.

Перевел с англ. Алексей Терещенко



Выбор оптимальных гепатопротекторов: практические аспекты

Острые и хронические заболевания печени включают широкий спектр самостоятельных нозологических форм и могут быть вызваны различными этиологическими факторами, среди которых наибольшее значение имеют гепатотропные вирусы, алкогольная интоксикация, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), воздействие гепатотоксических лекарственных средств и других ксенобиотиков, а также аутоиммунные процессы. К сожалению, показатели заболеваемости и смертности от заболеваний печени, несмотря на успехи, достигнутые в профилактике и терапии многих из них, проявляют стойкую тенденцию к увеличению. Общие патогенетические механизмы развития заболеваний печени характеризуются клеточным повреждением, воспалительной реакцией, цитолизом и формированием фиброза. Такой клинический сценарий развития событий характерен как для острого, так и для хронического повреждения печени.

Современное комплексное лечение заболеваний печени подразумевает проведение этиотропной терапии, направленной на элиминацию причинного фактора, а также патогенетической, симптоматической и профилактической терапии. При этом, несмотря на полиэтиологичность острых и хронических заболеваний печени, значительное сходство основных звеньев их патогенеза позволяет использовать аналогичные средства на практике с целью патогенетической терапии. Одними из наиболее широко применяемых для лечения заболеваний печени препаратов являются гепатопротекторы, ключевым направлением действия которых является влияние на патогенетические механизмы повреждения печени, приводящее к замедлению патологического процесса. Однако в настоящее время выбор гепатопротекторов настолько широк, что практикующим врачам зачастую непросто принять аргументированное решение в пользу выбора того или иного препарата, назначение которого было бы оптимальным в конкретной клинической ситуации. О практических аспектах клинического применения современных гепатопротекторов нам рассказал доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Харьковского национального медицинского университета Олег Яковлевич Бабак.

? — Олег Яковлевич, гепатопротекторы представляют собой весьма гетерогенную группу лекарственных средств. При каких заболеваниях печени и на каких стадиях патологического процесса целесообразно их назначение?

— Понятие гепатопротекции подразумевает использование различных лекарственных средств для того, чтобы, с одной стороны, обеспечить защиту гепатоцитов от воздействия вредных факторов, с другой — воздействовать на функции печени с целью их улучшения и сохранения стабильной работы органа. Таким образом, гепатопротекторы — это достаточно большая группа разных лекарственных препаратов, которые нормализуют метаболизм гепатоцитов, повышают их устойчивость к патологическим воздействиям, усиливают их детоксикационную функцию, восстанавливают нарушенное функциональное состояние печени и стимулируют репаративно-регенерационные процессы. Хотя в большинстве стран мира термин «гепатопротекторы» не используется и отсутствует их единая классификация, в реальной клинической практике без применения этих препаратов не обходится лечение практически ни одного острого или хронического заболевания печени. Кроме того, многие гепатопротекторы используются и с профилактической целью. Фактически пока в печени есть жизнеспособные клетки, нам могут понадобиться гепатопротекторы для стабилизации их структуры и улучшения функционирования. То есть назначение тех или иных гепатопротекторов полезно практически на любой стадии заболевания печени. Ключевой вопрос — какие именно препараты целесообразно использовать для достижения поставленных клинических целей. Например, основная функция некоторых гепатопротекторов (в частности, эссенциальных фосфолипидов) заключается в укреплении клеточной мембраны гепатоцитов и реализуется путем встраивания определенных структурных компонентов в мембрану с целью замещения уже поврежденных ее участков. Но есть и другие клинические ситуации, когда необходимо назначение препаратов, которые способны предотвратить действие повреждающих факторов, тем самым не допустив структурного повреждения гепатоцитов. Кроме того, при лечении ряда заболеваний печени важно помнить не только о необходимости защиты и восстановления гепатоцитов, но и об улучшении желчевыводящей функции печени и изменении качественного состава желчных кислот.

В то же время нецелесообразно назначать пациенту с заболеванием печени одновременно три-четыре и более различных гепатопротектора, каждый из которых проходит через систему P450, вступает

в конкурентные межлекарственные взаимодействия. Подобная полипрагмазия сопряжена с дополнительным возможным токсическим воздействием на печень. Поэтому в реальной клинической практике рациональный выбор гепатопротектора для конкретного пациента с учетом имеющейся клинической ситуации на момент назначения лечения — более сложная, чем может показаться на первый взгляд, и вовсе не «шаблонная» клиническая задача.

? — Можно ли ориентироваться при выборе гепатопротектора на ведущий патогенетический механизм повреждения гепатоцитов? Какие патогенетические факторы, опосредующие поражение печени, сегодня считаются целесообразным корректировать в первую очередь?

— В настоящее время нам известны пять основных механизмов, ведущих к гибели гепатоцитов: повреждение плазматической мембраны и нарушения цитоскелета, дисфункция митохондрий, утрата внутриклеточного ионного гомеостаза, активация ферментов деградации веществ, а также оксидативный стресс в результате несоответствия прооксидантных и антиоксидантных ресурсов клетки. При этом в последние годы в патогенезе заболеваний печени различной этиологии все большее значение придается именно оксидативному стрессу, под которым подразумевается нарушение баланса окислительных и восстановительных реакций в организме (ткани, клетке, ее отдельных органеллах) в сторону избыточного образования свободных радикалов при сниженном содержании эндогенных веществ, их нейтрализующих (в первую очередь глутатиона). Свободные радикалы являются сильными окислителями и способны повреждать жизненно важные молекулы — ферменты, белки, фосфолипиды мембран, нуклеиновые кислоты. В настоящее время оксидативный стресс признан одним из универсальных и ключевых звеньев в патогенезе нескольких десятков заболеваний, в частности, его ведущая роль убедительно доказана при НАЖБП и алкогольной болезни печени. К тому же активность антиоксидантной системы организма закономерно снижается в процессе старения, а также под воздействием таких распространенных прооксидантных факторов, как курение, употребление алкоголя, интенсивные физические нагрузки, нерациональное питание, стресс и т.п. Что же касается непосредственно проблем гепатологии, то следует четко понимать, что оксидативный стресс сопровождает практически любую патологию печени, будучи одним из основных факторов нарушения ее функций и структуры. При усилении перекисного окисления липидов повреждаются мембраны гепатоцитов, а их прогрессирующая гибель в свою очередь запускает



О.Я. Бабак

воспалительную реакцию и создает предпосылки для активации фиброгенеза, а в ряде случаев — и канцерогенеза.

? — Имеются ли сегодня в распоряжении врачей средства, способные устранить пагубные последствия оксидативного стресса и обеспечить адекватную антиоксидантную защиту гепатоцитов при различных поражениях печени?

— Да, с этой целью используются гепатопротекторы, обладающие выраженными антиоксидантными свойствами. Учитывая бесспорную роль оксидативного стресса в патогенезе заболеваний печени, назначение антиоксидантов представляет собой вполне логичную и обоснованную стратегию современного лечения острых и хронических заболеваний печени. Поскольку известно, что важнейшим внутриклеточным компонентом системы антиоксидантной защиты является глутатион (а именно — его биологически активный L-изомер), а накопление свободных радикалов всегда приводит к его дефициту, особого внимания клиницистов заслуживают гепатопротекторы, которые позволяют восстановить запасы глутатиона в клетках. Именно таким продуктом, доступным сегодня и в Украине, является Гепавал, содержащий восстановленный L-глутатион. Гепавал обладает мощным антиоксидантным и детоксикационным потенциалом. Его употребление как антиоксиданта целесообразно рекомендовать пациентам с нарушениями функции печени различного происхождения, которые сопровождаются оксидативным стрессом, а также здоровым лицам, нуждающимся в пополнении эндогенных запасов глутатиона (например, при повышенных физических нагрузках, нерациональном питании с недостаточным содержанием антиоксидантных веществ и избыточным потреблением жиров и углеводов, систематическом переизбытке). Вторая точка приложения препарата Гепавал — клинические ситуации, в которых необходимо поддержать и усилить детоксикационную функцию печени, например, при злоупотреблении алкоголем, воздействии вредных профессиональных факторов, проведении длительных курсов фармакотерапии антибактериальными и химиотерапевтическими препаратами и т.п.

? — Олег Яковлевич, а если речь идет о пациентах с заболеваниями печени, которые нуждаются в стационарном лечении и адекватной коррекции практически всех нарушенных функций печени? Какие гепатопротекторы целесообразно рассматривать в качестве приоритетных средств стартовой терапии для данной категории больных?

— В таких клинических ситуациях неоспоримыми преимуществами обладают комплексные гепатопротекторы, имеющие в своем составе сразу несколько активных компонентов и выпускающиеся в том числе в лекарственных формах, предназначенных для парентерального введения в условиях стационара. К сожалению, подобных препаратов в нашем распоряжении пока очень мало. Это в первую очередь объясняется сложностью создания такого комбинированного лекарственного средства, каждое из действующих веществ которого оказывало бы целевое влияние на различные патогенетические механизмы поражения печени и ее функции, и при этом они бы не вступали в межлекарственное взаимодействие, а в идеале потенцировали бы эффект друг друга. В данном контексте внимания клиницистов, несомненно, заслуживает такой комбинированный гепатопротектор, как Гепадиф®. Он предназначен

для применения в комплексной терапии острых и хронических гепатитов, цирроза печени, НАЖБП и алкогольных поражений печени, а также для устранения интоксикации вследствие длительного приема противоопухолевых и противотуберкулезных препаратов. Тщательно продуманный и сбалансированный состав препарата Гепадиф® обеспечивает одновременное эффективное воздействие на различные патогенетические механизмы и параллельное улучшение сразу нескольких функций печени. Фактически комплексный многоцелевой препарат Гепадиф® может заменить 3-4 гепатопротектора с разными механизмами действия. Гепадиф® стимулирует метаболизм жиров и биосинтетические процессы в печени, предупреждает некроз гепатоцитов, нормализует процессы пролиферации гепатоцитов, систему печеночных ферментов и способствует восстановлению нормальной функции печени. Также Гепадиф® стимулирует процесс пищеварения и выделения желчи, облегчает всасывание углеводов в тонком кишечнике, способствует повышению гликогенифицирующей, синтетической, антиоксидантной функции печени, повышает чувствительность клеток к инсулину, способствует инкреции инсулина.

В состав препарата Гепадиф® в лекарственной форме раствора, предназначенного для внутривенного капельного введения, входит 6 активных компонентов: карнитина оротат (300 мг), карнитина гидрохлорид (184 мг), антиоксидантная фракция экстракта печени (25 мг), аденозин (5 мг), пиридоксина гидрохлорид (25 мг) и цианокобаламин (0,25 мг). Гепадиф® в форме капсул содержит карнитина оротат (150 мг), антиоксидантную фракцию экстракта печени (12,5 мг), аденина гидрохлорид (2,5 мг), пиридоксина гидрохлорид (25 мг), цианокобаламин (0,125 мг) и рибофлавин (0,5 мг). Каждый из указанных компонентов препарата Гепадиф® выполняет свою уникальную фармакологическую роль. Так, карнитин, который является важным компонентом для большинства клеток организма человека, обеспечивает доставку жирных кислот в гепатоциты. Он активирует распад жиров, тем самым защищая печень от жировой инфильтрации и обеспечивая липотропный эффект, что особенно важно у пациентов с НАЖБП, для которых Гепадиф® можно рассматривать в качестве препарата выбора. Также он участвует в дезинтоксикационных процессах в печени, способствует выведению токсинов из клетки. Антиоксидантная фракция экстракта печени представляет собой незаменимые и заменимые аминокислоты, которые принимают участие в синтезе белков, являются донаторами сульфгидрильных и метильных групп, обладают антиоксидантным и антиоксидантным эффектами. Адеонина гидрохлорид и аденозин улучшают снабжение гепатоцитов кислородом и регулируют кроветворение. Витамины группы В (цианокобаламин, рибофлавин, пиридоксин) регулируют окислительно-восстановительные процессы в организме, участвуют в белковом, жировом и углеводном обмене, в обмене аминокислот — триптофана, метионина, цистеина, глютаминовой кислоты и т.д. Пиридоксин способствует нормализации липидного обмена, функционирования центральной и периферической нервной системы. Цианокобаламин участвует в процессе трансметилирования, переносе водорода, синтезе метионина, нуклеиновых кислот, холина, креатина, способствует нормализации нарушенных функций печени, нервной системы, кроветворения, повышает способность тканей к регенерации. Цианокобаламин и пиридоксин уменьшают жировую инфильтрацию печени, снижают гипергомоцистеинемию. Рибофлавин входит в состав ферментов, участвующих в транспортировке кислорода и образовании АТФ в митохондриях.

Таким образом, учитывая комплексное действие препарата Гепадиф® и наличие лекарственной формы для парентерального применения, его по праву можно рассматривать в качестве стартового гепатопротектора для применения в условиях стационара, когда пациент с заболеванием печени нуждается в лечении инъекционными препаратами. Очевидно, что в случае госпитализации по поводу острого поражения печени, обострения хронического заболевания печени или развития его осложнений терапию следует начинать безотлагательно, не дожидаясь результатов полного лабораторного и инструментального обследования, которое может занять несколько дней. В такой ситуации, когда врач еще не располагает всеми данными, необходимыми для установления точного диагноза и определения ведущего механизма поражения печени, нуждающегося в приоритетной коррекции, назначение препарата

Гепадиф® в качестве стартового гепатопротектора представляется оптимальным решением. Немаловажно, что при внутривенном введении препарата Гепадиф® исключается так называемый эффект первого прохождения через печень (процесс биотрансформации лекарства, который приводит к его инактивации еще до того, как лекарство попадет в системный кровоток), и он начинает сразу же быстро и эффективно действовать.

? — Какова должна быть длительность курса лечения препаратом Гепадиф®? Поделитесь, пожалуйста, собственным опытом назначения этого препарата.

— Длительность лечения препаратом Гепадиф® зависит от основного заболевания и состояния пациента на момент госпитализации и определяется врачом индивидуально. Но, как правило, в большинстве случаев достаточно 10-12 внутривенных инфузий, после чего пациента переводят на пероральный прием препарата в форме капсул. Понятно, что нарушенная функция печени не может восстановиться в первые дни лечения и этот процесс требует определенного времени. Поэтому рекомендованная длительность перорального приема любых гепатопротекторов (в том числе препарата Гепадиф®) должна составлять как минимум 1 мес, а оптимально — 3-6 мес. Эти сроки применения гепатопротекторов научно обоснованы и подтверждены в ходе

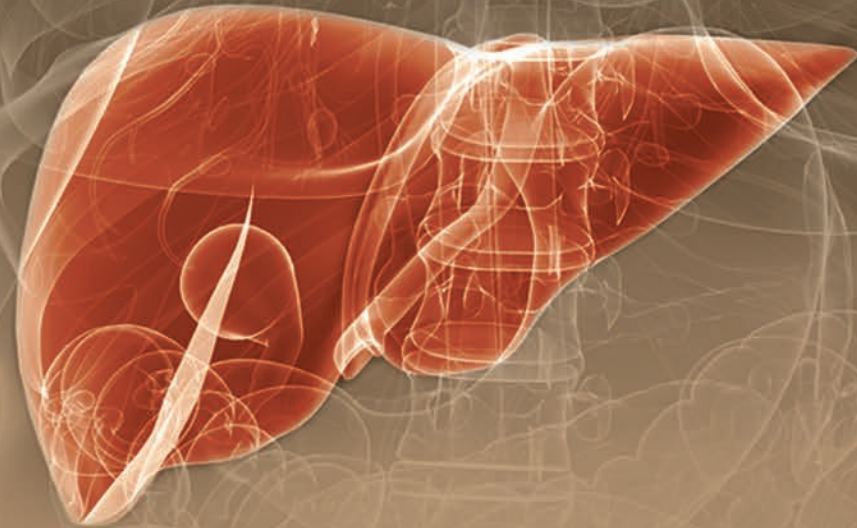
многоцентровых клинических исследований, в том числе в свое время проведенных нами на базе Института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины. Если терапию гепатопротекторами прерывают до истечения минимальной рекомендованной продолжительности лечения, то ожидавшийся клинический эффект не достигается и иногда состояние пациента может даже ухудшиться.

К настоящему времени нами накоплен достаточно значительный опыт клинического применения препарата Гепадиф®, и я могу с уверенностью констатировать его хорошую переносимость как при внутривенном введении, так и при пероральном приеме. В нашей клинике мы не наблюдали развития на фоне применения препарата Гепадиф® серьезных нежелательных явлений или случаев его непереносимости. Лечение препаратом Гепадиф® характеризуется хорошим комплаенсом, и пациенты положительно отзывались о результатах лечения. Кроме того, Гепадиф® уже заслужил высокую оценку не только гастроэнтерологов и гепатологов, но и врачей других специальностей, которые назначают его в качестве гепатопротектора для профилактики и лечения лекарственных поражений печени, в частности, при назначении длительных курсов антибиотикотерапии в гинекологической практике и химиотерапии в онкологии.

Подготовила Елена Терещенко



ГЕПАДИФ



УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ГЕПАТОПРОТЕКТОР, ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ СТАРТОВОЙ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ



В составе комплексной терапии:

- острого и хронического гепатита
- цирроза печени
- жировой дистрофии (стеатоза) печени
- интоксикации вследствие длительного приема противоопухолевых и противотуберкулезных препаратов

Информация для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Информация не является рекламой для потребителей.



Краткая информация о медицинском применении препарата Гепадиф. Состав. Порошок для раствора для инъекций, флаконы. Действующие вещества: 1 флакон содержит карнитина оротата 300 мг, карнитина гидрохлорида 184,0 мг, антиоксидантной фракции экстракта печени 25,0 мг, аденозина 5,0 мг, пиридоксина гидрохлорида 25,0 мг, цианокобаламина 0,25 мг. Капсулы. Действующие вещества: 1 капсула содержит карнитина оротата 150 мг, антиоксидантной фракции экстракта печени 12,5 мг, пиридоксина гидрохлорида 25,0 мг, цианокобаламина 0,125 мг, аденина гидрохлорида 2,5 мг, рибофлавина 0,5 мг. **Показания.** В составе комплексной терапии: острого и хронического гепатита; цирроза печени; жировой дистрофии печени (стеатоз печени); алкогольного поражения

печени; интоксикации вследствие длительного приема противоопухолевых и противотуберкулезных препаратов. **Противопоказания.** Индивидуальная гиперчувствительность к компонентам препарата. Нефрит, эритроцитоз; тромбозы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения. **Побочные эффекты.** Обычно препарат переносится хорошо. Возможны головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек, диспепсия, боль и дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея, запор. **Особые указания.** Применять с осторожностью у пациентов с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, при тяжелых заболеваниях сердца и почек, новообразованиях.

Информация приведена сокращенно, полный текст см. в инструкции по медицинскому применению препарата.

Отпускается по рецепту врача.
Р.с. № UA/5324/02/01, Р.с. № UA/5324/01/01

Производитель:
Гепадиф (флаконы): Celltrion Pharm. Inc., Seoul, Korea.
Гепадиф (капсулы): ООО «Фармекс групп», ответственный за выпуск серий ООО «Валартин Фарма».

За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «Валартин Фарма», г. Киев, ул. М.Котельникова, 1, оф. 96.

Современные взгляды на диагностику и лечение сосудистых заболеваний печени (по материалам рекомендаций EASL и AASLD)

В 2015 г. на страницах авторитетного издания *Journal of Hepatology* впервые было опубликовано практическое руководство Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), посвященное сосудистым заболеваниям печени. В руководстве традиционно использовалась система GRADE, в соответствии с которой каждое положение было оценено по уровню доказательности (А – высокий, В – средний, С – низкий) и силе рекомендации (1 – сильная, 2 – слабая). Годом ранее эксперты Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) представили свою версию руководства «Сосудистые заболевания печени».

Рассмотрим ключевые положения этих нормативных документов в отношении наиболее распространенных сосудистых заболеваний печени – синдрома Бадда-Киари (СБК) и тромбоза воротной вены (ТВВ).

Этиология

В руководстве EASL подчеркивается, что развитие СБК и ТВВ сопряжено с одновременным воздействием локальных и системных факторов риска. К локальным факторам риска СБК эксперты отнесли большие опухоли и кисты, а среди локальных факторов риска ТВВ особо выделили цирроз печени, злокачественные новообразования гепатобилиарной системы, инфекционные/воспалительные процессы в брюшной полости (панкреатит, холецистит, дивертикулит, аппендицит, патологию разных отделов кишечника), а также перенесенные оперативные вмешательства на органах брюшной полости (ятрогенное повреждение воротной вены).

Среди системных факторов, провоцирующих возникновение СБК и ТВВ, доминирующая роль отводится тромбофилическим нарушениям. Перечень системных факторов риска дополняют миелопролиферативные заболевания, мутация гена фактора свертывания крови V (лейденская мутация), антифосфолипидный синдром, дефицит протеинов C и S. В руководстве EASL подчеркивается многофакторность этиологии сосудистых заболеваний печени: у 46% пациентов с СБК и 10% больных ТВВ выявляют комбинацию двух и более отягощающих факторов. Поэтому эксперты EASL рекомендуют тщательно обследовать пациентов с СБК и ТВВ для идентификации всех возможных локальных и системных нарушений, а выявив один из них, не прекращать диагностический поиск и постараться установить все возможные дополнительные факторы риска (A1). В руководстве указывается, что диагностический поиск должен быть направлен на обнаружение врожденной и приобретенной тромбофилии, миелопролиферативных заболеваний, пароксизмальной ночной гемоглобинурии и аутоиммунных заболеваний (A1). Описывая необходимый перечень обследований для исключения тромбофилических нарушений, эксперты считают целесообразным проведение скрининга, направленного на обнаружение протеинов S и C, лейденской мутации гена фактора свертывания крови V (FVL-мутация), мутации G20210A в гене протромбина и антифосфолипидных антител (A1).

При подозрении на миелопролиферативные заболевания целью 1-го этапа диагностического скрининга является обнаружение молекулярной аномалии – приобретенной точечной мутации гена янус-киназы (JAK2V617F). 2-й этап диагностического обследования у JAK2V617F-негативных пациентов заключается в выявлении мутации гена кальретикулина. В случае отсутствия указанных мутаций эксперты рекомендуют выполнить пункцию костного мозга с последующим гистологическим исследованием биоптатов и консультацией гематолога (B2). В руководстве подчеркивается необходимость надлежащей коррекции всех выявленных факторов риска (B1).

Синдром Бадда-Киари

Прежде всего следует отметить некоторые терминологические отличия между понятиями, используемыми для определения данной патологии в отечественной медицине и приведенными в руководствах EASL и AASLD. Например, отечественные ученые выделяют болезнь и синдром Бадда-Киари, тогда как европейские и американские эксперты предпочитают пользоваться термином СБК, разделяя его на первичный и вторичный. Понятие, вкладываемое в название «болезнь Бадда-Киари», полностью соответствует первичному СБК: эти два термина описывают первичный облитерирующий эндофлебит печеночных вен с их

тромбозом и последующей окклюзией. Привычная для нас дефиниция синдрома Бадда-Киари совпадает с «вторичным СБК» по версии AASLD и EASL: данные понятия определяют нарушение оттока венозной крови, спровоцированное не патологическими изменениями стенок сосудов, а компрессией вен или инвазией в них доброкачественных или злокачественных опухолей, абсцессов и кист. Для удобства терминологического общения далее будем использовать термин СБК и рассматривать только первичное поражение стенок венозных сосудов.

Еще одной особенностью рассматриваемых руководств EASL и AASLD является различие в допускаемом уровне окклюзии. Эксперты этих двух медицинских сообществ считают, что обструкция может возникнуть на уровне малых печеночных вен (за исключением терминальных венул), в больших печеночных венах и нижней полой вене. При этом в европейских рекомендациях уточняется, что затруднение оттока венозной крови от печени при СБК может отмечаться на всем протяжении нижней полой вены, вплоть до ее впадения в правое предсердие. Эксперты EASL и AASLD единогласно утверждают, что нарушение оттока венозной крови, спровоцированное заболеваниями сердца и перикарда, а также синдромом синусоидальной обструкции, не рассматривается в качестве СБК.

Клиника

Течение СБК может варьировать от бессимптомного до фульминантного и сопровождаться развитием явной печеночной недостаточности. Эксперты уточняют, что асимптомное течение заболевания возможно при развитии мощных венозных коллатералей. По мнению европейских ученых, в клинической картине СБК доминируют асцит (83%), гепатомегалия (67%), абдоминальная боль (61%), варикозное расширение вен пищевода (58%). Перечисленные классические симптомы СБК эксперты AASLD дополняют лихорадкой, отеками нижних конечностей, печеночной энцефалопатией, расширением сети подкожных вен туловища.

Принимая во внимание неспецифичность клинических проявлений, эксперты EASL рекомендуют любого больного с острым или хроническим заболеванием печени, вне зависимости от наличия/отсутствия клинической симптоматики, рассматривать как пациента с вероятным СБК (A1).

Представители AASLD считают, что СБК следует заподозрить при:

- любом остром или хроническом заболевании, течение которого сопровождается появлением абдоминальной боли, асцита, гепатомегалии;
- возникновении патологии печени у пациента с доказанными факторами риска тромбоза;
- обнаружении заболевания печени у пациента с обширно развитой сетью подкожных вен туловища, свидетельствующей о тромбозе нижней полой вены.

Диагностика

Учитывая неспецифичность и стертость клинической симптоматики, возможное отсутствие патологических изменений лабораторных показателей (АЛТ, АСТ, альбумина, протромбина), эксперты EASL и AASLD пришли к единодушному мнению, что с уверенностью поставить диагноз СБК можно только на основании инструментальных методов исследования, способных подтвердить нарушение венозного оттока от печени. Визуализирующим методом обследования первой линии является ультразвуковое доплеровское

исследование, диагностическая чувствительность которого составляет 75%; для подтверждения диагноза могут быть использованы компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) (A1). Кроме нарушения оттока венозной крови при проведении инструментального обследования у 60–80% пациентов с СБК диагностируют множественные (>10), небольшие (до 4 см в диаметре), гиперваскуляризированные узлы регенерации в печени.

Представители AASLD подчеркивают, что при подозрении на СБК доплерографическое исследование должен проводить высококвалифицированный специалист. При отсутствии такового эксперты рекомендуют отказаться от проведения доплерографии и в качестве альтернативного обследования выполнить МРТ или КТ. Если же ни одно из этих исследований не смогло исключить/подтвердить обструкцию печеночных вен, эксперты советуют выполнить венографию.

Необходимость привлечения высококвалифицированного специалиста функциональной диагностики подчеркивается и в руководстве EASL: если при проведении доплеровской ультрасонографии, КТ и МРТ были получены отрицательные результаты, а вероятность СБК остается достаточно высокой, следует провести повторное радиологическое обследование с участием очень опытного специалиста (A1).

Лечение

Приступая к рассмотрению возможных способов лечения СБК, эксперты EASL рекомендуют всех пациентов с данной патологией направить в специализированные медицинские учреждения и начать лечение осложнений портальной гипертензии в соответствии с протоколом для больных циррозом печени (C2).

Регламентируя тактику лечения пациентов с СБК, европейские эксперты используют ступенчатый терапевтический алгоритм: вначале всем пациентам назначается медикаментозное лечение; если терапевтический эффект отсутствует, проводится ангиопластика/стентирование/тромболизис. Недостаточная результативность этих мероприятий является показанием к проведению TIPS (трансьюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования), последней ступенью в этом алгоритме лечения является трансплантация печени.

Эксперты EASL рекомендуют незамедлительно назначать антикоагулянты всем пациентам с подтвержденным СБК для уменьшения риска увеличения имеющегося тромба или предупреждения появления новых участков тромбоза при условии отсутствия абсолютных противопоказаний к приему этой группы препаратов (A1). Наиболее целесообразным в данной ситуации является назначение низкомолекулярного гепарина (НГ) курсом 5–7 дней. Эффективность антикоагулянтной терапии рекомендуется контролировать при помощи международного нормализованного отношения (МНО), значение которого должно находиться в пределах 2–3. Введение НГ может быть прекращено, если при двух последовательных определениях значения МНО находятся в пределах целевого диапазона. В этом случае пациент переводится на пероральный прием антикоагулянтов, при необходимости – совместно с антагонистами витамина К.

Эксперты AASLD полностью разделяют мнение представителей EASL относительно необходимости незамедлительного начала антикоагулянтной терапии при помощи НГ и перехода на пероральный прием антикоагулянтов при достижении значений МНО в пределах 2–3. Положения руководств предусматривают проведение длительной пероральной антикоагулянтной терапии. Американские эксперты допускают отмену антикоагулянтов при наличии абсолютных противопоказаний к назначению этого класса медикаментов или возникновении осложнений данной терапии. В европейском руководстве предусматривается возможность кратковременной отмены антикоагулянтов перед проведением инвазивных процедур, в том числе парацентеза (B1). Кроме того, эксперты EASL указывают, что при условии адекватной терапии

осложнения портальной гипертензии не являются противопоказанием к назначению антикоагулянтов (B1), а лечение диагностированных тромбофилических состояний (например, миелопролиферативных заболеваний) должно проводиться одновременно с приемом антикоагулянтов.

В случае неэффективности консервативной терапии пациентам с СБК может быть предложено оперативное вмешательство: ангиопластика или стентирование позволяют восстановить ток крови по сосудам в физиологическом объеме. Рассматривая преимущества различных декомпрессионных вмешательств, наиболее эффективными методиками у пациентов с коротким участком стеноза в одной из печеночных вен или стенозом нижней полой вены эксперты EASL считают ангиопластику и стентирование (A1). После проведения хирургического вмешательства необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациента с целью обнаружения ранних признаков прогрессирования поражения печени.

Лечение пациентов, не продемонстрировавших хороший ответ на инициальную антикоагулянтную терапию или ангиопластику/стентирование, может проводиться при помощи более сложных стратегий (A1). В этом случае методом выбора является TIPS. Указывая на необходимость тщательного отбора возможных кандидатов для выполнения TIPS, эксперты EASL применяют понятие «полный ответ» на проводившиеся ранее медикаментозное лечение и хирургические манипуляции. Полный ответ на проводимую терапию подразумевает достижение и стабильное удержание всех нижеперечисленных критериев:

- отсутствие клинически определяемого асцита, сывороточные концентрации натрия и креатинина находятся в рамках нормативных значений при условии отсутствия диуретической терапии или приема малых доз диуретиков (спиронолактон 75 мг/сут или фуросемид 40 мг/сут), а также умеренном потреблении поваренной соли;
- увеличение уровня фактора свертывания крови V не превышает 40% от нормативных значений;
- снижение уровня конъюгированного билирубина до ≤ 15 мкмоль/л;
- отсутствие первичных или рецидивирующих кровотечений, индуцированных портальной гипертензией, которое было достигнуто в ходе первичной или вторичной профилактики при помощи неселективных β -блокаторов или эндоскопической терапии;
- отсутствие признаков спонтанной бактериальной инфекции;
- индекс массы тела > 20 кг/м² после разрешения асцита и отеков.

Эксперты EASL считают целесообразным проведение TIPS в том случае, если пациенту в силу ряда причин нельзя выполнить ангиопластику/стентирование или имеет место терапевтическая неудача: инициальная антикоагулянтная терапия не позволяет достичь всех критериев полного ответа.

Если же TIPS также оказалось неэффективным, то в качестве терапии спасения эксперты EASL рекомендуют прибегнуть к ортотопической трансплантации печени (A1), которая не позволит большинству пациентов отказаться от дальнейшего приема антикоагулянтов (B1).

В руководстве указывается на необходимость проведения у пациентов с СБК скрининга гепатоцеллюлярной карциномы. Его желательно осуществлять в условиях высокоспециализированных учреждений, поскольку дифференциальная диагностика между доброкачественными и злокачественными новообразованиями печени чрезвычайно сложна (A1).

Прогноз при СБК определяется развитием ГЦК и наличием гематологических заболеваний, он также зависит от многих других факторов — от ответа на инициальную медикаментозную терапию и от эффективности проведенных хирургических вмешательств.

Острый тромбоз воротной вены

Вводя определение острого ТВВ, эксперты подчеркивают внезапность образования тромба в просвете воротной вены и/или ее правой или левой ветви и указывают, что тромбоз может отмечаться в мезентериальных или селезеночных венах, приводя к полной или частичной окклюзии этих сосудов.

Клиника

Описывая клиническую картину острого ТВВ, возникновение которого не связано с циррозом печени или злокачественным новообразованием, эксперты EASL отмечают, что 90% пациентов жалуются на острую интенсивную абдоминальную боль, при этом у 85% больных обнаруживают проявления системного воспалительного ответа. Представители AASLD

уточняют, что острый ТВВ может заявлять о себе сильной болью в поясничном отделе, интенсивность которой прогрессивно нарастает на протяжении нескольких дней. Могут появиться лихорадка, тошнота, диарея без примеси крови; при объективном исследовании обнаруживается спленомегалия. У 50% больных диагностируют асцит, у большинства пациентов свободная жидкость в брюшной полости определяется только в ходе инструментального обследования. У некоторых пациентов клинические проявления заболевания характеризуются легкой интенсивностью, они не нарушают общего состояния больных, поэтому в ряде случаев диагноз острого ТВВ устанавливается несвоевременно, на стадии кавернозной трансформации воротной вены. Поэтому, учитывая вероятность малосимптомного течения заболевания, эксперты EASL рекомендуют рассматривать любого пациента с абдоминальной болью как возможного больного острым ТВВ (A1).

Наиболее опасным осложнением острого ТВВ является интестинальная ишемия, возникающая после распространения тромбоза на мезентериальные вены. Развивающийся вследствие ишемии инфаркт кишечника в 60% случаев приводит к летальному исходу. В руководстве указывается, что заподозрить инфаркт кишечника у больных с персистирующей интенсивной абдоминальной болью можно по появлению ректального кровотечения, умеренному или массивному асциту, полиорганной дисфункции.

Диагностика

По мнению экспертов EASL и AASLD, наиболеешей диагностической ценностью при остром ТВВ обладает ультразвукографическое исследование с доплеровским сканированием (A1). Оно может обнаружить отсутствие кровотока в системе воротной вены, но в ряде случаев даже этот метод исследования не позволяет визуализировать гиперэхогенный тромб в просвете сосуда. В этом случае для подтверждения диагноза и оценки распространенности тромбоза прибегают к КТ (A1).

Лечение

Целями терапии острого ТВВ являются предупреждение распространения тромбоза в мезентериальные вены и, следовательно, профилактика инфаркта кишечника, а также достижение реканализации воротной вены. Европейские и американские эксперты единогласно утверждают, что всем больным должны быть назначены антикоагулянты. Представители EASL рекомендуют немедленно начать антикоагулянтную терапию с введения НГ при условии отсутствия абсолютных противопоказаний к его применению (A1). При этом эксперты уточняют, что у пациентов с избыточной массой тела, нарушением фильтрационной функции почек и у беременных следует осуществлять лабораторный контроль анти-Ха активности, целевой уровень которого должен колебаться в пределах 0,5–0,8 МЕ/мл. По мнению представителей EASL, длительность антикоагулянтной терапии должна составлять не менее 6 мес (A1), тогда как эксперты AASLD приводят другие данные: по их мнению, продолжительность приема антикоагулянтов должна составлять не менее 3 мес.

В руководстве EASL указывается на необходимость тщательного контроля за состоянием пациентов, получающих НГ: в случае внезапного необъяснимого 50-процентного снижения количества тромбоцитов или уменьшения их абсолютного количества до $< 150 \times 10^9$ /л, особенно у больных, получающих нефракционированный гепарин, следует провести скрининг гепарининдуцированной тромбоцитопении (A1).

Хирургическая тромбэктомия часто приводит к ретромбозу, увеличению показателей смертности, поэтому ее проведение не рекомендуется. Применение механической тромбэктомии посредством подкожного трансгепатического доступа и подкожная трансгепатическая аспирация тромба рассматриваются в качестве альтернативных методик, выполнение которых пока возможно в единичных случаях в условиях высокоспециализированных медицинских центров. Хирургическое шунтирование тоже не является операцией выбора, т. к. этот метод сопряжен с высоким риском последующего тромбоза шунта, развития печеночной энцефалопатии и увеличением уровня смертности.

Регламентируя особенности диспансерного наблюдения за больными острым ТВВ, эксперты EASL рекомендуют провести контрольную КТ через 6–12 мес, чтобы определить степень реканализации пораженного участка и оценить скорость кровотока по системе воротной вены (B1). Если же достичь реканализации не удалось, следует сосредоточиться на проведении

скрининга гастроэзофагеальных варикозных узлов и принять меры по профилактике кровотечений из них (A1).

Внепеченочная нецирротическая, неопухолевая обструкция воротной вены

Помимо острого ТВВ в руководстве EASL описывается внепеченочная обструкция воротной вены (ВПОВВ). Существуют три механизма ее возникновения: опухолевая инвазия, сужение воротной вены злокачественной опухолью и тромбоз. ВПОВВ возникает после перенесенного острого тромбоза и развивается в условиях отсутствия реканализации просвета воротной вены, в таком случае ее просвет облитерируется и развиваются порто-портальные анастомозы. Этот процесс называется кавернозной трансформацией воротной вены. Таким образом, ВПОВВ, описываемая экспертами EASL, известна отечественным врачам под названием «хронический ТВВ». В руководстве AASLD также используется этот термин.

Клиника

Разнообразие клинической симптоматики хронического ТВВ обусловлено тем, что болезнь может сопровождаться специфическими жалобами, а может протекать бессимптомно. В клинике хронического ТВВ доминируют гиперспленизм и портальная гипертензия. Среди проявлений портальной гипертензии особенно опасны портальная гипертензивная гастропатия и гастроэзофагеальные варикозные узлы, возникновение которых чревато развитием гастроинтестинального кровотечения.

По мнению экспертов AASLD, специфическим клиническим проявлением хронического ТВВ может быть портальная холангиопатия, ее возникновение обусловлено патологическими изменениями внутри- и внепеченочных желчных протоков, спровоцированными образованием портальной каверномы. В основе портальной холангиопатии лежит компрессия желчных протоков каверномой и их патологическая перестройка в условиях ишемии. К типичным клиническим признакам портальной билиопатии относят желтуху, желчную колику, холангит, холецистит или панкреатит.

В руководстве EASL указывается, что ВПОВВ можно заподозрить у больных с признаками портальной гипертензии, гиперспленизма, абдоминальной болью или патологией билиарного тракта (A1). У больных миелопролиферативными заболеваниями и пациентов с антифосфолипидным синдромом следует проводить скрининг ВПОВВ (B2). Асцит, бактериальные инфекции и явная печеночная энцефалопатия развиваются относительно редко, чаще они возникают после перенесенного гастроинтестинального кровотечения.

Диагностика, лечение

Среди различных методов инструментального обследования лидирующие позиции в диагностике ВПОВВ занимает доплеровская ультразвукография, для подтверждения диагноза и оценки протяженности тромбоза может применяться КТ (A1). Подтвердить или исключить возникновение портальной холангиопатии можно при помощи МР-холангиографии, которая в первую очередь показана пациентам с хроническим холестазом или патологией билиарного тракта (B2).

Лечение хронического ТВВ направлено на профилактику и лечение гастроинтестинального кровотечения, предупреждение рецидивирующих тромбозов и лечение портальной холангиопатии. По мнению экспертов EASL, терапия портальной гипертензии при ВПОВВ должна проводиться в соответствии с положениями соответствующего руководства (B1), а профилактика гастроинтестинального кровотечения заключается в лечении основных претромботических состояний (B1). Проведение длительной антикоагулянтной терапии показано больным с высоким риском тромбофилических нарушений и рецидивом тромбоза, а также пациентам, перенесшим инфаркт кишечника (B2).

На протяжении последних десятилетий достигнут существенный прогресс в понимании этиопатогенеза сосудистых заболеваний печени, что позволило экспертам EASL и AASLD разработать четкие и конкретные рекомендации по лечению этих патологий. Анализ основных положений практических рекомендаций EASL и AASLD демонстрирует явное сходство многих аспектов относительно тактики ведения, диагностики и лечения пациентов с сосудистыми заболеваниями печени.

Подготовила Лада Матвеева





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 Лайелла, 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 17.04.2008 до 17.04.2013, 40 мг № UA/7955/01/02 от 17.04.2008 до 17.04.2013; Нольпаза лиофилизат для раствора для инъекций 40 мг № UA/7955/02/01 от 19.10.2012 до 19.10.2017

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

2. Инструкция по применению препарата.

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

За подробной информацией обращайтесь:

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

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



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

М.Ю. Зак, Придніпровський науковий центр НАН України і МОН України, поліклініка «МедЕксперт»

Синдром диспепсії: нові підходи до класифікації та оптимізація лікування



М.Ю. Зак

1. Епідеміологія диспепсії

Диспепсія — одна з найпоширеніших гастроентерологічних проблем. За даними популяційних досліджень, проведених у Північній Америці, Європі та Австралії, поширеність диспепсії серед населення коливається від 7 до 41% і становить у середньому близько 25%. Ці цифри відносяться до так званої необстеженої диспепсії (НД), що включає в себе як органічну, так і функціональну форму хвороби. Наведені у літературі дані свідчать про те, що поширеність цієї патології серед чоловіків і жінок істотно не відрізняється, тимчасом як інші функціональні розлади шлунково-кишкового тракту (ШКТ), такі як синдром подразненого кишечника (СПК) та функціональний запор, частіше зустрічаються у жінок.

Згідно з даними за медичною допомогою звертається лише кожен 2-4-й пацієнт із синдромом диспепсії. Ці хворі становлять близько 2-5% від всіх пацієнтів, що приходять на прийом до лікарів загальної практики. Серед усіх гастроентерологічних скарг 20-40% припадає на симптоми диспепсії. Приблизно третина пацієнтів з синдромом диспепсії звертається до гастроентеролога, менша частина — до лікарів інших спеціальностей.

Висока поширеність синдрому диспепсії визначає і великі витрати в системі охорони здоров'я на обстеження і лікування таких пацієнтів. Майже 25% хворих з функціональною диспепсією (ФД) звертаються до лікаря більше 4 разів на рік. Вони в 2,6 раза частіше беруть лікарняний лист в порівнянні з іншими працівниками і перебувають протягом року на лікарняному листі на 3-4 тижні більше в порівнянні з середніми показниками, розрахованими для всього населення.

2. Діагностика і диференційна діагностика диспепсії

У клінічній практиці першочергове завдання полягає у визначенні етіології захворювання — диспепсія органічна чи функціональна? В останньому метааналізі J. Nicholas і співавт. виділяють наступні основні причини виникнення диспепсії, які можуть бути пов'язані або не пов'язані із захворюваннями органів травлення (табл. 1).

Упродовж тривалого часу у нас в країні домінувала концепція, в рамках якої всім пацієнтам із синдромом диспепсії проводилося комплексне обстеження, в першу чергу езофагогастро-доденоскопія (ЕФГДС), щоб виключити органічну патологію. Однак останнім часом такий підхід переглядається. Це пов'язано з низькою ефективністю ендоскопічного скринінгу для виявлення органічної патології, в першу чергу, раку шлунка (РШ).

Проведений А.С. Ford і співавт. аналіз показує, що <10% пацієнтів з диспепсією мають виразкову хворобу шлунка, <1% — рак шлунка, а >70% — функціональні захворювання. N.P. Breslin і співавт. провели аналіз 2867 ЕФГДС, які були виконані у пацієнтів віком до 45 років з відсутністю симптомів тривоги. В результаті було виявлено 3 випадки раку шлунка, 1 — дисплазії високого ступеня і 10 — стравоходу Барретта. В іншому подібному дослідженні неоплазії шлунка була виявлена у 4% пацієнтів без симптомів тривоги і молодше 55 років. Існують відомості про те, що рак шлунка у віковій групі до 55 років зустрічається в 7,8% випадків, а в групі до 45 років — в 1,8% випадків. За даними N.L. Agents і співавт., у пацієнтів з диспепсією віком до 55 років патології не виявлено в 60% випадків, рефлюкс-езофагіт був виявлений у 6-24%, виразкова хвороба — у 13-16% і злоякісні захворювання — у 1-2%.

Заслугує на увагу те, що в Європі показання до проведення ендоскопії верхніх відділів ШКТ строго регламентовані, неоплазії на стадії преінвазивної карциноми виявляються в 40% випадків, що в 10 разів більше, ніж в Україні.

Враховуючи зазначені обставини, більшість авторитетних вчених вважають, що проведення ендоскопії верхніх відділів ШКТ для діагностики органічної патології у всіх пацієнтів з диспепсією на сьогодні не є можливим. Аналіз медико-економічних даних показав, що вартість використання ендоскопії для виявлення одного випадку раку шлунка у пацієнта, що звернувся за первинною медичною допомогою з приводу диспепсії, складає більше \$80 000. У зв'язку з цим експертами були розроблені критерії — «симптоми тривоги», які визначають обов'язкове проведення ендоскопії у пацієнтів з диспепсією. До таких симптомів належать незрозуміла втрата маси тіла, дисфагія, блювота, шлунково-кишкова кровотеча, анемія, жовтяниця і новоутворення, що пальпуються.

Критерії, які визначають доцільність призначення ендоскопічного дослідження були визначені в Уніфікованому клінічному протоколі первинної медичної допомоги «Диспепсія» (табл. 2).

Якщо сума балів за шкалою обтяжуючих факторів >5, пацієнту з диспепсією рекомендується проведення ендоскопічного обстеження з гастробіопсією з подальшим гістологічним дослідженням гастробіоптатів.

Для пацієнтів з диспепсією, у яких немає симптомів тривоги, найбільш ймовірним є діагноз ФД. Наступним кроком у діагностиці ФД є неінвазивне тестування на *H. pylori*, що відповідає вимогам консенсусу Маастрихт IV.

3. Патофізіологія диспепсії

Розглядається декілька механізмів розвитку ФД (рис. 1). Порушення рухової функції шлунка за деякими даними виявляється в 75% випадків. У 30-80% пацієнтів з диспепсичними скаргами існує порушення евакуації їжі зі шлунка. Так само часто виявляється порушення акомодатії шлунка після прийому їжі, зниження перистальтики антрального відділу. Однак чіткого зв'язку між вираженістю цих розладів і симптомами диспепсії виявити не вдалося.

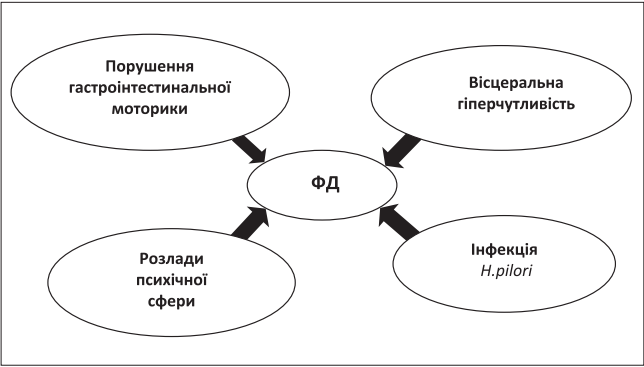


Рис. 1. Етіопатогенетичні фактори

Роль *H. pylori* визначена не достатньо. Доведено, що інфекція може сприяти розвитку диспепсії у зв'язку з її здатністю викликати запалення слизової — хронічний гастрит (ХГ). Однак існують сумніви, що диспепсичні скарги прямо пов'язані з ХГ. *H. pylori* здатна викликати порушення моторної функції шлунка. Але чітка асоціація між цими двома факторами поки не доведена. Більше того, у пацієнтів з ФД були виявлені подібні розлади моторної функції шлунка незалежно від наявності

Таблиця 1. Можливі причини виникнення диспепсії
I. Гастроентерологічні захворювання
Часто: – ФД – ХГ або гастродуоденіт – пептична виразка – ГЕРХ
Не часто: – захворювання біліарного тракту – панкреатит
Рідко: – рак шлунка, підшлункової залози, товстої кишки – інфільтративне ураження шлунка – захворювання, що протікають з синдромом мальабсорбції – захворювання судин черевної порожнини – захворювання тонкої кишки – захворювання печінки
II. Вживання алкоголю
III. Прийом ліків
– нестероїдні протизапальні препарати – антибіотики – теофілін – препарати наперстянки – препарати калію, заліза
IV. Різні негастроентерологічні причини
– цукровий діабет – гіпер- або гіпофункція щитоподібної залози – гіперфункція парашитоподібних залоз – електролітні порушення – ішемічна хвороба серця – захворювання сполучної тканини
Примітка: ГЕРХ — гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба

Таблиця 2. Шкала обтяжуючих факторів	
Обтяжуючий фактор	Кількість балів
Вік: чоловіки >35 років, жінки >45 років	2
Чоловіча стать	2
Надлишкова маса тіла (індекс маси тіла >25)	1
Вживання алкоголю >30 г/день	1
Паління >10 сигарет/день	1
Вживання НПЗЗ та ГК	2
Виразка в анамнезі	2
Рак шлунку/стравоходу у родичів пацієнта	3

або відсутності *H. pylori*. Дані про ефективність ерадикації *H. pylori* як засобу лікування диспепсії так само суперечливі.

Вісцеральна гіперчутливість — надмірна реакція на нормальну інтенсивність подразника також розглядається як можлива причина розвитку цієї патології. Як центральна, так і периферична частина нервової системи можуть грати важливу роль. Подібна теорія пояснює і розвиток СПК.

У групі пацієнтів з ФД тривожність, занепокоєння і депресія зустрічаються частіше, ніж у загальній популяції. Однак, з іншого боку, довести, що диспепсія розвивається частіше у людей схильних до стресів, не вдалося.

Швидше за все, ФД є складним процесом, в основі якого лежить поєднання як фізіологічних, так і психологічних факторів.

4. Дискусійні питання класифікації ФД

Сьогодні для класифікації ФД у більшості країн світу використовують Римські критерії III (2006), які були рекомендовані Міжнародною групою експертів у галузі функціональних захворювань ШКТ. Таким чином, під ФД розуміють комплекс розладів, що включає в себе біль і відчуття печіння в надчеревній ділянці, відчуття переповнення в епігастрії після їжі і раннє насичення, які відзначаються у хворого протягом 3-х останніх місяців (при загальній тривалості скарг не менше 6 міс) і які не можуть бути пояснені органічними захворюваннями. Про ФД говорять у тих випадках, коли у хворого відсутні захворювання, що дозволяють включити їх в групи органічної диспепсії.

Залежно від переважання в клінічній картині тих чи інших скарг виділяють два основних клінічних варіанти ФД: синдром болі в епігастрії (колишня назва — язвеноподібний варіант) і постпрандіальний дистрес-синдром (колишня назва — дискінетичний варіант).

Про синдром болі в епігастрії прийнято говорити в тих випадках, коли у хворого, щонайменше 1 раз на тиждень відзначається помірний або виражений біль або відчуття печіння в епігастральній ділянці. При цьому біль не має постійного характеру, який пов'язаний з прийомом їжі, або виникає натще, не локалізується в інших відділах черевної порожнини, не зменшується після дефекації і не супроводжується ознаками дисфункції жовчного міхура або сфінктера Одді. Цей синдром може поєднуватися з постпрандіальним дистрес-синдромом.

У свою чергу, про постпрандіальний дистрес-синдром можна вести мову в тих ситуаціях, коли у хворого щонайменше кілька разів на тиждень після прийому звичайного обсягу їжі виникають почуття переповнення в епігастральній ділянці або швидке насичення. При цьому постпрандіальний дистрес-синдром може поєднуватися з нудотою і синдромом болі в епігастрії.

В останні роки погляди на ФД зазнали суттєвих змін. Раніше при встановленні діагнозу ФД обов'язково вважалося необхідним проведення диференційного діагнозу з ГЕРХ та СПК. На цей час показано, що всі ці три захворювання дуже часто поєднуються один з одним. Доведено, що більш ніж у 40% хворих з ФД виявляється ГЕРХ та/або СПК. Цьому є логічне пояснення — спільність патофізіологічних механізмів. При всіх цих трьох захворюваннях характерними є порушення моторики, вісцеральної чутливості, порушення захисного бар'єру, а також зміни у психологічній сфері. В зв'язку з цим, в останніх роботах висловлюється точка зору про доцільність виділення ще й третього варіанту ФД — рефлюксopodobного. Існує думка про те, що ФД і СПК, ФД і ГЕРХ — не різні захворювання, а різні форми одного і того ж захворювання. Прихильники такої позиції підтверджують це тим фактом, що нерідко після успішного лікування ФД у пацієнта зникають симптоми ГЕРХ. І навпаки, після зникнення в результаті терапії симптомів диспепсії через кілька місяців пацієнт приходив вже з симптомами СПК.

Крім цього, практика показує, що у певних пацієнтів має місце перехрест різних варіантів ФД. За даними різних авторів, від 15 до 35 пацієнтів мають перехрест синдрому болю в епігастрії та постпрандіального синдрому.

Київський консенсус

У вересні 2015 р. були опубліковані результати Київського глобального консенсусу з проблеми нової класифікації ХГ і ФД, асоційованих *H. pylori*. Нетривіальною стала методологія прийняття цього консенсусу. Експертам з різних країн були запропоновані 22 клінічних питання. Далі анонімна електронна система формувала єдину думку рівнем консенсусу >80%. Остаточні зміни клінічних питань і консенсусу були досягнуті на зустрічі в Києві в форматі «обличчям до обличчя». Результати цього консенсусу рекомендовані для включення в Міжнародну класифікацію хвороб 11 перегляду.

Проблемі ФД була присвячена окрема секція, в результаті роботи якої були визначені наступні консолідовані положення.

Положення 8. *H. pylori*-асоційована диспепсія є окремою клінічною формою.

Рівень консенсусу: 92,1%.

Продовження на стор. 42.

Синдром диспепсії: нові підходи до класифікації та оптимізація лікування

Продовження. Початок на стор. 41.

Учасники консенсусу вважають за необхідне виділити *H. pylori*-інфіковану диспепсію в окрему клінічну форму. Ця позиція пов'язана з тим, що інфекція розглядається як органічна причина захворювання, а ерадикація *H. pylori* призводить до стійкого контролю над симптомами диспепсії. Алгоритм діагностики *H. pylori*-асоційованої диспепсії представлений на рисунку 2.

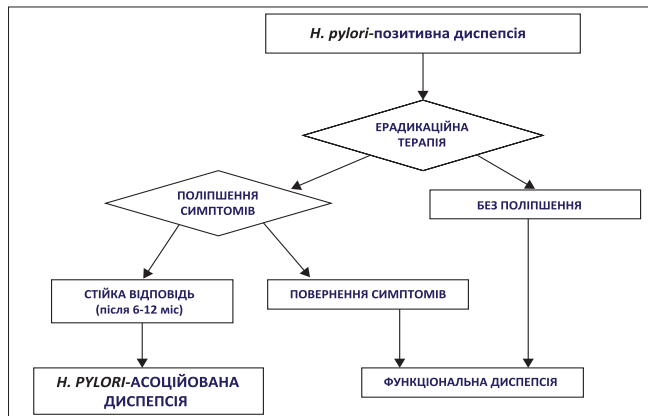


Рис. 2. Алгоритм діагностики й *H. pylori*-асоційованої диспепсії

Положення 9. Ерадикація бактерії є терапією першої лінії для *H. pylori*-інфікованих пацієнтів з диспепсією. Рівень консенсусу: 94,7%.

Коментар. Як видно з положення 8, існує група пацієнтів із ФД, для яких *H. pylori* є причиною симптомів, а ерадикація бактерії ефективно впливає на контроль над диспепсією, хоча й з деякою затримкою. Крім того, ерадикація *H. pylori* запобігає розвитку виразкової хвороби та РШ.

5. ФД і ХГ

Стало вже класичним розуміння того, що ХГ це клініко-морфологічний діагноз. Разом з тим сьогодні існує ряд досліджень, які свідчать про відсутність взаємозв'язку між характером і виразністю патогістологічних змін у слизовій оболонці шлунка (СОШ) – з одного боку і характером і виразністю клінічних проявів – з іншого боку. Саме тому жодна з трьох сучасних класифікацій ХГ (Сіднейська, 1990; Х'юстонська, 1994; OLGA, 2008) не містить розділу, що стосується оцінки клінічних проявів. Відомо, що симптоми диспепсії після лікування активного запалення в СОШ в результаті проведення ерадикації *H. pylori*, зникають далеко не завжди. Крім цього, все більш актуальною стає проблема рецидивів диспепсії в постерадикаційний період у пацієнтів з патологією гастродуоденальної зони.

У зв'язку з цим діагноз ХГ сьогодні майже перестав існувати в зарубіжній клінічній практиці. У західноєвропейських країнах цим терміном користуються переважно морфологи, характеризуючи виразність і прогресування структурних змін СОШ. У клінічній практиці при виявленні у пацієнта специфічних симптомів ставиться діагноз ФД.

Проте існує й інша точка зору на цю проблему. Багатьом клініцистам відома позиція морфологів про первинність структурних змін слизової, отже, правочинності діагнозу ХГ, а не ФД. У наших роботах був констатований сильний кореляційний взаємозв'язок між ступенем запалення у СОШ та виразністю абдомінально-больового синдрому у пацієнтів з ХГ. У роботі J. Сукога проводилися спроби пов'язати наявність певних симптомів з тією чи іншою локалізацією та активністю запалення в слизовій оболонці. При високій активності гастриту частіше спостерігалися дисмоторні розлади, а біль на голодний шлунок характерна для запалення в антральному відділі. У цьому ж дослідженні показано, що зниження активності запалення пов'язано зі зменшенням симптомів.

У клінічному плані особливе значення відіграє верифікація атрофічного гастриту. Незважаючи на те, що золотим стандартом діагностики атрофії і кишкової метаплазії є патогістологічна діагностика, в останні роки з'явилися переконливі дані про можливість встановлювати зазначені зміни за допомогою вузько-спектральної ендоскопії зі збільшенням (NBI-magnifying endoscopy, NBI-ME) в комбінації з хромоендоскопією. У зв'язку з цим заслуговує на увагу робота японських вчених, які провели зіставлення отриманих даних при NBI-ME і патогістологічних показників, які базуються на системах OLGA/OLGIM. При обстеженні 55 пацієнтів з ХГ збіг даних ендоскопії та гістологічної стадії гастриту склав 69,1% для антрального відділу та 72,7% для тіла шлунка. Однак при розподілі пацієнтів на групи з високим і низьким канцерогенним ризиком відповідність між двома методами склала 89,1%. Автори роблять висновок про високу практичну цінність NBI-ME для виявлення пацієнтів з передраковими змінами – важкої атрофії та метаплазії СОШ.

6. Лікування ФД

Лікування ФД включає загальні заходи, фармакотерапію та в деяких випадках психотерапію. Загальні заходи включають виявлення й усунення різних факторів розвитку ФД – медичних, психосоціальних, аліментарних. Важливу роль відіграє обговорення з пацієнтом всіх ймовірних причин хвороби: з'ясування можливих аліментарних і психогенних порушень.

Основні засоби фармакотерапії при лікуванні ФД – інгібітори протонної помпи (ІПП), прокінетики та антидепресанти. Метааналіз 7 робіт, що включали 3241 пацієнта з ФД, свідчив достовірно про більш високу ефективність ІПП в порівнянні з плацебо. Найбільш виражений ефект ІПП у хворих, у яких переважає біль, а також має місце поєднання ФД і ГЕРХ. Заслуговує на увагу нещодавнє дослідження, проведене в Японії. У своїй роботі автори продемонстрували, що ІПП при постпрандальному дистрес-синдромі також ефективні, як і при епігастральному больовому синдромі. Кислотосупресивна терапія особливо показана у *H. pylori*-негативних пацієнтів і у випадках, коли після ерадикації бактерії не наставало усунення симптомів захворювання.

Психотропні засоби, як правило, трициклічні антидепресанти і селективні інгібітори зворотного захоплення показані хворим, які «не відповідають на стандартну терапію». При наявності хронічної стресової ситуації рекомендують психотерапію, оскільки без усунення довгостроково діючого стресового чинника ефективне лікування ФД неможливе. Однак, як підкреслив професор А.А. Шептулін, серйозною проблемою є низька прихильність хворих до психотерапії. Для лікування психосоматичних розладів сьогодні широко використовують психотерапію. Однак доказових даних про ефективність психотерапії в лікуванні ФД недостатньо. Багато в чому це пояснюється її тривалістю (курс лікування – 3-6 міс).

Дані щодо доцільності ерадикаційної терапії при ФД досить довго були суперечливі. Однак сьогодні це питання практично вирішено. У Маастріхтському консенсусі IV говориться, що ерадикація *H. pylori* хворим з ФД показана, особливо в регіонах з високою поширеністю бактерії. Крім зникнення скарг, це не так часто відбувається, але все ж ерадикація знижує ризик розвитку пептичної виразки та РШ. Однак, слід пам'ятати, що ерадикація інфекції не завжди призводить до зникнення клінічних симптомів захворювання.

Незважаючи на багатовекторність підходів до лікування ФД, центральне місце в терапії займають ІПП. Встановлено, що у випадку застосування емпіричного методу лікування НД, особливо при наявності симптомів болю в епігастрії, слід застосовувати ІПП (рівень обґрунтованості Ib). Антациди неефективні при лікуванні хворих з диспепсією (рівень обґрунтованості Ib). У випадку застосування емпіричного методу лікування диспепсії за дисмоторним типом слід призначати прокінетики (рівень обґрунтованості IV).

Відомі настанови рекомендують використовувати ІПП у стандартних дозах. Проте враховуючи, що у осіб молодого віку диспепсія переважно носить функціональний характер, можливо для її лікування достатньо половинних доз ІПП. Для визначення цього питання нами було проведено наступне дослідження.

Мета дослідження. Встановити ефективність емпіричної терапії в лікуванні молодих пацієнтів з НД.

Матеріали та методи. За період 2013-2015 рр. під нашим спостереженням знаходилось 125 пацієнтів з НД віком 18-39 років (середній вік 31,5±1,85). Серед обстежених переважали жінки – 83 особи. Всім обстеженим проводили неінвазивну діагностику *H. pylori* шляхом проведення тесту на визначення антигену бактерії в калі або ¹³С-уреазного дихального тесту.

Враховуючи молодий вік хворих та відсутність симптомів тривоги, усім обстеженим призначалось емпіричне лікування. У *H. pylori*-позитивних пацієнтів використовували 4-компонентну антихелікобактерну терапію (АХТ): пантопразол (Нольпазу) 40 мг + кларитроміцин 500 мг + амоксицилін 1000 мг + субцитрат вісмуту 240 мг 2 рази на добу протягом 7 днів. *H. pylori*-негативним хворим призначали пантопразол (Нольпазу) 20 мг на добу. За показаннями використовували прокінетик ітоприд у дозі 50 мг 3 рази на добу, антидепресанти та психотерапію. Тривалість спостереження складала від 2 тижнів до 12 місяців.

До дослідження не залучалися особи, які приймали НПЗП (або інші препарати, які здатні викликати диспепсію) та найближчі родичі яких хворіли на пептичну виразку та РШ.

Результати. У клінічній картині НД провідним був абдомінально-больовий синдром, який мав місце в усіх хворих: незначний – у 84 (75,2%) та помірний – у 31 (24,8%). Аналіз залежності виникнення болю від прийому їжі свідчив про відсутність такого зв'язку у більшості хворих. Поряд з больовим синдромом у 78 (62,4%) пацієнтів мали місце різноманітні диспепсичні прояви (рис. 3).

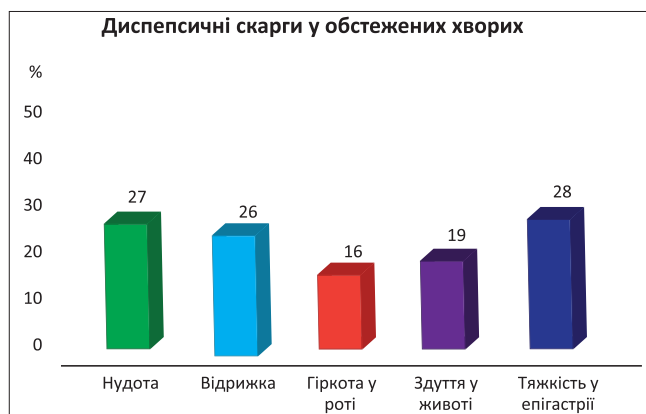


Рис. 3. Диспепсичні скарги у обстежених хворих

Серед обстежених *H. pylori*-позитивних пацієнтів було у 1,5 раза більше, ніж *H. pylori*-негативних (рис. 4). Специфічних клінічних відмінностей в залежності від інфекційного фактору не спостерігалось.

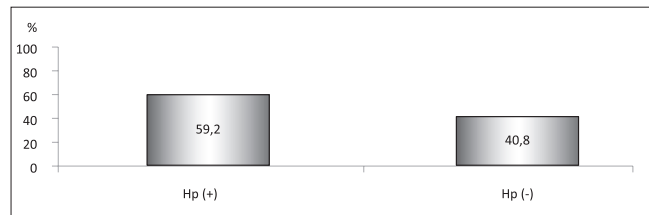


Рис. 4. Частота виявлення *H. pylori* у обстежених пацієнтів

В результаті АХТ ерадикація була досягнута у 70 (94,5%) із 74 *H. pylori*-позитивних пацієнтів. Контроль ерадикації здійснювали протягом 6-8 тижнів після закінчення АХТ. В результаті успішної ерадикації симптоми диспепсії були відсутні у 55 (78,6%) із 70 хворих. Іншим 15 (21,4%) пацієнтам, у яких, незважаючи на ерадикацію інфекції, диспепсія тривала й далі, призначали комплексне лабораторне та інструментальне обстеження, а також консультацію психотерапевта.

Базовим препаратом у 51 *H. pylori*-негативного пацієнта був пантопразол. Незважаючи на те, що застосовували половинні дози ІПП, вже на 3 добу лікування у 27 (52%) пацієнтів спостерігалось значне зменшення абдомінально-больового синдрому: на 7-й день лікування біль у ділянці епігастрії був відсутній у 36 (71,0%) хворих (рис. 5). Паралельно зі зникненням болю у черевній порожнині спостерігалось купування диспепсичних розладів. Через 14 днів після призначення пантопразолу клінічні ознаки НД були відсутні в 41 (80,4%) випадку. Відсутність ефекту від антисекреторного лікування зафіксована у 10 (19,6%) пацієнтів.

Емпіричне лікування не дало очікуваного ефекту у 25 (20,0%) хворих. Після ретельного обстеження, яке включало ендоскопічне, ультразвукове та лабораторне дослідження органічної патології не встановлено. Відповідно всім пацієнтам був встановлений діагноз ФД, після чого вони були направлені на консультацію до психотерапевта. Необхідно зазначити, що після призначення СИОЗ та/або ансіолітиків покращення самопочуття зафіксоване у 10 (64,5%) з 17 хворих, які залишилися під наглядом.

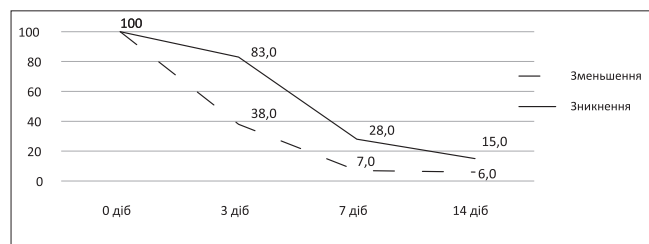


Рис. 5. Динаміка абдомінально-больового синдрому в ході лікування хворих з диспепсією Нольпазою 20 мг

Обговорення. Отримані нами дані вказують на те, що стратегія емпіричного лікування НД у пацієнтів молодого віку з відсутністю факторів ризику є повністю виправданою. В результаті ерадикації контроль за симптомами диспепсії був досягнений у 78,6% пацієнтів. Цей факт підтверджує доцільність виділення *H. pylori*-асоційованої диспепсії в окрему нозологічну форму, що було запропоновано в останньому Київському консенсусі.

На сьогодні чітко визначені дози ІПП при лікуванні органічної патології верхнього відділу травного каналу. Проте режим дозування антисекреторних препаратів при функціональних розладах остаточно не визначено. У нашому дослідженні для лікування молодих *H. pylori*-негативних пацієнтів з НД без клінічних ознак органічної патології у якості емпіричного лікування ми використовували пантопразол (Нольпазу) у дозі 20 мг/добу. У результаті ми спостерігали швидкий клінічний ефект. Через 14 днів лікування було зафіксоване зменшення у 94%, а повне зникнення симптомів НД – у 85% пацієнтів. Зазначений факт вказує на високу ефективність половинної дози Нольпази у хворих з функціональними розладами верхнього відділу травного каналу.

Висновок. Таким чином, при зверненні до лікаря молодого хворого (<45 років) з НД доцільна наступна тактика:

1. Виключення клінічних ознак органічної патології (ознак тривоги).
2. Неінвазивне тестування на *H. pylori* та лікування інфекції у разі її виявлення.
3. При лікуванні НД у *H. pylori*-негативних хворих у якості антисекреторної терапії першої лінії доцільно використання пантопразолу (Нольпази) у дозі 20 мг/добу протягом 14-28 днів.
4. За відсутності ефекту – всебічне обстеження та психотерапевтичне лікування.

Список літератури знаходиться в редакції.

Преимущества стереотаксической лучевой терапии в лечении рака печени

Радиочастотная абляция (РЧА) и стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) являются эффективными методами локального воздействия на опухоль при неоперабельном раке печени. У пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) СТЛТ считается безопасной и эффективной неинвазивной стратегией, потенциально более действенной, чем альтернативный инвазивный метод РЧА. Суть последнего заключается в чрескожном введении игольчатого электрода, через который непосредственно в область поражения подается высокочастотный электрический ток. Данная процедура эффективна в лечении опухолей, диаметр которых не превышает 3 см. При СТЛТ сфокусированный пучок излучения большой мощности прицельно направляется на опухоль. При этом размер новообразования (диаметр >3 см) не влияет на результативность данного подхода; ограничивающим фактором проведения СТЛТ является лишь функциональное состояние печени пациента.

В исследовании приняли участие 224 пациента с неоперабельной неметастатической ГЦК, из них 63 была проведена СТЛТ, 161 – РЧА. На момент включения клинические характеристики участников обеих групп были сопоставимыми, за исключением того, что у больных из группы СТЛТ исходный уровень α -фетопротейна был выше ($p=0,04$), а оценка по Чайлд-Пью – хуже ($p=0,003$). Также они получили больше курсов медикаментозного лечения ($p<0,001$). В качестве первичной конечной точки было принято отсутствие локального прогрессирования опухоли.

Результаты показали отсутствие в группе РЧА локального прогрессирования опухоли у 83,6% участников через 1 год и у 80,2% на 2-м году наблюдения по сравнению с соответственно 97,4 и 83,8% пациентов, получавших СТЛТ. У пациентов с опухолью диаметром ≥ 2 см локальное прогрессирование после РЧА регистрировалось чаще, чем после СТЛТ (ОР 3,35; 95% ДИ 1,17-9,62; $p=0,025$). В отношении опухолей диаметром < 2 см статистически значимого различия между группами не наблюдалось (ОР 2,50; 95% ДИ 0,72-8,67; $p=0,15$). Годичная выживаемость больных, прошедших процедуру РЧА, достигала 70%, 2-летняя – 53% по сравнению с соответственно 74 и 46% у пациентов группы СТЛТ. У 11% участников в группе РЧА были зафиксированы тяжелые осложнения, которые обусловили смерть 2 пациентов в течение 1 мес после проведенного лечения, в то время как после СТЛТ летальных осложнений не наблюдалось. Осложнения терапии различной степени выраженности в этой группе имели место у 5% пациентов.

Полученные результаты свидетельствуют о преимуществе СТЛТ у больных, не подлежащих инвазивному лечению, например РЧА. Для подтверждения выводов необходимы дальнейшие рандомизированные исследования.

Wahl D.R., Stenmark M.H., Tao Y. et al. Ablation, Radiotherapy Similarly Effective for Liver Cancer. Medscape. Dec 31, 2015.

Преимущества раннего кормления ad libitum после пилоромии

По результатам метаанализа 14 исследований, в которых приняли участие в общей сложности более 2100 детей, после пилоромии при гипертрофическом стенозе привратника раннее кормление ad libitum (без ограничения, по требованию) связано с сокращением продолжительности пребывания в стационаре без серьезных осложнений или повторных госпитализаций. Целью работы было оценить влияние режимов кормления младенцев после пилоромии на продолжительность пребывания в стационаре (ППС), частоту послеоперационной рвоты и другие клинические исходы.

Из 14 проанализированных исследований в 6 сообщалось, что кормление ad libitum сокращало ППС в среднем на 4,66 дня ($p=0,01$), в 4 – в среднем на 12,07 дня, однако разница не была статистически значимой. По сравнению с отсроченным раннее кормление ad libitum уменьшало ППС в среднем на 22,05 дня ($p=0,03$), но практически утраивало риск возникновения послеоперационной рвоты, тогда как позднее дробное введение пищи снижало вероятность указанного осложнения на 64%. Выбор схемы кормления существенно не влиял на частоту повторных госпитализаций.

Специалисты рекомендуют пациентам после пилоромии раннее кормление в режиме ad libitum, поскольку это сокращает продолжительность госпитализации и помогает быстрее вернуться к привычному образу жизни.

Sullivan K.J., Chan E., Vincent J. et al. Ad Libitum Early Feeding Reduces Stays After Pyloromyotomy. Medscape. Dec 30, 2015.

Гидролизированный экстракт Hibiscus esculentus в лечении хронической анальной трещины

Анальная трещина – спонтанно возникающий линейный дефект слизистой оболочки анального канала, характеризующийся выраженной болезненностью и приводящий к снижению качества жизни и работоспособности. Возможный патогенетический механизм хронической анальной трещины (ХАТ) – ишемия слизистой оболочки в результате спазма внутреннего анального сфинктера. Основные методы лечения ХАТ направлены на снижение мышечного тонуса путем хирургического вмешательства, местного применения вазодилататоров или инъекций ботулотоксина.

Настоящее исследование было проведено, чтобы оценить безопасность и эффективность местного лечения ХАТ 3% миоксинолом – мазью, содержащей в качестве активного вещества комплекс олигопептидов, полученный путем биотрансформации нативных белков семян Hibiscus esculentus. В лабораторных испытаниях был выявлен схожий с таковым ботулотоксина механизм действия олигопептидов, приводящий к уменьшению мышечных сокращений.

В исследовании приняли участие пациенты с ХАТ ($n=31$) в возрасте от 18 до 79 лет. Помимо клинического осмотра, всем участникам проводилось инструментальное исследование (аноректальная манометрия). Интенсивность анальной боли была оценена при помощи 10-балльной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Критериями исключения служили острая анальная трещина, болезнь Крона (БК) или язвенный колит, туберкулез, ВИЧ, онкопатология и предшествовавшее медикаментозное и/или хирургическое лечение ХАТ. Участники должны были наносить 1 см (примерно 220 мг) мази внутрианально 2 р/сут на протяжении 6 нед. В период исследования все пациенты придерживались диеты с высоким содержанием клетчатки. На 1-й неделе лечения болевой синдром купировали путем перорального приема парацетамола с кодеином в дозе 500 мг по требованию.

Через 2 мес все пациенты повторно проходили вышеуказанные обследования. В качестве первичной и вторичной конечных точек были приняты эффективность лечения на начальном этапе и частота побочных явлений соответственно. Аноректальная манометрия пациентам с ХАТ проводилась трижды (в качестве результата было принято среднее значение). Идентичная процедура была выполнена в контрольной группе, включавшей 22 здоровых добровольца: 11 женщин и 11 мужчин (средний возраст – 44 года).

Испытание завершили 29 (93,6%) участников. Наиболее распространенными симптомами до начала исследования были анальная боль (у 96,5% (28/29) участников), кровотечение и запоры (в 72,4% (21/29) и 51,7% (15/29) случаев соответственно). Давление в анальном канале в покое у пациентов с ХАТ было значительно выше, чем у участников группы контроля (102,01 $\pm$ 9,3 против 69,8 $\pm$ 12,4 мм рт. ст.; $p<0,0001$). Средняя оценка по ВАШ составила 6 баллов. Через 8 нед положительный эффект на фоне лечения был достигнут у 72,4% (21/29) участников. Средний балл по ВАШ и давление в покое значительно снизились по сравнению с исходными данными (3 балла; $p<0,0001$; 79,8 $\pm$ 13,4 мм рт. ст.; $p<0,0001$). Единственным побочным эффектом местного применения мази был перианальный зуд, о котором сообщил 1 пациент. Этот симптом считался допустимым и не стал причиной отмены лечения. Неблагоприятный исход, требующий последующей терапии, был зафиксирован у 8 участников.

Результаты исследования демонстрируют высокую скорость заживления трещин и статистически значимое уменьшение спазма анального сфинктера и болевого симптома на фоне использования 3% миоксинола у пациентов с ХАТ.

Renzi A., Brilliantino A., Sarno Di G. et al. Myoxinol (Hydrolyzed Hibiscus esculentus Extract) in the Cure of Chronic Anal Fissure: Early Clinical and Functional Outcomes. Gastroenterol Res Pract. 2015; doi: 10.1155/2015/567920.

Фекальный лактоферрин: достоверный биомаркер воспалительных заболеваний кишечника у детей

Результаты недавнего исследования продемонстрировали, что фекальный лактоферрин (hLf) – чувствительный биомаркер воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у детей. Специалисты сравнили информативность hLf и С-реактивного белка (СРБ) в диагностике ВЗК, а также проанализировали связь уровня hLf с тяжестью БК. Последний показатель определяли при помощи простой шкалы эндоскопической активности болезни Крона SES-CD.

В исследовании приняли участие 56 детей, у которых согласно эндоскопическим и гистологическим результатам диагноз ВЗК был установлен ($n=36$) либо исключен ($n=20$). Пациентов с ВЗК в дальнейшем разделили на 2 группы: с БК и язвенным колитом (ЯК). У всех больных перед эндоскопическим обследованием были определены уровни СРБ (норма < 5 мг/л) и hLf (норма $< 7,3$ мкг/г). Демографические, клинические характеристики пациентов и средние значения лабораторных показателей приведены в таблицах 1, 2.

Таблица 1. Клинические и демографические характеристики пациентов			
Показатель	БК	ЯК	Контроль
Количество участников, n	21	15	20
Пол, мужской/женский	15/6	10/5	10/10
Средний возраст, лет	13,2/13,4	10,9/12,7	11,9/12,6

Таблица 2. Результаты лабораторных исследований (средние значения)			
Показатель	БК	ЯК	Контроль
СРБ, мг/л	27,2 (0-63,0)	20,8 (0-145)	< 5
hLf, мкг/г	314	371	1,3

Отрицательный результат анализа крови на СРБ был зафиксирован у 2 (9,5%) участников с БК и у 3 (20%) пациентов с ЯК. У всех больных ЯК с уровнем СРБ ≥ 16 мг/л отмечался тяжелый панколит. Чувствительность определения СРБ для обнаружения ВЗК достигала 75%, а специфичность – 100%, прогностическая ценность положительного результата равнялась 100%, отрицательного – 69%. Чувствительность теста на hLf составила 100% при специфичности 95%, прогностическая ценность положительного результата – 97,3%, отрицательного – 100%. Специалисты выявили корреляцию оценки по SES-CD и hLf: для пациентов с более тяжелым течением заболевания были характерны более высокие уровни hLf ($p=0,014$).

Таким образом, hLf является информативным биомаркером для ранней диагностики ВЗК у детей и позволяет судить о необходимости эндоскопического обследования. Оценка hLf также может служить методом мониторинга эффективности терапии, поскольку уровень этого биомаркера соотносится со степенью воспаления слизистой оболочки кишечника.

Buderus S., Boone J.H., Lentze M.J. et al. Fecal Lactoferrin: Reliable Biomarker for Intestinal Inflammation in Pediatric IBD. Gastroenterol Res Pract. 2015; doi 10.1155/2015/578527.

Эндоскопическая баллонная дилатация кишечных стриктур, связанных с БК

Формирование стриктур является распространенным осложнением БК. Эндоскопическая баллонная дилатация рассматривается как щадящий вариант лечения данной патологии, однако долгосрочный эффект и удовлетворенность пациентов процедурой не изучены.

Ученые провели ретроспективный анализ результативности выполнения процедур баллонной дилатации стриктур, связанных с БК, в период с 2005 по 2013 год. Оценивали долгосрочные результаты, частоту осложнений и прогностические факторы. В общей сложности для устранения 69 стриктур у 46 больных было проведено 118 процедур баллонной дилатации. Техническая успешность, определяемая как пассаж эндоскопа после дилатации, имела место после 95 из 106 (89,6%) процедур. Не было зарегистрировано ни одного случая тяжелого кровотечения, связанного с процедурой. К середине (4,8 года) периода наблюдения у 55,6% (25/45) пациентов удалось избежать хирургического вмешательства, 40,0% (18/45) участников подверглись более чем одной процедуре дилатации, а 24,4% (11/45) наблюдаемых были прооперированы после первого растяжения. Количество пациентов, удовлетворенных процедурой, составило 83,3% (35/42).

Таким образом, эндоскопическая баллонная дилатация является безопасным и эффективным методом лечения стриктур, связанных с БК.

Guzman A.R., Wehkamp J., Kirschniak A. et al. United European Gastroenterology Journal; doi: 10.1177/2050640616628515.

Подготовила Ольга Татаренко

Т.Д. Звягинцева, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, А.И. Чернобай, С.В. Гриднева

Кишечный микробиом и неалкогольная жировая болезнь печени: патогенетические взаимосвязи и коррекция пробиотиками

Я думаю, что мы вскармливаем большое количество вредных микробов, укорачивающих нашу жизнь и вызывающих преждевременную мучительную старость.

И.И. Мечников, «Этюды о природе человека»



Т.Д. Звягинцева

В свете современных представлений о патогенезе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) наряду с расшифровкой генетического полиморфизма генов, регулирующих метаболизм липидов и углеводов, иммунных факторов, роли гипергомоцистеинемии, нарушений обмена веществ и воспаления, ключевая роль в патогенезе заболевания принадлежит кишечной микробиоте, которая принимает участие в развитии всех стадий НАЖБП: стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза, цирроза печени (ЦП) и в конечном итоге гепатоцеллюлярной карциномы. Современные достижения в изучении микробиоты и метаболических нарушений высветили существование патогенетически значимой связи между микробиомом кишечника и НАЖБП.

Патогенез НАЖБП с современных позиций рассматривается как сложный, многофакторный процесс. До последнего времени существовала теория «двойного удара», включающая митохондриальную дисфункцию, блокирование β-окисления свободных жирных кислот в гепатоците, нарушения проницаемости мембран, повышение активности TNF, TGF-β, интерлейкинов (IL) IL-6 и IL-8, апоптоза.

В настоящее время для описания патогенеза НАЖБП кроме данной предложена теория «множественных или параллельных ударов», включающая в себя влияние микробиоты как дополнительного удара помимо нарушений липидного обмена, активизации цитокинов и оксидативного стресса. Экспериментально доказана взаимосвязь между воспалением и повреждением печени, фиброгенезом и бактериальным эндотоксином (ЭТ). ЭТ представляет собой липополисахарид (ЛПС), являющийся облигатным компонентом наружной мембраны всех Gr-бактерий. ЭТ высвобождается в просвет кишечника в результате самообновления клеточного пула сапрофитной микрофлоры и/или насильственного разрушения в результате антибактериальной терапии, пищевых отравлений, дисбиоза, кишечных токсикоинфекций, алкоголя и др. До недавнего времени считалось, что неповрежденная слизистая толстой кишки здорового человека является достаточно надежным барьером, предотвращающим попадание ЛПС в кровоток в больших количествах. Последующие исследования показали, что ЭТ проникает в общий кровоток новорожденного уже в первые часы жизни, и этот процесс синхронен с заселением кишечника младенца Gr-микрофлорой. Процесс проникновения ЭТ в кровоток усиливается при повреждениях слизистой кишечника, при дисбактериозах и различных взаимодействиях, которые сопровождаются транслокацией бактерий и продуктов их жизнедеятельности из кишечника в печень и другие органы и ткани.

Оксидативный стресс как один из ключевых механизмов развития НАСГ может быть вызван не только накоплением продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивных форм кислорода, но и высокими концентрациями ЭТ при нарушении проницаемости кишечного барьера. Первичным в развитии эндотоксемии является последовательность событий, включающих избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, нарушение кишечного барьера и повышение проницаемости стенки кишки для ЭТ и бактерий. При НАСГ наличие синдрома избыточного бактериального роста замедляет перистальтику кишечника и тем самым провоцирует развитие бактериальной транслокации и усиливает эндотоксемию.

Кишечная микробиота является основным метаболическим биоактором всего организма. Наибольшее число микроорганизмов (75-78%) приходится на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Большинство микроорганизмов (90%) присутствуют в тех или иных отделах ЖКТ постоянно и являются основной (резидентной) микрофлорой, около 10% составляет факультативная (добавочная, сопутствующая) микрофлора и только 0,01-0,02% приходится на долю случайных (транзитных, остаточных) микроорганизмов. Наиболее сложным является микробиоциноз толстой кишки, где сосредоточено до 60% общего количества микроорганизмов. Анаэробные бактерии (в основном бифидобактерии и бактероиды, суммарная доля которых составляет около 60% от общего количества анаэробных бактерий) являются наиболее постоянной и многочисленной группой микрофлоры кишечника, осуществляющей основные функции.

Кишечный биоценоз на 99% состоит из анаэробных сапрофитов, которые относятся к четырем типам: Gr+ *Firmicutes* и *Actinobacteria* и Gr- *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*. Они обеспечивают постоянство метаболического каскада, выполняющего детоксикационную, энергетическую и пластическую функции. Критический компонент сопротивления колонизации — прямые взаимодействия микроб-микроб. Борьба за экологические ниши и питательные вещества обусловила разнообразие и богатство симбиотной флоры.

Микрофлора ЖКТ выполняет ряд метаболических функций (метаболизм белков, углеводов, липидов, нуклеиновых кислот, детоксикация экзо- и эндогенных субстратов, продукция энзимов и др.), среди которых особая роль отводится

поддержанию колонизационной резистентности, обуславливающей защитную функцию нормальной кишечной микрофлоры. В настоящее время термин «колонизационная резистентность» используется для обозначения ряда функций нормальных бактерий, способных ингибировать колонизацию слизистой оболочки другими штаммами (например, конкуренция за питательные вещества и рецепторы для адгезии, изменение pH, продукция «бактериоцинов» или других пептидов с противомикробной активностью и др.). В общей сложности эти механизмы составляют прочный барьер слизистой, предотвращая прикрепление патогенов и их инвазию. Способность кишечных болезнетворных микроорганизмов достигнуть энтероцитов и управлять ими посредством активации сильного провоспалительного каскада обеспечивает стратегию колонизации.

Нарушение колонизационной резистентности эпителия можно считать одним из наиболее вероятных пусковых факторов различных заболеваний, в первую очередь патологии печени, поскольку после всасывания в кишечнике все ферментированные многообразия антигенов, гаптогенов, питательных и биологически активных веществ, то есть весь приток микробиологических компонентов поступает именно в печень, вызывая единые дисметаболические нарушения и снижая дезинтоксикационный потенциал.

Представлены доказательства прямого отношения микробиоты к возникновению диабета 1-го и 2-го типов, атеросклероза, системного воспалительного ответа, ожоговой травмы, аутизму, аллергии, синдрому хронической усталости, раку и другим заболеваниям с возможным дальнейшим развитием полиорганной недостаточности. У больных хроническими заболеваниями печени нарушения состава нормальной кишечной микрофлоры выявляются практически в 100% случаев, причем тяжесть клинических проявлений заболевания нередко прямо связывают с выраженностью изменений микробиоты кишечника. Снижение детоксикационной функции микрофлоры при дисбиозе увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени и может способствовать возникновению в ней метаболических и структурных изменений.

Увеличение содержания потенциально патогенных бактерий приводит к повышенному образованию ЭТ, которые, проникая через слизистую оболочку кишечника в местную систему кровообращения, а затем через воротную вену в печень, вызывают повреждения гепатоцитов или потенцируют неблагоприятные действия других токсических веществ. Около 90% всех ЭТ высвобождается факультативными анаэробными Gr-бактериями. Основными повреждающими механизмами в этом случае являются разрушение клеточных мембран, нарушение ионного транспорта, фрагментация нуклеиновых кислот, образование продуктов свободнорадикального окисления, индукция апоптоза.

При хронических заболеваниях печени снижается концентрация бифидобактерий, бактероидов, лактобактерий, с большей частотой выделяются различные представители условно-патогенной флоры (клебсиеллы, энтеробактер, цитробактер, энтерококки), увеличивается концентрация стафилококков и дрожжеподобных грибов. Наиболее характерными для этой категории пациентов являются качественные изменения микроорганизмов, проявляющиеся снижением их антагонистической активности и приобретением «факторов агрессии».

Хронические заболевания печени (НАЖБП, НАСГ, хронический вирусный гепатит) сопровождаются выраженными патологическими сдвигами в составе микрофлоры человека, проявляющимися дефицитом облигатных (бифидум-, лакто-, колибактерии) микроорганизмов и микробной контаминацией тонкого кишечника, что требует длительной терапевтической коррекции, направленной на нормализацию микрофлоры пробиотиками.

В проведенном японскими авторами исследовании на модели мышей была показана четкая корреляция между определенным типом кишечных бактерий, ожирением и раком печени. Метаболит, производимый кишечными бактериями, повышает уровень дезоксихолевой кислоты, что приводит к повреждению ДНК. Кишечная микрофлора и печень являются основными системами, при взаимодействии которых

осуществляются процессы детоксикации организма. Микробиота в составе биопленки первой вступает в контакт со всеми субстанциями, поступающими в организм с пищей, водой или воздухом атмосферы. Она трансформирует химические вещества в нетоксические конечные продукты либо в промежуточные соединения, легко разрушаемые в печени и удаляемые из организма. Нарушение взаимодействия печени и кишечника приводит к взаимным функциональным и структурным изменениям в них самих и в организме в целом.

Обсеменение кишечника условно-патогенной и патогенной флорой и изменение микробиоты у больных с хроническими заболеваниями печени ускоряет нарушение пристеночного пищеварения, тормозит синтез витаминов группы В, нарушает гепатопортальную циркуляцию с образованием токсичных веществ, повышает секрецию и проницаемость эпителия стенок кишечника для бактерий, токсических продуктов, микро- и макромолекул. Иными словами, возникает порочный круг, который поддерживает взаимоотношающее поражение как кишечника, так и печени.

В то же время нарушения процессов синтеза и экскреции компонентов желчи при заболеваниях печени могут привести к нарушению качественного и количественного состава микробиоты кишечника и в конечном итоге к нарушениям функции внутренних органов и развитию поливалентных клинических проявлений, синдрома полиорганной недостаточности, развития внутренней микробной дисгармонии.

Алкогольная интоксикация и вирусные гепатиты сопровождаются значительным нарушением гомеостаза, что проявляется изменением белкового, липидного, углеводного видов обмена, нарушениями детоксикационной функции печени и выраженными дисбиотическими нарушениями микрофлоры кишечника.

Сниженная детоксикационная функция микрофлоры при дисбиозе кишечника алкогольного и вирусного генеза увеличивает нагрузку на ферментные системы печени, что способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений: изменяется проницаемость клеточных мембран, нарушается всасывание электролитов, снижается фагоцитарная активность нейтрофилов и сорбционная способность эпителия. Избыточная транслокация бактерий с поступлением продуктов гниения и ЭТ в кровоток снижает содержание облигатных микроорганизмов, нарушает транспорт, приводит к повышенной продукции цитокинов, нарушению электролитного гомеостаза, дисбалансу секреторных иммуноглобулинов (IgA), изменению интенсивности фагоцитоза.

Изменение микрофлоры кишечника при хронических заболеваниях печени сопровождается нарушением процессов ферментации короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), что приводит к изменению их состава и концентрации в просвете кишечника. В частности, недостаток масляной кислоты приводит к структурным и функциональным изменениям на уровне колоноцита и организма в целом.

Наличие синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в кишечнике является одной из основных причин, способствующих трансформации стеатоза в НАСГ. По результатам водородного дыхательного теста у 50-75% таких больных выявляют избыточную бактериальную пролиферацию в тонкой кишке. Максимальная выраженность роста бактерий отмечается у больных НАСГ с исходом в ЦП.

Первое доказательство того, что дисбактериоз кишечника может быть вовлечен в патогенез НАЖБП, было представлено несколькими секционными исследованиями, в которых оценивали связь между кишечной микробиотой и фенотипом печени у пациентов с НАЖБП. С помощью количественной полимеразной цепной реакции для выбранных бактерий в небольшой когорте у 50 пациентов со стеатозом и НАСГ М. Masami и соавт. (2015) показали, что у пациентов уменьшились фекальные *Bacteroidetes*, возросло количество *Clostridium coccoides*. Отрицательные ассоциации между НАЖБП и *Bacteroidetes* сохранялись после поправки на индекс массы тела и ежедневное потребление жира. Пациенты НАЖБП/НАСГ имеют повышенную кишечную проницаемость, что облегчает попадание микробных агентов в портальную циркуляцию и усугубляет провоспалительные и фиброгенетические эффекты в печени.

По данным зарубежных исследователей, СИБР выявляется у 49-60% больных ЦП. Частота регистрации СИБР возрастает при увеличении класса цирроза по Child-Pugh (30,8% – при классе А, 69,2% – при В и С), при этом все авторы сообщают о корреляции между СИБР и тяжестью заболевания печени.

Наличие СИБР у пациентов с ЦП приводит к замедлению интестинального транзита и снижению моторики кишечника, что способствует всасыванию токсинов в системный и портальный кровоток и приводит к развитию печеночной энцефалопатии (ПЭ).

Исследования М.А. Zocco и соавт. (2013) показали, что врожденная иммунная система и IL-23 оказывает непосредственное действие на макрофагальную функцию и влияет на CD-4+T-клетки-памяти) связаны с определенными бактериальными агентами у пациентов с ПЭ. Авторы выявили корреляцию между когнитивными нарушениями у пациентов с ПЭ и присутствием у них микроорганизмов *Porphyromonadaceae* и *Alcaligenaceae* (анаэробные и аэробные Gr– патогенные для человека микроорганизмы).

Установлена тесная взаимосвязь ПЭ и бактериальной микрофлоры, поэтому исследователям необходимо сфокусировать внимание на возможностях модуляции кишечной микробиоты с целью эффективного лечения ПЭ как грозного осложнения ЦП. Выявление патогенетических механизмов, связывающих кишечную микробиоту и НАЖБП, позволит улучшить представления о патогенезе заболевания, тем самым способствовать выявлению новых терапевтических мишеней, что повысит качество жизни пациентов с этим заболеванием.

Патогенетическое лечение НАЖБП помимо стандартной гепатопротекторной терапии должно быть направлено на восстановление и стимуляцию индигенной флоры применяемыми пробиотическими препаратами, оказывающими положительное воздействие на физиологические функции организма путем оптимизации его микроэкологического статуса.

Коррекцию нарушений микробиоценоза у больных с хроническими заболеваниями печени необходимо проводить путем воздействия на оба звена печеночно-кишечной оси. Учитывая общие механизмы развития патологии печени и нарушения микробиоты, лечение должно быть направлено не просто на купирование симптомов, но и на блокирование основных звеньев патогенеза и устранение триггерных факторов. Терапия, направленная на восстановление кишечной эндоэкологии, будет способствовать уменьшению проявлений метаболического синдрома.

В настоящее время пробиотики предложены в качестве профилактического лечения хронических заболеваний печени. Они предотвращают бактериальную транслокацию и эпителиальную инвазию, ингибируют адгезию бактерий к слизистой оболочке, производят антимикробные пептиды, уменьшают воспаление, стимулируют иммунитет.

Пробиотики – это средства, содержащие живые микроорганизмы и вещества микробного и другого происхождения, оптимизирующие микроэкологический статус организма и оказывающие за счет этого благоприятные эффекты на его физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции. Они проявляют лечебный эффект через регуляцию нормальной индигенной микрофлоры кишечника. Ожившие в кишечнике бактерии продуцируют уксусную и молочную кислоты, создавая кислую среду, угнетающую гнилостные и газообразующие микроорганизмы (клубридии, протей, бактероиды и пр.). При приеме внутрь они колонизируют слизистую оболочку соответствующих отделов кишечника, изменяют pH и содержание кислорода до уровня, при котором погибает патогенная микрофлора, препятствуют повреждению слизистой оболочки кишечника патогенными микроорганизмами и секретируют биологически активные вещества – органические кислоты, бактериоцины и другие ингибиторные протеины, подавляющие рост и размножение патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Пробиотики также оказывают благоприятное влияние на ферментативную и моторную активность ЖКТ, оказывают детоксикационное действие, в том числе в отношении канцерогенов, стимулируют иммунную систему. Неиммунный эффект пробиотиков опосредуется нормализацией микроэкологии кишечника и снижением его проницаемости. Иммунный механизм действия связан с усилением IgA-ответа, ослаблением воспалительного процесса. Пробиотики обладают иммуномодулирующим действием, контролируя экспрессию противовоспалительных цитокинов.

Разработан ряд критериев, являющихся важными для оценки используемого пробиотика: безвредность (критерии GRAS), антагонизм к патогенам, витаминообразование, высокая устойчивость к различным физико-химическим факторам (температура, pH, осмотический шок), высокая жизнестойкость и технологичность, принадлежность к нормальной микрофлоре кишечника.

Эффективность пробиотиков зависит от многих факторов: их состава, состояния микрофлоры организма человека, образа жизни и др. Наиболее хорошо изучены и чаще всего назначаются пробиотики, изготовленные на основе бифидо- и лактобактерий.

Доказано, что положительный эффект на кишечную микрофлору оказывают следующие микроорганизмы: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus fermentum*, *Strepto- (Enterococcus faecium SF68, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium bifidum*. В связи с этим для коррекции дисбактериоза кишечника наиболее целесообразно использовать

многокомпонентные лекарственные средства, содержащие вышеперечисленные микроорганизмы.

М.А. Zocco, M. Gargovich, F.R. Ponziani (2013) опубликовали данные экспериментальных исследований о применении пробиотиков при НАЖБП/НАСГ, свидетельствующие об уменьшении воспаления и снижении проницаемости кишечного барьера.

А. Velayudham, A. Dolganius и соавт. (2009) продемонстрировали более широкое применение пробиотиков (в частности, препарата VSL#3, содержащего разновидности бифидо- и лактобактерий и стрептококков). Авторы сообщали об улучшении печеночных тестов, уменьшении некроза гепатоцитов у больных с хроническими заболеваниями печени, включая НАСГ, и у детей с высокими уровнями аминотрансфераз и ожирением печени. В результате был сделан вывод о том, что поликомпонентные пробиотики (VSL#3) улучшают гистологию печени, снижают повышенный уровень трансаминаз, редуцируют активированный NF-kB у мышей, находящихся на высококалорийной диете, уменьшают инсулинорезистентность и стеатоз печени.

Учитывая современные данные о роли микробиоты в развитии ПЭ у пациентов с ЦП, пробиотики играют значительную роль в терапии ПЭ: снижают продукцию аммиака интестинальной глутаминой, уменьшают бактериальную транслокацию и последующую эндотоксемию, модулируют противовоспалительный ответ и интестинальную проницаемость.

Бифидо- и лактобактерии, применяемые в составе пробиотиков, стимулируют иммунологические функции слизистой оболочки пищеварительного тракта, обеспечивают стабилизацию микрофлоры организма человека, восстанавливают ее нарушенный баланс, а также целостность эпителиальных клеточных образований. Энтерококки и колибактерии в большей степени обладают иммуномодулирующим воздействием.

Среди пробиотиков с доказанной эффективностью, выраженными селективными свойствами и максимальным антагонистическим воздействием на патогенную микрофлору выделяется Лациум. Это селективный пробиотик для профилактики и лечения антибиотикассоциированной диареи. Лациум воздействует на организм на трех уровнях – в просвете кишечника, на уровне кишечной стенки и ее проницаемости и на уровне нормализации местного иммунитета – образования и активации секреторного IgA.

В исследовании, проведенном ведущими европейскими экспертами на базе лаборатории Wageningen University (Голландия), оценивали 6 препаратов-пробиотиков. Ученые ставили перед собой задачу оценить количество пробиотических бактерий, выживших в кислой среде желудка и в тонком кишечнике. Выживание бактерий из изучаемых пробиотических продуктов в ЖКТ было определено методом *in vitro* с использованием специальной методики, разработанной в Маастрихтском университете (Голландия). В результате исследования было установлено, что после воздействия желудочного сока количество пробиотического материала уменьшалось у всех продуктов, но в разной степени.

По данным Н.М. Timmerman и соавт. (2006), пробиотический материал продукта Лациум показал наибольшую выживаемость. К тому же пробиотический материал препарата Лациум – единственный, в котором после деактивации желчными кислотами бактерии росли и размножались (имитация прохождения кишечника). В целом результаты исследования показали, что из 6 пробиотиков 4 имели хороший результат, что было отражено в диаграмме (рис.).

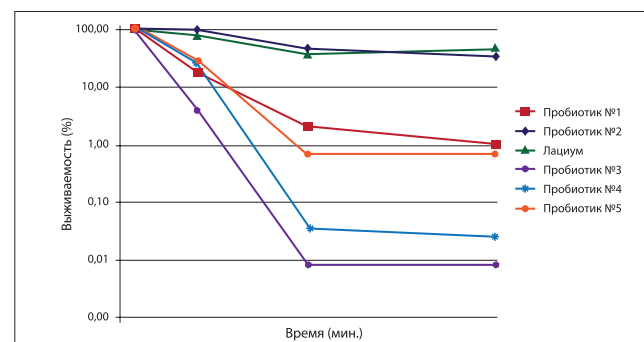


Рис. Гастроинтестинальная выживаемость

Исследователи обратили внимание, что среди различных испытываемых образцов наибольшую выживаемость бактерий в кислой среде показал препарат Лациум.

Важно, что пробиотические бактерии, входящие в состав продукта Лациум, сохраняют свои кислотообразующие свойства, демонстрируя стойкость к агрессивному воздействию содержимого желудка. Кроме того, в препарате содержатся и вспомогательные вещества, обеспечивающие дополнительные преимущества: кукурузный крахмал, мальтодекстрин, инулин, минеральные вещества (натрия хлорид, магния сульфат, марганца сульфат), фруктоолигосахариды, фермент амилаза (Е 1100), ванилин.

Lactobacillus rhamnosus угнетают рост патогенных микроорганизмов, в том числе *C. difficile*, подавляют синтез этой бактерией энтеротоксина А и цитотоксина В, поэтому прием пробиотика Лациум снижает частоту возникновения антибиотикассоциированной диареи, вызванной бактериями рода *Clostridium*, и предотвращает развитие дисбаланса микрофлоры кишечника. Инулин стимулирует перистальтику кишечника, увеличивает массу и частоту стула, обеспечивает

энтеросорбцию и детоксикацию, стимулирует рост и размножение аутофлоры, снижает уровень глюкозы крови, обладает антиканцерогенным действием, оказывает антисклеротическое действие, оптимизирует метаболизм кальция.

Лациум как комбинированный пробиотик содержит метаболически активные бактерии, обладает безопасностью, стабильностью, выживаемостью в пищеварительном канале, взаимодействует с антибиотиками, подавляет *Clostridium spp.*, обладая сильными антагонистическими свойствами. Прием препарата способствует быстрому восстановлению микрофлоры, устранению диареи в результате процессов стимуляции иммунитета (SIgA), оказывает позитивное влияние на клиническое течение СИБР, восстанавливает висцеральную чувствительность, кишечную моторику, а также улучшает качество жизни.

Селективный пробиотик Лациум создавался на основе следующих критериев:

- максимальное антагонистическое угнетение патогенной микрофлоры;
- безопасность;
- чувствительность к антибактериальной терапии;
- выживаемость пробиотических микроорганизмов в ЖКТ;
- стабильность препарата при хранении.

Лациум выпускается в виде саше. Результаты исследований доказали, что выживаемость пробиотических микроорганизмов при применении саше значительно выше, чем в случае использования капсул. 1 саше препарата содержит не менее 1,5 млрд живых бактерий – *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* (2 штамма), *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus* (2 штамма), *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*. Клиническими исследованиями доказана высокая эффективность этой дозы. Лациум содержит 10 штаммов родов *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, действие которых по предупреждению и лечению диареи на фоне приема антибиотиков является максимальным. Лациум применяется при дисбиозах тонкого и толстого кишечника, экологических, алиментарных нарушениях, нарушениях пищевого поведения, нерационального питания, метеоризме, тошноте, признаках витаминной недостаточности, восстанавливает моторно-эвакуаторную функцию.

Препарат способен оказывать пробиотическое действие на всех уровнях ЖКТ. Сочетание в препарате лакто- и бифидобактерий с доказанными пробиотическими свойствами обеспечивает симбионтный эффект при колонизации толстой кишки, а наличие аэробного микроорганизма – энтерококка – способствует активному иммуномодулирующему и бактерицидному действию препарата на уровне желудка и тонкой кишки. Входящие в состав препарата Лациум микробы устойчивы к большинству антибиотиков, что позволяет использовать его на фоне антибиотикотерапии.

Достоинством препарата Лациум является его высокая безопасность. При его широком применении в течение многих лет побочные эффекты не зарегистрированы. Лациум не обладает тератогенным действием. Его безопасность и хорошая переносимость позволяют применять препарат у пациентов группы риска: беременных и кормящих грудью женщин, детей, лиц пожилого возраста.

Лациум достоверно увеличивает количество лактобактерий у пациентов с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника, снижает количество условно-патогенных микроорганизмов и грибов рода *Candida*. Полученный эффект сохраняется в течение 3 мес. Лациум оказывает иммуномодулирующее действие (влияет на Т-лимфоциты и природные киллеры, продукцию цитокинов, синтез иммуноглобулинов), имеет высокую стабильность в кислой среде желудка и не содержит генномодифицированных бактерий. В отличие от большинства пробиотиков Лациум может использоваться параллельно с приемом антибиотиков.

Лациум также показан для профилактики и лечения дисбактериоза различной этиологии, для нормализации микрофлоры кишечника в случаях воздействия неблагоприятных факторов (стрессов, плохой экологии, нарушений диеты и др.). Данный пробиотик абсолютно безопасен, бактерии, входящие в его состав, в течение многих лет используются в пищевой промышленности.

Принимается Лациум за 20-30 мин до еды. Содержимое саше разводится в 100 мл кипяченой воды, сока или молока комнатной температуры, перемешивается и оставляется при комнатной температуре на 10 мин. В течение этого времени ослабленные в лиофилизате пробиотические микроорганизмы выходят из анабиотического состояния и активными попадают в ЖКТ, сохраняя стабильность в агрессивных средах желудка и тонкого кишечника. Для максимального эффекта интервал между приемом пробиотика Лациум и антибиотика должен составлять не менее 3 ч.

Терапевтический потенциал пробиотика Лациум связан с комплексным воздействием на макроорганизм: повышается колонизационная резистентность кишечника, снижается интенсивность воспалительных процессов, нормализуются основные показатели общего и местного звеньев иммунного ответа. Эти данные являются основанием для расширения клинического использования препарата Лациум в лечении больных с различными воспалительными заболеваниями печени, сопровождающимися нарушенной колонизационной резистентностью кишечника.

Лечение гепатита С: антифибротическая и антипролиферативная активность интерферона

Появление новых противовирусных препаратов прямого действия (ППД) открывает широкие возможности для лечения больных гепатитом С, в том числе пациентов с компенсированным и декомпенсированным циррозом печени (ЦП). Сейчас все более очевидным становится тот факт, что излечение от гепатита не означает избавления больного от ЦП. И вопрос о том, является ли ЦП обратимым состоянием и какой именно ЦП обратим, представляется весьма актуальным. Ответить на него, основываясь на ограниченном опыте использования ППД, пока что сложно, и все наши знания по этой теме базируются на анализе исходов противовирусной терапии (ПВТ), основанной на интерфероне (ИФН). Почти двадцатилетний опыт его применения для лечения гепатита В и С дал возможность накопить огромный фактический материал, позволяющий сделать однозначный вывод, что фиброз обратим. Утверждать, что и ЦП обратим, можно с меньшей долей уверенности, поскольку ИФН противопоказан в качестве средства ПВТ больным суб-, а тем более декомпенсированным ЦП. Поэтому работ, подтверждающих возможность обратного развития ЦП у декомпенсированных больных, мало для статистически обоснованных выводов. Тем не менее они есть и будут упомянуты в данной статье. Однако прежде всего следовало бы обсудить проблему теоретически, а именно: какие существуют предпосылки для обратного развития фиброза и ЦП?

Очевидно, для этого необходима в первую очередь деградация экстрацеллюлярного матрикса, регенерация гепатоцитов, которые бы заместили соединительную ткань, и восстановление дольковой архитектуры с порто-центральной направленностью кровотока (табл. 1). Если хотя бы один из этих механизмов не срабатывает, то обратного развития цирроза не происходит.

Таблица 1. Необходимые условия и молекулярные механизмы обратного развития ЦП	
Необходимые условия для регрессии ЦП	Молекулярные механизмы
Истончение фиброзных септ	Энзиматическая деградация
Регенерация гепатоцитов	Отсутствие воспалительной активности. Наличие сохранных гепатоцитов
Восстановление лобулярной архитектоники печени	Отсутствие тромбоза и сохранность портальных сосудов и центральной вены

Деградация фиброзных септ происходит в основном в результате их энзиматического переваривания с участием специализированного семейства ферментов-металло-протеиназ. Параллельно идет процесс снижения активности звездчатых клеток или ускоряется их апоптоз. Металло-протеиназы могут разрушать большинство компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Однако наличие большого количества перекрещивающихся коллагеновых волокон, накопление эластических волокон, которые являются маркерами старого фиброза, могут нарушать энзиматическую деградацию. Таким образом, «молодой» фиброз легче обратим, нежели «старый».

Регенерация печеночной ткани необходима для замещения гепатоцитами фиброзной ткани. Одним из условий является отсутствие воспаления в месте регенеративной активности. При вирусных гепатитах это достигается путем подавления репликации вируса. Таким образом, устойчивый вирусологический ответ (УВО) является неотъемлемым условием регенерации. Однако даже при снижении выраженности воспаления регенераторный потенциал может в значительной степени варьировать. Превалирование старых гепатоцитов, постоянно повторяющиеся циклы регенерации и некроза снижают регенераторный потенциал. В случае атрофического цирроза способность гепатоцитов к удвоению истощается вследствие истощения теломер. При этом обратное развитие ЦП проблематично.

Наконец, существенным фактором, ограничивающим развитие ЦП, является возможность восстановления нормальной архитектоники печеночной дольки с формированием транслобулярного кровотока от портального тракта к центральной вене и восстановление всех функций гепатоцитов. Не у всех больных ЦП после рассасывания соединительной ткани могут возникнуть портальные тракты. В частности, препятствием к восстановлению может быть тромбоз приносящих или отводящих сосудов. Таким образом, можно с высокой долей вероятности прогнозировать обратное развитие ЦП у пациентов с УВО при условии, что имеются только начальные проявления ЦП, есть регенераторные резервы и отсутствуют сосудистые тромбозы. Поскольку мы знаем, что клинически ЦП может быть компенсированным, субкомпенсированным и декомпенсированным, нетрудно представить, что и с точки зрения патолога

ЦП не является чем-то однородным и тоже может делиться на стадии.

Несмотря на наличие разнообразных шкал для оценки выраженности фиброза, инструментов, пригодных для мониторинга его обратного развития, совсем мало. К примеру, различия в частоте реверсии фиброза, согласно данным, приведенным в таблице 2, помимо прочего, могут быть объяснены с помощью инструментов (шкал), использованных для его оценки. Видно, что доля больных с обратным развитием ЦП выше у авторов, использовавших шкалы Ishak и Scheuer, и меньше у использовавших METAVIR. Последняя шкала «уже», чем, к примеру, Ishak, в которой цирроз — это и 5-я, и 6-я стадии. Поэтому если оценивать реверсию по шкале Ishak, то смена 6-й стадии на 5-ю — это уже реверсия, хотя у больного как был, так и остался ЦП. При этом использованные METAVIR вообще не покажет улучшения, поскольку ЦП описывается однозначно как стадия 4.

В связи с этим появление новых инструментов для оценки обратного развития фиброза вполне оправданно. Например, шкала Laennec (рисунок) позволяет различать три стадии цирроза: (4a) большие узлы и тонкие септы; (4b) меньшего размера узлы и более толстые септы; (4c) маленькие узлы и толстые септы (атрофический цирроз). Обратное развитие ЦП возможно на стадиях 4a и 4b и маловероятно — на стадии 4c. Не исключено, что точка невозврата (когда ЦП становится необратимым) находится как раз между этими стадиями, хотя для более точного предсказания необходим также учет клинических данных.

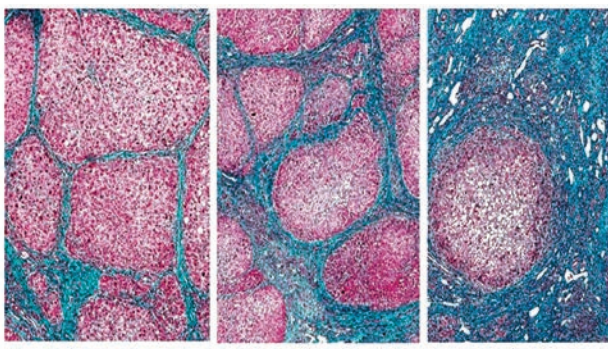


Рис. Классификация цирроза по Laennec: 4a — цирроз с большими узлами и тонкими септами; 4b — цирроз с меньшими узлами и более толстыми септами; 4c — атрофический цирроз с маленькими узлами и толстыми фиброзными септами

Любопытна классификация ЦП, предложенная D'Amico и соавт. (табл. 2), сочетающая гистологические, инструментальные и клинические критерии. Дело в том, что с прогностической точки зрения очень важно выделять фиброз со сформировавшимся варикозным расширением вен пищевода или без него, так как около 50% больных погибают от первого кровотечения из ВРВП и еще 25% — от повторного. В связи с этим при компенсированном ЦП (класс А по Чайлд-Пью) выделяют 2 стадии (1 и 2) в зависимости от наличия ВРВП, поскольку это коррелирует с разными исходами заболевания. И в этом случае печеночный градиент венозного давления (HVPG), являющийся косвенным маркером портальной гипертензии, лучше характеризует тяжесть заболевания и исходы, в частности риск развития декомпенсации и смерти, чем традиционные шкалы Чайлд-Пью или MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Также примечательно, что повышение HVPG коррелирует с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Таблица 2. Классификация ЦП по G. D'Amico и соавт.					
Шкала METAVIR	F4	F4	F4	F4	F4
Шкала Ishak	5-6	6	6	6	6
Гистология	Фиброгенез и ангиогенез	Перекрещенные соединительно-тканевые волокна	Бесклеточная рубцовая ткань. Небольшие узлы	Нерастворимая рубцовая ткань. Маленькие узлы	Рубцовая ткань и большие узлы
HVPG		>5	≥10	≥12	≥12
Клинические проявления	Нет	Нет	Формирование ВРВП	Асцит (без кровотечения)	Кровотечение из ВРВП (±асцит)
Стадия	Ранняя стадия ЦП	Компенсированный ЦП (стадия 1)	Компенсированный ЦП (стадия 2)	Декомпенсированный ЦП (стадия 3)	Декомпенсированный ЦП (стадия 4)

Согласно классификации D'Amico, декомпенсированный ЦП устанавливается при наличии осложнений портальной гипертензии (асцита, кровотечения, печеночной энцефалопатии) или печеночной недостаточности (желтухи). Стадия 3 характеризуется асцитом без ВРВП, а стадия 4 — кровотечением из ВРВП с наличием или отсутствием асцита.

Из неинвазивных методов оценки обратного развития фиброза теоретически были бы более интересны «длинные шкалы», например, в FibroMetr предусмотрена специальная дополнительная шкала CirrhoMeter для определения выраженности тяжелого фиброза-ЦП. Имеются исследования, в которых при помощи эластографии печени (FibroScan) продемонстрирована обратная динамика фиброза у пациентов, достигших УВО. Однако отсутствие гистологического контроля не позволяет считать, что эти изменения зависят от динамики фиброза, а не от уменьшения выраженности воспалительной инфильтрации. В целом же приходится констатировать, что пока нет достаточного количества исследований, которые бы позволили использовать неинвазивные маркеры фиброза для наблюдения за его обратным развитием.

По этой причине практикующие врачи в большей степени ориентируются на клинические исходы, связанные с развитием УВО, нежели на гистологические показатели или результаты неинвазивных методов исследования. Огромный накопленный опыт свидетельствует о том, что пациенты, достигшие в процессе лечения УВО, имеют более низкие шансы наступления неблагоприятных исходов, связанных с прогрессированием цирроза (частота трансплантаций, ГЦК, смертность, связанная и не связанная с заболеванием печени). В одном из исследований в когорте из 344 больных гепатитом С, находившихся под наблюдением до 18 лет после развития УВО, у 88% пациентов наблюдалось обратное развитие или отсутствие прогрессии фиброза, а у 64% — обратное развитие цирроза.

Не только УВО, но и длительная супрессия вируса, например, при гепатите В, связана со значительным снижением выраженности фиброза, частотой развития ГЦК и пр. Однако точная оценка связи эрадикации вируса и обратного развития фиброза может быть прослежена только при гепатите С, ибо при HBV-инфекции эрадикация вируса является чрезвычайно редким событием.

В последние 10-15 лет было проведено несколько исследований с целью установить влияние ИФН на исходы гепатита и ЦП. К сожалению, методологические недостатки были практически в каждом из них. К частым следует отнести объединение пациентов с тяжелым фиброзом (Metavir F3) и ЦП в одну группу и оценка развившихся событий применительно к объединенной группе, а не к больным ЦП отдельно. Ни одно из исследований не было плацебо-контролируемым, больные декомпенсированным ЦП не могли получать ИФН. Подавляющее большинство исследований были обсервационными и ретроспективными. Тем не менее часть из них заслуживает внимательного рассмотрения.

Прежде всего следует отметить большое число исследований, где была показана возможность обратного развития фиброза (не ЦП!). Так, в исследовании Samra и соавт., включавшем 1013 пациентов с хроническим гепатитом С, которые ранее не получали терапии, было продемонстрировано, что у больных с УВО обратное развитие фиброза встречается достоверно чаще, нежели у пациентов с рецидивом или у пациентов, не ответивших на ПВТ.

Похожие данные приводит Everson и соавт. В своем исследовании они сравнивали вирусологический и гистологический ответ на лечение. Было установлено, что у пациентов с УВО (n=40) снижение выраженности фиброза (1,0; p<0,0001) и воспаления (0,65; p<0,0001) было более значительным, нежели в случае рецидива заболевания (n=59), причем это касалось как выраженности фиброза (0,04; p<0,0001), так и воспаления (0,14; p=0,0768). У пациентов, не ответивших на лечение (n=85), статистически значимого улучшения ни по одному из изучаемых показателей выявлено не было. Множественный регрессионный анализ продемонстрировал, что значимым фактором, влияющим на обратную динамику фиброза, был только УВО (p=0,0005 — по сравнению с пациентами, не ответившими на лечение, и p=0,7525 — по сравнению с больными с рецидивом). Таким образом, мы приходим к пониманию того, что УВО может рассматриваться как суррогатный маркер исходов у больных с хроническим вирусным гепатитом. И сейчас мы определим значимость этого фактора для оценки прогноза у больных ЦП. Ниже приведены результаты

Лечение гепатита С: антифибротическая

Продолжение. Начало на стр. 46.

с тяжелым фиброзом), показали, что УВО уменьшает риск ГЦК: из 756 пациентов с Metavir F3/F4 достигли УВО 28,5% пациентов, среди них только у 4,2% развилась ГЦК, в сравнении с 337 из 1893 (17,8%) без УВО.

В другом метаанализе, основанном на 31 исследовании (всего 33 360 пациентов), риск смерти в течение 5 лет у пациентов с ЦП, у которых развился УВО, был 0,26 по сравнению с теми, у кого УВО не развился, что лишний раз иллюстрирует суррогатную значимость этого показателя как прогностического критерия, влияющего на выживаемость пациентов с УВО.

Наивысшей доказательностью в медицине обладают плацебо-контролируемые исследования. К сожалению, мы не можем привести работы, где этот метод был бы использован для обоснования антифибротического эффекта ИФН. Поэтому стоит упомянуть исследования, в которых части пациентов с характеристиками, идентичными основной группе, ИФН не назначался. Так, в исследование Bruno и соавт. за 14 лет было включено 352 пациента с компенсированным ЦП (стадии 1 и 2). Исходы были подсчитаны для всех пациентов — как получавших, так и не получавших лечение, а не только для первых, как это обычно бывает в обсервационных исследованиях. Среди 194 (55%) больных, получавших лечение ИФН, частота УВО составила 8% (28/352) (среди пациентов с 1-й стадией ЦП — 15%, со 2-й — 11%). Частота декомпенсации, ГЦК и смертности, связанной с заболеванием печени, была похожей среди пациентов без УВО и у тех, которые не получали лечения, и достоверно выше, чем у тех, у кого развился УВО ($p=0,0005$).

Наконец, на большой когорте пациентов со 2-й стадией ЦП *Salvago* и соавт. показали, что осложнения, связанные с портальной гипертензией, персистируют несмотря на то, что их частота у пациентов с УВО ниже, чем без УВО. Мультивариантный анализ продемонстрировал, что ВРВП, тромбозопения, низкий уровень альбумина и отсутствие УВО

были независимыми факторами, связанными с развитием декомпенсации. Более того, отсутствие УВО было единственным фактором, влияющим на прогрессию ВРВП.

Van der Meer и соавт. на основании проведенного исследования сделал довольно смелое заключение о том, что у больных с ЦП и УВО, развившимся после лечения ИФН, показатели выживаемости и различных видов смертности, в том числе связанных с заболеванием печени, оказываются похожими с контрольной группой, если она идентична основной по полу и возрасту. Проблема заключается в том, что упомянутое исследование было ретроспективным и данные о доле пациентов с ЦП не были приведены. Кроме того, основная и контрольная группы были составлены из жителей разных стран с похожей ожидаемой продолжительностью жизни.

Поскольку УВО является суррогатным маркером, влияющим на выживаемость больных ЦП и возможность обратного развития ЦП, неудивительно, что препараты, обладающие большей эффективностью, оказывают большее влияние на изучаемые показатели. Самта и соавт. показали, что Пег-ИФН- α 2a, по сравнению с линейным ИФН, вызывает более значительную редукцию фиброза среди пациентов с УВО (SMD $-0,59$; 95% ДИ: $-0,89, -0,30$; $p < 0,0001$) или рецидивом заболевания (SMD $-0,34$; 95% ДИ: $-0,54, -0,14$; $p = 0,0007$), а также по сравнению с пациентами, не ответившими на терапию (SMD $-0,13$; 95% ДИ: $-0,32, 0,05$; $p = 0,15$). На основании проведенного исследования авторы делают вывод о большей способности Пег-ИФН- α 2a, по сравнению с линейным ИФН, уменьшать выраженность фиброза у пациентов, больных гепатитом С, как имеющих, так и не имеющих ЦП.

В исследовании Everson и соавт. ставилась цель определить влияние лечения Пег-ИФН- α 2a (90 или 180 мкг/нед) или ИФН- α 2a (3 млн ед.3 раза в неделю) в течение 48 недель на гистологические изменения в печени. Биопсия печени выполнялась до лечения и через 6 мес после прекращения терапии. Сравнивали вирусологический

и гистологический ответ на лечение. Установлено, что у пациентов с УВО ($n=40$) наблюдалось более значительное снижение выраженности фиброза ($1,0$; $p<0,0001$) и воспаления ($0,65$; $p<0,0001$). У пациентов с рецидивом заболевания ($n=59$) достоверной была только динамика фиброза ($0,04$; $p<0,0001$), а не воспаления ($0,14$; $p=0,0768$). У пациентов, не ответивших на лечение ($n=85$), статистически значимого улучшения ни по одному из изучаемых показателей выявлено не было. Множественный регрессионный анализ продемонстрировал, что значимым фактором, влияющим на обратную динамику фиброза, был только УВО ($p=0,0005$ – по сравнению с пациентами, не ответившими на лечение, и $p=0,7525$ – по сравнению с больными с рецидивом), который развивался значимо чаще при лечении Пег-ИФН- α 2а, нежели линейным ИФН- α 2а.

Таким образом, приведенные данные позволяют констатировать, что в процессе лечения интерфероном реализуется антифибротический и антипролиферативный эффект препарата, позволяющий ожидать: а) обратного развития фиброза и даже цирроза печени не менее чем у 50% больных с ответом на лечение; б) снижения риска развития осложнений цирроза, таких как формирование *de novo* ВРВП, развитие асцита и печеночной энцефалопатии; в) снижения частоты развития ГЦК (не менее чем в 4 раза, по сравнению с пациентами, не получавшими лечение); г) снижения смертности, связанной с заболеванием печени. Суррогатным маркером, указывающим на вероятность развития упомянутых событий, является УВО, поэтому лечение Пег-ИФН, будучи более эффективным, дает пациенту максимальные шансы по сравнению с линейным ИФН. Следует ожидать, что использование ППД в комбинации Пег-ИФН и рибавирином будет способствовать максимальному раскрытию антифибротического и антипролиферативного потенциала пегилированного интерферона.

Список литературы находится в редакции.



ПЕРЕДПЛАТА НА 2016 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 2016 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28.

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

Передплатний індекс – 37635
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати – 200,00 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 26000052613363 ФКВ «ПРИВАТБАНК», РОЗРАХУНКОВИЙ ЦЕНТР, МФО 320649, 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 проєкт „Здоров’я України 21 сторіччя”												
ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр																								
Код ЄДРПОУ:												Розрахунковий рахунок:												
3 8 4 1 9 7 8 5												2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9												
Призначення та період платежу:																								
Платник:												Контролер:												
Дата здійснення операції												Бухгалтер:												
Касир:																								
Сума:																								
Платник:																								
Місце проживання:																								
Отримувач:												ТОВ „Тематичний проєкт „Здоров’я України 21 сторіччя”												
ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр																								
Код ЄДРПОУ:												Розрахунковий рахунок:												
3 8 4 1 9 7 8 5												2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9												
Призначення та період платежу:																								
Платник:												Контролер:												
Касир:																								

Квітація

Дата здійснення операції																								
Сума:																								
Платник:																								
Місце проживання:																								
Отримувач:												ТОВ „Тематичний проєкт „Здоров’я України 21 сторіччя”												
ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр																								
Код ЄДРПОУ:												Розрахунковий рахунок:												
3 8 4 1 9 7 8 5												2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9												
Призначення та період платежу:																								
Платник:												Контролер:												
Касир:																								

Л. С. Бабінець, д. мед. н., професор, завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики — сімейної медицини,
І. М. Галабіцька, здобувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики — сімейної медицини,
 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Патогенетичні аспекти клінічного перебігу хронічного панкреатиту: роль про- і антиоксидантного статусу

В основі формування багатьох патологічних станів і захворювань, прогресування їхнього перебігу, а також песимістичного прогнозу лежить активація процесів ліпопероксидації в органах і системах організму хворого на тлі пригнічення функціональних можливостей антиоксидантного захисту (АОЗ). Дослідження останніх років показують, що серед патогенетичних механізмів розвитку хронічного панкреатиту (ХП) саме ці процеси відіграють провідну роль. Актуальність проблеми ХП визначається високим рівнем економічних витрат на лікування та профілактику загострень, проведення безперервної замісної та коригувальної терапії, реабілітаційних заходів у ході диспансерного спостереження за пацієнтами, а також постійним зростанням захворюваності і смертності від наслідків цієї тяжкої недуги [3].

У процесі обмінних реакцій, які проходять за участю кисню, в клітинах організму утворюється значно більш активні, сильніші та агресивніші окисники, ніж кисень, так звані активні форми кисню (АФК). АФК, вільні радикали, прооксиданти — це молекулярні частинки, які мають непарний електрон на зовнішній орбіті і високу реакційну здатність, яка полягає у пошкодженні білків, нуклеїнових кислот і ліпідів біологічних мембран клітин. У нормі в здоровому організмі утворення АФК відбувається безперервно.

Прооксиданти можна поділити на дві групи: нерадикальні форми та вільні радикали. До нерадикальних форм прооксидантів належать перекис водню, синглетний кисень, гіпохлорна кислота та озон. До вільнорадикальних прооксидантів відносяться гідроксильний, супероксидний, нітрокисидний та ліпопероксидний радикали.

Слід зазначити, що існування людини в умовах сучасної техногенної цивілізації неминуче призводить до постійної появи стресових ситуацій і в кінцевому результаті до розвитку патологічних змін у різних системах та органах. Негативний вплив факторів навколишнього середовища (тютюновий дим, забруднення повітря викидами транспорту та промислових підприємств, радіаційне та ультрафіолетове випромінювання, ксенобіотики, в тому числі ліки, антисептики, пестициди, промислові розчинники, алкоголь та ін.), надмірне фізичне навантаження, стрес, переважно супроводжуються підвищенням утворення вільних радикалів [5].

Порушення обміну речовин та енергії, накопичення активних пошкоджуючих агентів (вільних радикалів, прооксидантів, АФК), які ініціюють руйнування клітин і призводять до розвитку різних патологічних станів, дістало назву «оксидативного стресу» (ОС). Його основу складає вільнорадикальне окиснення жирних кислот, чи так зване перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ).

У даний час доведено, що процес ПОЛ починається з реакції ініціювання ланцюга, внаслідок якого утворюється супероксидний і гідроксильний радикали. Якщо такий радикал утворюється поблизу клітинної мембрани, він має тенденцію реагувати з поліненасиченими жирними кислотами (ПНЖК) білкових ланцюгів ліпідів з утворенням вільного радикалу вуглецю в мембрані. Останній, реагуючи з молекулярним киснем, утворює пероксильний радикал.

У разі відсутності відповідного антиоксиданту перекис ліпіда «витає» водень з іншої ПНЖК з утворенням гідропероксиду і нового вуглецевого радикалу. Ця реакція починає новий етап вільнорадикального ланцюгового процесу, коли гідроперекиси розпадаються, ініціюючи нові ланцюги. Але не всі радикали продовжують ланцюги, частина їх взаємодіють

між собою, утворюючи неактивні продукти, що призводить до обриву ланцюга. Крім спонтанного обриву ланцюгів, переривання можливе при взаємодії з Fe^{3+} , а також при взаємодії з антиоксидантами.

Для оцінки інтенсивності ПОЛ найбільш часто використовують кількісне визначення малонового альдегіду (МА). Його підвищення є методом раннього виявлення метаболічних порушень в організмі, навіть на доклінічній стадії захворювання [5].

На противагу вільнорадикальним процесам в організмі існує антиоксидантна система (АОС), яка являє собою сукупність захисних механізмів клітин, тканин, органів та систем, спрямованих на збереження і підтримку гомеостазу в організмі. Рівновага між цими двома протилежними складовими підтримує перекисне окиснення на певному низькому рівні, перешкоджаючи розвитку ланцюгового окисного процесу, і характеризує антиоксидантний статус організму. Розрізняють ферментативні та неферментативні складові АОЗ. Ферментативна ланка представлена глутатіонпероксидазою, супероксиддисмутазою (СОД) та каталазою. Вони мають певну спеціалізацію по відношенню до конкретних видів радикалів і перекисів [3, 4, 5].

Неферментна ланка АОЗ складається із сполук низькомолекулярної та білкової природи. Сюди належать жиророзчинні антиоксиданти (вітамін Е, вітамін А, убіхінон, кератиноїди, стероїдні гормони), сірковмісні амінокислоти (сечовина, сечова кислота, білірубін, адреналін, поліаміни), низькомолекулярні водорозчинні антиоксиданти (вітамін С, глутатіон) та білкові антиоксиданти (церулоплазмін, трансферин, феритин, сироватковий альбумін, гаптоглобін, мелатонін, нейропептиди).

Вітамін Е (токоферол) серед жиророзчинних антиоксидантних мембранопротекторів відіграє важливу роль, володіючи здатністю підвищувати рівень природних ліпідних антиоксидантів. Він взаємодіє з гідроксильним радикалом, здійснює пригнічувальну дію на синглетний кисень, інактивує супероксидний радикал та інгібує ліпідні радикали, захищає від токсичної дії озону, блокуючи ініційовані ним радикальні реакції.

Природним жиророзчинним антиоксидантом, який синтезується в клітинах і постійно регенерує з окисленої форми, є убіхінон. Його роль як важливого переносника електронів в дихальному ланцюзі зумовлює покращення прогнозу при різних патологіях.

Антиоксидантна функція вітаміну А забезпечує захист біологічних мембран від пошкодження активними формами кисню.

Аскорбінова кислота (вітамін С) є найважливішим антиоксидантом міжклітинної рідини, не синтезується і не має депо в організмі людини; зв'язує та інактивує АФК і органічні перекиси; захищає ліпідів від окисного пошкодження, захоплюючи

вільні радикали до того, як вони досягають мембрани; відновлює окиснену форму вітаміну Е; грає провідну роль в антиоксидантному захисті головного мозку [2].

Глутатіон виконує функцію донора і кофактора ряду антиоксидантних ферментних систем. Зниження внутрішньоклітинного вмісту відновленого глутатіону, зумовлене генетичною недостатністю ферментів його синтезу чи введенням антагоністів, істотно знижує стійкість клітин організму до променевого ураження чи інтоксикації. На частку глутатіону припадає 90-95% всіх небілкових тіолових сполук. Найбагатша глутатіоном тканина печінки та мозку. Функції глутатіону різноманітні: захист від активних форм кисню, відновлення дисульфідних зв'язків, вплив на активність численних ферментів, підтримка оптимального стану біомембран, реалізація коферментних функцій, участь в обміні ейкозаноїдів, функціонування в якості резерву цистеїну, участь в біосинтезі нуклеїнових кислот, підвищення клітинної резистентності до токсинів та інших шкідливих впливів, стимуляція проліферації.

Заслуговує уваги ще одна група антиоксидантів — біофлавоноїди. Вони знижують артеріальний тиск, пропульсивну активність мускулатури кишечника, знімають бронхоспазм, зміцнюють стінку капіляра. Одним з найбільш відомих представників цієї групи є вітамін Р (рутин).

В антиоксидантному захисті рідких середовищ організму відіграють важливу роль також сірковмісна кислота таурин, сечовина, сечова кислота, білірубін, поліаміни. Сечовина міститься в рідких середовищах організму, перешкоджаючи утворенню метгемоглобіну. Ефективно захищає центральну нервову систему, легені і кров від ОС. Сечова кислота також інгібує ПОЛ і відновлює метгемоглобін з утворенням малоактивного радикала урата. Захищає клітини крові, частково зв'язана з білками і вивільняється в стресових ситуаціях [6].

Церулоплазмін — багатофункціональний мідьвмісний білок сироватки крові (2-глобулінової фракції), глікопротеїн. Синтезується в гепатоцитах і є головним позаклітинним антиоксидантом крові, інгібує ПОЛ до 50% за рахунок перехоплення та інактивації супероксидного радикала. Виступає в ролі антиоксиданта, має потужну протизапальну дію. Він здійснює транспорт міді, доставляє її в тканини для синтезу цитохром-С-оксидази та інших ферментів, приймає участь в регуляції функцій біогенних амінів, є стимулятором кровотворення і регулятором функцій крові.

Важливу роль у процесах АОЗ відіграють також антиоксиданти непрямої дії, тобто речовини, які не беруть безпосередньої участі в антиоксидантних процесах, проте сприяють підвищенню рівня ферментних і неферментних антиоксидантів. До цієї групи можна віднести вітаміни групи В, вітамін РР (нікотинова кислота), вітамін К.



Л. С. Бабінець



І. М. Галабіцька

Важливою патогенетичною ланкою розвитку запального процесу у підшлунковій залозі (ПЗ) при ХП незалежно від етіології є ОС. Це стан, при якому відбувається активація вільнорадикальних процесів на тлі депресії чи недостатності природних антиоксидантів. Підтримувати ПОЛ на відповідному фізіологічному рівні допомагає АОЗ. У фізіологічних умовах існує відповідна рівновага між цими системами. Зниження активності АОЗ чи її недостатність призводить до підвищення активності ПОЛ, що в кінцевому результаті ініціює мембранопатологічні процеси. Цілий ряд експериментальних досліджень вказує на зв'язок ОС з розвитком фіброзу у ПЗ. Крім того, при клінічних дослідженнях у хворих на ХП виявлений дефіцит антиоксидантів і підвищення рівня ПОЛ [1].

При ХП ключовим медіатором запуску запальних реакцій є цитокіни: IL-1 β , TNF, IL-8 та інші. Интрапанкреатичне підвищення концентрації протизапальних цитокінів та фактора росту сприяє активації ОС. Зокрема, TNF підвищує фагоцитарну активність моноцитів, їх дегрануляцію, збільшує активність циклооксигенази з наступним внутрішньоклітинним утворенням вільних радикалів, прооксидантів та АФК. Джерелом АФК в організмі також є нейтрофіли. При відсутності патологічного процесу вони знаходяться в крові у неактивному стані. Однак, будучи носіями готового ефекторного потенціалу і маючи здатність до швидкої його реалізації, ці клітини активно включаються у патологічні механізми запального процесу. При стимуляції нейтрофілів відбувається «респіраторний вибух». Цей термін відображає швидку зміну метаболізму нейтрофілів з активацією внутрішньоклітинної мієлопероксидази, збільшення потреби і окиснення глюкози, ріст поглинання кисню і генерацію АФК: супероксидного аніон-радикала, перекису водню, гідроксильного радикала та вільного кисню. Протягом кількох секунд після активації нейтрофілів рівень продукції АФК у них збільшується більш ніж у 100 разів. Хоч локальна генерація АФК у ПЗ не призводить до розвитку панкреатиту, проте вона викликає швидку загибель ацинарних клітин ПЗ, стимулює вазодилатацію та локальне ураження паренхіми органа. Підсилення ОС сприяє прогресуванню панкреатиту та розвитку ускладнень, а також викликає виснаження запасів неферментних антиоксидантів: аскорбінової кислоти, токоферолу та ретинолу, що призводить до ослаблення АОЗ при ХП [2].

З огляду на вищесказане, оцінка прооксидантного і антиоксидантного статусів хворих на ХП дозволяє обґрунтувати ступінь тяжкості клінічного перебігу ХП, а також має бути врахована при формуванні програми лікування пацієнтів.

Продолжение на стр. 51.

Л. С. Бабінець, д. мед. н., професор, завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики — сімейної медицини, І. М. Галабіцька, здобувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики — сімейної медицини, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Патогенетичні аспекти клінічного перебігу хронічного панкреатиту: роль про- і антиоксидантного статусу

Продолжение. Начало на стр. 49.

Таблиця 1. Стан показників ОС-АОЗ у хворих на ХП у залежності від тяжкості клінічного перебігу			
Показник ОС-АОЗ	Група дослідження		
	Група контролю (n=20)	I група (n=22)	II група (n=13)
МА, ммоль/л	2,810±0,095	4,012±0,094*	5,841±0,065**
СОД, ум. од.	62,15±2,85	51,43±0,77*	43,16±1,37**
Каталаза, %	17,48±0,77	15,71±0,43*	13,97±0,78**
SH-групи, ммоль/л	68,50±2,13	55,43±1,93*	44,04±1,29**
Церулоплазмін, мг/л	245,6±2,6	371,8±3,1*	457,1±4,1**
Токоферол, мкмоль/л	113,04±3,24	82,07±1,43*	59,52±1,73**
Ретинол, мкмоль/л	1,61±0,10	1,02±0,09*	0,67±0,21**
Аскорбінова кислота, мг/л	10,26±0,14	8,41±0,08*	3,23±0,16**
Примітка: * — достовірність різниць показників стосовно групи контролю (p<0,05); ** — достовірність різниць показників II клінічної групи стосовно I групи (p<0,05).			

Мета дослідження — оцінити прооксидантний і антиоксидантний статуси хворих на хронічний панкреатит в залежності від тяжкості клінічного перебігу захворювання.

Було обстежено 35 амбулаторних пацієнтів з ХП у фазі стійкої або нестійкої ремісії. Вік хворих від 25 до 74 років, чоловіків було 17, жінок — 18. Контрольну групу склали 20 здорових людей. Діагноз верифікували за загальноприйнятими у клініці критеріями згідно із сучасним клінічним протоколом.

Хворих було розділено на 2 групи за ступенем тяжкості перебігу захворювання, який оцінювали за кількістю загострень на рік та можливістю їх медикаментозної корекції. При легкому перебігу ХП — загострення трапляються не більше 2 разів на рік, піддаються лікуванню за 3-14 днів, період ремісії може становити до 1 року. При середньому ступені ХП — загострення бувають 2-3 рази на рік, але перебігають без ускладнень, хоча тривалість ремісії значно скорочується. Тяжкий ступінь ХП супроводжується розвитком загострень частіше 3 разів на рік, може супроводжуватись ускладненнями, тяжко піддається медикаментозній корекції (більше місяця), іноді рецидиви повністю не купіруються, а лише тимчасово вгамовується біль. У 22 (62,86%) пацієнтів: 10 (28,57%) чоловіків та 12 (34,29%) жінок — спостерігався легкий перебіг ХП. У 10 (28,57%) хворих: 6 (17,14%) чоловіків та 4 (11,43%) жінок — відмічався перебіг середнього ступеня, а в 3 (8,57%) людей: 1 (2,86%) чоловіка та 2 (5,71%) жінок — тяжкий перебіг ХП. До I групи увійшли пацієнти з легким перебігом ХП, до II групи — пацієнти з перебігом середньої тяжкості та тяжким ХП.

Під час аналізу результатів проведених досліджень було встановлено, що рівень МА у I групі хворих був достовірно вищий за контрольний і становив 4,012±0,094 ммоль/л. У II групі пацієнтів із ХП середнього ступеня тяжкості рівень МА був вищий порівняно з I та контрольною групами. Таким чином, ОС за показником МА посилювався у хворих з поглибленням клінічного перебігу ХП (табл. 1).

Активність АОЗ оцінювали за рівнями антиоксидантів ферментного складу (СОД і каталази), а також АОЗ неферментного складу за станом тіольних (SH) груп, токоферолу, ретинолу та аскорбінової кислоти. Рівень цих речовин (дані у табл. 1) був знижений у всіх групах пацієнтів у порівнянні з контролем. Дефіцит АОЗ поглиблювався

при більш тяжкому перебігу ХП, що констатувало предикторну роль зниження рівня АОЗ на прогресування ХП. Також це засвідчило дефект трофологічного статусу у вітамінній складовій (токоферол, ретинол, аскорбінова кислота) при прогресуванні ХП і наявність взаємозалежності трофологічного статусу пацієнтів і стану АОЗ.

Концентрація церулоплазміну у крові хворих була достовірно вищою у II групі у порівнянні з I, що може свідчити про наявність торпідного запального процесу при ХП, оскільки церулоплазмін є також індикатором запалення.

Висновок

1. При хронічному панкреатиті у хворих було встановлено стан персистуючого ОС за рівнем малонового альдегіду, який перебігав на тлі зниженого рівня антиоксидантів ферментного та неферментного складу (p<0,05).
2. Дефіцит АОЗ поглиблювався при більш тяжкому перебігу ХП, що констатувало предикторну роль зниження рівня АОЗ на прогресування ХП.
3. Було встановлено дефект трофологічного статусу у вітамінній складовій (токоферол, ретинол, аскорбінова кислота; p<0,05) при прогресуванні ХП і наявність взаємозалежності трофологічного статусу пацієнтів і стану АОЗ.

Література

1. Бабінець Л. С. Ентеропанкреатичний синдром і його вплив на трофологічні порушення при хронічному панкреатиті / Л. С. Бабінець, Ю. Я. Коцаба, О. В. Денефіль // Гастроентерологія. — 2013. — № 4. — С. 61-65.
2. Бабінець Л. С. Роль про- та антиоксидантного статусу і тютюнопаління у формуванні трофологічних розладів при хронічному панкреатиті поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень / Л. С. Бабінець, О. С. Квасніцька // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2012. — № 4. — С. 6-7.
3. Бабінець Л. С. Оксидативний стрес і система антиоксидантного захисту в патогенезі формування терапевтичної патології / Л. С. Бабінець, І. М. Галабіцька // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. — 2013. — № 1. — С. 7-10.
4. Babinets L. S. Pathogenetic substantiation of trophologic impact of complex therapy of chronic pancreatitis / L. S. Babinets, I. M. Halabitska, K. Y. Kytsai // Journal of Health Sciences. — 2014. — Vol. 4. — № 16. — С. 272-275.
5. Владимирова Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологической мембране. — Терап. архив. — 2007. — № 6. — С. 62-65.
6. Масик Н. П. Роль перекисного окиснення ліпідів у патогенезі системних проявів у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / Н. П. Масик // Biomedical and biosocial anthropology. — 2008. — № 10. — С. 17-21.

БАРОЛ

Рабепразол натрію (капсули кишковорозчинні) 10 мг та 20 мг №30

Потужна та швидка кислотосупресивна дія вже з перших хвилин

Стабільний контроль оптимального рівня рН протягом 24 годин



**ШВИДКІСТЬ
ВИРІШУЄ ВСЕ!**



**ЗНОВУ
в
УКРАЇНІ!**



Мега Лайфсайенсіз
Паблік Компані ЛТД



РП МОЗ України № UA4467/01/01 від 01.03.2011 р.
РП МОЗ України № UA/4467/01/02 від 01.03.2011 р.

Інформація призначена для лікарів
для використання у професійній діяльності

В.Ю. Приходько, д. мед. н., професор; **Д.Ю. Морєва**, кафедра терапії і геріатрії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Особливості перебігу застроезофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів з серцево-судинною патологією. Роль емпіричної кислотосупресивної терапії рабепразолом в діагностиці та лікуванні ГЕРХ

Застроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) посідає провідне місце за поширеністю серед захворювань шлунково-кишкового тракту. Офіційну статистичну реєстрацію ГЕРХ в Україні розпочато з 2009 року, однак інформація щодо захворюваності ще не є повною. Наразі відомо, що поширеність цієї патології становить 10 випадків на 1000 населення [5], що суттєво менше, ніж в європейських країнах. За даними анкетування, поширеність ГЕРХ в організованій популяції дорослих становить у середньому 30% (25,1% у чоловіків, 39,1% у жінок), при цьому щоденні скарги на печію висловлюють 3,3%, щотижневі – 17,3%; атипові скарги (на нічні кардіалгії, кашель, задиху) мають 7,8-13% опитаних без суттєвої залежності від статі, але зі зростанням частоти атипових скарг з віком. Аналіз епідеміологічних даних свідчить, що поширеність ГЕРХ в Україні становить 11,1%.

Діагноз ГЕРХ передбачає виокремлення трьох основних форм захворювання: ерозивної (ЕРХ), на долю якої припадає близько 37% усіх випадків захворюваності; неерозивної (НЕРХ), яка складає основну частину в структурі ГЕРХ (60%), і стравоходу Баррета (3% хворих на ГЕРХ) [3, 8].

Існує прямий зв'язок між віком пацієнтів з ГЕРХ та клінічними проявами захворювання з тенденцією до зростання частоти атипових проявів ГЕРХ (некардіального болю, перебоїв у роботі серця, хронічного кашлю) зі збільшенням віку пацієнтів [1, 6, 10]. Дослідження останніх років демонструють почастішання виявлення пацієнтів з поєднаною патологією: у 40% пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) є проблеми з гастро-езофагеальною зоною, а 62,7% хворих з гастроентерологічною патологією мають ураження серцево-судинної системи, зокрема, хронічну ішемічну хворобу серця. Існують дані, що серед пацієнтів з атиповими проявами ГЕРХ превалюють пацієнти з болями в грудній клітці некардіального генезу, зокрема, у 10-15% випадків єдиним проявом ГЕРХ є біль в грудній клітці, який має схожі клінічні характеристики з болем коронарної природи [2, 4]. Клінічні прояви ГЕРХ у літніх людей можуть бути виключно позастравохідними: кардіальними й легеневиими.

Складність діагностики ІХС полягає в тому, що у 30% пацієнтів зі скаргами на біль в ділянці серця коронарні артерії не змінені. У цих випадках необхідне додаткове дослідження для діагностики джерела болю, у тому числі патології стравоходу. Звісно, поєднання ГЕРХ та ІХС вимагає від лікаря гарної обізнаності в проблемі позастравохідних проявів ГЕРХ і застосування тесту з інгібіторами протонної помпи (ІПП) для виключення впливу ГЕРХ на перебіг кардіологічного захворювання. Значна схожість за характером, локалізацією, іррадіацією пояснюється спільністю іннервації серця та стравоходу. За результатами клінічних досліджень, ГЕРХ посідає друге місце (після ІХС) серед причин болювого синдрому в грудній клітці, хоча реальна частота його в різних популяціях невідома. Такий біль у грудній клітці потребує диференційної діагностики ІХС з використанням високоефективних та інвазивних технологій. Так, щороку майже 600 тис. американців проводять коронароангіографію з приводу загрудинного болю, при цьому у 10-30% обстежених не виявляють суттєвих змін.

Діагностика ГЕРХ часто здійснюється тільки на основі ендоскопічних методів дослідження. Це зовсім неправильно, оскільки у 60% випадків перебіг ГЕРХ є ендоскопічно негативним (спеціаліст з ендоскопії описує незмінену слизову стравоходу, хоча застроезофагеальний рефлюкс може бути вираженим), але саме за цього варіанту найчастіше спостерігається атипова (частіше – кардіальна) симптоматика, яка суттєво погіршує якість життя пацієнтів. Водночас у людей літнього віку ГЕРХ може поєднуватися з ІХС (частота поєднань та супутніх умов потребує подальшого дослідження). Патологічні механізми ГЕРХ, окрім того, що мають негативний вплив на перебіг ІХС, можуть відігравати роль тригерного фактору, який провокує виникнення нових нападів стенокардії. Результати одночасного 24-годинного рН- та ЕКГ-моніторингу підтверджують запропоновану раніше концепцію вісцеро-вісцеральних рефлексів у патогенезі рефлексорної стенокардії. Беручи до уваги те, що у хворих з ізольованою ГЕРХ подібних змін не спостерігалось, можна

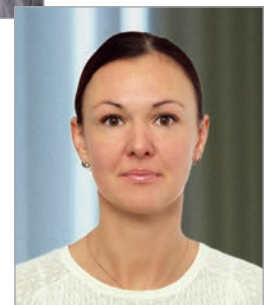
припустити, що при ІХС з'являються умови, за яких малі подразники, які йдуть від патологічно зміненого стравоходу, провокують больові напади. У цьому разі відокремлення стравохідного компонента болю та його адекватна корекція різко полегшують перебіг ІХС та, відповідно, якість життя хворих. Близькість до серця, спільність іннервації здатні у разі переповнення шлунка, патології стравоходу за типом вісцеро-вісцеральних рефлексів провокувати аритмії, імітувати ІХС.

Поєднання ІХС та ГЕРХ характеризується взаємообтяжувальним впливом та частими атиповими проявами кожного з цих захворювань. Дослідження показали, що у 86,2% хворих на ІХС у поєднанні з ГЕРХ виявлені порушення ритму і у 74,5% – депресія сегмента ST. У людей літнього віку із супутньою ІХС рефлюксна хвороба має атиповий перебіг, подібний больовий синдром, і при цьому відсутній паралелізм між клінічними, ендоскопічними та морфологічними проявами хвороби. Синдром взаємного обтяження при поєднаному перебігу ГЕРХ та ІХС обумовлений тим, що патологічний гастро-езофагеальний рефлюкс запускає низку патогенетичних механізмів, які ініціюють дестабілізацію коронарного кровотоку, ішемію міокарда. Останніми роками з'явилися повідомлення про зв'язок коронарного синдрому Х (КСХ) та застроезофагеальної рефлюксної хвороби. Деякі автори розглядають КСХ як позастравохідний прояв ГЕРХ. У хворих на КСХ з діагностованою ГЕРХ стенокардія напружи більш високого функціонального класу зустрічалася значно частіше, але головна відмінність полягала в тому, що гострі інфаркти міокарда в анамнезі у хворих з КСХ без ГЕРХ зустрічалися втричі рідше, ніж у пацієнтів з поєднаним перебігом КСХ та ГЕРХ. Слід також відзначити рефрактерність до антиангінальної терапії, терапії інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністами рецепторів ангіотензину II пацієнтів з КСХ у поєднанні з ГЕРХ. Усім пацієнтам з КСХ проводили пробу з ІПП. Результати дослідження дозволили виявити ГЕРХ при КСХ за наявності стійкої печії у 24% хворих, ерозії за даними ЕГДС – у 17%, за даними добової рН-метрії – у 22%, за позитивною пробюю з ІПП – у 33%. Патологія верхнього відділу ШКТ може призводити до функціональних порушень серцево-судинної системи, які виникають опосередковано через вегетативну нервову систему. Більшість клінічних проявів вегетативної дисфункції, включаючи зміни синусового ритму й ектопічні аритмії, залежить від дисбалансу вегетативних впливів. Так, не викликає сумнівів значна роль нейровегетативних впливів на серце, які за їх дисбалансу спричиняють виникнення пароксизмальних фібриляцій передсердь (ФП) та підтримують їх. ГЕРХ може бути пусковим механізмом каскаду патологічних процесів, які ініціюють дестабілізацію коронарного кровотоку та ішемію міокарда за рахунок вісцеро-кардіального рефлексу, що реалізується через рефлексорну стенокардію і стає приводом для диференційної діагностики загрудинного болю.

35-70% хворих із захворюванням стравоходу ставиться помилковий діагноз ІХС, і навпаки, у 50% хворих на ІХС захворювання стравоходу залишається недиагностованим. За деякими даними, у людей віком від 60 до 74 років пік частоти епізодів печії або регургітації спостерігається два і більше разів на тиждень, у зв'язку з чим поєднання ГЕРХ та стенокардії є поширеною клінічною ситуацією. Крім того, у цій же віковій групі позастравохідні прояви ГЕРХ відзначаються достовірно частіше (до 60%), аніж



В.Ю. Приходько



Д.Ю. Морєва

у молодих хворих, і характеризуються превалюванням кардіальної симптоматики.

Аналіз показав і стійкий взаємозв'язок між наявністю ГЕРХ та частотою пароксизмів ФП. Після врахування таких факторів ризику, як стать, вік, расова приналежність, а також більш жорстких предикторів розвитку ФП (ІХС, кардіоміопатія, дефект міжпередсердної перетинки), ГЕРХ, як і раніше, мала чіткий взаємозв'язок з підвищенням ризику розвитку ФП (95% довірчий інтервал 1,02-1,13).

Таким чином, набуває актуальності проблема своєчасної діагностики ГЕРХ як для диференціювання з ІХС, так і для підтвердження коморбідності цих двох хвороб, що дасть лікарю змогу правильно обрати терапевтичні стратегії (із застосуванням кислотосупресорної терапії – ІПП). Проблема відсутності «золотого стандарту» діагностики ГЕРХ та превалювання ендоскопічно негативних форм захворювання спонукають до пошуку більш простих та уніфікованих методик діагностики ГЕРХ. У таких випадках за відсутності тривожних ознак на перший план виступають неінвазивні методики, такі як анкетування пацієнтів та застосування емпіричної кислотосупресивної терапії у вигляді діагностичного тесту з інгібіторами протонної помпи (тест з ІПП). Іншим спірним питанням є строки застосування даного тесту у разі типових та позастравохідних проявів ГЕРХ. За класичної симптоматики тест з ІПП триває два тижні, у пацієнтів з позастравохідними проявами чітких строків застосування тесту не визначено, але він потребує достовірно більше часу. Якщо протягом одного місяця лікування регресу симптомів не відбувається, з'являється необхідність продовження діагностичного пошуку [5, 7, 11].

Власні дослідження. У рамках дослідження були обстежені 50 хворих з артеріальною гіпертензією 1-го та 2-го ступеня в поєднанні з хронічною ІХС, 30 з яких із наявною супутньою ГЕРХ були виділені в основну групу. З 30 пацієнтів основної групи у 12 діагностовано ендоскопічно позитивний варіант захворювання, представлений рефлюкс-езофагітом ступеня А за Лос-Анджелеською системою класифікації (LA Classification System), а у 18 – ендоскопічно негативний варіант, для якого характерні незначні зміни слизової стравоходу та типову симптоматику ГЕРХ, виявлену під час опитування та за даними анкетування.

Усіх пацієнтів було опитано за анкету GerdQ. Опитувальник містив 6 запитань, кожне з яких оцінювалося максимум у 3 бали. Якщо підсумковий бал дорівнював 8 та більше, значить, у пацієнта висока вірогідність наявності ГЕРХ [9]. Як видно з таблиці 1,

Продовження на стор. 54.

В.Ю. Приходько, д. мед. н., професор; Д.Ю. Морєва, кафедра терапії і гериатрії
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Особливості перебігу застроезофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів з серцево-судинною патологією. Роль емпіричної кислотосупресивної терапії рабепразолом в діагностиці та лікуванні ГЕРХ

Продовження. Початок на стор. 53.

навіть за відсутності змін слизової стравоходу у хворих були типові симптоми ГЕРХ, про що свідчить кількість балів – 11 проти 13 (недостовірні різниця) у осіб з ендоскопічно позитивною ГЕРХ.

Типові симптоми, на які звертали увагу хворі, наведені в таблиці 2. Симптоми оцінювалися протягом одного тижня максимум у 3 бали, що означало високу вираженість симптому, мінімум у 0 балів, що свідчило про відсутність симптому. У таблиці наведено середні значення по групі за кожним симптомом. Як видно з таблиці, за наявності ерозивної ГЕРХ у хворих як вдень, так і вночі була більш виразною печія і вони частіше використовували антациди для її зменшення. А от відчуття нудоти і виникнення відрижки були однаково виразні.

Результати анкетування GerdQ продемонстрували пряму залежність між формою ГЕРХ та бальною оцінкою симптомів. Пацієнти з ерозивними формами ГЕРХ мали найвищий середній бал за класичними симптомами гастроєзофагеального рефлюксу, тоді як пацієнти з неерозивними формами мали дещо нижчі показники за відповідними пунктами.

Усі пацієнти незалежно від форми ГЕРХ отримували лікування ІПП – рабепразолом (Барол) у дозі 20 мг двічі на добу за 40 хвилин до їжі як тест-терапію, яка тривала протягом двох тижнів у рамках стаціонарного лікування. Упродовж цього періоду кожного дня здійснювалася оцінка вихідних симптомів захворювання. У тих

випадках, коли скарги пацієнта обмежувалися лише типовою симптоматикою ГЕРХ та мав місце регрес симптомів, пацієнту рекомендувався амбулаторний прийом рабепразолу (Барол) у дозі 20 мг двічі на добу за 40 хвилин до їжі протягом 8 тижнів. У разі наявності окрім типових симптомів ГЕРХ, позастравохідних проявів захворювання пацієнтам було рекомендовано лікування препаратом Барол у дозі 20 мг двічі на добу за 40 хвилин до їжі протягом 12 тижнів з подальшим контролем симптоматики.

Саме рабепразол (Барол) був обраний як тестовий ІПП завдяки швидкій кислотосупресивній дії. Так, відомо, що застосування для теста з ІПП рабепразолу (замість омепразолу) у дозі 20 мг на добу дозволяє скоротити період тестування з 2 тижнів до 7 днів, а першу оцінку – до 1-3 днів за рахунок більш швидкого настання максимального антисекреторного ефекту.

Рандомізоване дослідження з порівняння ефективності омепразолу в дозі 20 мг і рабепразолу в дозі 20 мг один раз на день для лікування ерозивної ГЕРХ (X. Xia, H. Wang, 2013) показало, що за 8 тижнів рабепразол продемонстрував переваги перед омепразолом щодо зменшення симптомів за однакової переносимості препаратів і відсутності різниці в динаміці ендоскопічної картини [12]. Цей факт був для нас особливо важливим, тому що саме зменшення позастравохідних симптомів у хворих з ГЕРХ було важливою складовою очікуваних результатів. Водночас у дослідженні ефективності різних ІПП при езофариті (A. Pilotto, F. Marilisa, L. Gioacchino, 2007) у літніх хворих рабепразол і пантопразол виявилися значно дієвішими за омепразол при лікуванні езофагіту й ефективніше за омепразол або лансопразол полегшували симптоми [13].

Отримані впродовж 15-денного курсу лікування ІПП рабепразолом в дозі 20 мг двічі на добу за 40 хв до їжі результати, наведені в таблиці 3, продемонстрували, що зі 100% пацієнтів зі скаргами на прояви денної печії при ерозивних формах ГЕРХ у 60% симптоматика мала тенденцію до регресу з 4 по 7 день лікування,

у 16% ця тенденція спостерігалася з 0 по 3 день лікування, 8% пацієнтів відзначали полегшення симптомів з 8 по 11 день і лише 16% не помітили жодних змін. Таким чином, за два тижні лікування у 84% хворих зникла денна печія, а у всіх 100% – нічна.

У групі пацієнтів з неерозивними формами ГЕРХ результати виявилися дещо інакшими: основний відсоток пацієнтів (33%) припадає на групу з регресом симптомів на 4-7 дні лікування, друге місце з 25% посідає група хворих, стан яких не змінився протягом 15 днів лікування, і третє місце з однаковим результатом 17% мають пацієнти з регресом симптомів на 0-3 та 8-11 дні лікування. Отже, 75% пацієнтів з НЕРХ мали позитивну реакцію на лікування ІПП рабепразолом у дозі 20 мг двічі на добу за 40 хв до їжі протягом 15 днів лікування та 84% пацієнтів з ЕРХ також продемонстрували позитивну відповідь на лікування ІПП.

Атипові прояви ГЕРХ оцінювалися за некардіальним боєм у грудній клітці. Усі пацієнти з ГЕРХ до початку лікування піддавалися оцінці згідно з візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Вираженість больового синдрому в грудній клітці оцінювалася за шкалою від 0 до 100 мм.

Як видно з таблиці 4, вираженість болю в грудній клітці у більшості хворих була помірною (30-60 мм за шкалою ВАШ). При цьому не спостерігалася суттєвої різниці між хворими з НЕРХ і ЕРХ за тяжкістю позастравохідних проявів хвороби.

У групі пацієнтів з ерозивними формами ГЕРХ максимальний процент хворих з регресом симптомів за некардіальним боєм у грудній клітці припадає на 4-7 день лікування. Зменшення симптомів у період з 0 по 3 день лікування відзначають 20% пацієнтів з ерозивною ГЕРХ та 17% – з НЕРХ, на 8-11 день – ще 10% пацієнтів з ерозивною ГЕРХ та 17% – з НЕРХ. Відсутність будь-якого полегшення болю в грудній клітці в період 15-денного лікування засвідчили 20% пацієнтів з ерозивною ГЕРХ та 25% – з НЕРХ. Слід зазначити, що позастравохідні прояви ГЕРХ важче піддаються корекції порівняно з типовими стравохідними (печією). Якщо печія повністю зникла у 84% хворих за два тижні лікування рабепразолом (Барол), то біль у грудній клітці зник у 80% хворих з ЕРХ. При НЕРХ контроль симптомів був досягнутий у 75%. Отриманий результат свідчить про досить високу клінічну ефективність рабепразолу (Барол). Наразі відомо про швидкий вплив препарату на рівень кислотності шлунку і загоєння ерозивних дефектів в стравоході і шлунку. Але ж симптоми ГЕРХ, зокрема позастравохідні, дуже важко піддаються корекції. Неабияку роль у цьому можуть відігравати рефлекторні «хибні кола» на тлі тривалої патологічної стимуляції нижньої третини стравоходу рефлюктом, тривожно-депресивні розлади. Тому корекція позастравохідних кардіальних проявів ГЕРХ, безумовно, потребує більше часу і комплексного підходу із застосуванням не тільки ІПП, а й прокінетиків, заспокійливих препаратів і антидепресантів, а за потреби – й антацидів. Проте в таких випадках слід віддавати перевагу найшвидшим і найпотужнішим базовим кислотосупресивним препаратам, яким і є рабепразол.

Література

1. Бабак М.О. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба в поєднанні з ожирінням: клініко-патогенетичні особливості, епідеміологічний аналіз та прогнозування перебігу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к. мед. н.: спец. 14.01.02 «внутрішні хвороби» / М.О. Бабак. – Луганськ, 2011. – 27 с.
2. Беленков Ю.Н. Ишемическая болезнь сердца и рефлюкс-эзофагит: сложности дифференциальной диагностики и лечения больных / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, А.О. Юсупова, М.В. Кожевникова // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 1 (40). – С. 13-19.
3. Комаров Ф.И. Руководство по гастроэнтерологии / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. – М.: МИА, 2010. – 859 с.
4. Осадчук М.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как мультидисциплинарная патология / М.А. Осадчук, А.А. Свистунова, М.М. Осадчук, И.Н. Николаенко // Поликлиника. – 2013. – № 4 (3). – С. 88-96.
5. Харченко Н.В. Гастроэзофагеальная рефлюксна хвороба. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах / Н.В. Харченко, О.Я. Бабак, П.Д. Фомін та ін. – Київ, 2013. – 31 с.
6. Chih-Hsun Y. Atypical Symptoms in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease / Y. Chih-Hsun, L. Tso-Tsai, C. Chien-Lin // Journal of Neurogastroenterology and Motility. – 2012. – Vol. 18. – P. 287-283.
7. Flook N. Approach to managing undiagnosed chest pain / N. Flook, P. Unge, L. Agreus et al. // Canadian Family Physician. – 2007. – Vol. 53. – P. 261-266.
8. Giacchino M. Distinction between patients with non-erosive reflux disease and functional heartburn / M. Giacchino, V. Savarino, E. Savarino // Annals of Gastroenterology. – 2013. – Vol. 26. – P. 283-289.
9. Jonasson C. Validation of the GerdQ questionnaire for diagnosis of gastroesophageal reflux disease / C. Jonasson, B. Wernersson, D.A. Hoffatal // Aliment Pharmacol Ther. – 2013. – Vol. 37. – P. 564-572.
10. Min Y.W. Prevalence of Extraesophageal Symptoms in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease: A Multicenter Questionnaire-based Study in Korea / Y.W. Min, S.W. Lim, J.H. Lee, H.L. Lee et al. // Journal of Neurogastroenterology and Motility. – 2014. – Vol. 20. – P. 87-93.
11. Thomson A. Impact of PPIs on patient focused symptomatology in GERD / A. Thomson // Therapeutics and Clinical Risk Management. – 2008. – Vol. 4. – P. 1185-1200.
12. Xia X. Gastroesophageal Reflux Disease Relief in Patients Treated with Rabeprazole 20 mg versus Omeprazole 20 mg: A Meta-Analysis esophagitis / X. Xia, H. Wang // Gastroenterology Research and Practice. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1687-16121.
13. Pilotto A. Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients / A. Pilotto, F. Marilisa, L. Gioacchino et al. // WJG. – 2007. – Vol. 13. – P. 4467-4472.

И.А. Зайцев,¹ Д.С. Паниева²

А.Б. Архипенко, И.А. Боброва, А.Е. Бондарь, О.Б. Ворожбит, Б.А. Герасун, О.А. Голубовская, И.Я. Господарский, Е.И. Григоренко, В.А. Гудзь, О.Н. Домашенко, Т.А. Егорова, А.А. Заплотная, О.В. Иванова, Д.П. Ипатова, Ж.А. Карюк, И.А. Киселик, И.И. Копылюк, Г.Ф. Ковальская, Т.В. Костыненко, М.В. Левченко, С.В. Логвиненко, Л.В. Ляшко, Г.А. Мартынюк, В.А. Мирошниченко, В.А. Мозговая, Е.В. Мульченко, Е.Н. Никулина, О.Г. Пшеничная, В.Д. Резникова, В.В. Рябиченко, И.В. Соляник, Ю.М. Степанов, Д.Е. Телегин, Н.М. Прикуда, В.Д. Ткаченко, С.И. Ткачук, В.С. Топольницкий, Е.В. Царева, Е.Е. Чавыкина, Н.Д. Чемиш, О.В. Черниковская, Е.О. Шаповал, Я.И. Шаповалова, Н.В. Шепилева

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев²Национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

Эффективность и безопасность использования боцепревира в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином для лечения больных гепатитом С: украинский опыт

Вирусный гепатит С (ГС) представляет серьезную проблему современного здравоохранения. По разным данным, вирусом гепатита С (HCV) во всем мире инфицировано от 170 до 200 млн человек [1]. Не менее чем у 25-30% из них разовьется цирроз печени, а у 10% – гепатоцеллюлярная карцинома [2, 3]. В Украине HCV инфицировано не менее 3% населения [4]. Примерно половина пациентов (46%) имеют начальные стадии заболевания печени (F0-F1 по шкале METAVIR, около трети (31%) – терминальные (F3-F4). Не менее 50% пациентов инфицировано 1-м генотипом вируса, что предполагает меньшие шансы на излечение при современной противовирусной терапии (ПВТ), чем у больных со 2-м или 3-м генотипом [5].

В течение многих лет основным препаратом для лечения хронического ГС (ХГС) был интерферон (ИФН). Вначале использовались линейные формы ИФН, затем – пегилированные (Пэг-ИФН) в комбинации с рибавирином (РБВ), долгое время остававшиеся золотым стандартом в лечении ХГС. Последняя схема позволяла добиться излечения у 75,7-82,5% инфицированных 2/3 генотипом вируса и только у 41,7-52% больных, у которых ХГС был вызван 1-м генотипом вируса [6-8]. В 2011 г. в Европе и США, а позже – и в Украине, был зарегистрирован боцепревив (Боц) – первый противовирусный препарат прямого действия – ингибитор вирусной NS3/4-протеазы, предназначенный для лечения больных, инфицированных 1-м генотипом вируса. Комбинация Пэг-ИФН и РБВ (далее – ПР) с Боц позволила увеличить вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) на 20-30% как у пациентов, ранее не получавших лечения, так и у пациентов, не ответивших на предшествующий курс терапии [9-11].

В данной статье обобщен первый опыт использования ПР в комбинации с Боц (ПР/Боц) в реальной клинической практике при лечении больных ГС в Украине.

Материалы и методы

Исследование базируется на анализе клинко-эпидемиологических и лабораторных данных о 108 пациентах с ХГС, инфицированных 1-м генотипом вируса, которые получали комбинированную терапию ПР/Боц.

Включение пациентов в исследование проводилось лечащими врачами из всех регионов Украины путем внесения деперсонифицированных данных в специально разработанную форму, содержащую сведения демографического характера (пол, возраст) и данные о заболевании: предполагаемое время и механизмы инфицирования, проводившаяся ранее противовирусная терапия и ее результаты, активность и стадию заболевания (по результатам инвазивных или неинвазивных тестов, наличию клинически очевидных признаков цирроза). Сведения о лечении включали данные об использованном Пэг-ИФН (α -2a или α -2b), длительности приема РБВ и Боц на момент заполнения регистрационной формы, принятой дозе препаратов по отношению к курсовой (таким образом оценивались «потери», связанные со снижением дозы с целью коррекции побочных эффектов).

Большую часть обследованных составили мужчины (69,4%). Средний возраст включенных в исследование пациентов был $43,6 \pm 0,95$ лет без статистически значимой разницы между мужчинами и женщинами.

У 84 (77,8%) больных средняя продолжительность заболевания, установленная на основании эпидемиологических данных, составила $8,6 \pm 0,5$ лет (диапазон: 1-20 лет). Большая часть пациентов (63,8%) назвала в качестве возможной причины инфицирования



Рис. 1. Удельный вес различных путей инфицирования у обследованных больных

ятрогенные факторы и гемотрансфузии, 11,1% – немедицинские парентеральные вмешательства, внутривенное введение наркотиков и половой путь инфицирования. У каждого четвертого пациента выяснить путь инфицирования не удалось (рис. 1).

Сопутствующие заболевания, которые могли повлиять на результаты лечения, выявлены в 36 (33,3%) случаях. Жировая болезнь печени была диагностирована у 29 больных, из них у 3 (2,8%) – вследствие употребления алкоголя и у 16 (14,8%) – в результате метаболических нарушений. У 2 (1,9%) больных нельзя было исключить сопутствующий лекарственный гепатит. Среди включенных в исследование не было ни одного человека, коинфицированного другими гепатотропными вирусами и/или ВИЧ.

Всем пациентам перед включением в исследование выполнялась биопсия печени или неинвазивные тесты, ее заменяющие. У 6 (5,6%) больных фиброз отсутствовал. Стадия F1 диагностирована у 23 (21,3%), F2 – у 29 (26,9%), F3 – у 31 (28,7%) и F4 – у 19 (17,6%) больных. В большинстве случаев (50 пациентов – 46,3%) отмечалась умеренная (A2) активность гепатита. У 3 (2,8%) больных признаков активности заболевания выявлено не было, у 16 (14,8%) – активность была минимальной, у 31 (28,7%) – высокой. Тяжелый фиброз и цирроз у мужчин встречались в 4,5 раза чаще, чем у женщин ($\chi^2=6,92$, $p=0,0085$). Разница в активности гепатита была не столь очевидна: минимальная активность у женщин выявлена в 26% и у мужчин – в 16% случаев ($\chi^2=1,35$, $p=0,2449$).

Минимальное повышение активности трансаминаз до начала лечения (меньше 3-х верхних границ показателя в норме – ВГПН) выявлено у 41,6%, умеренное (от 3 до 10 ВГПН) – у 51,9% и высокое (более 10 ВГПН) – у 6,5% пациентов. Как видно из рисунка 2, классификация активности гепатита по АЛТ некорректна: число больных с высокой степенью активности по данным биопсии/АктиТеста оказывается заниженным более чем в 4 раза при классификации активности по АЛТ. И, что еще хуже, число пациентов с минимальной степенью активности при ее оценке по АЛТ завышается более чем вдвое.

Вирусная нагрузка у женщин оказалась выше, чем у мужчин (5345413 ± 2866116 и 1763708 ± 561553 МЕ/мл, соответственно). У 54 (50%) пациентов вирусная нагрузка превышала 400 тыс. МЕ/мл, из них у 44 – превышала 800 тыс. МЕ/мл. В среднем в исследуемой группе пациентов она могла быть охарактеризована как высокая (2858118 ± 963094 МЕ/мл). Все больные имели 1b генотип вируса.

У 62 (57,4%) больных лечение проводилось впервые (ранее не получали противовирусной терапии), в 25 (23,1%) случаях имел место рецидив после проведенной в прошлом комбинированной терапии ПР. У 21 (19,4%) пациента отсутствовал ответ на предшествующий курс терапии.

Длительность тройной терапии определялась ответом на лечение и наличием у больного признаков тяжелого фиброза/цирроза печени (F3/4 по данным биопсии или неинвазивных методов, а также наличие клинически очевидного цирроза).

Вирусологический ответ в процессе терапии оценивался на 4, 8, 12, 24, 28-й неделе лечения у пациентов, лечившихся впервые или с рецидивом после предшествующего курса терапии, а также на 36, 48-й неделе – у больных с тяжелым фиброзом/циррозом, у ранее не ответивших на лечение пациентов и у пациентов с позитивной РНК HCV на 8-й неделе тройной терапии.

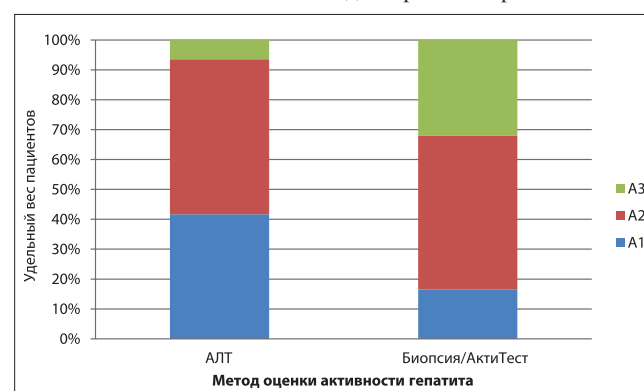


Рис. 2. Классификация активности гепатита на основании измерения АЛТ и оценки результатов биопсии/АктиТеста



И.А. Зайцев

УВО оценивали по отсутствию РНК HCV через 24 недели после прекращения терапии.

Из побочных эффектов регистрировали цитопенический синдром (анемию, лейкопению, тромбоцитопению), развитие сыпи и дисгевзию.

Поскольку часть включенных в исследование пациентов продолжала терапию или еще не завершила период 24-недельного наблюдения после окончания лечения, число наблюдений, соответствующих неделям исследования, было различным (табл. 1).

Полученные данные были систематизированы и статистически обработаны. Кроме того, использовалась описательная статистика, анализ таблиц сопряженности признаков, логистическое моделирование.

Результаты исследования

Эффективность ПВТ у пациентов, ранее не получавших лечения

Из 62 ранее не получавших лечения пациентов полные данные (включая период наблюдения в течение 6 мес после окончания лечения) имелись у 32. Из них были исключены из исследования до его окончания 7 больных (11,3% от 62): по причине неэффективности терапии – 5 пациентов (у 4 развился вирусологический прорыв на 16 (1) и 24 (3) неделе терапии; у одного пациента вирус определялся на 12 неделе терапии, в связи с чем лечение также было прекращено), один пациент выбыл на 16-й неделе по не связанному с лечением причинам, еще один прекратил терапию в связи с развитием полинейропатии. Все 25 пациентов, завершивших лечение, имели отрицательный результат обследования на РНК HCV. Через 6 мес у 2 (8,7%) развился рецидив болезни. Таким образом, частота достижения УВО у пациентов, ранее не получавших лечения, составила 71,9% (табл. 2).

Из числа упомянутых больных 18 получали лечение в течение 28 недель, трое – в течение 40 недель (у одного имел место цирроз печени, у 2 причины большей продолжительности лечения не очевидны) и 4 – в течение 48 недель (у 3 – результаты тестирования на наличие вируса на 8-й неделе лечения были положительными, у 1 – причины большей продолжительности лечения были не очевидны).

Частота УВО у пациентов, принимавших лечение в течение 28 недель, составляла 80%, а частота рецидивов – 12,5%.

УВО развивался несколько чаще, а частота рецидивов была меньше у пациентов с легким/умеренным фиброзом и низкой вирусной нагрузкой. Интересно, что у ранее не получавших терапию больных, завершивших лечение и имеющих данные о последующем наблюдении в течение 6 мес, не было ни одного, у кого бы развился быстрый вирусологический ответ (БВО) (роль БВО как предиктора ответа на лечение подробно рассматривается далее).

Эффективность ПВТ у больных, не ответивших на предшествующий курс лечения

Из 46 больных, ранее получавших лечение, полные данные (включающие период наблюдения 6 мес после окончания лечения) имели 16 пациентов, из которых у 8 – отсутствовал ответ на предшествующий курс терапии, а еще 8 человек имели рецидив заболевания. Из исследования до его окончания были исключены 8 пациентов (5 – не ответивших на предшествующий курс терапии, и 3 пациента с рецидивом в прошлом) по причине неэффективности терапии: у пяти развился вирусологический прорыв

Продолжение на стр. 56.

И.А. Зайцев,¹ Д.С. Паниева²

А.Б. Архипенко, И.А. Боброва, А.Е. Бондарь, О.Б. Ворожбит, Б.А. Герасун, О.А. Голубовская, И.Я. Господарский, Е.И. Григоренко, В.А. Гудзь, О.Н. Домашенко, Т.А. Егорова, А.А. Заплотная, О.В. Иванова, Д.П. Ипатова, Ж.А. Карюк, И.А. Киселик, И.И. Копылюк, Г.Ф. Ковальская, Т.В. Костыненко, М.В. Левченко, С.В. Логвиненко, Л.В. Ляшко, Г.А. Мартынюк, В.А. Мирошниченко, В.А. Мозговая, Е.В. Мульченко, Е.Н. Никулина, О.Г. Пшеничная, В.Д. Резникова, В.В. Рябиченко, И.В. Соляник, Ю.М. Степанов, Д.Е. Телегин, Н.М. Прикуда, В.Д. Ткаченко, С.И. Ткачук, В.С. Топольникий, Е.В. Царева, Е.Е. Чавыкина, Н.Д. Чемич, О.В. Черниковская, Е.О. Шаповал, Я.И. Шаповалова, Н.В. Шепилева

¹ Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев
² Национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

Эффективность и безопасность использования боцепревира в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином для лечения больных гепатитом С: украинский опыт

Продолжение. Начало на стр. 55.

Таблица 1. Число наблюдений, использованных при статистическом анализе исследования, в соответствии с временем оценки его эффективности								
Всего n, (%)		Время проведения обследования (нед.)						
		Во время лечения				На момент окончания лечения		После лечения
		4	8	12	24	28	36	48
Обследовано из числа включенных		104 (96,3)	107 (99,1)	102 (94,4)	87 (80,6)	81 (75,0)	3 (2,8)	24 (22,2)
Выбыло по причине	неэффективности лечения	0 (0,0)	1 (0,9)	7 (6,5)	5 (4,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	развития побочных эффектов	0 (0,0)	1 (0,9)	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	не связанной с лечением	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

на 12 (2) и 24 (3) неделях терапии; у трех пациентов вирус определялся на 12-й неделе терапии, в связи с чем лечение также было прекращено.

Из 16 пациентов, завершивших лечение, УВО был достигнут у 54,2%, а у 3 (18,8%) пациентов развился рецидив заболевания (табл. 3). Из числа упомянутых больных 14 получали лечение в течение 48 недель, один – 36 недель, при этом у него развился рецидив заболевания через 6 мес наблюдения, и еще один – 44 недели (достигнут УВО). Причины сокращения длительности лечения у некоторых пациентов были продиктованы причинами немедицинского характера.

В целом, эффективность терапии у пациентов, имевших негативный прошлый опыт лечения, была ниже, чем у больных, ранее не получавших противовирусной терапии, а частота рецидивов – существенно выше. Ожидаемо худшими оказались

Таблица 2. Частота УВО и рецидивов у больных, ранее не получавших терапию, в зависимости от исходных предикторов ответа на лечение		
	Частота УВО (%)	Частота рецидивов (%)
Ранее не получавшие лечения (n=32)	71,9	8,7
F3-F4 (n=10)	70	12,5
F0-F2 (n=22)	72,7	5,9
PHK HCV <400 тыс. (n=23)	78,3	5,3
PHK HCV >400 тыс. (n=9)	55,6	16,7

Таблица 3. Частота УВО и рецидивов (%) у больных, ранее уже получавших лечение, в зависимости от исходных предикторов эффективности ПВТ						
Предиктор	Пациенты, не ответившие на предшествующий курс терапии (n=13)		Больные с рецидивом (n=11)		Всего (n=24)	
	УВО	Рецидив	УВО	Рецидив	УВО	Рецидив
F3-F4 (n=16)	50,0	0,0	66,7	20,0	56,3	10,0
F0-F2 (n=8)	66,7	33,3	40,0	33,3	50,0	33,3
PHK HCV ≤400 тыс. (n=7)	100,0	0,0	25,0	50,0	57,1	20,0
PHK HCV >400 тыс. (n=17)	40,0	25,0	71,4	16,7	52,9	18,2
PHK HCV ≤800 тыс. (n=10)	75,0	0,0	33,3	50,0	50,0	28,6
PHK HCV >800 тыс. (n=14)	44,4	20,0	80,0	0,0	57,1	11,1
С БВО (n=1)	100,0	0,0	-	-	100,0	0,0
Без БВО (n=23)	50,0	14,3	54,5	25,0	52,2	20,0
Всего (n=24)	53,8	12,5	54,5	25,0	54,2	18,8

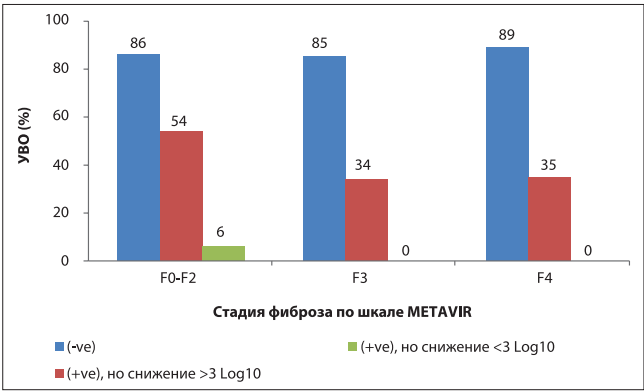


Рис. 3. Частота УВО в зависимости от динамики вирусной нагрузки к 8-й неделе лечения

Обсуждение результатов исследования

Анализ БВО (результатов лечения в течение вводной фазы)

БВО был достигнут к концу вводной фазы терапии у 6 (5,6%) больных. Мы предположили, что на вероятность достижения ответа к 4, 8-й неделе лечения и УВО могут влиять пол (мужской или женский), возраст пациента (<50 или ≥50 лет), наличие тяжелого фиброза (F0-2 или F3-4), вирусная нагрузка (РНК <400 или ≥400 тыс. МЕ/мл), наличие сопутствующих заболеваний (есть или нет) (далее – «влияющие факторы»).

Как при анализе двухполных таблиц сопряженности признаков, так и при мультивариантном анализе мы не выявили статистически значимого влияния ни одного из «влияющих факторов» или их сочетания на вероятность достижения ответа на лечение к 4-й неделе.

Несмотря на то, что среди пациентов с БВО были больные с незначительным фиброзом и вирусной нагрузкой менее 800 тыс. МЕ/мл, то есть, с благоприятными предикторами развития УВО при продолжении лечения двумя препаратами, всем им с 5-й недели лечения был назначен Боц. Из числа завершивших лечение, больные с БВО были лишь в группе пациентов, ранее не ответивших на лечение (1 пациент с УВО).

Анализ вирусологического ответа на 8-й неделе лечения

К концу 8-й недели лечения вирус не определялся у 89 (83,2%) больных. Снижение вирусной нагрузки по сравнению с исходной более чем на 3 log10 констатируется у 11 (10,3%), а менее 3 log10 – у 7 (6,5%) пациентов. Таким образом, у 93,5% обследованных динамика вирусной нагрузки свидетельствовала о высокой вероятности достижения УВО в случае продолжения лечения.

При анализе двухполных таблиц сопряженности признаков мы не выявили статистически значимого влияния ни одного из «влияющих факторов» на вероятность развития ответа к 8-й неделе лечения. При мультивариантном анализе, основанном на обобщенной логит-модели, мы обнаружили, что на возможность развития ответа к 8-й неделе лечения отрицательное влияние оказывает сочетание мужского пола и наличие сопутствующего заболевания ($\chi^2=8,8$; $p=0,03$) или наличие сопутствующего заболевания и тяжелого фиброза ($\chi^2=3,97$; $p=0,05$), или мужского пола и высокой вирусной нагрузки ($\chi^2=6,95$; $p=0,008$).

Анализ прогностической значимости вирусологического ответа на 8-й неделе лечения

Анализу прогностической значимости вирусологического ответа на 8-й неделе терапии уделяется большое внимание, поскольку отсутствие вируса независимо от стадии фиброза говорит о 85-89% вероятности достижения УВО (рис. 3) [12]. Напротив, наличие вируса при условии снижения вирусной нагрузки менее чем на 3 log10 от исходной является абсолютным негативным предиктором развития УВО (у больных с минимальным фиброзом шанс составляет 6%, у остальных пациентов – стремится к 0) и, формально, является показанием к прекращению терапии.

Полученные нами данные (табл. 5) несколько отличаются от приведенных в работе Vierling J.M. с соавт. [12]: частота УВО у больных с отсутствием вируса в крови к концу 8-й недели составила 69% и была ниже, чем в исследовании Vierling J.M. с соавт., а у пациентов со снижением вирусной нагрузки ≥3 log10 – 87,5%, что существенно выше показателя 35-54%, указанного в упомянутой статье [12]. Скорее всего, это несоответствие связано с небольшим числом пациентов, находившихся под нашим наблюдением, у которых вирус продолжал определяться после 8-й недели лечения (13 (23,6%) из 55 обследованных).

Мы можем подтвердить высокую отрицательную прогностическую значимость развития УВО у больных со снижением вирусной нагрузки <3 log10: ни у одного из 5 пациентов, попавших в эту группу, не развился ответ на лечение (табл. 5).

Анализ вирусологического ответа на 12-й неделе лечения

12-недельный курс лечения завершили 103 пациента. У 6 из них констатируется отсутствие эффекта, поэтому лечение было прекращено. Из них 4 пациента оказались лицами, у которых ранее отсутствовал ответ на терапию, а у двоих был констатирован вирусологический прорыв. У двух больных терапия была прекращена ввиду развития побочных эффектов, у одного – по причинам, не связанным с лечением.

Из 6 пациентов, у которых лечение оказалось неэффективным, большую часть составили мужчины – 5 человек (83,3%). Средний возраст этих пациентов был 40,8±3,45 лет, а средняя продолжительность заболевания – 15,5±2,63 лет. Более чем

Таблица 4. Частота побочных эффектов противовирусной терапии (n,%)							
	Лейкопения	Гранулоциты <750/мм ³	Анемия (г/л)			Сыпь	Дисгевзия
			<120	<100	<85		
Все больные	73 (67,6)	24 (22,2)	46 (42,6)	37 (34,3)	10 (9,3)	36 (33,3)	43 (39,8)
С УВО	27 (75,0)	11 (30,6)	17 (47,2)	14 (38,9)	4 (11,1)	14 (38,9)	18 (50,0)
Без УВО	13 (68,4)	2 (10,5)	9 (47,4)	7 (36,8)	1 (5,3)	6 (31,6)	6 (31,6)
С F0-2	38 (65,5)	9 (15,5)*	26 (44,8)	18(31,0)*	2 (3,4)*	17(29,3)*	20 (34,5)
С F3-4	34 (69,4)	15 (30,6)	20 (40,8)	18 (36,7)	8 (16,3)	19 (38,8)	23 (46,9)
Примечание: * – различия в частоте показателей у больных с фиброзом F0/2 и F3/4 достоверны (p<0,05); * – $\chi^2=2,84$, p=0,09.							

у половины (66,7%) больных имели место сопутствующие заболевания. У всех пациентов был выявлен тяжелый фиброз или цирроз печени. Исходная вирусная нагрузка превышала 400 тыс. МЕ/мл у 4 (66,7%) больных, из них у 3 (50%) была выше 800 тыс. МЕ/мл. Только у одного пациента лечение проводилось впервые, у четверых пациентов отсутствовал ответ на предшествующий курс терапии, и еще один получал лечение после рецидива. Как нетрудно заметить, по сравнению с общей исследуемой популяцией в подгруппе пациентов, не ответивших на лечение, было больше мужчин, отмечалась большая продолжительность заболевания, более высокая частота сопутствующих заболеваний и отсутствие пациентов с минимальным/умеренным фиброзом ($\chi^2=7,76$; p=0,0053). Кроме того, у 66,7% пациентов данной подгруппы имела место высокая исходная вирусная нагрузка, что, в совокупности, объясняло неэффективность терапии.

Анализ вирусологического ответа на 24-й неделе лечения

На 24-й неделе был обследован 81 пациент. Между 12 и 24 неделями лечения из программы выбыло 11 пациентов: 7 – ввиду неэффективности лечения (исследование проведено у одного больного на 16-й неделе, констатирован вирусологический прорыв, у остальных обследование проведено на 24-й неделе и показало наличие вируса). Один пациент выбыл из программы по причинам, не связанным с лечением. Из 7 пациентов, у которых лечение оказалось неэффективным, большую часть составили мужчины – 5 (71,4%) человек. Средний возраст этих пациентов был 35,7±4,74 лет, а средняя продолжительность заболевания – 7,1±2,22 лет. Сопутствующие заболевания имели место у трех больных (42,9%). У 2 пациентов был выявлен тяжелый фиброз или цирроз печени. Исходная вирусная нагрузка превышала 400 тыс. МЕ/мл у 4 (57,1%) больных, из них у 3 (42,9%) была выше 800 тыс. МЕ/мл. Более чем у половины больных лечение проводилось впервые (57,1%), двое получали лечение после рецидива и еще у одного пациента отсутствовал ответ на предшествующий курс терапии. Таким образом, в этой группе больных преобладали мужчины; частота сопутствующих заболеваний и исходная вирусная нагрузка были выше, чем у включенных в исследование пациентов (без статистически значимой разницы).

Анализ УВО

Эффективность лечения больных в проведенном исследовании мы сопоставили с результатами регистрационных исследований Боц (табл. 6). Как видно, частота УВО у ранее не получавших лечения пациентов оказалась несколько выше, чем в исследованиях

SPRINT-1 и SPRINT-2 при сопоставимой частоте рецидивов, особенно в той подгруппе больных исследования SPRINT-2, где продолжительность лечения определялась ответом на терапию. Также похожими были и результаты лечения пациентов, ранее получавших терапию: частота УВО у больных с рецидивом в исследовании RESPOND-2 была выше на 14% по сравнению с нашим исследованием, а у пациентов с частичным ответом разницы в эффективности терапии практически не было. При анализе двухпольных таблиц сопряженности признаков мы не выявили статистически значимого влияния ни одного из «влияющих факторов» (см. выше) на вероятность развития УВО. При мультивариантном анализе, основанном на обобщенной логит-модели, мы обнаружили, что на возможность развития УВО указывает сочетание наличия сопутствующего заболевания и тяжелого фиброза ($\chi^2=7,3$; p=0,007) или сочетание наличия сопутствующего заболевания, возраста старше 50 лет и вирусной нагрузки более 400 тыс. МЕ/мл ($\chi^2=5,0$; p=0,03). Таким образом, одномоментный анализ нескольких исходных предикторов развития вирусологического ответа на лечение увеличивает точность прогнозирования как развития ответа к 8-й неделе лечения, так и УВО.

Анализ частоты побочных эффектов

Частота побочных эффектов в нашем исследовании соответствовала таковой в регистрационных исследованиях, за исключением сыпи, которая у наших пациентов встречалась чаще на 8% по сравнению с исследованием SPINT-2 и на 16% по сравнению с исследованием RESPOND-2 (табл. 7).

Анализ влияния типа использованного для лечения Пэг-ИФН на эффективность терапии и частоту побочных эффектов

Из 108 пациентов Пэг-ИФН α -2a получали 47 (43,1%) пациентов, Пэг-ИФН α -2b – 61 (56%), у 1 (0,9%) пациента информация о типе интерферона отсутствовала, и он был исключен из анализа. Данные о частоте достижения УВО были доступны для 55 больных, завершивших лечение. Мы не выявили достоверной разницы в частоте УВО в зависимости от типа использованного Пэг-ИФН как при анализе всей популяции больных, так и при исследовании эффективности лечения отдельно у ранее не получавших лечения больных и тех, которые не имели ответа на лечение в прошлом (табл. 8).

Также мы не обнаружили достоверных различий в частоте побочных явлений в зависимости от типа использованного Пэг-ИФН.

Таблица 7. Частота побочных эффектов противовирусной терапии в данном исследовании и регистрационных исследованиях боцпревира (%)				
	Гранулоциты <750	Анемия	Сыпь	Дисгевзия
Данное исследование	22,2	42,6	33,3	39,8
SPINT-2	24	49	25	37
RESPOND-2	19	43	17	43

Таблица 8. Частота УВО (%) в зависимости от типа использованного Пэг-ИФН		
	Частота УВО	
	Пэг-ИФН α -2a (n=27)	Пэг-ИФН α -2b (n=28)
Все пациенты	63	67,9
Ранее не получавшие лечения	71,4	76,5
После рецидива	57,1	50
Не ответившие на предшествующую терапию	50	57,1

Заключение

В целом, первый опыт лечения больных ГС комбинацией ПР/Боц в Украине следует считать положительным. Частота развития УВО в «реальной жизни» превысила 70% у пациентов, ранее не получавших лечения, и 50% – у больных с неэффективной предшествующей противовирусной терапией. Частота побочных эффектов оказалось приблизительно такой же, как в клинических исследованиях. Из 108 пациентов прекратили лечение в связи с развитием побочных эффектов только 3 (2,8%), что свидетельствует о хорошей переносимости терапии. Те же предикторы, что и при лечении ПР, влияют на лечение комбинацией ПР/Боц: результаты оказываются лучше у женщин, при незначительном и умеренном фиброзе (F0-F2), низкой вирусной нагрузке (менее 400 тыс. МЕ/мл) и отсутствии сопутствующих заболеваний печени. Чрезвычайно важное значение имеет оценка вирусологического ответа к концу 8-й недели лечения: отсутствие вируса говорит о высоких шансах на излечение (85-89%), сопоставимых с результатами лечения пока что не зарегистрированных в Украине ингибиторов протеаз второго поколения и вирусной полимеразы. Отсутствие же вирусологического ответа (снижение вирусной нагрузки менее чем на 3 log10) позволяет своевременно поставить вопрос о прерывании лечения, поскольку у таких больных (в нашем исследовании их было только 9%) шансы на достижение УВО минимальны. Таким образом, использование комбинации ПР/Боц дает надежду на излечение не менее чем 70% больных ГС, которые инфицированы 1-м генотипом вируса и ранее не получали терапию, а также более чем 50% пациентов, которые не ответили на предшествующее лечение. Анализ вирусологического ответа на лечение к концу 8-й недели терапии позволяет своевременно и с высокой степенью уверенности прогнозировать исходы лечения, обеспечивая тем самым оптимальное соотношение эффективности/стоимость терапии.

Литература

1. Lauer G.M. Hepatitis C Virus Infection / G.M. Lauer, B.D. Walker // N Engl J Med.— 2001. Vol. 345.— P. 41-52.

2. Zeuzem S. Interferon-based therapy for chronic hepatitis C: current and future perspectives. Nature Clinical Practice//Gastroenterology and Hepatology.— 2008.— № 5.— P. 610-622.

3. Khan M.H. Which patients with hepatitis C develop liver complications / M.H. Khan, G.C. Farrell, K. Byth et al. // Hepatology.— 2003.— № 35.— P. 513-520.

4. Гураль А.Л. Эпидемиологические аспекты проблемы гепатитов В и С в Украине / А.Л. Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика.— Київ, 2000.— Вип. 9, книга 4.— С. 56-60.

5. Зайцев И.А., Потий В.В., Заплотная А.А., Димкович О.О. Естественное течение гепатита С в Донецкой области // Врачебное дело.— 2014.— № 11.— С. 122-127.

6. Manns P. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial / M.P. Manns, J.G. McHutchison, S.C. Gordon et al. // Lancet 2001.— № 358.— P. 958-965.

7. Fried M.W. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M.W. Fried, M.L. Shiffman, K.R. Reddy et al. // N Engl J Med.— 2002.— Vol. 347.— P. 975-982.

8. Hadziyannis S.J. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of the effect of treatment duration and ribavirin dose / S.J. Hadziyannis, H. Sette, T.R. Morgan et al. // Annals of Internal Medicine.— 2004.— Vol.140.— P. 346-355.

9. Bacon B.R. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection / B.R. Bacon, S.C. Gordon, E. Lawitz et al. // N Engl J Med.— 2011.— Vol. 31, № 364 (13).— P. 1207-1217.

10. Zeuzem S. Telaprevir for retreatment of HCV infection / S. Zeuzem, P. Andreone, S. Pol et al. // N Engl J Med.— 2011.— Vol. 31, № 64 (25).— P. 2417-2428.

11. Jacobson I.M. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection / I.M. Jacobson, J.G. McHutchison, G. Dusheiko // N Engl J Med.— 2011.— Vol. 31, № 364 (25).— P. 2405-2416.

12. Vierling J.M., Zeuzem S., Poordad F. Safety and efficacy of boceprevir / peginterferon / ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: Meta-analysis of 5 trials J Hepatol 2014; 61: P. 200-209.



Конгрес Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD): останні досягнення сучасної гепатології

13-17 листопада 2015 р. у м. Сан-Франциско (США) відбувся щорічний конгрес Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD Liver meeting). Це визначна подія як для науковців, так і для практичних лікарів. Більш ніж 9500 фахівців охорони здоров'я зі Сполучених Штатів Америки і всього світу зібралися разом, щоб обмінятися інформацією про останні досягнення у вивченні захворювань печінки, обговорити результати лікування та поспілкуватися з колегами. В рамках роботи конгресу проводилися курси післядипломної освіти, симпозиуми, лекції, майстер-класи, сателітні симпозиуми.

Курс післядипломної освіти, розроблений для клініцистів, охоплював широкий спектр проблем лікування пацієнтів із захворюваннями печінки. Велика увага приділялась новітнім підходам до лікування, особливо таким, як персоналізована цільова медицина. Детально розглядалися питання управління в системі охорони здоров'я, пов'язані з проблемами покращення якості лікування пацієнтів, зниження витрат ресурсів, а також полегшення доступу до сучасного медичного обслуговування.

На розгляд учасників конгресу була представлена рекордна кількість абстрактів – 3191. Після ретельного розгляду експерти відібрали з них певну кількість для представлення на конгресі у формі усної або стендової доповіді з можливістю ставити запитання авторам/доповідачам. Кожного дня демонструвалося більш ніж 500 постерів з таких тем: метаболічні захворювання печінки, фундаментальні та клінічні дослідження фіброзу печінки, вірусні гепатити В та С (вірусологічні, імунологічні, патогенетичні аспекти).

В рамках конгресу проводилися цікаві сателітні симпозиуми, зокрема, присвячені досягненням у діагностиці й лікуванні неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) та новітнім підходам до проблеми неалкогольного стеатогепатиту у дитячому віці.

Значна увага приділялась питанням лікування вірусних гепатитів. За чверть століття, що минули з моменту відкриття вірусу гепатиту С (HCV), медицина досягла величезних успіхів у лікуванні цієї інфекції: позитивні результати спостерігаються більш ніж у 90% випадків. На першому засіданні післядипломного курсу конгресу AASLD, присвяченому питанню лікування вірусного гепатиту С (ВГС), доктор медицини, доктор філософії Jean-Michel Pawlotsky (Франція) розглянув чотири доступних наразі групи препаратів з прямою противірусною дією (ПППВД) та їх використання в потрійних схемах без інтерферону (IFN-free). Деякі з цих препаратів вже доступні для використання у широкій клінічній практиці, інші – ще перебувають на стадії клінічних випробувань (табл.). Вчений ще раз нагадав міжнародні рекомендації про недоцільність застосування схем лікування з інтерфероном як першої лінії терапії. «Незважаючи на високу вартість, схеми, що не містять інтерферону, є найкращими варіантами терапії завдяки їх високій вірусологічній ефективності, простоті використання і переносимості», – відзначив доктор Pawlotsky.

Таблиця. Препарати з прямою противірусною дією		
Препарат	Скорочення	Клас
ABT-493	-	Інгібітор протеази NS3/4A
ABT-530	-	Інгібітор NS5A
Даклатасвір	DCV	Інгібітор NS5A
Дасабувір	DSV	Ненуклеозидний інгібітор полімерази NS5B
Елбасвір	EBR	Інгібітор NS5A
Гразопревір	GZR	Інгібітор NS3/4A
GS-9451	-	Інгібітор протеази NS3/4A
GS-9669	-	Ненуклеозидний інгібітор полімерази NS5B
GS-9857	-	Інгібітор протеази NS3/4A
Ледипасвір	LDV	Інгібітор NS5A
Омбітасвір	OBV	Інгібітор NS5A
Паритапревір	PTV	Інгібітор протеази NS3/4A
Симепревір	SMV	Інгібітор протеази NS3/4A
Софосбувір	SOF	Нуклеотидний інгібітор полімерази NS5B
Велпатасвір (раніше – GS-5816)	VEL	Інгібітор NS5A

В сучасних схемах лікування ВГС виділяють такі групи противірусних препаратів:

1. **Інгібітори NS3/4A протеази** (першого покоління: телатпревір, боцепревір; другого покоління: симепревір, паритапревір, асунапревір та ваніпревір) – переривають життєвий цикл вірусу.

2. **Інгібітори NS5A** (першого покоління: даклатасвір, ледипасвір, омбітасвір; другого покоління: елбасвір, велпатасвір) – дезорганізують комплекс реплікації, а також здатні блокувати збір і вихід вірусних частинок.

3. **Ненуклеозидні інгібітори** (дасабувір) – непрямо блокують реплікацію РНК.

4. **Нуклеотидні аналоги** (софосбувір) – призводять до обриву ланцюга після включення у знов синтезовану РНК вірусу.

З препаратів цих чотирьох груп сьогодні складаються три поточні стратегії лікування ВГС. Доктор Pawlotsky зазначив, що він не прогнозує появу нових методів лікування.

Перша стратегія як основу лікування використовує аналог нуклеотиду з високим бар'єром до резистентності у поєднанні з одним з препаратів, який має низький бар'єр резистентності, або інгібітор протеази NS3/4A (паритапревір), або NS5A інгібітор (даклатасвір).

Другий варіант вибору поєднує в собі три препарати з низькими бар'єрами резистентності: інгібітор протеази NS3/4A, інгібітор NS5A та ненуклеозидний інгібітор для підвищення бар'єру резистентності в групі в цілому. Прикладом даної схеми лікування є комбінація паритапревіру, омбітасвіру і дасабувіру.

Третя стратегія включає використання одного з препаратів другої генерації, який має покращений бар'єр резистентності, у поєднанні з іншим лікарським засобом. Одна з таких комбінацій – інгібітор протеази другої генерації гразопревір у поєднанні з інгібітором NS5A другого покоління ледипасвіром – повинна бути схвалена в найближчі місяці, зазначив доктор Pawlotsky.

Згідно з рекомендаціями AASLD, Американського товариства інфекційних захворювань (Infectious Diseases Society of America, IDSA) та Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), усі хворі з хронічною HCV-інфекцією повинні отримувати лікування. Але на практиці через велику кількість пацієнтів з HCV-інфекцією і високу вартість лікування не всі пацієнти зможуть отримати до нього доступ в найближчі рік-два. «Забезпечення лікуванням є великим питанням, – сказав доктор Pawlotsky. – Більшість з нас є вихідцями з країн, де медицина доступна, а вартість препаратів відшкодовується, але це можливо не повсюди. Це захворювання вражає 150 мільйонів людей у всьому світі, і ми повинні всіма засобами забезпечити доступ до сучасного лікування для всіх інфікованих осіб у світі. Кожен має право на лікування».

Доповідачі симпозиуму, присвяченого HCV-інфекції, основну увагу приділили найбільш складним популяціям пацієнтів з HCV-інфекцією та запропонували новітні підходи до їх ведення та лікування. Доктор медицини Hugo E. Vargas (FAASLD) ознайомив учасників симпозиуму з оновленими даними керівництва AASLD-IDSA щодо лікування HCV-інфекції.

Доктор медицини Paul Y. Kwo під час своєї презентації «Оптимізація стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) у хворих, яких важко лікувати» зосередився на тій невеликій групі населення, яка залишається проблемною для лікування, особливо на тих пацієнтах, які проходять лікування методом діалізу, а також хворих з декомпенсованим цирозом печінки і тих, які перенесли трансплантацію печінки.

Доктор Paul Y. Kwo навів зведені дані про дослідження пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності при лікуванні ВГС з використанням схеми лікування, запропонованої компаніями Merck і Abbvie, а також дані щодо використання схем на основі софосбувіру.

У своїй презентації доктор David L. Wyles зробив огляд всіх наявних сьогодні даних щодо резистентності та розкрив їх значення для прийняття рішення про лікування. Це особливо актуально для пацієнтів, які мають рецидив інфекції, або для тих, у кого лікування ПППВД виявилось невдалим. Доповідач окремо проаналізував кожену схему



Е.Г. Манжалій



О.М. Бака

лікування видів HCV-інфекції, асоційованих з резистентністю, з використанням інгібіторів протеази NS3/4A, NS5A та NS5B.

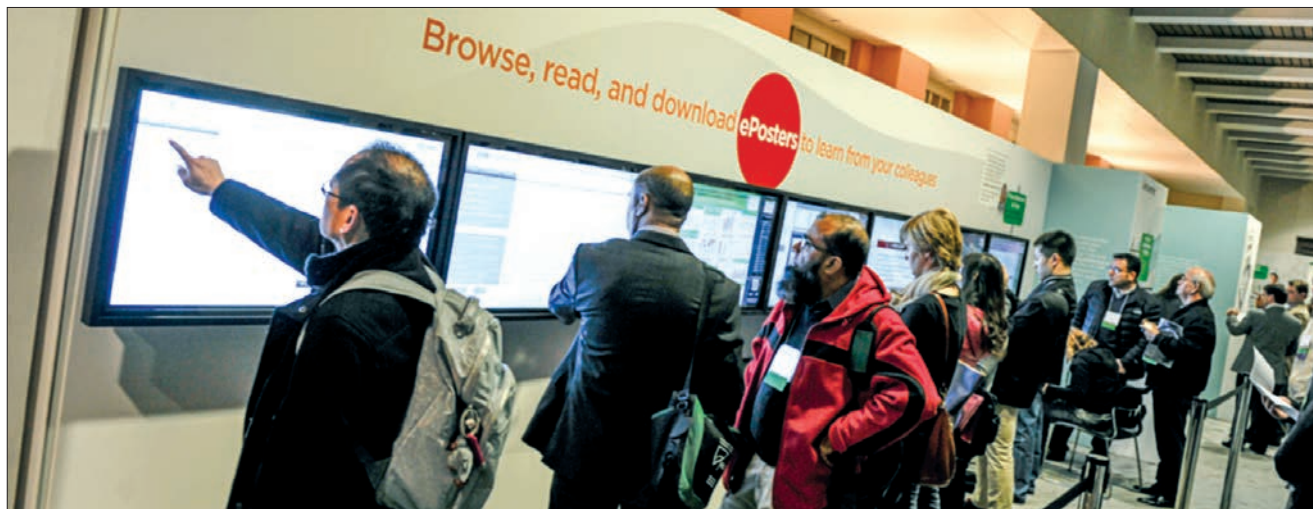
Характеризуючи досягнені за останні роки успіхи в терапії вірусних гепатитів, доктор Ramon Bataller з Університету Північної Кароліни наголосив, що «з появою високоефективних препаратів для лікування вірусного гепатиту пріоритетом сучасної гепатології стає жирова хвороба печінки. Лікування ВГС сьогодні відбувається відносно легко, хоча і є досить дорогим: хворий приймає таблетки, які вбивають вірус. У лікуванні ж неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) і алкогольної жирової хвороби печінки (АЖХП) не все так просто, тому що вони зумовлені особливостями способу життя людини. І, на жаль, переконати таких хворих змінити цей спосіб життя досить складно».

Професор Arun Sanyal, співорганізатор симпозиуму та координатор спеціальної групи з вивчення стеатозу печінки і стеатогепатиту, в своїй вступній промові «Лікування причини: зміни в способі життя при АЖХП та НАЖХП» підкреслив, що кожен пацієнт бажає отримати препарат (пігулку) від кожної проблеми, але розвитку ЖХП багато в чому сприяє спосіб життя людини. Ми повинні змінити парадигму лікування від повністю медичного підходу до поєднання медичних втручань і немедикаментозних змін у житті пацієнта. Зміна способу життя відіграє ключову роль у лікуванні ЖХП печінки, яка у своєму розвитку має виражений поведінковий компонент, але, як правило, гепатологи намагаються лікувати тільки метаболічну складову цього захворювання. Реальність така, що пацієнтам з АЖХП або НАЖХП для довгострокового відновлення необхідні істотні зміни способу життя. Не існує специфічних медикаментів, схвалених саме для лікування ЖХП.

Доктор Bataller доповів про те, що найперспективнішим новим препаратом для лікування НАЖХП є обетихолева кислота, яка ефективно блокує секрецію жовчних кислот, але і стимулює гіперліпідемію, зокрема підвищує рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Препарат може поліпшити перебіг НАЖХП в короткостроковій перспективі, але збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань в подальшому. Він також може викликати значний свербіж.

Без змін способу життя та усунення етіологічного фактора медикаментозна терапія АЖХП також малоефективна. Найбільше дослідження STOPAH по вивченню лікування АЖХП виявило, що стандартні схеми терапії із застосуванням кортикостероїдів або пентоксифіліну не є ефективними в довгостроковій перспективі. Навпаки, зміна способу життя при НАЖХП і АЖХП є ефективною стратегією немедикаментозного лікування і покращення довгострокових наслідків.

Вчені досліджували сироваткові рівні двох розчинних форм позаклітинного цитокератину 18 (M30-антигену і M65-антигену) для диференціювання НАСГ від простого стеатозу. Рівні M30-антигену і M65-антигену в сироватці крові можуть мати клінічне значення для виявлення пацієнтів з НАСГ. Подальші дослідження фрагментів цитокератину 18 є обов'язковими для більш точної оцінки ролі цих апоптонекротичних біомаркерів у патофізіології НАЖХП.



Інтерактивна презентація постерних доповідей

На конгресі значна увага приділялась фундаментальним дослідженням. В рамках симпозіуму з проблем аутофагії в печінці виступив професор Jiandie D. Lin з доповіддю «Печінкова аутофагія: циркадне регулювання та її роль у розвитку НАЖХП». Його лабораторія займається вивченням ритмічної природи аутофагії в печінці та її впливу на перебіг НЖХП на експериментальних групах мишей. Симпозіум дозволив по-новому подивитися на роль аутофагії у підтримці гомеостазу печінки при НАСГ. Аутофагія — це процес утилізації клітинних органел і макромолекул, який супроводжує життєдіяльність нормальної клітини в звичайних умовах. Однак за певних умов, аутофагія може призводити до клітинної загибелі. Нові дані свідчать про те, що інгібування аутофагії відбувається в добовому ритмі, що регулюється як печінковим «біологічним годинником», так і сигналами навколишнього середовища, такими як світло і харчова поведінка. Пригнічення цього добового ритму і інгібування аутофагії також може відігравати важливу роль у прогресуванні від стеатозу до фіброзу при НАЖХП.

«Поведінка майже всіх живих організмів на нашій планеті підпорядковується добовому ритму аж до тканинного рівня і глибше, — підкреслив професор Jiandie D. Lin. — Зрозуміло, що діяльність жирової тканини, м'язів і печінки дуже ритмічна. Ми знаємо, що аутофагія є важливою складовою нормального функціонування клітин, особливо при відповіді на голод, який так само, як і голодування, залежить від добового ритму. Однак раніше ми не знали, чи є ритмічний цикл у самої аутофагії, тепер ми знаємо, що він існує».

Дослідження останніх декількох років істотно покращили розуміння аутофагії як з фізіологічної, так і з патофізіологічної точки зору. Метаболізм глюкози та ліпідів, зміни в органелах (таких як мітохондрії і ендоплазматичний ретикулум), видалення білкових агрегатів, пошкодження клітин і виживання, фіброз і клітинна трансформація — всі ці процеси відбуваються опосередковано (щонайменше частково) за рахунок аутофагії. Існують чіткі добові ритми зміни рівня метаболітів, гормональної секреції, експресії генів і метаболічного потоку, що, як відомо, контролюються «біологічним годинником», зазначив професор Jiandie D. Lin. Про добовий ритм аутофагічних вакуолей в тканині печінки відомо з початку 1980-х років. Нові дані показують, що активація аутофагії в печінці теж має аналогічний добовий патерн, досягаючи максимального рівня у другій половині дня і знижуючись в нічний час. Експресія гена аутофагії у ритмі показує ті ж сильні добові закономірності, хоча час максимального прояву може відрізнятися. *Ulk1*, наприклад, має піки в середині дня, *Vnpr3* — у вечірні години, *Atg4c* — вранці. «Біологічний годинник» потрібен для цієї ритмічної індукції аутофагії: діючи через C/EBP β , він допомагає підтримувати рівні поживних речовини і енергію гомеостазу, а також зміни протеома і органел та тимчасове відокремлення метаболізму.

«Руйнування цілого «біологічного годинника» при виключенні FIP200 (family interacting protein) погіршує процес аутофагії, — констатував доктор Lin. — Ми виявили, що в умовах голодування FIP200 був перерозподілений з цитоплазми в ізольовану мембрану. У FIP200-дефіцитних клітин індукція аутофагії різними засобами була скасована. Пригнічення аутофагії пов'язано з двома різноплановими зміними. Одним з його наслідків є зниження поглинання тригліцеридів у гепатоцитах. Інгібування протеїну FIP200, вочевидь, захищає печінку мишей від стеатозу. Якщо ці миші не могли накопичувати зайвий жир в печінці, пошкодження печінки у них збільшувалося внаслідок фіброзу. Різне гальмування аутофагії на моделі НАЖХП у мишей посилює пошкодження печінки. Це свідчить про те, що інгібування аутофагії може бути тим фактором, який сприяє переходу від стеатозу до запалення і фіброзу при НАСГ».

Значну увагу на конгресі викликали лекції провідних гепатологів у форматі майстер-класів. Так, доктор медичних наук, професор Guadalupe Garcia-Tsao (FAASLD) на майстер-класі «Зміна перебігу цирозу» проаналізувала перебіг цирозу на різних прогностичних етапах. Вона

описала поліпшення перебігу хвороби на тлі сучасного лікування, яке стало можливим в результаті збільшення обсягу знань про патофізіологічні механізми, задіяні у розвитку різних ускладнень цирозу.

Доктор Roger Davis на майстер-класі «Прогресування стеатозу печінки сигнальним шляхом JNK» надав сучасне розуміння ролі JNK (с-Jun N-термінальна кіназа) у розвитку жирової дистрофії печінки. Професор підкреслив, що більш глибоке розуміння значення шляху JNK покращує терапевтичне уявлення про механізми ЖХП. JNK належить до сімейства мітоген-активованої протеїнкінази і реагує на стрес та інші стимули, такі як цитокіни, ультрафіолетове опромінення, тепловий і осмотичний шок.

ЖХП є кінцевим результатом задіяння регуляторних шляхів, які активуються екологічними стресами, що можуть включати як високий вміст жиру, так і споживання алкоголю. У процесі розвитку стеатозу печінки беруть



О.М. Бака (перша зліва) і Е.Г. Манжалі (четверта зліва) з Крісом Дагмором (Chris Dugmore), директором з контролю цілісності інформації AASLD

участь декілька сигнальних шляхів, але все більш доказів вказує саме на JNK або опосередкований JNK-сигнальний шлях як на важливий регулятор і активатор розвитку цього патологічного стану.

«JNK була асоційована з низкою захворювань, що супроводжуються метаболічним стресом, зумовленим високим вмістом жирів в раціоні або високим рівнем цукру в крові, — пояснив професор молекулярної медицини Roger Davis (Медичний інститут Говарда Хьюза і Артура Сміта). — Вона безпосередньо залучена в розвиток жирової дистрофії печінки і в більш широкому сенсі — в розвиток серцево-судинних захворювань і діабету». Зазначимо, що поняття «стрес-пов'язаних сигнальних шляхів» не є новим для гепатології. Давно визнано, що стеатоз печінки є фізіологічною реакцією на екологічні стреси і особливості раціону. Дослідники давно припускали, що стрес-специфічні регуляторні шляхи так чи інакше залучені в розвиток клінічно значущої ЖХП. «Початкове захоплення викликало зростаюче розуміння шляху JNK як корисної мішені для дії лікарських препаратів. Я думаю, що ще більш привабливою потенційною терапевтичною цілью є деякі з механізмів, які регулює JNK», — зазначив Roger Davis.

У той час як печінка складається переважно з гепатоцитів, в ній також є значні популяції імунних клітин та клітин інших типів. «Одним з важливих питань є питання про те, коли активація конкретного шляху стає метаболічно значущою», — сказав доктор Davis. — Щоб відповісти на це запитання, ви повинні знати весь цей шлях і те, що відбувається на кожному його етапі. Тепер ми в змозі описати механізми, за допомогою яких функціонує JNK, що вона робить в імунних клітинах і в клітинах печінки і як це впливає на відкладення ліпідів».

Велику зацікавленість учасників конгресу викликала нова магнітно-резонансна (МР) методика — LiverMultiScan,

яка була представлена вченими з Оксфордського університету в рамках виставки медичного обладнання. Вона виводить діагностику захворювань печінки на новий рівень. У зв'язку з глобальною епідемією стеатогепатиту (алкогольного і неалкогольного) і високою захворюваністю на вірусні гепатити (близько 450 мільйонів людей) є нагальна необхідність у точному, швидкому та простому діагностичному тесті для визначення типу і ступеня ураження печінки. Новий метод оцінки стану печінки за допомогою багатопараметричного МР-зображення і спектроскопії надає докладну неінвазивну характеристику великій вибірці паренхіми печінки і може швидко і безпечно кількісно визначати ступінь фіброзу, стеатозу та вміст заліза при високому рівні чутливості і специфічності методу.

Дана МР-методика об'єктивно оцінює біологічні ознаки фіброзу, стеатозу і гемосидерозу печінки, які є невід'ємними компонентами характеристики тканини печінки при біопсії. Оцінка фіброзу печінки за допомогою цієї методики особливо цінна тим, що надає можливість диференціювати тканину з будь-яким ступенем фіброзу від нормальної, а також тканину з вираженим фіброзом від тканини з незначним або помірним фіброзом у невибраній популяції пацієнтів. Слід зазначити, що сучасні альтернативні методи неінвазивної оцінки фіброзу, такі як еластографія печінки (на основі УЗД або МРТ), були протестовані тільки на попередньо обраній обмеженій за кількістю популяції пацієнтів з ожирінням та асцитом. Сироваткові маркери фіброзу печінки чутливі, але неспецифічні і не були протестовані в загальній популяції з наявністю співіснуючого фіброзу в інших органах. На відміну від методів діагностики на основі акустики (таких як еластографія) спосіб зображення T1 не залежить від ступеня ожиріння або наявності асциту; він має здатність демонструвати, які саме ділянки печінки страждають. Багатопараметрична МР-технологія включає відображення T1 для візуалізації фіброзу/запалення, відображення T2 для визначення кількості заліза і протонну магнітно-резонансну спектроскопію

(¹H-MRS) для визначення кількості жиру в печінці. Зображення T1 — це МР-методика, яка дозволяє оцінити тканину *in vivo*. Вміст ліпідів у печінці може бути встановлений кількісно. T1 — це швидкий і по-справжньому неінвазивний тест, який не вимагає внутрішньовенної ін'єкції жодної контрастної речовини.

Проведені дослідження показали хорошу кореляцію даних T1 з результатами гістологічного дослідження, які були отримані при біопсії печінки у пацієнтів з хворобою печінки змішаної етіології. Як істинно кількісна ця неінвазивна методика оцінки стану тканини печінки може застосовуватись для безпечного довгострокового аналізу та прогнозування прогресування і регресії захворювання і/або відповіді на терапію без необхідності проведення повторної біопсії, що раніше було неможливо. Завдяки цій методиці відкривається багато перспектив для досліджень і клінічного застосування нових стратегій лікування печінки та метаболічних порушень, наприклад, можливість кількісно оцінювати ступінь пошкодження печінки при АЖХП і НАЖХП у динаміці.

Ця методика також надає можливість оцінити регіонарні відмінності по всій печінці, що особливо цікаво при неоднорідності фіброзу, що відзначається при таких захворюваннях, як первинний склерозуючий холангіт і первинний біліарний цироз печінки. Планується проведення багатоцентрового дослідження для оцінки значення цього методу, а також для визначення, чи дійсно МР-оцінка фіброзу печінки за допомогою T1-зображення здатна прогнозувати розвиток захворювання. Результати цього дослідження визначать, чи зможе використання багатопараметричної МР-оцінки печінки замінити в кінцевому результаті біопсію печінки з метою встановлення стадії фіброзу, ступеня стеатозу і гемосидерозу.

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 сторінка». 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?

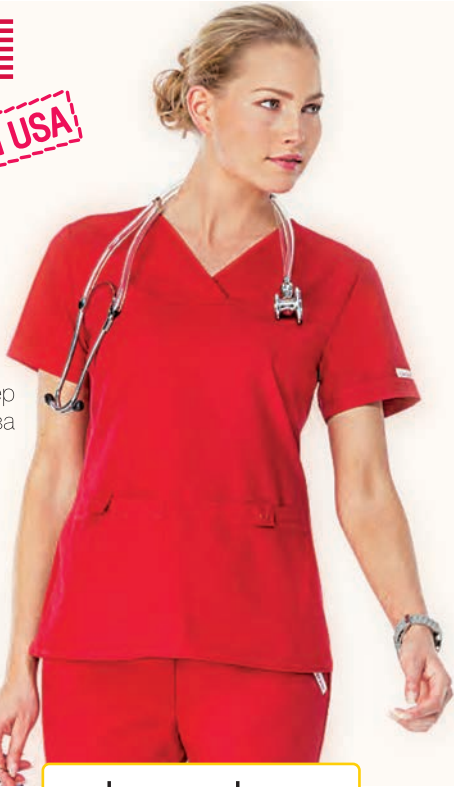
Является ли для вас наше издание эффективным в повышении
врачебной квалификации?

Що більше підходить Вам?



Made in USA

Світовий лідер
з виробництва
одягу
для лікарів.
40 років успіху
у всьому світі.
Віднедавна —
в Україні.



cherokee



Made in Ukraine

Пошито
з інноваційних
матеріалів
за модними
та зручними
фасонами
на сучасному
устаткуванні.



Doktoram

Одеса, вул. Середньофонтанська, 19г,
ТЦ «Кристал», тел.: (068) 337-87-32

Київ, вул. Басейна, 4-10, ТЦ «Бессарабський
квартал», тел.: (044) 209-49-86

Інтернет-магазин — www.doktoram.com
тел.: (098) 106-03-03



Doktoram.com

сучасний медичний одяг

Місце, де можна придбати
найкращий медичний одяг
американського
та українського брендів

Переваги для лікарів

- Дихаючі тканини
- Великий вибір фасонів
- Широка палітра кольорів
- Регулярне оновлення колекцій
- До 200 прань
- Якість і комфорт для лікарів
- Доставка по всій Україні
- Зручна та безпечна покупка



Л.С. Бабінець, д. мед. н., професор, завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики — сімейної медицини;
К.Ю. Кицай, клінічний ординатор кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики — сімейної медицини,
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Оптимізація лікування хворих на хронічний біліарний панкреатит у поєднанні з ожирінням



Л.С. Бабінець



К.Ю. Кицай

Хронічний панкреатит (ХП) є однією з найпоширеніших, найактуальніших проблем у сучасній гастроентерології через труднощі в ранній діагностиці та низьку ефективність лікування [1, 4, 7, 8]. Рання діагностика захворювання залишається утрудненою, особливо при легких і стертих формах ХП, коли метаболічні та патоморфологічні порушення в тканині залози компенсовані, клінічні симптоми захворювання нетипові або майже не проявляються. ХП являє собою хронічне, тривалістю понад 6 міс, прогресивне захворювання, що характеризується запально-дистрофічними і, меншою мірою, некротичними змінами в підшлунковій залозі (ПЗ), порушенням прохідності її проток, повторними загостреннями і поступовим заміщенням паренхіми органа сполучною тканиною з розвитком його екзо- й ендокринної недостатності.

Захворюваність на ХП у різних країнах Європи становить від 4 до 8 випадків на 100 тис. населення на рік, а поширеність — 200-500 хворих на 100 тис. [1]. Помітна певна залежність частоти ХП від соціально-економічного рівня країни. Найвищий рівень захворюваності спостерігається як у бідних країнах, що пов'язано з недостатнім харчуванням, так і в розвинених — через підвищене вживання алкоголю та тваринних жирів. Захворювання має тенденцію до зростання. У розвинених країнах Європи ХП значно «помолодшав» — середній вік пацієнтів із таким діагнозом знизився із 50 до 39 років, також на 30% збільшилася кількість жінок у групі хворих на ХП [6]. Частота виникнення патології постійно зростає, що пов'язано з підвищеним споживанням алкоголю і покращенням методів діагностики, у тому числі і захворювань гепатобіліарної системи [2, 3].

До числа найбільш поширених причин розвитку ХП відносяться ураження печінки і жовчовивідних шляхів (ЖВШ): функціональні розлади, хронічний холецистит, жовчнокам'яна хвороба, перенесена в анамнезі холецистектомія. Ці зміни пов'язані зі зміною колоїдної структури жовчі, підвищенням її літогенності, утворенням каменів у жовчному міхурі, дисфункцією сфінктера Одді, порушенням моторики та наявністю запального процесу у жовчних шляхах. За різними даними світової наукової літератури, у 35-60% випадків патологія ЖВШ визнана фактором, що призводить до виникнення ХП [5]. Показники поширеності захворювань ЖВШ коливаються від 26,6 до 45,5 випадків на 100 тис. населення [6]. Близько третини населення всієї планети страждає на біліарну патологію. Патологія біліарної системи характеризується істотною поширеністю, різноманітністю клінічних проявів, розвитком ускладнень. Тому своєчасна кваліфікована діагностика, раціональне лікування та профілактика мають велике значення і можуть запобігти розвитку низки ускладнень. Протягом останніх десятиліть спостерігається невідповідне збільшення кількості захворювань біліарно-панкреатодуоденальної зони.

При ожирінні спостерігаються дисгормональні розлади з утворенням надмірної кількості гормонів, які мають прозапальні властивості, та зниження

кількості гормонів, що мають протизапальні властивості. Це супроводжується підтриманням і наростанням хронічного запального процесу у ПЗ, також підвищується ризик виникнення ускладнень. Ожиріння знижує зовнішньосекреторну функцію ПЗ унаслідок жирового переродження ацинарних клітин, призводить до атеросклерозу судин із подальшим погіршенням трофіки ПЗ. При ожирінні спостерігається підвищений синтез та екскреція холестерину з жовчю, що супроводжується підвищенням її літогенності з утворенням біліарного складу та конкрементів.

Як відомо, лікування будь-якого хронічного захворювання є достатньо складним не тільки для лікаря, але й для пацієнта, оскільки потребує від хворого суворого самоконтролю та зміни способу життя.

Сьогодні перед практичним лікарем стоїть складне питання щодо вибору ефективної комбінації препаратів при лікуванні ХП для кожного пацієнта індивідуально у зв'язку з наявністю великої кількості лікарських засобів на сучасному фармацевтичному ринку. Адже вибір оптимальних лікувальних схем для цієї категорії хворих дозволяє скоротити тривалість лікування, кількість госпіталізацій, попередити виникнення ускладнень і значно покращити якість життя таких пацієнтів.

Важливим у купіруванні зовнішньосекреторної недостатності та її клінічних проявів — больового, диспепсичного синдромів і наслідків мальабсорбції — є адекватно підібрана замісна (ферментна) терапія. Найпоширенішими ферментними препаратами, які застосовуються для лікування ХП, є препарати чистого панкреатину. У нашому дослідженні перевагу надали ферментному препарату Ерміталь, який містить стандартний високоактивний панкреатин у вигляді мікротаблеток. Така форма випуску забезпечує повне вивільнення резистентних до дії шлункового соку мікротаблеток із капсули у шлунок з подальшим дрібнодисперсним перемішуванням їх із кишковим вмістом та хімусом і швидким виділенням ферментів у дванадцятипалій кишці.

При лікуванні хворих на хронічний біліарний панкреатит (ХБП) у поєднанні з ожирінням доцільним є застосування препарату, що має гепатопротекторну дію, оскільки при покращенні стану печінки логічним є очікування оптимізації стану ПЗ.

Ліверія ІС — інноваційний препарат, діючою речовиною якого є метадоксин (піридоксин-L2-пірролідон-5-карбоксилат). Піридоксин є попередником піридоксала і піридоксальфосфата, вони як коферменти беруть участь у печінковому метаболізмі вуглеводів, жовчних та амінокислот. Пірролідон карбоксилат є попередником глутатіону, стимулює синтез АТФ через активацію пуринового синтезу і збільшення числа попередників гліцину і глутаміну. Метадоксин попереджує руйнування клітинної мембрани і первинну структурну дегенерацію гепатоциту, а також порушення його функцій, має гепатопротекторну та дезінтоксикаційну дію, підвищує стійкість гепатоцитів до продуктів перекисного окиснення ліпідів, індукованого впливом різних токсичних агентів; запобігає накопиченню жирів у гепатоцитах, що попереджує утворення жирової інфільтрації печінки; перешкоджає утворенню фібрoneктину і колагену, що гальмує процес формування цирозу печінки.

Мета дослідження — визначити ефективність включення до стандартної терапії препарату Ліверія ІС на основі вивчення клінічних синдромів, параметрів ліпідного спектру крові та структурного стану (еластичності) печінки і ПЗ у хворих на хронічний біліарний панкреатит у поєднанні з ожирінням.

Матеріали і методи

Досліджено 40 хворих на ХБП у поєднанні з ожирінням. Хворих було поділено на 2 групи. Перша група (20 осіб) отримувала загальноприйнятну схему лікування. Вона включала: пантопразол

40 мг 1 р/день, Ерміталь 25 тис. (1 капс.) під час їжі, домперидон 1 таб. 3 р/день. Друга група (20 осіб) отримувала в комплексі до загальноприйнятого лікування препарат Ліверія ІС (метадоксин) по 1 таблетці (0,5 г) 2 рази на добу за 15-30 хв до їди протягом 3 міс. Вік хворих — від 30 до 71 року. Пацієнти були зіставні за віком, статтю й тривалістю захворювання на ХП, що становила $10,0 \pm 1,5$ років. Оцінку ліпідограмі проводили за загальноприйнятими в клініці критеріями. Структурний стан печінки та ПЗ оцінювали за їх еластичністю (жорсткістю) методом еластографії хвилі зсуву (ЕХ3) на скануючому УЗ-апараті Ultima PA фірми «Радмир» (м. Харків, Україна) контактним датчиком лінійного формату на частотах 7-10 МГц на глибині 10-30 мм. При дослідженні печінки за допомогою цього методу проводилось по 5 вимірювань у різних ділянках кожної долі, а при обстеженні ПЗ у різних ділянках проводили 10 вимірювань.

Результати і обговорення

При обстеженні пацієнтів спостерігали такі клінічні синдроми: больовий, диспепсичний, астеноневротичний, які оцінювали за % хворих із проявами цих синдромів. У таблиці 1 наводимо динаміку наявності основних клінічних синдромів у хворих на ХБП у поєднанні з ожирінням під впливом вищевказаних схем лікування.

Після проведеного лікування виявлено істотне зниження кількості хворих із проявами клінічних синдромів. Включення до комплексного лікування гепатопротектора Ліверія ІС забезпечило

Таблиця 1. Динаміка основних клінічних синдромів у хворих на ХБП у поєднанні з ожирінням під впливом різних комплексів лікування

Синдром	Група порівняння			
	1 група		2 група	
	До лікування, n (%)	Після лікування, n (%)	До лікування, n (%)	Після лікування, n (%)
Астено-невротичний	18 (90,0)	7 (35,0)*	19 (86,3)	4 (18,2)**
Больовий	20 (100,0)	6 (30,0)*	20 (90,0)	3 (13,5)**
Диспепсичний	12 (60,0)	7 (35,0)*	14 (63,6)	4 (18,2)**

Примітки.
*Достовірно відносно даних у своїй групі до лікування ($p < 0,05$).
**Достовірно відносно даних у 1-й групі після лікування ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Динаміка показників ліпідограми у хворих на ХБП у поєднанні з ожирінням під впливом різних комплексів лікування				
Показник ліпідограми	Група порівняння			
	1 група		2 група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ХС, ммоль/л	7,10±0,20	5,90±0,22*	7,00±0,25	5,51±0,24**
ТГ, ммоль/л	2,60±0,17	2,35±0,12*	2,52±0,15	2,12±0,10**
ЛПВЩ, ммоль/л	1,00±0,12	1,25±0,10*	1,05±0,13	1,41±0,07**
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,16±0,09	1,05±0,04*	1,14±0,07	0,95±0,04**
ЛПНЩ, ммоль/л	4,40±0,19	3,52±0,18*	4,42±0,17	3,00±0,15**
КА	4,28±0,19	3,40±0,20*	4,21±0,22	2,96±0,20**
Примітки. *Достовірно відносно даних у своїй групі до лікування (p<0,05). **Достовірно відносно даних у 1-й групі після лікування (p<0,05).				

Таблиця 3. Динаміка показників еластичності тканин печінки та ПЗ у хворих на ХБП у поєднанні з ожирінням під впливом різних комплексів лікування				
Досліджуваний орган	Група порівняння			
	1 група		2 група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Печінка, кПа	9,09±0,46	6,59±0,29*	9,12±0,45	5,78±0,25**
Підшлункова залоза, кПа	8,98±0,47	6,80±0,33*	9,00±0,55	6,01±0,35**
Примітки. *Достовірно відносно даних у своїй групі до лікування (p<0,05). **Достовірно відносно даних у 1-й групі після лікування (p<0,05).				

достовірно вищу ефективність лікування за впливом на наявність досліджених клінічних синдромів.

У таблиці 2 наводимо зміни показників ліпідограми під впливом вищевказаних схем лікування хворих на ХБП у поєднанні з ожирінням.

Було встановлено більш виражене зниження всіх атерогенних показників ліпідограми та підвищення захисної (антиатерогенної) фракції ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) під впливом комплексу лікування із включенням гепатопротектора.

Наступним етапом дослідження стало вивчення динаміки показників еластичності тканин печінки та ПЗ при застосуванні запропонованих схем лікування.

Отримані результати після проведення лікування вказують на зниження показників жорсткості печінки та ПЗ, що свідчить про покращення їх структурного стану. Більш ефективним виявився комплекс із включенням Ліверії ІС.

Після проведеного лікування позитивна динаміка спостерігалася в обох групах (табл. 1, 2, 3). Проте у пацієнтів, котрі додатково отримували курс препарату Ліверія ІС, показники основних клінічних синдромів, ліпідограми й еластичності печінки і ПЗ були вагомішими. Показники больового, диспепсичного та астено-невротичного синдромів істотно знизилися (у 2-й групі в середньому з 80,0% до 16,6% проти показників у 1-й групі в середньому з 83,3% до 31,6%). Показник холестерину знизився на 7,0% у 2-й групі порівняно з 1-ою групою, тригліцеридів — на 9,8%, ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) — на 9,5%, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) — на 14,3%, коефіцієнт атерогенності (КА) — на 13,0%, а фракція ЛПВЩ збільшилася на 11,4%. Показники жорсткості печінки

та ПЗ знизилися на 12,60% і 11,60% відповідно. Дані 2-ої групи після лікування були статистично достовірними щодо таких у 1-й групі (p<0,05).

Висновок

Застосування у комплексному лікуванні ферментного препарату Ермігаль і гепатопротектора Ліверія ІС у складі комплексної терапії хворих на ХБП у поєднанні з ожирінням сприяло істотному достовірному підвищенню ефективності загальноприйнятого лікування за рівнем елімінації клінічних синдромів, оптимізації показників ліпідограми та структурного стану печінки та ПЗ (за даними ЕХЗ, p<0,05).

У перспективі доцільно дослідити вплив комплексної програми лікування із включенням ферментного препарату Ермігаль і гепатопротектора Ліверія ІС на трофологічні параметри хворих на ХБП у поєднанні з ожирінням.

Література

1. Бабінець Л.С. Патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту біліарного генезу після холецистектомії / Л.С. Бабінець, Н.В. Назарчук // Вестник клуба панкреатологов. — 2014. — № 3 (24). — С. 4-8.
2. Ильченко А.А. Билиарный панкреатит / А.А. Ильченко // Русский медицинский журнал. — 2012. — № 15. — С. 803-807.
3. Звягинцева Т.Д. Билиарный панкреатит / Т.Д. Звягинцева, И.И. Шаргород // Ліки України. — 2012. — № 2 (158). — С. 52-58.
4. Маев И.В. Хронический панкреатит / И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый. — М.: Медицина, 2005. — 504 с.
5. Степанов Ю.М. Хроничний панкреатит: біліарний механізм, чинники та перебіг / Степанов Ю.М., Заїченко Н.Г. // Запорозький медицинский журнал. — 2012. — № 1 (70). — С. 46-50.
6. Щербиніна М.Б. Біліарна патологія у молодому віці: медико-соціальна характеристика пацієнтів / М.Б. Щербиніна, В.М. Гладун // Новости медицины и фармации. — 2010. — № 19. — С. 38-40.
7. Nair R.J., Lawler L., Miller M.R. Chronic Pancreatitis // Am Fam Physician. — 2007. — Vol. 76. — № 11. — P. 1679-1688.
8. Conwell D. Chronic pancreatitis / D. Conwell, P. Banks // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 24. — P. 586-590.



Передилата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укрощити»!
За передплатними індексами:

Здоров'я України

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ »

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»

86683

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

НАШ САЙТ:
www.health-ua.com

Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день

Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии

26-27 ноября 2015 года в г. Киеве состоялся научный симпозиум с международным участием «Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии». В роли организатора мероприятия, в котором приняли участие около 350 специалистов из Украины, Беларуси и Польши, выступила ВОО «Ассоциация педиатров-гастроэнтерологов и нутрициологов Украины». Всеукраинская общественная организация с 2012 г. объединяет специалистов для создания профессионального сообщества и обмена опытом, оказания профессиональной помощи в лечении гастроэнтерологической патологии у детей и внедрения в практику рационального лечебно-профилактического питания. Программа мероприятия полностью соответствовала основным целям Ассоциации – повышению образовательного уровня медицинских работников по вопросам диагностики и лечения гастроэнтерологических заболеваний, лечебно-профилактического питания детей, улучшению качества оказания медицинской помощи детям Украины в соответствии с современными международными стандартами и формированию основных задач и научных направлений на ближайшие годы. В рамках симпозиума было представлено множество замечательных докладов, и в этом обзоре нам хотелось бы отметить наиболее интересные из них.



Почетное право торжественного открытия симпозиума и работы первой секции «Актуальные вопросы кислотозависимых заболеваний у детей» было предоставлено профессору кафедры педиатрии № 1 НМУ им. О.О. Богомольца, доктору медицинских наук Вере Ивановне Бобровой. Она посвятила свой доклад особенностям течения хронического гастрита у детей.

— Хронический гастрит является амбулаторной патологией: каждый четвертый пациент на приеме у педиатра жалуется на боль в животе, однако к детскому гастроэнтерологу обращаются лишь 21,5%. Пациентам, которые обратились к гастроэнтерологу по поводу боли в животе, фиброгастродуоденоскопию проводят только в 23,8% случаев, исследование на наличие *H. pylori* — в 45,2% (а всем известна роль данного штамма микроорганизмов в развитии хронического гастрита и язвенной болезни), иммуноферментный анализ — в 31% случаев.

Одним из немаловажных факторов, определяющих актуальность проблемы хронического гастрита у детей, является недостаточная противорецидивная терапия, которую назначают только в 35,7% случаев. В качестве профилактических мероприятий чаще всего прибегают к фитотерапии (61,9%) и назначению диеты (33,3%).

Согласно нашим личным наблюдениям, наиболее частыми предпосылками к формированию хронического гастрита являются нарушения режима питания (74,3%), нутриентная недостаточность рациона (62,4%) и пищевая аллергия (42,9%), симптомы которой диагностируются у 63,4% детей в первые 6 мес жизни. К факторам риска также можно отнести отягощенную наследственность (50,9%), а у подростков — курение (38,9%) и употребление алкогольных напитков (33,3%).

На сегодняшний день течение хронического гастрита характеризуется клиническими особенностями, которым нужно уделять значительное внимание. Следует подчеркнуть, что в последнее время отмечается так называемое омоложение патологии: начало заболевания все чаще диагностируется у детей с 6 лет. При этом пациенты жалуются на боль ноющего характера в левом подреберье без связи с приемом пищи или актом дефекации. Среди диспепсических симптомов регистрируются тошнота, метеоризм и запор. При эндоскопическом исследовании, как правило, отмечаются эритематозные изменения слизистой оболочки и наличие желчи в желудке, а по данным рН-метрии — нормальный или пониженный уровень базальной секреции (чем больше длительность заболевания, тем выше преобладание гипоацидности над гиперацидностью). При этом по результатам анализа микробиоценоза желудка в 23,7-27,5% случаев диагностируется инфицирование *H. pylori*.

Согласно рекомендациям по лечению хронического гастрита у детей (приказ Минздрава Украины № 59 от 29.01.2013), наиболее целесообразным решением является проведение антихеликобактерной терапии. После проведения эрадикации возбудителя при гиперацидном гастрите назначают антисекреторные

препараты, при гипоацидном — стимуляторы желудочной секреции, в случае нарушений моторики — прокинетики. Кроме того, при необходимости следует назначать цитопротекторы и репаранты на протяжении 2-3 недель.

При ведении ребенка с хроническим гастритом педиатры и детские гастроэнтерологи должны помнить о том, что на современном этапе течение этого заболевания у детей имеет свои особенности:

- отмечается увеличение количества пациентов с нормальным уровнем базальной секреции желудка, что требует обоснованного назначения антисекреторных препаратов;
- инфицирование *H. pylori* наблюдается в достаточно небольшом количестве случаев;
- выраженные нарушения защитного барьера слизистой оболочки желудка требуют длительного назначения гастроцитопротекторов на этапе лечения и при профилактике рецидивов гастрита;
- лечебно-профилактические мероприятия при хроническом гастрите у детей должны быть направлены на улучшение трофики и процессов регенерации слизистой оболочки желудка.



Работу секции «Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний кишечника» продолжил президент ВОО «Ассоциация педиатров-гастроэнтерологов и нутрициологов Украины», руководитель отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Олег Геннадиевич Шадрин. В своем докладе он напомнил об актуальности у детей проблемы воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК).

— БК и ЯК могут иметь как общие, так и индивидуальные клинические признаки. БК представляет собой одно из наименее изученных заболеваний пищеварительного тракта. Дефицит знаний о факторах риска, патофизиологии и особенностях его клинической картины в детском возрасте объясняется объективными диагностическими трудностями и спецификой системы здравоохранения в Украине.

Примерно у 1/3 пациентов первая манифестация ВЗК происходит до достижения ими 18-летнего возраста. Следует отметить, что ВЗК — достаточно распространенная патология в педиатрической практике. Так, в Германии от нее страдают около 200 000 человек, из них 60 000 — это подростки и дети. При этом ежегодно регистрируется около 800 новых случаев ВЗК.

Патогенез ВЗК до сих пор изучен не до конца. Считается, что генетические, экзогенные и эндогенные факторы, такие как изменения кишечной микрофлоры и повышенная проницаемость слизистой оболочки кишечника, играют важную роль в нарушении регуляции механизмов врожденного иммунитета и способствуют повреждению желудочно-кишечного тракта.

Главной особенностью клинических проявлений БК является неспецифичность большинства из них. На данную патологию могут указывать лишь общие симптомы: абдоминальная боль, кровь в кале, диарея, снижение массы тела или отставание в темпах ее прибавки. При поражении подвздошной кишки клиническая картина может напоминать симптомы аппендицита или кишечной непроходимости. При вовлечении в патологический процесс прямой кишки БК может манифестировать как острый парапроктит или характеризоваться перианальными проявлениями. При локализации воспаления в желудке или двенадцатиперстной кишке отмечается симптоматика, характерная для гастрита или гастродуоденита. Кроме того, при БК возможны и внекишечные проявления: васкулит, суставной синдром, афтозный стоматит, поражения кожи.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition — ESPGHAN, 2014) по диагностике БК у детей и подростков, ВЗК необходимо заподозрить при наличии у пациента следующих проявлений:

- при ЯК наиболее характерный симптом — диарея с примесью крови;
- при БК — неопределенная боль в животе, диарея, необъяснимая анемия, лихорадка, снижение массы тела, задержка роста.

Так называемая классическая триада при БК (боль в животе, диарея и снижение массы тела) наблюдается только в 25% случаев. Внекишечные проявления могут присутствовать у 6-23% детей, особенно часто — в возрасте 6 лет.

Зачастую БК развивается медленно, начинаясь с неспецифических симптомов (бледность кожных покровов, колебания настроения, задержка роста, снижение массы тела). Это является одной из причин того, почему правильный диагноз устанавливается несвоевременно, особенно у больных в возрасте до 10 лет.

Вследствие несвоевременной диагностики БК возрастает риск развития осложнений, хирургических вмешательств, а также задержки роста (15-40% детей с ВЗК; более характерен для БК, нежели для ЯК) и полового развития.

Основными задачами при лечении БК являются:

- достижение и поддержка ремиссии;
- улучшение качества жизни;
- профилактика рецидивов.

Очень важным аспектом решения проблемы улучшения качества диагностики и лечения ВЗК является обновление унифицированных протоколов по оказанию помощи детям с ВЗК с учетом последних рекомендаций Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (European Crohn's and Colitis Organization — ECCO) и ESPGHAN. Для повышения выявляемости ВЗК и улучшения оказания медицинской помощи пациентам с данной патологией следует проводить обучение врачей-гастроэнтерологов, специалистов по эндоскопической диагностике и морфологов современным методам диагностики (магнитно-резонансная терапия, видеокапсульная эндоскопия) и лечения (назначение иммунобиологических препаратов) ВЗК.



Обсуждение проблемы современной диагностики БК продолжила в своем выступлении вице-президент ВОО «Ассоциация педиатров-гастроэнтерологов и нутрициологов Украины», руководитель отделения проблем заболеваний органов пищеварения ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Маргарита Федоровна Денисова.

— Согласно рекомендациям ESPGHAN (2014), диагноз БК у детей и подростков должен основываться на комбинации данных анамнеза, результатах физикального и лабораторного обследования, фиброэзофагогастродуоденоскопии и илеоколоноскопии с гистологией, визуализации тонкого кишечника. Однако выполнить определенный объем диагностических исследований с целью установления предварительного диагноза следует на поликлиническом этапе (рис.)

Критически важно исключить кишечные инфекции, в том числе вызванные *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*. Скрининг на кишечные вирусы редко бывает полезен. Идентификация какого-либо патогена обязательно исключает ВЗК, так как первый эпизод или обострение БК могут быть инициированы кишечной инфекцией. Илеоколоноскопия и ФЭГДС с множественными биопсиями (взятие 2 и более биоптатов из каждого сегмента желудочно-кишечного тракта) рекомендуются всем детям с подозрением на БК. Эндоскопия должна проводиться хорошо обученным и опытным в вопросах диагностики ВЗК у детей персоналом после подготовки с учетом возраста ребенка, под общей анестезией или глубокой седацией, в подходящем положении. В случае малой информативности или невозможности применения вышеописанных методов диагностики БК в руководствах ESPGHAN рекомендуется прибегать к беспроводной капсульной эндоскопии (БКЭ) и ультразвуковому исследованию (УЗИ).

БКЭ — полезная альтернатива для выявления поражений слизистой оболочки тонкого кишечника у детей с подозрением на БК, у которых стандартная эндоскопия и методы визуализации не позволили установить диагноз, или в случаях, когда МРТ не может быть выполнена в связи с ранним возрастом или недоступностью процедуры.

УЗИ — ценный скрининговый метод, который может применяться для начального обследования детей с подозрением на ВЗК, но он должен быть дополнен более чувствительным методом визуализации тонкого кишечника.

Что же касается начальных лабораторных исследований крови, то они должны включать:

- развернутый анализ крови;
- анализ как минимум на 2 маркера воспаления;
- анализ уровня альбумина;
- анализ уровня трансаминазы и гамма-глутамил-трансферазы.

Анализ серологических маркеров (антитела к дрожжевым грибам *Saccharomyces cerevisiae* — ASCA, перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела — pANCA) может повысить вероятность диагностирования ВЗК в атипичных случаях и помочь дифференцировать БК от ЯК. Тем не менее при внекишечных проявлениях ВЗК, таких как панкреатиты, увеиты, артриты или склерозирующий холангит, могут потребоваться дополнительные обследования. Следует отметить, что при выявлении кишечного воспаления диагностическая значимость определения уровня фекального кальпротектина превосходит таковую у маркеров воспаления (С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов).

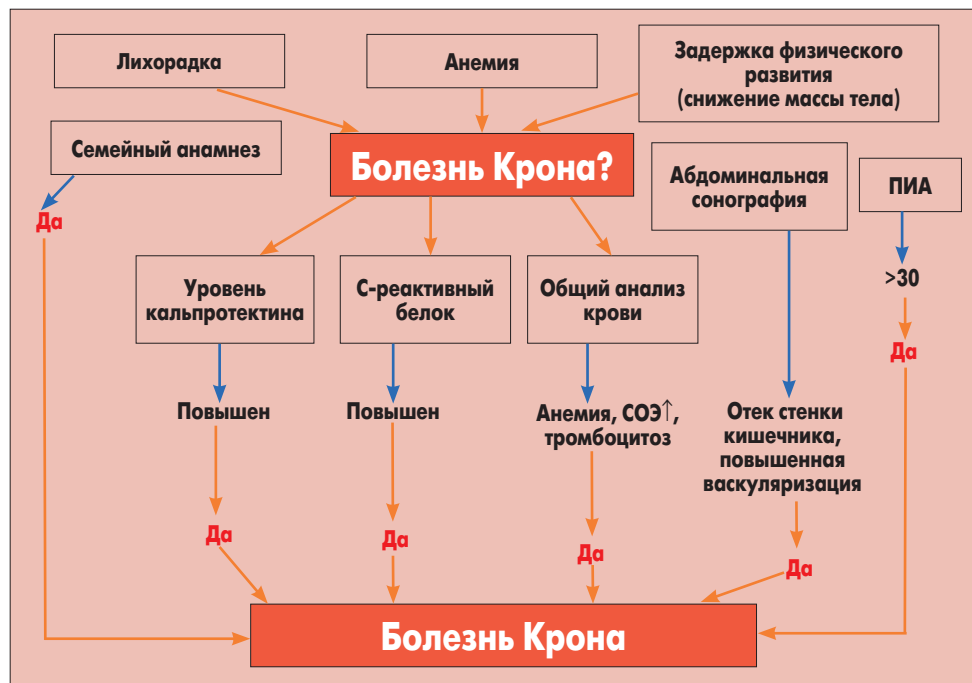


Рис. Алгоритм диагностики БК на поликлиническом этапе

Фекальный кальпротектин — новый лабораторный маркер, который позволяет дифференцировать органические и функциональные заболевания кишечника и подходит для мониторинга активности заболевания. Высокая специфичность и чувствительность анализа уровня фекального кальпротектина показывают, что он является высокклассным маркером для выявления воспалительных процессов в кишечнике.



В рамках секционного заседания, на котором рассматривались проблемные вопросы детской нутрициологии, заведующий кафедрой педиатрии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого, доктор медицинских наук, профессор Сергей Леонидович Няньковский рассказал о роли диетотерапии при функциональных диареях и кишечных коликах у детей раннего возраста.

— Существует два распространенных определения понятия функциональных расстройств ЖКТ:

1) определение профессора Д. Дроссмана: функциональные расстройства — это комбинация гастроинтестинальных симптомов без структурных или биохимических нарушений;

2) определение академика В.Г. Майданника: функциональные гастроинтестинальные расстройства — это нарушения функций органов пищеварения, причины которых лежат вне пораженных органов и связаны с изменением их регуляции.

Оба этих определения объединяет тот факт, что стандартные методы исследования, в том числе и гистологические, не указывают на наличие патологии (без исследований на молекулярном и субклеточном уровне). Кроме того, при функциональных расстройствах всегда присутствуют сопутствующие нарушения центральной нервной системы и вегетативной регуляции.

Кишечные колики являются одним из наиболее распространенных функциональных нарушений ЖКТ у детей. Они характеризуются приступообразной болью в животе, вызванной дискинетическими нарушениями.



У детей 4-месячного возраста диагноз кишечных коликов устанавливается при наличии таких признаков:

- приступы раздражения, беспокойства или крика, которые начинаются и заканчиваются без явной причины;
- длительность эпизодов составляет 3 или более часов в день с проявлениями не менее 3-х дней на протяжении 1 недели;
- отсутствие признаков прогрессирования.

Объективно у ребенка могут наблюдаться: вынужденное положение (ножки подведены к животу, кулачки сжаты, спина изогнута), покраснение кожи, напряжение живота, срыгивание, отхождение кишечных газов, выражение боли на лице.

При кишечных коликах дети, как правило, начинают кричать в одно и то же время, но чаще и интенсивнее — во второй половине дня и/или ночью. Крик может продолжаться длительное время и не прекращается даже при кормлении.

Наиболее распространенными причинами кишечных коликов могут быть аллергия на белок коровьего молока (колики считаются типичным клиническим проявлением IgE-независимой пищевой аллергии) и дисбиоз кишечника (у детей с коликами обнаруживают иные штаммы лактобактерий, нежели у здоровых), а также неадекватный состав смесей при искусственном вскармливании или частичная лактазная недостаточность.

Отсутствие убедительных научных данных касательно причин и механизмов развития кишечных коликов у детей является причиной неопределенности в отношении эффективного специфического лечения данной патологии. Тем не менее лечебная тактика должна включать консультации и поддержку родителей, назначение гипоаллергенных и специальных смесей, а также поведенческие и натуропатические вмешательства.

Вторым, но не менее распространенным функциональным расстройством ЖКТ у детей является функциональная диарея — безболезненная учащенная дефекация, при которой большая часть испражнений не имеют формы (жидкие настолько, что принимают форму емкости, в которую попадают). При этом частота испражнений составляет 3 и более раз в день на протяжении 4 и более недель. У детей раннего возраста диагноз диареи определяется при объеме испражнений более 15 г на 1 кг массы тела ребенка в сутки.

Наиболее частой причиной функциональной диареи является лактазная недостаточность — врожденная или приобретенная недостаточность продукции лактазы-дисахаридазы, выполняющей роль фермента пристеночного пищеварения и расщепляющей молочный сахар на глюкозу и галактозу.

Лактазная недостаточность, как правило, проявляется в виде значительного ухудшения состояния ребенка в течение 30 минут после приема молока (грудного или коровьего) и сопровождается вздутием, бурчанием или болью в животе, а также появлением жидких испражнений.

При лечении функциональных диарей, как и кишечных коликов, следует применять комплексный подход, однако особое внимание стоит уделить вопросу диетотерапии, в частности назначению правильных современных кисломолочных смесей.

К сожалению, не представляется возможным вместить в рамки одной статьи весь объем и разнообразие тем, затронутых на протяжении двух дней плодотворной работы симпозиума. Однако с отдельными обзорами наиболее интересных докладов наши читатели смогут ознакомиться на страницах этого и следующего тематического номера.

Подготовил **Антон Вовчек**

Эозинофильная инфильтрация печени — возможное лекарственное поражение на фоне применения монтелукаста



М.Б. Щербинина

Клинический случай

Мужчина, 32 года, обратился с жалобами на дискомфорт и тяжесть в подложечной области и правом подреберье, нарастающую слабость в течение последней недели. В анамнезе — страдает бронхиальной астмой в сочетании с сезонным аллергическим ринитом с 26-летнего возраста, сенсибилизирован к клещу домашней пыли (*Dermatophagoides pteromyssinus* и *Dermatophagoides farinae*) и пыльцевым аллергенам. В течение последних 2 лет достигнут контроль бронхиальной астмы на фоне постоянного применения монтелукаста в дозе 10 мг/сут. Кортикостероиды и β -адреномиметики в лечении не используются. Применение других лекарственных препаратов отрицает.

Алкоголем не злоупотребляет. Не курит. Наследственный анамнез не отягощен.

Осмотр

Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожа и видимые слизистые оболочки обычной окраски, без особенностей. Масса тела 73 кг, рост 170 см, ИМТ 25,3 кг/м² (нормальный вес). В легких дыхание везикулярное. Хрипов нет. Частота дыхания 18 в мин. Тоны сердца ясные, шумов нет, ритм сердца правильный, частота сердечных сокращений 76 уд/мин, артериальное давление 120/80 мм рт.ст. Живот симметричный, при пальпации умеренно болезненный в эпигастрии, больше справа. Нижний край печени эластичный, определяется до 1,0 см книзу от реберной дуги по срединноключичной линии. Селезенка не пальпируется. Свободной жидкости в брюшной полости и периферических отеков нет. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Исследования

Общий анализ крови без патологических изменений. Лейкоциты и лейкоцитарная формула не изменены. Количество эозинофилов — 0,16 тыс./мкл (норма 0,0-0,5 тыс./мкл), или 3,4% (норма 1,0-5,0%). В печеночном комплексе выявлено повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 36 и 48 ЕД/л соответственно (норма АЛТ и АСТ <31 ЕД/л), γ -глутамилтранспептидазы 40 ЕД/л (норма <32 ЕД/л). Показатели билирубина, общего белка, щелочной фосфатазы (ЩФ), холестерина — в норме. Показатели коагулограммы — в норме. Содержание электролитов не нарушено. Концентрация общего иммуноглобулина (Ig) Е 104 кЕ/л/мл (норма 20-100 кЕ/л). Результаты RW, ВИЧ, маркеры аутоиммунных заболеваний, болезни Вильсона, вирусных гепатитов А, В и С отрицательные. При УЗИ органов брюшной полости отмечены незначительная гепатомегалия, гиперэхогенность паренхимы печени, утолщение стенок желчного пузыря с наличием билиарного сладжа. На РТЕ-эластографии печени зафиксирован диапазон колебаний индекса ESR2,8-4,2, ESR mean 3,64, что соответствует степени фиброза F3 по шкале Metavir. Оценка фиброза печени с помощью фибротеста показала результат F0, в связи с чем РТЕ-эластография печени была повторена еще раз с временным интервалом между исследованиями 8 дней, при этом получены результаты, аналогичные первым. От выполнения биопсии печени пациент отказался. Учитывая стойкую ремиссию бронхиальной астмы и присоединившиеся признаки поражения печени, применение монтелукаста было прекращено. Кортикостероиды не назначали. Динамическое наблюдение показало быстрое улучшение клинического состояния (через неделю пациент не предъявлял

жалоб) и полное восстановление лабораторных показателей через 2 мес после отмены монтелукаста. В этот же срок при контрольных инструментальных исследованиях отмечено восстановление до нормы УЗ-картины печени (размеры, эхогенность паренхимы), УЗ-картины желчного пузыря (физиологическая толщина стенок, отсутствие билиарного сладжа) и показателей РТЕ-эластографии печени (диапазон колебаний индекса ESR1,4-1,72, ESR mean 1,64, что соответствует степени фиброза F0 по шкале Metavir).

Обсуждение

Полагают, что лекарственные повреждения печени составляют около 10% от всех побочных реакций, связанных с применением медикаментов. Это разнородная группа клинко-морфологических вариантов повреждения органа, вызванных лекарственными средствами, которые применяют по медицинским показаниям в терапевтических дозах и вводят в организм предусмотренными для каждого медикамента путями. По данным статистики, 2-5% всех случаев желтухи и 50% всех случаев острой печеночной недостаточности обусловлены действием лекарств [1].

Согласно положениям международного консенсуса [2] для диагностики острых лекарственных поражений печени используют следующие критерии:

- временной интервал между приемом препарата и развитием гепатотоксической реакции:
- «предположительный» — 5-90 дней;
- «совместимый» — 90 дней;
- течение реакции после отмены препарата:
- «очень предположительное» — снижение уровня печеночных ферментов на 50% от избыточного выше верхней границы нормы в течение 8 дней;
- «предположительное» — снижение уровня печеночных ферментов на 50% в течение 30 дней для гепатоцеллюлярного и 180 дней — для холестатического поражения;
- исключение альтернативной причины реакции путем тщательного обследования, включая биопсию печени;
- положительный ответ (по крайней мере повышение уровня печеночных ферментов в 2 раза) на повторное введение препарата, если это допустимо.

Реакцию расценивают как «связанную с препаратом» в случае, если она соответствует трем первым критериям или двум из первых трех и четвертому критерию.

В зависимости от степени повышения уровней АЛТ и ЩФ острое повреждение печени классифицируют как гепатоцеллюлярное (цитолитическое), холестатическое или смешанное, сочетающее признаки холестаза и цитолиза (табл. 1).

В случае гепатоцеллюлярного типа поражения отмена препарата приводит к улучшению биохимических показателей в среднем в течение 2-х недель. При холестатическом или смешанном типе поражения

положительная динамика может отсутствовать в течение 4-х недель. Биохимические сдвиги, существующие более длительное время, позволяют предположить наличие сопутствующего заболевания печени или иную этиологию имеющихся нарушений (вирусный, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз и т.д.). По данным статистики, в 2/3 случаев встречается гепатоцеллюлярный тип повреждения.

В нашем случае препарат применялся длительно, при этом клинические проявления и результаты проведенных исследований не соответствовали острому поражению печени. Возник вопрос трактовки разнотипности показателей, полученных на РТЕ-эластографии печени (признаки степени фиброза F3 по шкале Metavir) и отсутствие каких-либо проявлений формирования портальной гипертензии, таких как расширение диаметра *v.porta*, спленомегалии и др. При исходном УЗИ печени было выявлено повышение эхогенности ее паренхимы, в то же время фибротест не подтверждал наличие фиброза. Уточнение морфологического состояния печени было бы возможно достигнуть по результатам биопсии, однако от ее выполнения пациент отказался.

Монтелукаст активно используется для лечения аллергической астмы. Препарат относится к блокаторам лейкотриеновых рецепторов, ингибирует цистеинил лейкотриеновые рецепторы эпителия дыхательных путей, обладая тем самым способностью ингибировать бронхоспазм, обусловленный вдыханием цистеинил-лейкотриена LTD4 у пациентов с бронхиальной астмой. Монтелукаст быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь. Метаболизм препарата происходит в печени с вовлечением изоферментов цитохрома P450 CYP (3A4 и 2C9), при этом в терапевтических концентрациях монтелукаст не ингибирует изоферменты цитохрома P450 CYP: 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 и 2D6.

В инструкции оригинального препарата в разделе «Побочные явления» указана возможность возникновения эозинофильного инфильтрата печени. Поиск в базе данных ВОЗ информации о неблагоприятных побочных реакциях со стороны лекарственных средств (VigiSearch) привел к 27 ссылкам на возникновение гепатита у пациентов, получающих монтелукаст (<http://www.vigiaccess.org>). В базах данных PubMed и OvidSP мы нашли ряд ссылок о гепатотоксичности препарата как у взрослых пациентов [3-8], так и у детей — сообщение о вероятной монтелукаст-индуцированной гепатотоксичности [9] и случай монтелукаст-индуцированного синдрома Чарга-Стросс* с дисфункцией печени без предшествующего использования системных кортикостероидов [10]. Среди зарегистрированных случаев несколько включали доказанную по данным биопсии эозинофильную инфильтрацию печени [7, 10].

Исключение других причин изменений состояния пациента по результатам лабораторно-инструментальных исследований (вирусные, метаболические, аутоиммунные), самостоятельное разрешение с полным восстановлением показателей после отмены препарата, а также данные научной литературы, несмотря на отсутствие морфологического подтверждения, позволяют предположить перенесенный пациентом эпизод эозинофильного инфильтрата печени. В пользу этого также явно свидетельствует

Таблица 1. Основные типы острых лекарственных поражений печени			
Тип поражения	АЛТ	ЩФ	Соотношение АЛТ/ЩФ
Гепатоцеллюлярный	>2	норма	Высокое (>5)
Холестатический	норма	>2	Низкое (<2)
Смешанный	>2	>2	2-5

*Синдром Чарга-Стросс — это гранулематозно-некротизирующий васкулит, поражающий сосуды мелкого и среднего калибра с вовлечением в процесс респираторного тракта, характеризующийся клинической картиной астмы и эозинофилией крови.

динамика показателей RTE-эластографии печени (вначале вследствие инфильтрации — высокая жесткость ткани, затем, после ухода инфильтрации, — восстановление физиологической жесткости).

Врачам-пульмонологам хорошо известны легочные инфильтраты с острым и хроническим течением. Например, простая эозинофильная пневмония (простой эозинофильный пневмонит, синдром Леффлера) представляет собой сочетание «летучих» инфильтратов, самостоятельно разрешающихся и выявляемых, как правило, только при рентгенографии органов грудной клетки. При хроническом течении легочные инфильтраты могут сохраняться в течение нескольких недель или мигрировать по легочным полям, а затем самостоятельно разрешаться, не оставив рубцовых изменений в легких. При этом показатели периферической крови неоднозначны — наиболее характерным считают незначительное или умеренное повышение уровня IgE и в разной степени выраженную эозинофилию. Имеет ли место какая-то аналогия по механизму формирования легочных инфильтратов с эозинофильной инфильтрацией печени, пока неясно.

Эозинофилы, или эозинофильные гранулоцитарные лейкоциты, как и все другие клетки крови, образуются в костном мозге. Эозинофилы циркулируют в крови в среднем в течение 10 ч, затем мигрируют в ткани. Период полужизни эозинофила колеблется от 8 до 18 ч. Эозинофилы отличаются от других гранулоцитов происхождением, внутриклеточными структурами, биохимическими субстанциями и адаптационными возможностями. Отделение эозинофилов на ранних этапах миелопоэза, по-видимому, связано с их специальным назначением. Ведущей ролью эозинофилов, полагают, является защита организма от внешних воздействий, что определяет основное место их расположения — в кровеносных тканях. Жизнеспособные эозинофилы, мигрирующие на поверхность, обнаруживаются только в тонком кишечнике.

Важнейшие составные части эозинофила — гранулы белков и мембранные рецепторы. Основной кислый белок является токсином для гельминтов,

простейших, некоторых бактерий и определенных клеток позвоночных. Его токсический эффект может быть нейтрализован гепарином. Этот белок обладает свойством вызывать высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов. Кроме того, установлено деструктивное влияние основного кислого белка на эпителий респираторного тракта и способность содействовать сокращению гладких мышц бронхов в ответ на ацетилхолин. Эозинофильный катионный белок и эозинофильный нейротоксин обладают выраженной бактерицидной активностью. Они токсичны для гельминтов, влияют на коагуляцию и фибринолиз, а также являются мощными нейротоксинами. Эозинофильная пероксидаза токсична для опухолевых клеток, бактерий, гельминтов и простейших. Соединяясь с перекисью водорода, она вызывает дегрануляцию тучных клеток и высвобождение гистамина. В цитоплазме эозинофилов содержится также арилсульфатаза В и фосфолипаза D, предназначенные для инактивации чистых субстанций анафилаксии и фактора, способствующего активации тромбоцитов.

Эозинофилы участвуют в реализации аллергических и иммунных процессов, в том числе аутоиммунных, их количество увеличивается при паразитарных инвазиях и злокачественных опухолях. Однако, видимо, раскрытие тонких механизмов их взаимодействия в различных тканях при этих и других состояниях еще ждет своего часа. Что касается лекарственных поражений, в литературе мы нашли еще и такое упоминание, как развитие синдрома эозинофилии-миалгии, который также характеризуется фасцитом и периферической нейропатией. Синдром описан в 1989 г. в связи с выявлением загрязнителя при изготовлении L-триптофана [11].

В последние годы значение лекарственных поражений печени существенно возросло, с этой проблемой сталкиваются врачи всех специальностей. В печени происходит метаболизм большинства лекарственных препаратов. При заболеваниях печени любой этиологии, при длительном применении препаратов, полипрагмазии нарушается ее способность метаболизировать лекарственные средства, поэтому

при их назначении даже в обычных дозировках могут возникать неожиданные токсические реакции. Поскольку патогенное влияние лекарства на печень разнообразно и сопровождается развитием различных патоморфологических изменений (от дистрофии и холестаза до фульминантного гепатита), предлагается трактовать медикаментозное повреждение печени как гепатопатию, ассоциированную с приемом того или иного препарата.

Вероятно, возникновение эозинофильной инфильтрации печени может быть связано с фармакогенетическими факторами или вызвано дополнительно присоединившимися экологическими воздействиями. Частота лекарственных поражений на фоне применения монтелукаста невелика. Однако врачи должны быть в курсе потенциально возможного побочного действия этого препарата, соблюдать осторожность и проводить у принимающих его пациентов соответствующий мониторинг клинических изменений, показателей печеночного комплекса и УЗ-картины печени.

Литература

1. Lucena M.I., Garcia-Cortis M., Cueto R. et al. Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice. *Fundam Clin Pharmacol* 2008; 22: 141-58.
2. Teoh N.C., Farrell G.C. Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 401-413.
3. Russmann S., Iselin H.U., Meier D. et al. Acute hepatitis associated with montelukast. *J Hepatol* 2003; 38: 694-5.
4. Sass D.A., Chopra K.B., Wu T. A case of montelukast-induced hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 704-5.
5. Margery J., Dot J.M., Bredin C. et al. Montelukast induced cytolytic acute hepatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 129-30.
6. Goldstein M.L., Anoja J., Black M. Montelukast-induced hepatitis. *Ann Intern Med* 2004; 140: 586-7.
7. Actis G.C., Bugianesi E., Ottobelli A., Rizzetto M. Fatal liver failure following food supplements during chronic treatment with montelukast. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 953-5.
8. Harugeri A., Parthasarathi G., Sharma J. et al. Montelukast induced acute hepatocellular liver injury. *J Postgrad Med* 2009; 55: 141-2.
9. Incek F., Onlen Y., Sangun O., Akoglu S. Probable montelukast-induced hepatotoxicity in a pediatric patient: case report. *Ann Saudi Med* 2007; 27: 462-3.
10. Cuchacovich R., Justiniano M., Espinoza L.R. Churg-Strauss syndrome associated with leukotriene receptor antagonists (LTRA). *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1769-71.
11. Хили П.М., Джекобсон Э.Дж. Дифференциальный диагноз внутренних болезней: алгоритмический подход. Пер. с англ. М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 2002. — 280 с.

3v

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

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



Додає
цінність діагнозу



ЕКСПЕРТ У ЛАБОРАТОРНІЙ
ДІАГНОСТИЦІ

В.С. Копча, д. мед. н., професор, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; **О.Я. Кадубець**, Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги

Сучасна лабораторна діагностика вірусних гепатитів

Як відомо, основою лабораторної діагностики вірусних гепатитів є знання про їх збудників і реплікацію, інформація про появу і зникнення маркерів інфікування, а також сучасні імунохімічні та молекулярно-біологічні методи детекції антигенів, антитіл і нуклеїнових кислот.

Лабораторна діагностика гепатиту А

Вірус гепатиту А (HAV) — це РНК-вірус, класифікований як пікорнавірус. В усіх ізолятах, зібраних у різних частинах світу, спостерігається лише один серотип HAV. Він не має зовнішньої оболонки, складається із зовнішньої білкової капсули (капсиду), що містить усередині один ланцюжок РНК, який є матрицею для синтезу вірусних білків усередині клітини-хазяїна.

Лабораторна діагностика гепатиту А (ГА) заснована на виявленні маркерів HAV: антигену HAV, антитіл (анти-HAV класів IgM та IgG), а також РНК HAV. Остаточними доказами на користь актуальної або нещодавно перенесеної інфекції є наявність у сироватці крові (навіть в одній пробі) антитіл до HAV класу IgM (анти-HAV IgM) і наявність HAV у фекаліях. На перенесений ГА, після якого формується тривалий (найчастіше довічний) імунітет, вказує наявність антитіл до HAV класу IgG (анти-HAV IgG).

Діагноз гострого ГА підтверджується в гострій фазі процесу або ранній стадії одужання за наявності анти-HAV класу IgM, що з'являються в останні 5-10 днів інкубаційного періоду і продовжують виявлятися впродовж 6-7 міс від початку захворювання, а в 4% пацієнтів можуть персистувати до 1 року. Крім того, ці антитіла можуть спостерігатися в перші місяці в 20-30% осіб, вакцинованих інактивованою вакциною проти ГА. Утворення анти-HAV класу IgM пов'язане з первинною імунною відповіддю на потрапляння антигену, а не з інфекцією, зумовленою вакциною.

За типового перебігу ГА РНК HAV може визначатися за декілька днів до підвищення активності аланінамінотрансферази і протягом 5-59 днів захворювання, у затяжних випадках — до 95 днів.

Антиген вірусу ГА (HAV-Ag) виявляється у фекаліях хворих за 7-10 днів до появи клінічних симптомів і в перші дні захворювання, що використовується для ранньої діагностики і виявлення джерел збудника. Концентрація HAV у фекаліях є найвищою упродовж 2 тиж перед появою жовтяниці. У дорослих виділення вірусу з фекаліями зазвичай триває менше тижня після появи жовтяниці, у дітей цей період більш тривалий — кілька тижнів після клінічної маніфестації недуги. ГА не призводить до формування хронічного гепатиту та вірусоносійства. Визначення антигену HAV також знайшло застосування в санітарній вірусології при дослідженні води на наявність вірусу.

Анти-HAV класу IgG також з'являються вже на початку захворювання (з 3-4-го тижня) і зберігаються упродовж усього життя. Визначення у крові людини анти-HAV IgG (за відсутності анти-HAV IgM) свідчить про наявність імунітету до вірусу гепатиту А в результаті перенесеної в минулому інфекції або вакцинації проти цього вірусу. Анти-HAV IgG передаються від матері до плоду трансплацентарно і можуть виявлятися навіть у дітей віком понад 1 рік.

Визначення анти-HAV класу IgG використовується для вивчення імуноструктури населення, динаміки специфічного гуморального імунітету. Оцінка анти-HAV класу IgG важлива також для перед- і поствакцинального скринінгу (мінімальна протекторна концентрація анти-HAV відповідає 20 МО/л). Для визначення цього показника випускаються комерційні діагностичні препарати на основі імуноферментного аналізу (ІФА). Лабораторна діагностика заснована на виявленні маркерів HAV за допомогою специфічних імунодіагностичних методів (ІФА, радіоімунний аналіз — РІА). Зарубіжними промисловими біотехнологічними підприємствами

випускаються діагностичні набори, що включають усі необхідні компоненти й реактиви для проведення тесту.

Крім твердофазних ІФА та РІА, з успіхом використовуються метод імуноелектронної мікроскопії, а також полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). Усі вищезгадані стратегії імунодіагностики з рівною імовірністю виявляють інпапаратні, безсимптомні або клінічно маніфестні форми ГА. Особливе місце в лабораторній діагностиці ГА займають молекулярно-генетичні методи тестування РНК HAV.

Лабораторна діагностика гепатиту В

Збудник гепатиту В (ГВ) — HBV — належить до ДНК-вірусів, характеризується високою генетичною мінливістю, що зумовлює складність його імунного контролю. Сьогодні виділяють 9 підтипів вірусу, гетерогенних за поверхневим антигеном (HBsAg).

Лабораторна діагностика ГВ заснована на виявленні специфічних для нього антигенів і відповідних антитіл у крові, а також вірусних нуклеїнових кислот, основними з яких є:

- HBsAg — анти-HBs;
- анти-HBc класів IgM та IgG;
- HBeAg — анти-HBe;
- ДНК HBV.

Найчастіше в діагностиці ГВ використовується визначення HBsAg. Цей антиген виявляється як при гострій, так і при хронічній формі захворювання (проте гостра інфекція зазвичай підтверджується наявністю високих титрів анти-HBc IgM). У разі гострого ГВ поверхневий антиген вірусу виявляється вже через 3-5 тиж від моменту інфікування, тобто задовго до появи клінічних ознак хвороби, і в цих випадках є єдиним серологічним маркером. HBsAg постійно виявляється в переджовтяничному і жовтяничному періодах захворювання. Персистування HBsAg протягом ≥ 6 міс вказує на затяжний або хронічний перебіг патології та дозволяє припустити хронічне носійство вірусу.

Елімінація HBsAg і поява антитіл до нього є неодмінними умовами одужання. Необхідно враховувати, що захисні антитіла до HBsAg з'являються через 1-4 міс після зникнення HBsAg у крові і свідчать про сприятливий перебіг ГВ, припинення реплікації вірусу і фазу реконвалесценції. Цей період отримав назву «серологічне вікно», коли виявляються тільки сумарні антитіла до ядерного антигену (анти-HBc), що є єдиним серологічним маркером HBV-інфекції на даному етапі процесу.

Серологічними маркерами реплікації HBV є анти-HBc класу IgM, HBeAg, ДНК і ДНК-полімераза, які визначаються при гострому ГВ з перших днів появи клінічних ознак і можуть бути присутніми при загостренні хронічного ГВ. Серологічні маркери реплікації HBV використовують як із метою діагностики, так і для оцінки ефективності терапії. HBsAg присутній у тканині печінки, але не в сироватці крові. Опосередковано на його наявність в організмі вказують циркулюючі антитіла — анти-HBc класів IgM та IgG. У гострий період ГВ наявність анти-HBc класу IgM є додатковим маркером захворювання. Проте необхідно враховувати, що близько 50% пацієнтів із хронічним ГВ також можуть мати ці антитіла в період загострення, щоправда зазвичай у низьких концентраціях.

Наявність у сироватці крові тільки анти-HBc класу IgG можлива в період між зникненням HBsAg й утворенням анти-HBs. Поеднане виявлення анти-HBc класу IgG в низькому титрі з анти-HBs вказує на перенесений гострий ГВ і наявність імунітету. Тестування HBeAg проводять у сироватках крові тільки з наявністю

HBsAg. Позитивний результат цього маркера свідчить про активний процес, тобто підтверджує діагноз гострого ГВ, або свідчить про загострення хронічного ГВ. Тривалість циркуляції HBeAg має важливе прогностичне значення: виявлення HBeAg через ≥ 2 міс від початку захворювання вказує на можливий розвиток хронічного гепатиту. Ізольована присутність HBeAg без HBsAg у сироватці крові в більшості випадків свідчить про помилковий результат аналізу. Проте хворі, інфіковані мутантним вірусом, можуть залишатися серонегативними за HBeAg, незважаючи на наявність анти-HBe та інфекційність, що зберігається.

Наявність ДНК HBV (найбільш чутливий маркер реплікації HBV) у сироватці крові вказує на високу інфекційність цього зразка й активне розмноження вірусу в організмі. Позитивний результат вдається зареєструвати практично в усіх хворих на гострий ГВ у період розпаду недуги. Зниження концентрації ДНК HBV в процесі лікування хворих на хронічний гепатит є хорошою прогностичною ознакою, що демонструє ефективність терапії. Висока активність амінотрансфераз сироватки відображає запальне ушкодження тканини печінки, зумовлене передусім реакцією імунної системи макроорганізму у відповідь на інфікування вірусом, а не прямою цитопатичною дією гепатоцитів вірусу. Високий рівень ДНК HBV у поєднанні з низькою активністю амінотрансфераз свідчить про недостатню імунну відповідь організму. Виявлення анти-HBe за відсутності HBeAg і ДНК HBV вказує на припинення активної реплікації вірусу.

Сероконверсія HBsAg в анти-HBs, що відбувається у 90-95% хворих на гострий ГВ у стадії завершення інфекційного процесу, є показником імунітету до HBV, тобто наявності анти-HBs свідчить про перенесену інфекцію і виникнення специфічного імунітету. Особи, які мають ці антитіла в захисній концентрації (≥ 10 МО), не хворіють на ГВ і не потребують вакцинації.

Усі використовувані методи дослідження для визначення специфічних маркерів ГВ можна розділити на 2 групи — імунохімічні та молекулярно-біологічні. Серед імунохімічних методів основне місце належить ІФА з його високою чутливістю та специфічністю, простою проведення і стабільністю реактивів. Молекулярно-біологічні методи (точкова і рідинна гібридизація, а також ПЛР) дозволяють виявляти ДНК HBV безпосередньо або за допомогою визначення ДНК-полімерази — ферменту, специфічного для вірусу.

HBsAg/анти-HBs. Для виявлення основного маркера HBV розроблені різноманітні методи, що дозволяють визначити антиген у концентрації до 0,05 нг/мл та умовно поділяються на декілька поколінь (табл. 1).

Нині основним методом виявлення HBsAg є ІФА. Сучасні діагностичні препарати мають високу специфічність, але можливі й псевдопозитивні результати. Для розмежування псевдопозитивних та істинно позитивних результатів застосовується тест нейтралізації HBsAg з використанням специфічної сироватки.

Принципово новою для системи виявлення HBsAg стала вимога до виробників діагностичних препаратів про обов'язкове включення в тест-систему слабкопозитивного контрольного зразка, що містить HBsAg у концентрації 1 нг/мл. Для визначення анти-HBsAg був випробуваний увесь спектр імунохімічних методів, основним з яких є ІФА (для якісного і кількісного аналізу) (табл. 2).

Анти-HBc класів IgM та IgG, HBeAg — анти-HBe. Для тестування цих маркерів можуть бути використані різні варіанти твердофазного імуноаналізу: імуноферментний, радіоімунний, хемілюмінесцентний та ін.

ДНК HBV. Цей показник визначають за допомогою ПЛР. Наразі ампліфікаційні методи детекції ДНК HBV (якісна та кількісна діагностика) набули найбільшого розповсюдження.

Продовження в наступному номері.



Таблиця 1. Методи виявлення основного маркера ГВ

Покоління	Метод	Відносна чутливість методу	Кількість частинок HBsAg в 1 мл сироватки крові	Чутливість (нг/мл)
I	Реакція преципітації в гелі	1	1,0×10 ¹¹	2000
II	Зустрічний імуноелектрофорез	5	2,0×10 ¹⁰	400
	Реакція зв'язування комплексу	10	1,0×10 ¹⁰	200
	Реакція зворотної пасивної гемаглютинації	100	1,0×10 ⁹	20
	Латекс-аглютинація	100	1,0×10 ⁸	20
III	РІА	4000	0,5×10 ⁶	0,05
	ІФА	4000	0,5×10 ⁶	0,05

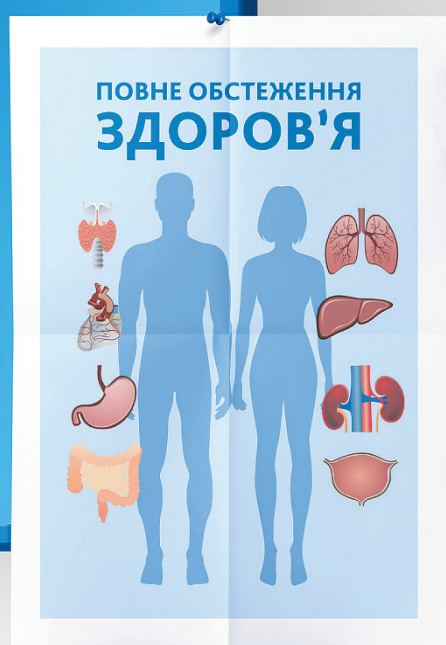
Таблиця 2. Інтерпретація результатів серологічних досліджень при ГВ

Інтерпретація результатів	HBsAg	Анти-HBs	Анти-HBc класу IgM	Анти-HBc класу IgG	HBeAg	Анти-HBe	ДНК HBV
Активна реплікація HBV (дикий штам)	+	-	+	+	+	-	+
Активна реплікація HBV (мутантний штам)	+	-	+	+	-	+/-	+
Щойно перенесений гострий гепатит	+	-	+	+	-	+/-	-
Носій HBsAg	+	-	-	+	-	+/-	-
Т. зв. фаза вікна гострого ГВ	-	-	+	+	-	-	-
Імунітет після перенесеного ГВ	-	+	-	+	-	+/-	-
Поствакцинальний імунітет	-	+	-	-	-	-	-

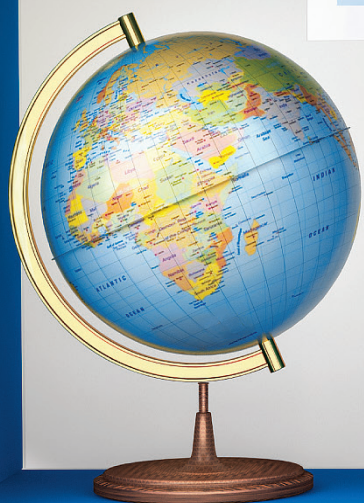


СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

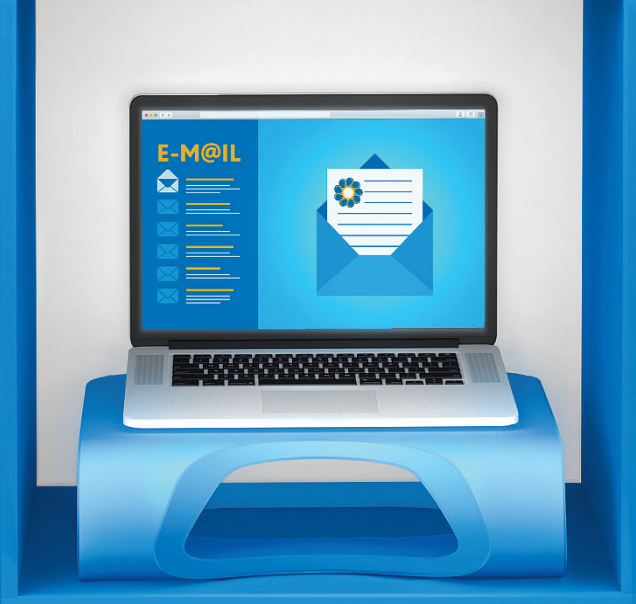
Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 20 тисяч
лікарів в Україні



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно зі стаціонарних телефонів по території України

044 20 500 20

www.synevo.ua

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

Схвалено
FDA

ДЕКСІЛАНТ

декслансопразол

єдиний ІПП
із ДВОФАЗНИМ
ВИВІЛЬНЕННЯМ^{1, 2}

24 години



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

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕКСІЛАНТ (DEXILANT®)

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

Показання. Лікування всіх стадій ерозивного езофагіту. Підтримуюче лікування ерозивного езофагіту та полегшення печії. Лікування печії, асоційованої з симптоматичною неерозивною гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини та будь-якого компонента препарату. **Фармакологічні властивості.** Декслансопразол належить до групи інгібіторів протонної помпи. Дексілант пригнічує секрецію кислоти шлункового соку за рахунок специфічного пригнічення активності (H⁺, K⁺)-АТФ-ази парієтальних клітин слизової оболонки шлунка. За рахунок специфічного впливу на протонну помпу декслансопразол блокує заключний етап утворення кислоти. **Побічні реакції.** Частота >2%: діарея, біль у животі, нудота, інфекції верхніх дихальних шляхів, блювання, метеоризм. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Такеда Фармасьютикал Компані Лімітед, Осака Планта, Японія. **Р. п. МОЗ України:** №UA/13660/01/01, №UA/13660/01/02. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях, для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

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

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

